

**Allogreffe de moelle HLA haplo-identique après un
conditionnement d'intensité réduite et avec une prévention de la
GvHD basée sur l'administration post-greffe de cyclophosphamide
chez des patients atteints de drépanocytose sévère**

(Etude DREP-HAPLO)

Version v4-0 du 16/05/2018

N° ID-RCB : 2016-A00300-51

<p align="center">Promoteur</p> 	<p>Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil 40 avenue de Verdun, 94010 Créteil Tel : 01 45 17 50 00 Contact : Mme Vanessa Esteves Tel : 01 57 02 20 30 E-mail : vanessa.esteves@chicreteil.fr</p>
<p align="center">Investigateur coordinateur</p>	<p>Dr Nathalie Dhédin Unité hématologie adolescents jeunes adultes Hôpital Saint Louis 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris Tel : 01 42 38 51 27 Fax : 01 42 38 51 28 E-mail : nathalie.dhedin@sls.aphp.fr</p>
<p align="center">Investigateur coordinateur associé</p>	<p>Dr Pondarré Corinne Service de pédiatrie CHI Créteil 40 Avenue de Verdun, 94010 Créteil, France Tel : 01 45 17 53 92 E-mail : Corinne.pondarre@chicreteil.fr</p>
<p align="center">Coordonnateur de l'étude</p> 	<p>Dr Camille Jung, CRC CHI Créteil 40 Avenue de Verdun 94010 Créteil, France Tel : 01 57 02 22 68 E-mail : camille.jung@chicreteil.fr</p>
<p align="center">Méthodologie et analyse statistique</p>	<p>Dr Camille Jung, MD PhD / M Stéphane Béchet CRC CHI Créteil 40 Avenue de Verdun 94010 Créteil Tel : 01 57 02 22 68 E-mail : camille.jung@gmail.fr</p>
<p>Vigilance (par délégation du promoteur) : Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD)</p> 	<p>Dr Valérie ACAR, responsable du secteur Vigilance du DRCD (AP-HP) Dossier suivi par : Katya TOUAT (évaluateur en vigilance) Carré historique de l'hôpital Saint-Louis, porte 23 1 avenue Claude Vellefaux 75475 Paris Cedex 10 Tél : 01 40 27 55 56 Fax : 01 44 84 17 99 Courriel : vigilance.drc@aphp.fr</p>

Liste des centres participants et nom des investigateurs

N°	Nom	Type de centre	Nom du centre	Coordonnées
1	Dr Nathalie Dhédin Pr Gérard Socie	Centre de greffe Adolescents, jeunes adultes	Saint Louis Paris Hématologie adolescents jeunes	Tel : 01 42 38 51 27 nathalie.dhedin@sls.aphp.fr gerard.socie@aphp.fr
2	Dr Corinne Pondarre Dr Françoise Bernaudin	Centre de recrutement pédiatrique	CHIC, Pédiatrie, Centre de Référence Drépanocytose	Tel : 01 45 17 53 91 Corinne.pondarre@chicreteil.fr Francoise.bernaudin@chicreteil.fr
3	Pr Catherine Paillard	Centre de greffe Pédiatrique	Service d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique CHU Hautepierre Strasbourg	Tel 03 88 12 80 91 catherine.paillard@chru-strasbourg.fr
4	Dr Claire Galambrun	Service de pédiatrie et centre de greffe pédiatrique	Service de Pédiatrie. Hôpital de la Timone. 264 Rue Saint- Pierre. 13385. Marseille Cedex 5	Tel : 04 91 38 67 78 claire.galambrun@ap-hm.fr
5	Pr Sébastien Maury	Centre de greffe adultes	Service d'hématologie et de thérapie cellulaire. CHU Henri Mondor 94000 Créteil	Tel : 01 49 81 20 57 sebastien.maury@aphp.fr
6	Pr Felipe Suarez	Centre de greffe adultes	Service Hématologie adultes Hôpital Necker 149 rue de Sèvres 75015	Tel : 01 44 49 54 16 felipe.suarez@aphp.fr
7	Pr Jean-Hugue Dalle	Service de pédiatrie et centre de greffe pédiatrique	Service d'hématologie pédiatrique Hôpital Robert Debré, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris	Tel : 01 40 03 53 88 Jean-hugues.dalle@aphp.fr
8	Dr Bénédicte Bruno	Hématologie Pédiatrique - Unité de greffe	CHRU Lille - Hôpital Jeanne de Flandre Av Eugène Avinée 59037 Lille Cedex	Tel : 03 20 44 46 62 benedicte.bruno@chru-lille.fr

Page de SIGNATURE DU PROTOCOLE

Titre : Allogreffe de moelle HLA haplo-identique après un conditionnement d'intensité réduite et avec une prévention de la GvHD basée sur l'administration post-greffe de cyclophosphamide chez des patients atteints de drépanocytose sévère (Etude DREP-HAPLO)

Version N° 4-0 du : 16/05/2018

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

Promoteur

Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
(CHIC)
40, avenue de Verdun
94010 Créteil cedex

Le Directeur Général du CHI de Créteil

M. Stéphane Pardoux

A Créteil, le

Signature :

Investigateur coordonnateur

Hôpital Saint Louis
Unité hématologie adolescents jeunes adultes
1 avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

Dr Nathalie Dhédin

Tel : 01 42 38 51 27

Fax : 01 42 38 51 28

E-mail : nathalie.dhedin@aphp.fr

Dr Nathalie Dhédin

A Créteil, le

Signature :

1	RESUME DE L'ETUDE	7
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE.....	10
2.1	CONTEXTE	10
2.2	GREFFES CHEZ L'ADULTE A PARTIR D'UN DONNEUR FAMILIAL HLA-IDENTIQUE DANS LA DREPANOCYTOSE 10	
2.3	ALLOGREFFES A PARTIR DE DONNEURS ALTERNATIFS DANS LA DREPANOCYTOSE.....	11
2.4	JUSTIFICATION DU CHOIX DE LA SOURCE DE CSH : DONNEES CONCERNANT LES GREFFES DE MOELLE STIMULEE PAR G-CSF EN COMPARAISON DE GREFFE DE MOELLE.....	13
2.4.1	<i>Impact du G-CSF sur les cellules de l'immunité :</i>	13
2.4.2	<i>Comparaison du contenu cellulaire de moelle osseuse stimulée ou non par G-CSF.</i>	14
2.4.3	<i>Résultats de greffes des greffes HLA-identiques réalisées à partir de moelle prélevée sous G-CSF dans les hémopathies malignes</i>	15
2.4.4	<i>Résultats des greffes HLA haplo-identiques réalisées à partir de moelle prélevée sous G- CSF dans les hémopathies malignes</i>	16
2.4.5	<i>Résultats des greffes haplo-identiques réalisées à partir de moelle prélevée sous G-CSF dans la drépanocytose utilisant de l'endoxan une prévention de la GVHD</i>	17
2.4.6	<i>Justification de l'utilisation d'un greffon médullaire plutôt qu'un greffon de moelle prélevée sous G-CSF.</i>	18
3	OBJECTIFS	19
3.1	OBJECTIF PRINCIPAL	19
3.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	19
4	CRITERES DE JUGEMENT	19
4.1	CRITERE PRINCIPAL	19
4.2	CRITERES SECONDAIRES	19
4.3	PLAN EXPERIMENTAL	20
5	DEROULEMENT DE LA RECHERCHE.....	20
5.1	CALENDRIER DES VISITES.....	20
5.2	VISITE DE PRE-INCLUSION	21
5.3	RECUEIL DU CONSENTEMENT	21
5.4	BILAN PRE-GREFFE DU PATIENT	21
5.5	BILAN DU DONNEUR	22
5.6	CONTRE-INDICATION AU DON DE MOELLE DU DONNEUR (PROCEDURE JACIE).....	23
5.7	VISITE DE CONFIRMATION DE L'INCLUSION	24
5.8	SUIVI POST-GREFFE.....	24
5.9	DUREE PREVUE DE PARTICIPATION DES PERSONNES, DESCRIPTION DE LA DUREE DE LA RECHERCHE ...	25
5.10	REGLES D'ARRET.....	26
5.10.1	<i>Critères et modalités d'arrêt prématuré de la recherche</i>	26
5.10.2	<i>Critères et modalités d'arrêt prématuré de la recherche pour un patient</i>	26
6	CRITERES D'ELIGIBILITE.....	27
6.1	RECRUTEMENT ET INCLUSION DES PATIENTS.....	27
6.2	CRITERES D'INCLUSION DU RECEVEUR.....	27
6.3	CRITERES DE NON INCLUSION DU RECEVEUR.....	27
6.4	CRITERES D'INCLUSION DU DONNEUR	28
7	TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE.....	28

7.1	SCHEMA GENERAL DU PROTOCOLE	28
7.2	PRISE EN CHARGE PRE-GREFFE DU RECEVEUR ET CRITERES DE MISE EN ŒUVRE DE LA GREFFE:.....	29
7.3	PRISE EN CHARGE DU DONNEUR:.....	30
7.4	CONDITIONNEMENT DE GREFFE :	30
7.5	PROPHYLAXIE DE LA GVHD.....	30
7.6	TRAITEMENTS POST-GREFFE.....	31
7.6.1	<i>Prophylaxie anti-infectieuse</i>	31
7.6.2	<i>Support transfusionnel</i>	31
7.6.3	<i>Prévention antiépileptique</i>	31
8	EVALUATION DE L'EFFICACITE	31
8.1	DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	31
8.2	METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES DE L'EFFICACITE	32
9	COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE.....	32
9.1	COMITE SCIENTIFIQUE	32
10	EVALUATION DE LA SECURITE – RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE	33
10.1	PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	33
10.1.1	<i>Définitions</i>	33
10.1.2	<i>Rôles de l'investigateur</i>	34
10.1.3	<i>Spécificités du protocole</i>	34
10.1.4	<i>Modalités de signalement de biovigilance au promoteur</i>	38
10.1.5	<i>Rôle du promoteur</i>	39
10.1.6	<i>Comité de Surveillance Indépendant</i>	41
11	GESTION DES DONNEES.....	42
11.1	MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES	42
11.2	IDENTIFICATION DES DONNEES RECUEILLIES DIRECTEMENT DANS LES CRF QUI SERONT CONSIDEREES COMME DES DONNEES SOURCE	43
11.3	ACCES AUX DONNEES	43
11.3.1	<i>Documents source</i>	43
11.3.2	<i>Confidentialité des données</i>	43
11.4	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES	44
11.4.1	<i>Traitements des données (CNIL) en France</i>	44
11.4.2	<i>Archivage</i>	44
11.4.3	<i>Propriété des données</i>	44
12	ASPECTS STATISTIQUES	44
12.1	DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES Y COMPRIS DU CALENDRIER DES ANALYSES INTERMEDIAIRES PREVUES	44
12.2	HYPOTHESES DE CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS ET RESULTATS	45
12.3	GESTION DES MODIFICATIONS APORTEES AU PLAN D'ANALYSE DE LA STRATEGIE INITIALE.	45
13	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.....	45
13.1	SUIVI DE LA RECHERCHE	45

13.2	CONTROLE QUALITE.....	45
13.3	CAHIER D'OBSERVATION (CRF).....	46
13.4	GESTION DES NON CONFORMITES.....	46
13.5	ARRET PREMATURE ET DEFINITIF DE LA PROCEDURE DE L'ETUDE.....	46
13.6	PATIENT PERDU DE VUE	46
13.6.1	<i>Autres déviations</i>	46
13.6.2	<i>Retrait de consentement</i>	47
13.6.3	<i>Abandon sans retrait de consentement</i>	47
13.7	AUDIT / INSPECTIONS	47
13.8	ENGAGEMENT DE RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL.....	47
14	CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....	47
14.1	COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	48
14.2	MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES.....	48
14.3	DECLARATION AUX AUTORITES COMPETENTES	48
14.4	DONNEES INFORMATISEES - CNIL	48
14.5	PRISE EN CHARGE RELATIVE A LA RECHERCHE	48
14.6	INDEMNISATION DES SUJETS.....	48
14.7	ASSURANCE	48
14.8	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	49
15	REFERENCES.....	50
16	ANNEXES.....	55
16.1	ANNEXE 1 : ECHELLE DE COTATION DE LA GvHD	55
16.2	ANNEXE 2 : DEFINITION ET ETUDE DU CHIMERISME	57
16.3	ANNEXE 3: SCORE GREFIG: SCORE DE SEVERITE DES INFECTIONS.....	58
16.4	ANNEXE 4: PERFORMANCE STATUS: ECOG.....	59
16.5	ANNEXE 5: EVALUATION DES COMORBIDITES AVANT ALLOGREFFE PAR LE SCORE DE SORROR.....	60
16.6	ANNEXE 6 : TABLEAU DE SUIVI.....	61
16.7	ANNEXE 7 : CLASSIFICATION FONCTIONNELLE DE L'HTAP SELON LA NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA) MODIFIEE PAR L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE D'APRES S. RICH.....	62
16.8	ANNEXE 8 : CLASSIFICATION FONCTIONNELLE NYHA POUR INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE : ..	63
16.9	ANNEXE 9 : COTATION DE LA TOXICITE (OMS).....	64
16.10	ANNEXE 10 : FORMULAIRE DE NOTIFICATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EIG) SURVENANT AU COURS D'UNE RECHERCHE IMPLIQUANT UNE PERSONNE HUMAINE	78
16.11	ANNEXE 11 : FICHE DE BIOVIGILANCE	82
16.12	ANNEXE 12 : PRISE EN CHARGE DES DONNEURS DE MOELLE.....	84
16.13	ANNEXE 13 : MODALITÉS DE REMBOURSEMENT DES FRAIS ENGAGÉS.....	85

1 Résumé de l'étude

Titre	Allogreffe de moelle HLA haplo-identique après un conditionnement d'intensité réduite et avec une prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (Graft versus Host Disease : GvHD) basée sur l'administration post-greffe de cyclophosphamide chez des patients atteints de drépanocytose sévère (Etude DREP-HAPLO)
Investigateur principal	Dr Nathalie Dhedin Service d'Hématologie Unité Adolescents et Jeunes Adultes. Hôpital Saint Louis. 1 Avenue Claude Vellefaux. 75010 Paris e-mail : nathalie.dhedin@sls.aphp.fr Tel : 01 42 38 51 27
Type d'étude	Recherche biomédicale interventionnelle de phase II portant sur une préparation de thérapie cellulaire, multicentrique, prospective, non randomisée évaluant une greffe de moelle haplo-identique après un conditionnement d'intensité réduite et une prévention de la GvHD basée sur l'administration de cyclophosphamide post-greffe chez des patients présentant une drépanocytose sévère.
Justification / contexte	La drépanocytose, reste une maladie sévère, avec la survenue de fréquentes crises douloureuses, et évolutive avec l'installation progressive d'atteintes pluriviscérales, et ce malgré les progrès dans sa prise en charge, notamment depuis l'introduction de l'hydroxycarbamide. Dans une étude américaine récente, l'âge médian de décès des patients drépanocytaires est d'environ 40 ans. Les formes sévères résistantes à de l'hydroxycarbamide ou la vasculopathie cérébrale nécessitent des programmes transfusionnels au long cours qui exposent aux risques de surcharge en fer et d'allo-immunisation. L'allogreffe de moelle est à ce jour le seul traitement curateur, permettant de guérir près de 95% des enfants et adolescents greffés à partir d'une fratrie HLA-identique. Chez les patients sans donneur HLA-identique, des résultats intéressants ont été rapportés dans des greffes haplo-identiques de moelle non T déplétées <i>ex vivo</i> réalisées après un conditionnement non myéloabattif et une prévention de la GvHD basée sur l'injection post-greffe de cyclophosphamide à haute dose : cette approche réalisée chez 14 patients a permis guérison de la moitié d'entre eux sans décès liés à la procédure et sans GvHD sévère, les autres patients ayant rejeté la greffe. Le présent protocole propose d'évaluer cette même approche dans une population de patients drépanocytaires présentant des complications sévères de la maladie, en apportant aux patients un bénéfice direct avec une guérison de la maladie chez au moins la moitié d'entre eux.
Schéma thérapeutique de traitement	<p>Conditionnement</p> <ul style="list-style-type: none"> - THYMOGLOBULINE : 0.5mg/kg à J-9 et 2 mg/kg à J-8 et J-7 - THIOTEPA: 10mg/kg/j à J-7 - CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®):14.5mg/kg/j à J 6 et J 5 - FLUDARABINE (Fludara®): 30mg/m2/j de J 6 à J-2 - TBI : 2GY : J 1 <p>Greffon : Injection à J0 d'un greffon de moelle.</p> <p>Prophylaxie de la GvHD</p> <ul style="list-style-type: none"> - CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®): 50mg/Kg/j à J+3 et J+4 - Sirolimus et MycophénolateMofétil (MMP) à partir de J+5. En l'absence de GvHD aiguë (aGvHD), arrêt du MMP à J35 et poursuite du sirolimus 1 an après la greffe.
Objectif Principal	Evaluation du taux de survie sans drépanocytose post-greffe (électrophorèse de l'hémoglobine similaire à celle du donneur d'une manière stable) et sans maladie du greffon contre l'hôte chronique (cGvHD) autre que légère.
Objectifs Secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation de l'incidence de prise de greffe et de rejets • Evaluation du chimérisme dans le sang total et sur la fraction CD3+ (lymphocytaire T) à 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9,12 mois post-greffe puis une fois par an • Evaluation de la toxicité liée à la greffe (incidence des décès toxiques,

	<p>de GVHD aigue et chronique, des complications infectieuses, des affections malignes secondaires)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation biologique de la reconstitution immunitaire post-greffe (lymphocytaire T, B, NK) • Evaluation des manifestations en rapport avec la drépanocytose : <ul style="list-style-type: none"> ○ Rénales : microalbuminurie/créatinurie. Clairance de la créatinine, ○ Oculaires : fond d'œil, ○ Osseuses : radio hanche +IRM bassin. ○ Vasculaires cérébrales : IRM+ ARM cérébrale et cervicale si atteinte vasculaire cérébrale pré-greffe. ○ Cardiaques et pulmonaires : échographie cardiaque avec recherche d'HTAP, EFR. • Evaluation de la surcharge en fer par dosage de la ferritine, IRM hépatique et cardiaque en cas de surcharge en fer pré-greffe • Evaluation de la qualité de vie
Critère de Jugement Principal	<p>Pourcentage de survie sans drépanocytose post-greffe (électrophorèse de l'hémoglobine similaire à celle du donneur d'une manière stable) et sans cGVHD autre que légère à 1 an post-greffe (Grade cGVHD : annexe 1).</p>
Critères de Jugement Secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Numération formule sanguine (NFS) • Chimérisme évalué à M1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 mois, puis à 24 mois post greffe, dans le sang périphérique sur la population totale et sur la population CD3+ • Nombre de patients présentant une GvHD aiguë et chronique, et grades (définie en Annexe 1), de décès toxiques et de complications infectieuses, des affections malignes secondaires • Immunophénotypage lymphocytaire, T, B, NK, électrophorèse des protéines • Bilan des complications éventuelles de la drépanocytose : microalbuminurie, créatinurie. Clairance de la créatinine, fond d'œil, radio hanche et IRM bassin. IRM et ARM cérébrale et cervicale si atteinte vasculaire cérébrale pré-greffe. Echographie cardiaque avec recherche d'HTAP, EFR. • Evaluation de la surcharge en fer par dosage de la ferritine, IRM hépatique et cardiaque en cas de surcharge en fer pré-greffe • Echelle qualité de vie
Critères d'Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Age : 13 ans-40 ans • Drépanocytose sévère ayant au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Vasculopathiesténosante avec ARM anormale malgré un programme transfusionnel prolongé - HTAP confirmée par cathérisme droit avec PAPm>25mmHg - Fraction d'éjection systolique <55% et vitesse de régurgitation tricuspidienneg2.5m/s en dehors d'un épisode aigu - Situation d'impasse ou grande difficulté transfusionnelle - Rapport albuminurie / Créatinurie> 30 mg/mmol, confirmé à 3 reprises, à distance de tout épisode aigu et persistant malgré hydroxyuréeou IEC - DFG < 80ml/mn /1.73m² (CKD-Epi sans critère ethnique) - Antécédent de séquestration hépatique aiguë avec défaillance hépatique - Syndrome thoracique aigu ou CVO sous hydroxyurée - Complications de la drépanocytose imposant un programme d'échange transfusionnel sans sevrage possible au delà d'une durée d'un an • Ayant un donneur majeur haplo-identique (parent, frère ou sœur, enfant, cousin, cousine, oncle ou tante HbAA,AS ou AThal) et n'ayant pas de donneur géno-identique • Ayant lu et compris la lettre d'information et signé le consentement éclairé • Patients et donneurs affiliés à un régime de sécurité sociale (Sécurité Sociale ou Couverture Médicale Universelle).

Critères de Non-Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patient ayant un donneur géno-identique • Performans status : ECOG>1 • Atteinte pulmonaire : FEV1 et CVF < 50% de la théorique, • HTAP modérée à sévère avec score NYHA≥2 • Atteinte hépatique avec bilirubine conjuguée >50 µmole/L • Clairance de la créatinine <30ml/mn • Insuffisance cardiaque définie par score NYHA≥3 ou fraction d'éjection ≤ 45% ou fraction de raccourcissement < 24% • Allo immunisation contre les Ag anti HLA du donneur • Sérologie VIH positive • Patients qui, pour des raisons familiales, sociales ou géographiques, ne souhaitent pas être suivis régulièrement en consultation • Infection sévère non contrôlée au moment de l'inclusion et de la greffe • Femme enceinte (bêta HCG positives) ou en cours d'allaitement • Patient incapable majeur, sous tutelle, curatelle, ou sauvegarde de justice • Participation à un autre essai clinique
Nombre de Patients	Il est estimé que 15 patients seront nécessaires pour valider l'intérêt d'un conditionnement réduit dans les greffes haplo-identiques pour drépanocytose sévère
Durée de la Recherche	Période d'inclusion : 2 ans Durée dans l'étude pour un patient : 2 ans Durée totale de l'étude : 4 ans

2 Justification scientifique de la recherche

2.1 Contexte

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquemment dépistée à la naissance en France. Malgré les progrès importants dans sa prise en charge, notamment depuis l'introduction de l'hydroxycarbamide, elle reste une maladie sévère, avec la survenue de fréquentes crises douloureuses, et évolutive avec installation progressive d'atteintes pluri-organes. La vasculopathie cérébrale est une complication sévère, nécessitant le recours à des programmes transfusionnels au long cours. Les atteintes d'organe, sont le plus fréquemment observées à l'âge adulte : hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pouvant conduire à une insuffisance cardiaque droite, atteinte rénale, hépatique, rétinienne, ostéonécrose (1,2). Les programmes transfusionnels, indiqués chez les patients présentant une vasculopathie cérébrale et dans certaines formes sévères résistantes à de l'hydroxycarbamide qui exposent aux risques de surcharge en fer et d'allo-immunisation. Par ailleurs le maintien d'un programme d'érythrophérèse optimal au long cours n'est pas toujours possible en raison de problèmes de voie d'abord, de difficultés logistiques, de problèmes de disponibilité de sang compatible, ou en raison de problèmes de compliance des patients surtout à l'adolescence. Dans une étude américaine publiée récemment, et incluant 16654 patients décédés de drépanocytose entre 1979 to 2005, le taux de décès diminuait avec le temps chez les patients de moins de 19 ans, mais augmentait chez les adultes. L'âge médian de décès était de 38 ans chez les hommes et 42 ans chez les femmes. La surmortalité observée à l'âge adulte était expliquée d'une part, par les progrès dans la prise en charge pédiatrique responsable d'une baisse de la mortalité pendant l'enfance mais d'un plus grand nombre de patients adultes présentant des formes sévères de la maladie, d'autre part par une plus grande difficulté d'accès aux soins chez les patients adultes (3).

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à ce jour, le seul traitement curateur. L'expérience française a montré que la greffe génoidentique réalisée après un conditionnement myéloablatif permettait de guérir près de 95% des enfants et adolescents (4) ainsi que les adultes jeunes bien que le nombre de patients greffés à l'âge adulte reste peu important (5).

Les excellents résultats de l'allogreffe rapportés chez l'enfant et l'adolescent (6,7), incitent à étendre les indications de greffe aux patients adultes présentant des formes sévères de la maladie et à considérer la possibilité de greffes alternatives chez les 70% des patients n'ayant pas de donneur génoidentique.

2.2 Greffes chez l'adulte à partir d'un donneur familial HLA-identique dans la drépanocytose

Les patients adultes drépanocytaires présentent fréquemment des atteintes d'organes (rein, poumon, foie, cœur, etc.) faisant craindre une plus grande morbidité et mortalité liée à la greffe que chez les enfants; il existe actuellement peu de données concernant les greffes réalisées chez des adultes drépanocytaires; deux équipes (NIH et Baltimore) ont développé des greffes à conditionnement réduits pour réduire la morbidité et la mortalité de la greffe chez ces patients.

L'approche de l'équipe du NIH associe un conditionnement d'intensité réduite (irradiation corporelle totale (ICT) à 3Gy et alemtuzumab (1mg/kg)), suivie de l'injection d'un greffon de cellules souches périphériques provenant d'un donneur familial HLA identiques et d'un traitement immunosuppresseur post-greffe prolongé par rapamycine afin d'induire une tolérance (8). Trente patients adultes (16-65ans) ont été greffés selon ces modalités (9). Vingt-six des trente patients ont présenté une prise de greffe. Aucun patient n'est décédé de la procédure, mais 1 patient en rechute de la drépanocytose est décédé d'une hémorragie intra

cérébrale. Aucun patient n'a présenté de GvHD aigue ou chronique. L'étude du chimérisme montrait un pourcentage médian de 86% (95% CI, 70% -100%) de cellules du donneur dans le compartiment myéloïde et de 48% (95% CI, 34% -62%) dans la fraction lymphocytaire T. Aucun des patients ne présentait un chimérisme entièrement donneur dans les populations myéloïdes et lymphoïdes T, mais ce chimérisme s'accompagnait d'une survie sans maladie (avec un taux HS comparable à celui du donneur) et sans GvHD de 87% (suivi médian de 3.4 ans). Au dernier suivi 15 des 30 patients n'avaient plus de traitement immunosuppresseur, sans modification du chimérisme à l'arrêt de la rapamycine.

L'équipe de Johns Hopkins à Baltimore a greffé 3 patients (31, 33 et 46 ans) en situation HLA-identique avec le même protocole que celui développé dans les greffes haplo-identiques: conditionnement non myéloablatif, prévention de la GvHD basée sur l'administration post-greffe de cyclophosphamide à haute dose et traitement immunosuppresseur pendant au moins 12 mois post-greffe (le protocole est détaillé dans le chapitre suivant). Au dernier suivi, ces patients présentaient un chimérisme mixte stable, majoritairement donneur dans le sang total, pas de signe de GvHD et à 6 mois post-greffe un taux d'hémoglobine S comparable à celui du donneur, sans besoin transfusionnel (10).

2.3 Allogreffes à partir de donneurs alternatifs dans la drépanocytose

Dans la population des patients atteints de drépanocytose, la probabilité de trouver un donneur non apparenté HLA compatible (sur les loci HLA A, B, C DR B1 et DQ) est très faible (évaluée à 1% dans une étude pilote St-Louis non publiée). De plus les résultats des greffes de sangs placentaires non apparentées sont décevants en raison de l'incidence élevée de non prise : dans l'étude pédiatrique multicentrique de phase II (SCURT) où les greffes étaient réalisées après un conditionnement d'intensité réduite (campath, fludarabine et melphalan), 5 des 8 patients inclus ont présenté un échec de prise greffe avec une reconstitution hématopoïétique autologue, 2 patients ont présenté une aGvHD de grade II avec une évolution vers une cGvHD et le décès dans un cas. En raison de l'incidence élevée de non prise l'étude a été arrêtée (11).

En revanche, des résultats intéressants ont été récemment rapportés dans des greffes haplo-identiques de moelle non T déplétées *ex vivo* réalisées après un conditionnement non myéloablatif et une prévention de la GVHD basée sur l'injection post-greffe de cyclophosphamide à haute dose (10). L'utilisation de cyclophosphamide à haute dose en post-greffe comme prévention de la GvHD dans les greffes haplo-identiques est une approche développée depuis plus d'une dizaine d'années dans le traitement des hémopathies malignes par l'équipe de Baltimore (12,13) puis par d'autres équipes (14-18). Elle repose sur les données suivantes: le cyclophosphamide administré aux 3^{ème} et 4^{ème} jours après la greffe permet une destruction préférentielle des lymphocytes alloréactifs, sans toxicité limitante sur les cellules souches, en préservant les lymphocytes T régulateurs (19,20). Différents types de conditionnements ont été utilisés: myéloablatifs ou d'intensité réduite. Ces travaux ont confirmé l'efficacité d'une prévention de la GvHD basée sur l'administration post-greffe de cyclophosphamide à haute dose dans des greffes haplo-identiques non déplétées en lymphocytes T. Plusieurs centaines de patients atteints d'hémopathies malignes ont été greffés en situation haplo-identiques avec une telle approche. Dans la plupart des séries, l'incidence de non prise est de moins de 5%, celle de aGvHD de grade II-IV inférieure à 30% et celle de cGvHD inférieure à 15%. Ces résultats sont tout à fait comparables à ce qui est rapporté en situation HLA compatible (13-15).

L'équipe de Baltimore a rapporté une série de 14 patients drépanocytaires, en majorité adultes (de 15 à 42 ans), greffés avec un greffon médullaire HLA-haploidentique après un conditionnement non myéloablatif proche de celui utilisé par cette équipe dans les hémopathies malignes (fludarabine + l'endoxan à faible dose + ICT à 2 Gy) auquel a été rajouté du sérum anti-lymphocytaire pour diminuer l'incidence de rejet et de GvHD. Par analogie au protocole développé utilisé dans les hémopathies malignes, la prévention de la GvHD était basée sur l'injection post-greffe de cyclophosphamide à haute dose associée à du mycophénolate et du tacrolimus. Le tacrolimus a rapidement été remplacé par de la rapamycine en raison

de la survenue de PRESS syndrome. Les résultats sont intéressants, dans la mesure où aucun n'a présenté de GvHD, de complication infectieuse sévère ou de décès lié à la greffe. Sept des 14 patients étaient guéris au dernier suivi, plus de 90% des cellules du donneur dans le sang total et dans la fraction CD3+, une électrophorèse de l'hémoglobine similaire à celle du donneur. Cinq d'entre eux n'avaient plus de traitement immunosuppresseur au dernier suivi. Six des 14 patients ont rejeté la moelle du donneur : ces patients sont en vie en reconstitution autologue, dans une situation clinique similaire à celle pré-greffe et le 14^{ième} patient avait un chimérisme majoritairement receveur (95%) (10). Des modifications du protocole ont été secondairement apportées, dans le but de diminuer le risque de rejet avec en particulier l'utilisation d'un greffon médullaire recueilli sous G-CSF. Chez 8 patients supplémentaires greffés avec de la moelle « primée », une seule non prise a été observée, mais un patient a présenté une GvHD sévère et est décédé. Aucune complication en rapport avec la drépanocytose (syndrome thoracique aigu, vasculopathie cérébrale, priapisme, etc.) n'a été rapportée après la greffe chez les patients n'ayant pas rejeté, en dehors de la persistance des douleurs pendant les premiers mois post-greffe.

Suite à la publication de l'équipe de Baltimore, un groupe de travail constitué de plusieurs d'équipes s'intéressant aux greffes haplo-identiques dans la drépanocytose a été constitué. Il réunit les équipes suivantes : Baltimore (R Brodsky), Londres (J de la Fuente,), Vanderbilt (M DeBaun, K Adetola), Paris (F Bernaudin, N Dhedin). J de la Fuente a présenté une série de 11 patients allogreffés selon le schéma de Baltimore auquel a été rajouté du Thiotépa afin de diminuer le risque de rejet. Chez 6 patients ayant un suivi d'au moins 4 mois post-greffe, 5 patients ont un chimérisme totalement donneur dans la population myéloïde et la fraction CD3+, alors que le dernier présente un chimérisme mixte majoritairement donneur dans la population myéloïde mais < 10% dans la fraction CD3+ (données personnelles non publiées)

Dans l'unité d'hématologie Adolescents Jeunes Adultes de l'hôpital Saint Louis, nous avons à ce jour greffés cinq jeunes adultes présentant une drépanocytose SS sévère à partir de la moelle recueillie sous G-CSF (les 3 derniers avec du thiotépa dans le conditionnement). Quatre ont présenté une prise de greffe (chimérisme 100% donneur). Un de ces patients est décédé de la procédure : il s'agissait d'un jeune homme de 19 ans, présentant des comorbidités majeures pré-greffe (cholangite sclérosante et de rectocolite ulcéro-hémorragique : RCUH). Au total, dans notre expérience multicentrique du consortium Londres, Paris, Nashville concernant une série de 34 patients drépanocytaires greffés en situation haplo-identique selon l'approche du J Hopkins, 30 patients ont reçu une chimiothérapie supplémentaire par thiotépa dans le conditionnement pour diminuer le risque de rejet. Tous les donneurs de moelle ont reçu du G-CSF. Dans cette population, il a été rapporté : 5 aGVHD II-IV dont 3 aGVHD III-IV ayant contribué au décès d'un patient. Les autres patients ayant présenté une aGVHD n'ont pas évolué vers une cGVHD. Aucune cGVHD sévère n'a été observée. Deux des 30 patients ayant reçu un conditionnement par thiotépa ont présenté un rejet et 3 patients sont décédés de complications liées à la greffe. Il s'agissait de patients présentant de sévères complications pré-greffe (rectocolite ulcéro hémorragique, cholangite sclérosante, atteinte pulmonaire en lien avec la drépanocytose). Les autres patients étaient vivants sans maladie et sans immunosuppresseurs pour ceux qui avaient un suivi post-greffe de plus de 12 mois (abstract ci-joint. Dhedin ASH 2016)

Ces données montrent la faisabilité des greffes haplo-identiques réalisées chez des patients adultes atteints de drépanocytose sévère avec en particulier une incidence faible de GvHD et de décès liés à la greffe (5% sur l'ensemble des cas rapportés) et nous paraissent suffisamment prometteur pour être évalués dans le cadre d'un protocole de recherche.

2.4 Justification du choix de la source de CSH : Données concernant les greffes de moelle stimulée par G-CSF en comparaison de greffe de moelle

La plus ancienne source de cellules utilisée pour la greffe de CSH est la moelle osseuse. Secondairement, ce sont développées les allogreffes à partir de cellules souches périphériques (CSP) stimulées par G-CSF. Ce type de source cellulaire est actuellement majoritairement utilisé *en allogreffe*. Les greffons de CSP sont plus riches en CSH que les greffons médullaires ; ils permettent ainsi une plus rapide reconstitution hématopoïétique et une diminution du risque de non prise de greffe dans les situations à risque : allogreffe à conditionnement d'intensité réduite, greffe en situation partiellement HLA incompatibles, greffes T déplétées ex vivo. En revanche, bien qu'ils contiennent environ 10 fois plus de lymphocytes T qu'un greffon médullaire, les greffes de CSP ne s'accompagnent pas d'augmentation de l'incidence de GVHD aigue, mais d'une augmentation de l'incidence de GVHD chronique (21). Cela est expliqué par l'effet du G-CSF sur les cellules de l'immunité.

2.4.1 Impact du G-CSF sur les cellules de l'immunité :

Le G-CSF est un élément clé de la régulation de la production des neutrophiles. Il permet la mobilisation des cellules CD34+ de la moelle vers le sang périphérique. Enfin il agit à de nombreux niveaux de la réaction immune innée et adaptative induisant des phénomènes de tolérance immune (Yang Molecular immunology 2016, ref 22).

- Il polarise les lymphocytes T d'un profil Th 1 à un profil Th 2, conduisant à une augmentation de sécrétion d'interleukine-4 et d'interleukine-10 et une diminution d'interleukine-2 et d'interféron gamma (MacDonald, J Immunol 2014).
- Il agit également sur les lymphocytes T régulateurs (T reg), en réduisant l'expression dans la moelle de CXCL12/SDF1, ligand de CXCR4, favorisant ainsi la mobilisation des T reg de la moelle vers le sang. Par ailleurs il a été montré que les lymphocytes CD4 exposés au G-CSF acquièrent des propriétés de lymphocytes T reg et une faible capacité de prolifération (Zou, Cancer Research 2004).
- Le G-CSF induit également la mobilisation des cellules dendritiques (DC) de type 2, et une production d'IL-4 et IL-10 par les cellules T naïves (Arpinati, Blood 2000).
- Il augmente l'expression de CCR7 à la surface des DC périphériques modulant leur capacité de migration Vuckovic, blood 2003).
- Le G-CSF induit l'expansion des précurseurs granuleux-monocytes (GM), cellules présentatrices d'antigène qui expriment fortement les molécules du CMH de classe I de classe II et les molécules de costimulation CD80 et CD86 produisant des taux élevés d'IL10 (MacDonald, J Immunol 2014).
- Les cellules suppressives dérivées des cellules myéloïdes (MDSC) sont capables d'inhiber les réponses immunes innées et adaptatives. Le G-CSF induit leur augmentation dans un greffon de CSP ou de moelle de donneur sain (Vendramin BBMT 2014).
- Le G-CSF induit une baisse du seuil de stimulation nécessaire à la sécrétion d'IL-10 par les monocytes du sang périphérique. Le G-CSF administré à des sujets sains augmentent les monocytes dans leur moelle.
- Le G-CSF augmente la production de l'IL-10 et du TGF- β par les lymphocytes B régulateurs qui ont un effet supprimeur sur les lymphocytes CD4+CD25-. (Chang, Transplant Immunol 2009) (Figure 1 : Yang molecular immunology 2016)

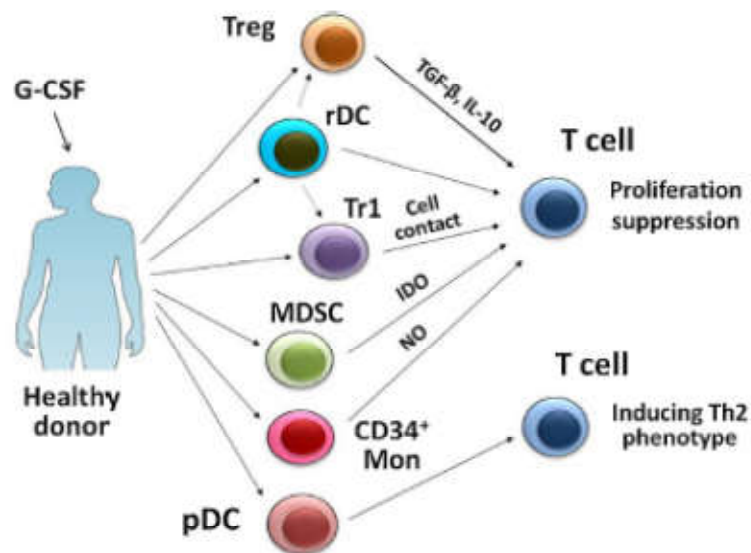


Fig. 2. Indirect mechanisms on T cell tolerance inducing by colony-stimulating factor (G-CSF). Treating healthy donors with G-CSF can expand CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells, Foxp3(-) type 1 regulatory (Tr1) cells, regulatory dendritic cells, myeloid-derived suppressor cells, and CD34⁺ monocytes, both of which can suppress the proliferation of T cells via different mechanisms. G-CSF may also selectively increase plasmacytoid DC subset that lead to polarization of T cell from from Th1 phenotype to Th2 phenotype. TGF-β, transform growth factor-β; IL-10, interleukin-10; IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase; NO, nitric oxide. Please see main text for further details.

2.4.2 Comparaison du contenu cellulaire de moelle osseuse stimulée ou non par G-CSF.

Jun et al ont comparé la composition cellulaire d'un échantillon de moelle de 15 sujets sains avant et après injection de G-CSF (Jun haematologica 2004). Comme indiqué dans le tableau ci-dessous, les taux de cellules nucléés totales et de monocytes sont plus élevés dans le groupe des moelles stimulées, alors qu'il n'existe pas de différence significative au niveau de la concentration en lymphocyte totaux, des en lymphocytes CD3, CD4, CD8, et en lymphocytes B.

	<i>Unstimulated BM</i>	<i>G-CSF-stimulated BM</i>
TNC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	1.47 \pm 0.42	2.74 \pm 0.64 ^a
Total lymphocytes	2961 \pm 1429	2520 \pm 747
CD3+ T cells	1805 \pm 992	1514 \pm 482
CD4+ cells	919 \pm 588	644 \pm 211
CD8+ cells	782 \pm 328	776 \pm 322
CD8+CD28- cells	205 \pm 102	239 \pm 142
CD3+CD4-CD8- cells	91 \pm 70	68 \pm 32
CD4+CD25- cells	85 \pm 76	108 \pm 34
Monocytes(CD14+)	433 \pm 244	649 \pm 299 ^a
B cells (CD19+)	581 \pm 264	532 \pm 240

Abbreviations: BM = bone marrow; TNC = total nucleated count. Adapted from Jun et al.³⁴ ^aSignificant values.

Couban et al ont rapporté une série de 29 patients greffés à partir d'un greffon de moelle stimulée par G-CSF : le contenu médian en cellules nucléées par kg de receveur était de 5.3×10^8 (3.1-11.1) plus élevé que ce qui est habituellement rapporté avec les greffons médullaires et le contenu en CD34+ était de 2.5×10^6 /kg (25).

Dans l'étude rapportée par Ji, 32 allogreffes réalisées à partir de moelle primée ont été comparées à un groupe contrôle de greffe de moelle. Les greffons de moelle primées sont significativement plus riches en CNT, CD34+, CFU-GM, mais sans différence significative au niveau du contenu en lymphocytes T (27) (Tableau ci-dessous)

Table 2. Graft Characteristics*

	Study Group	Control Group	P
TNC, $\times 10^8$ /kg	7.2 (3.5-11.5)	2.9 (1.9-4.6)	.001
CD34+, $\times 10^6$ /kg	6.1 (3.5-11.2)	2.7 (1.4-4.2)	.001
CFU-GM, $\times 10^4$ /kg	68 (32-96)	16 (8-27)	.001
CD3+, $\times 10^6$ /kg	35.7 (27-43.0)	34.5 (28-42.2)	.9
CD4+, $\times 10^6$ /kg	16.0 (10.2-24.4)	20.2 (15.8-29.3)	.02
CD8+, $\times 10^6$ /kg	16.2 (9.5-25)	12.9 (8.8-20.9)	.02

*Values are median (range).

2.4.3 Résultats de greffes des greffes HLA-identiques réalisées à partir de moelle prélevée sous G-CSF dans les hémopathies malignes

Plusieurs équipes ont évalué les greffes à partir d'un greffon médullaire stimulé par G-CSF ; l'objectif de l'utilisation de cette source de cellules souches est de favoriser la prise de greffe, en augmentant le nombre de cellules souches injectées mais sans augmenter l'incidence de GVHD contrairement à ce qui est rapporté avec les greffes de cellules souches périphériques (CSP) (*Stem cell trialists collaborative group. JCO 2005*)

Le tableau ci-dessous rapporte les résultats des principales études d'allogreffe HLA-identiques de moelle prélevée après administration de G-CSF. Dans ces études, les modalités d'administration du G-CSF sont variables : de 3 à $10 \mu\text{g/kg/j}$ pour une durée de 2 à 7 jours. Les conditionnements sont presque toujours des conditionnements myéloablatifs. Dans ce contexte, (greffe HLA-identique et conditionnement myéloablatif) le taux de rejet est très faible.

Dans certains papiers, les résultats des greffes réalisées à partir de moelle stimulée par G-CSF ont été comparés à ceux des greffes réalisées à partir de moelle non stimulée ou à partir de CSP. Il n'existe pas d'étude ayant randomisé, les greffes de moelle recueillies sous G-CSF versus les greffes dans de moelle non stimulées, mais deux études ont randomisé les greffes de moelle recueillies sous G-CSF versus les greffes de CSP. Dans plusieurs comparaisons, il existe une reconstitution hématopoïétique plus rapide dans les greffes de moelle stimulée par G-CSF versus les greffes de moelle non stimulées, sans

augmentation du taux de GVHD. En revanche, plusieurs études rapportent, un taux de GVHD supérieur dans les greffes de CSP en comparaison de greffes de moelle stimulées par G-CSF.

Résultats des allogreffes HLA-identiques réalisées à partir de moelle recueillie sous G-CSF (avec ou sans comparaison avec moelle ou CSP)

Auteur, type d'étude	Greffon	N	PNN>500	PI >20 000	II-IVaGVHD	cGVHD	Survie, SSP
Isola, BBMT 2000	- G-moelle	17	17J*	21J	18%	ND	SSP: 58% à 3 ans
Comparaison rétrospective	- Moelle	112	24J*	25J	19%	ND	SSP: 48% à 3 ans
Couban, BBMT 2000	- G-moelle	29	18J*	22J*	41%	45%	Survie: 41% à 1 an
Comparaison rétrospective	- Moelle	20	22J*	27J*	ND	ND	ND
Ji, BBMT 2002	- G-moelle	32	16J*	18J*	6%*	24%	SSP: 78% à 3 ans
Comparaison rétrospective	- Moelle	18	22J*	23J*	28%*	33%	SSP: 67% à 3 ans
Chiang, Ped Transplant 2007	- G-moelle	10	15	21	33%	0%	Survie:50%
Comparaison rétrospective	- Moelle	12	16	25	42%	0%	Survie:58%
Frangoul, Blood 2007	- G-moelle	42	19	20	23%	13%	Survie: 81% à 2 ans
Kim, BMT 2009	- G-moelle	33	13J	18J	15%	50%	Survie: 68% à 10 ans
Ostronoff, BBMT 2006	- G-moelle	38	12J	21J	48% (Gr I-IV)	34%	Survie: 65.7%
Serody, BBMT 2000 Comparaison	- G-moelle	26	16	16	27%	37%*	OS: 54%
prospective non randomisée	- CSP	20	17	13	60%	68%*	OS:60%
Morton, blood 2001 Comparaison	- G-moelle	28	16	14	52%	47%*	OS:18m:64%
prospective randomisée	- CSP	29	14	12	54%	90%*	OS:18m:67%
Couban, BBMT 2016, Comparaison	- G-moelle	113	20	21	15%	68%*	OS:3-a:60%
prospective randomisée	- CSP	110	17	18	19%	80%*	OS:3-a:56%

* différence significative, G:G-CSF, CSP: cellules souches périphériques, ND: non donné, CDT: conditionnement, MAC: myeloablatif,

2.4.4 Résultats des greffes HLA haplo-identiques réalisées à partir de moelle prélevée sous G-CSF dans les hémopathies malignes

Les principales études sont résumées dans le tableau ci-dessous + Arcese, *BMT 2015*. Il s'agit de greffes non T déplétées *ex vivo* à conditionnement myéloablatif dans la quasi-totalité des cas, avec une prévention de la GVHD basée sur d'une association d'inhibiteur de la calcineurine, de méthotrexate, de mycophénolate mofétif associé à de l'ATG et/ou un antiCD25. Dans ce contexte, le taux de rejet est faible : inférieur à 5% et le taux de GVHD chronique varie entre 13% à 50%.

	Ji et al. (12)	Wang et al. (17)	Santarone et al. (27)	Wang et al. (24)
Number of patients	15	45	40	10
Age (yr)	15 (8-35)	12.6 (1.9-18)	32 (12-63)	14.5 (7-38)
Sex, male/female, No.	12/3	32/13	Not Av.	9/1
Cell dose median				
TNC ($\times 10^9$ /kg weight)	4.2 (4.7-13.3)	Not Av.	7 (1.01-28.7)	8.7 (4.7-13.5)
CD34 ⁺ cells ($\times 10^6$ /kg weight)	5.9 (3.1-8)	Not Av.	2.3 (1.17-6.0)	Not Av.
CD3 ⁺ cells ($\times 10^6$ /kg weight)	48 (37-71)	Not Av.	23.3 (9.7-66.6)	Not Av.
Hematopoietic reconstitution				
Time to ANC engraftment (d)	19 (13-22)	17 (12-23)	22 ^b	16.6 (11-20)
Time to PLT engraftment (d)	21 (16-32)	19 (12-27)	27 ^b	19.2 (12-28)
GVHD				
Acute GVHD II-IV (% Cum. Incid.)	33%	5/42	23%	2/10
Chronic GVHD (% Cum. Incid.)	40%	12/32	13%	4/8
Median follow-up (months)	22 (13-35)	36 (24-63)	8 (3-42)	60.71 (44-81)
Relapse (% Cum. Incid.)	1/15	11/45	20%	1/10
TRM (% Cum. Incid.)	5/15	10/45	Early stage 22% Advance stage 35%	2/10
LFS	60 ± 7%	24/45	45% at 1 yr	Not Av.
OS	Not Av.	24/45	Not Av.	7/10

A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature de données concernant les greffes haplo-identiques, dans les hémopathies malignes, utilisant en prévention de la GVHD de l'endoxan à haute dose en post-greffe, et un greffon de moelle recueillie après administration de G-CSF.

2.4.5 Résultats des greffes haplo-identiques réalisées à partir de moelle prélevée sous G-CSF dans la drépanocytose utilisant de l'endoxan une prévention de la GVHD

Dans la publication initiale de l'équipe de Baltimore, 3 patients ont reçu de la moelle stimulée par G-CSF. Un d'eux a réjeté et aucun n'a présenté de GVHD. (Bolanos, *Blood* 2012). Chez 8 patients supplémentaires greffés avec de la moelle « primée », une seule non prise a été observée, mais un patient a présenté une GvHD sévère et est décédé (Données actuellement non publiées).

Frangoul et al a récemment publié une série de 4 patients greffés avec le conditionnement du J Hopkins' auquel a été rajouté du Thiotépa à la dose de 10mg/kg. La source des CSH était de la moelle prélevée sous G-CSF chez 3 d'entre eux et des CSP chez le dernier. Aucun patient n'a réjeté, tous ont présenté une GVHD aigue de grade II, corticosensible sans GVHD chronique. Les 4 patients sont vivants au dernier suivi.

L'expérience la plus importante est celle d'un consortium auquel nous avons participé concernant les greffes haplo-identiques avec prévention de la GVHD basée sur l'EDX post-greffe dans la drépanocytose. Ce consortium réunissait 3 équipes : Nashville (USA), Londres (UK), Paris (Hôpital Saint Louis, France). Les premiers résultats ont été rapportés au congrès de l'American Society of Hematology 2016. Il s'agissait d'une cohorte de 36 patients : les 5 premiers étaient greffés selon les mêmes modalités que les derniers patients rapportés dans le papier de l'équipe du Johns Hopkins: a) utilisation d'un conditionnement réduit associant ATG de l'endoxan, de la fludarabine et une irradiation corporelle totale à la dose de 2GY, b) greffon de moelle recueillie après administration de G-CSF au donneur, c) prévention de la GVHD basée sur l'administration post-greffe de haute dose d'endoxan suivie de sirolimus et de mycophénolate. Parmi ces 5 patients, il n'y a pas eu de GVHD mais 3 ont présenté un rejet de greffe. Afin de diminuer l'incidence de rejet, du thiotépa (10mg/kg) a été rajouté au conditionnement. Trente et un patients ont été greffés avec ce conditionnement : le taux de rejet n'était plus que de 9,6%, le taux de GVHD aigue de grade \geq II de 16% mais sans GVHD chronique sévère (Dhedin, *Blood* 2016).

Une mise à jour plus récente, rapporte 38 patients allogreffés avec de la moelle prélevée sous G-CSF. Le taux de rejet est de 16% dans la population générale et 9% chez les patients ayant reçu du thiotépa. Le taux de GVHDa grade II-IV est de 15%, de grade III-IV 7,6% ; le taux de GVHDc modérée et sévère respectivement de 7,6% et 2.5%. Dans cette série, la taux de décès post-greffe est de 13% : dans 1 cas secondaire à la GVHD et dans 2 cas dans un contexte de rejet associé à un syndrome d'activation macrophagique.

Etude	Nb	Conditionnement	Rejet	GVHD II-IV	GVHDc sévère	Décès toxiques
Bolanos, <i>Blood</i> 2012	3	ATG+Flu+EDX+2GyTBI	33%	0%	0%	0%
Frangoul, <i>BMT</i> 2018	3	ATG+Flu+EDX+2GyTBI+TT	0%	100%	0%	0%
Consortium <i>ASH</i> 2016	38	ATG+Flu+EDX+2GyTBI+TT *	16%	15%	5%	13%

ATG: antithymoglobuline. Flu: Fludarabine, EDX: endoxan, TBI: irradiation corporelle totale, TT: thiotépa

* TT chez 31 patients.

2.4.6 Justification de l'utilisation d'un greffon médullaire plutôt qu'un greffon de moelle prélevée sous G-CSF.

- L'expérience du consortium portant sur environ 40 patients rapporte moins de rejet mais une toxicité liée à la greffe plus importante que dans le papier initial du J Hopkins utilisant majoritairement un greffon médullaire. A noter que cette toxicité liée à la greffe a surtout été observée chez les patients très co-morbides avant la greffe. Les deux modifications majeures par rapport au patients traités dans la série de Baltimore, sont l'ajout du thiotépa, et l'utilisation de moelle « primée ».
- L'utilisation de moelle primée avait pour objectif de diminuer le taux de rejet sans augmenter le risque de GVHD. Le taux de rejet est passé de près de 50% à 9% avec l'utilisation de thiotépa et de moelle primée. Bien que les données de la littérature, montre que la moelle primée permet l'obtention d'un greffon plus riche en cellules nucléées totales, parfois en cellules CD34+ avec une reconstitution hématologique plus rapide, il n'a pas été démontré, que dans les conditions d'utilisation du protocole (greffes haploidentiques à conditionnement réduit) elle permettait de diminuer le taux de rejet. Nous faisons l'hypothèse que le renforcement du conditionnement par l'utilisation de thiotépa est suffisant pour réduire significativement le taux de rejet.
- Bien que le taux de GVHD aigue et chronique reste relativement bas dans notre série, il est plus important que ce qui est rapporté dans l'expérience initiale de Baltimore. Dans une pathologie non maligne comme la drépanocytose, un des objectifs majeurs est de prévenir la GVHD. Il n'existe à ce jour pas de données dans la littérature, montrant, que dans les greffes haploidentiques de moelle prélevée sous G-CSF, avec un conditionnement réduit et une prévention de la GVHD basée sur l'endoxan post-greffe, les taux de GVHD aigue et chronique soient similaires à ceux observés après une greffe de moelle non stimulée. En revanche, il existe une littérature conséquente rapportant un taux faible de GVHD aigue et surtout chronique dans les greffes haploidentiques de moelle non stimulée, après un conditionnement réduit **du même type de celui utilisé par l'équipe de Baltimore**, et une prévention de la GVHD basée sur l'endoxan post-greffe, dans les hémopathies malignes (Robinson *Semin Haematol* 2016). Pour ces raisons, et conformément à l'option choisie au sein du consortium et du protocole américain « BMT CTN protocol 1507 », nous choisissons que la source de CSH utilisée sera de la moelle non mobilisée.
- Le retour à l'utilisation d'un greffon médullaire a été décidé au sein du consortium en raison de l'augmentation de la morbi- mortalité liée à greffe observée chez les patients recevant du thiotépa et un greffon de moelle stimulée par G-CSF. Parallèlement, dans le protocole américain prochainement ouvert « *BMT CTN Protocol 1507: Reduced Intensity Conditioning for Haploidentical Bone Marrow Transplantation in Patients with Symptomatic Sickle Cell Disease* », le conditionnement sera le même que celui de notre protocole (incluant le thiotépa), mais le greffon sera de la moelle non stimulée par G-CSF, en raison du rôle potentiel du G-CSF dans la GVHD chronique.

3 Objectifs

3.1 Objectif principal

Evaluation de l'incidence de survie sans drépanocytose post-greffe (électrophorèse de l'hémoglobine similaire à celle du donneur d'une manière stable) et sans GvHDc autre que légère.

3.2 Objectifs secondaires

- Evaluation de l'incidence de prise de greffe et de rejets
- Evaluation du chimérisme dans le sang total et sur la fraction CD3+ (lymphocytaire T) à 1, 2, 3, 4, 5,6, 9, 12 mois post-greffe puis une fois par an
- Evaluation de la toxicité liée à la greffe (incidence des décès toxiques, de GVHD aigue et chronique, des complications infectieuses),
- Evaluation biologique de la reconstitution immunitaire post-greffe (lymphocytaire T, B, NK)
- Evaluation des manifestations en rapport avec la drépanocytose :
 - Rénales : microalbuminurie/créatinurie. Clairance de la créatinine,
 - Oculaires : fond d'œil,
 - Osseuses : radio hanche +IRM bassin.
 - Vasculaires cérébrales : IRM+ ARM cérébrale et cervicale si atteinte vasculaire cérébrale pré-greffe.
 - Cardiaques et pulmonaires : échographie cardiaque avec recherche d'HTAP, EFR.
- Evaluation de la surcharge en fer par dosage de la ferritine, IRM hépatique et cardiaque en cas de surcharge en fer pré-greffe
- Evaluation de la qualité de vie

4 Critères de jugement

4.1 Critère principal

Pourcentage de survie sans drépanocytose définie par une électrophorèse de l'hémoglobine similaire à celle du donneur, c'est-à-dire pourcentage d' HbS ne dépassant pas de 10% celui du donneur à distance (3 mois) des transfusions et cela d'une manière stable et sans GvHDc autre que légère (**définie en Annexe 1**) à 1 an post-greffe

4.2 Critères secondaires

- NFS : La prise du greffon ou reconstitution hématologique est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles $> 500/\text{mm}^3$ et de plaquettes $> 20\,000/\text{mm}^3$ pendant 3 jours consécutifs.
- Chimérisme évalué à M1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 mois, puis 1 fois par an, dans le sang périphérique sur la population totale et sur la population CD3+ avec les techniques habituellement utilisées par les centres (**Annexe 2**)
- L'électrophorèse de l'hémoglobine sera réalisée à M1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 mois, puis 1 fois par an
- Incidence et grade de la GvHD (définie en Annexe 1), de décès toxiques et de complications infectieuses (**Annexe 3**) et de cancer secondaires
- Immunophénotypage lymphocytaire T, B et NK+ phénotype étendu incluant les marqueurs d'activation, l'évaluation des populations naïves et mémoires, les populations T reg etc) et électrophorèse des protides plasmatiques: 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois et 24 mois post-greffe.

- Bilan drépanocytose à 1 an post-greffe :
- Cotation de l'indice ECOG (annexe 2) examen physique complet avec détermination du poids;
- Bilan drépanocytose à 1 an post-greffe Microalbuminurie, créatinurie ; Echographie cardiaque pour mesure de la fraction d'éjection ventriculaire systolique (FEV), recherche HTAP et mesure de la Vmax IT ; Epreuves fonctionnelles respiratoires avec mesure de la DLCO ; IRM avec ARM cérébrale et cervicale si anomalies pré-greffe ; Radio du bassin de face
 - Evaluation de la surcharge en fer par dosage de la ferritine à M3, M6, et M12) et par l'IRM hépatique et cardiaque à M12
- 1 an post-greffe
- Evaluation de la qualité de vie Peds QL chez les patients de 13 à 18 ans puis EORTC QLQ C30-v 3.0 pour les patients de plus de 18 ans avant la greffe, puis à 3 mois, à 6 mois, à 1 an et 2 ans après la greffe,

4.3 Plan expérimental

Essai thérapeutique de phase II non contrôlé multicentrique

5 Déroulement de la recherche

5.1 Calendrier des visites

	Inclusion	J0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M9	M12	M24
Consentements	X										
ATCD médicaux	X										
Comorbidités selon Sorror	X										
Examen clinique + ECOG+	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Poids, (taille à inclusion)	X				X				X	X	X
Evaluation Morphologique *	X										
Evaluation pré-greffe biologique **	X										
Evaluation de la surcharge en Fe	X									X	X
Electrophorèse de l'hémoglobine	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan biologique, NFS et Dosage sanguin des Gammaglobuline	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan Hormonal gonadique	X										X
Greffe		X									
Antigénémie aspergillaires, PCR CMV, EBV, adénovirus, PCR toxo si patient séro+, BK virus dans le sang et urines, PCR HHV6 sang (au moins 1 fois par semaine jusqu'à J 100 et plus en fonction du contexte clinique		X	X	X	X						
Chimérisme sur population totale et CD3+ (tous les mois jusqu'à M12 puis à M24)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosage des sous populations lymphocytaires *** et électrophorèse des protides plasmatiques	X		X		X			X		X	X
Questionnaire QOL en pédiatrie pour les patients adolescents et leurs parents EBMT-EORTC (pour les patients adultes	X				X			X		X	X
EI, EIG, complication infectieuses	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Examen clinique : Taille (à l'inclusion), Poids, TA, Surface corporelle, saturation en air ambiant, examen neurologique

Bilan morphologique: Echographie cardiaque pour mesure de la fraction d'éjection systolique (FEV), recherche HTAP et mesure de la Vitesse de régurgitation tricuspéidienne, Epreuve fonctionnelle respiratoire avec mesure de la DLCO, VEMS IRM avec ARM cérébrale et cervicale, radio du bassin

* *Panoramique dentaire et RP+ échographie abdominale ou scanner TAP (à ne réaliser qu'au bilan d'inclusion).*

Evaluation pré-greffe biologique : NFS, réticulocytes, Electrophorèse de l'hémoglobine, ferritine, urée et créatininémie, microalbuminurie et créatinurie, Bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène), Groupe sanguin ABO et Rhésus avec phénotype érythrocytaire étendu, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), recherche d'hémolysines A et B (AHA, AHB), Ionogramme sanguin, uricémie, phosphorémie et magnésémie, Bilan hépatique complet (transaminases, phosphatases alcalines et gamma-GT) avec LDH et haptoglobine, Electrophorèse des protéines sériques et dosage des lymphocytes CD4, Test de grossesse (pour les femmes en âge de procréer), Vérification de la compatibilité HLA entre le receveur et le donneur, Recherche des anticorps anti-HLA par technique LUMINEX, Détermination des marqueurs de chimère en biologie moléculaire; Sérologies des hépatites B et C, EBV (IgG et M), CMV (IgG et M), HSV (IgG et M), HIV (2 tests Elisa), HTLV-1 et 2, Toxoplasmose (IgG et M), TPHA et VDRL, PCR CMV, EBV, HHV-6, Antigénémie aspergillus.

Evaluation de surcharge en fer : Chez les patients sous programme transfusionnel (≥ 6 ans)

Bilan biologique : Bilan hépatique complet avec LDH et haptoglobine, fonction rénale, NFS, ferritine, fer, magnésium, microalbuminurie / créatininurie, débit de filtration glomérulaire (formule CKD-EPI), coefficient de saturation

Bilan gonadique : Pour les femmes : FSH, LH, œstradiol, AMH – Pour les hommes : testostérone, spermogramme avant la mise sous Hydréa

Dosage sous-population lymphocytaire : Quantification des lymphocytes T (CD4+, CD8+), lymphocytes B et NK, un phénotype lymphocytaire étendu, incluant les marqueurs d'activation, l'évaluation des populations naïves et mémoires, les populations T reg

5.2 Visite de pré-inclusion

La visite de pré-inclusion est assurée par le médecin investigateur. Lors de cette visite entre (J-60 et J-30), l'investigateur vérifie les critères d'éligibilité et propose l'étude au patient.

Après information concernant l'étude, le médecin investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du patient au plus tard à J-15 de la greffe (J0).

5.3 Recueil du consentement

Le médecin investigateur informe le patient et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de l'étude. Il précise également les droits du patient dans le cadre d'une recherche biomédicale. La note d'information et le formulaire de consentement sont alors remis au patient. Le médecin investigateur est responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du patient. Ces dispositions sont prises en conformité avec les articles L 1122-1 et L1122-2 du Code de la Santé Publique. Si le patient donne son accord de participation, ce dernier et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement en 3 exemplaires. Les différents exemplaires de la note d'information et du formulaire de consentement sont alors répartis comme suit :

- Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis au patient,
- L'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur (même en cas de déménagement du patient pendant la durée de l'étude) dans un lieu sûr inaccessible à des tiers, pour une durée de 30 ans après la fin de l'étude,
- A la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de l'étude, un exemplaire de chaque formulaire de consentement est transmis au promoteur ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

5.4 Bilan pré-greffe du patient

Il s'agit d'un bilan habituellement effectué dans le cas d'une prise en charge de malades allogreffés et une évaluation des complications éventuelles de la drépanocytose et ses traitements (surcharge en fer).

a) Examen clinique

- Recueil des antécédents du patient
- Cotation de l'indice ECOG (**annexe 4**) et score de Sorrow (**annexe 5**)

- Examen physique complet avec détermination du poids, de la taille, du stade pubertaire.

b) Examens morphologiques :

- Echographie cardiaque pour mesure de la fraction d'éjection ventriculaire systolique (FEV), recherche HTAP et mesure de la Vmax IT
- Epreuves fonctionnelles respiratoires avec mesure de la DLCO, VEMS, CVF
- Panoramique dentaire
- Radiographie pulmonaire et échographie abdominale ou scanner thoraco abdomino pelvien
- IRM avec ARM cérébrale et cervicale
- Radio du bassin de face
- Recherche de surcharge en fer si patient sous programme transfusionnel : IRM hépatique, et IRM cardiaque

c) Bilan biologique

- Numération sanguine et plaquettaire avec formule et taux de réticulocytes
- Electrophorèse de l'hémoglobine genotypage alpha et bêta de la globine
- Bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène)
- Recueillir activité G6PD à distance des transfusions
- Groupe sanguin ABO et Rhésus avec phénotype érythrocytaire étendu, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), recherche d'hémolysines A et B (AHA, AHB)

- Ionogramme sanguin avec créatinine sérique, calcémie, glycémie, uricémie, phosphorémie et magnésémie, ferritine
- Bilan hépatique complet (transaminases, phosphatases alcalines et gamma-GT) avec LDH et haptoglobine, ferritinémie
- Fonction gonadique :
 - o Pour les femmes : FSH, LH, œstradiol, progestérone et AMH
 - o Pour les hommes : Testostérone, spermogramme avant la mise sous hydréa ou après l'arrêt de l'hydréa lorsque les patients sont sous programme d'échange dans les 3 mois précédents la greffe
- Microalbuminurie, créatininurie
- Test de grossesse (pour les femmes en âge de procréer)
- Typage HLA du receveur et du donneur
- Recherche des anticorps anti-HLA par technique LUMINEX
- Détermination des marqueurs de chimérisme en biologie moléculaire
- Sérologies des hépatites B et C, sérologie EBV (IgG et M), CMV (IgG et M), HSV (IgG et M), HIV (2 tests Elisa), HTLV-1 et 2, Toxoplasmose (IgG et M), TPHA et VDRL, VZV, HSV
-

5.5 Bilan du donneur

Le bilan du donneur est celui habituellement réalisé chez les donneurs allogéniques de cellules souches hématopoïétiques (CSH) auquel sera rajoutée une électrophorèse de l'hémoglobine. Il comporte :

- Interrogatoire : antécédents médicaux
- Vérification de l'absence de contre-indication à l'anesthésie générale
- Détermination du groupe sanguin phénotypé étendu et contrôle du typage HLA
- Numération formule sanguine
- Activité G6PD,

- Electrophorèse de l'hémoglobine. génotypage alpha et beta de la globine
- Electrophorèse des protéines chez les donneurs de plus de 50 ans
- Ferritine
- Fibrinogène, TP, TCA
- Transaminases, bilirubinémie, phosphatases alcalines
- Ionogramme, urée sanguine, créatinine sérique,
- Sérologie CMV, EBV, HTLV1-2, HIV par test combiné et charge virale, sérologie et charge virale HBV, sérologie et charge virale HCV, sérologie toxoplasmose, sérologie TPHA VDRL VZV, HSV
- Détermination des marqueurs de chimérisme en biologie moléculaire.
- Electrocardiogramme (ECG) et Radiographie thoracique
- Beta-HCG chez les femmes en âge de procréer

La prise en charge financière est logistique du donneur est détaillée dans l'**annexe 13**.

5.6 Contre-indication au don de moelle du donneur (procédure JACIE)

L'éligibilité d'un donneur de CSH est déterminée en plusieurs étapes: comité de greffe, consultations pré-greffe, bilan clinique et para clinique avis de l'anesthésiste.

En cas de contrindication relative au don, un autre donneur sera préféré. S'il n'existe pas d'autre donneur haplo-identique, un avis spécialisé sera demandé pour statuer sur une contrindication éventuelle au don.

<i>CONTRE INDICATIONS ABSOLUES AU DON</i>	<i>CONTRE INDICATIONS RELATIVES AU DON</i>
<p><i>Cardiaque et cardiovasculaire</i></p> <p>Toutes affections cardiaques sévères</p> <p>Coronaropathie</p> <p>ATCD thrombo-embolique</p> <p>HTA</p> <p>Traitement anti-coagulant</p> <p>Traitement anti-agrégant plaquettaire</p> <p>Terrain variqueux symptomatique</p>	<p><i>Cardiaque et cardiovasculaire</i></p> <p><i>HTA contrôlée par un traitement</i></p> <p>Cardiopathie congénitale opérée et guérie</p> <p>Varices opérées asymptomatique ou varices asymptomatique</p> <p>Maladie de Bouveret</p>
<p><i>Pulmonaire</i></p> <p>Toute pathologie respiratoire chronique</p> <p>Insuffisance respiratoire</p> <p>Manifestations allergiques générales (anaphylaxie, urticaire géant, œdème laryngé)</p> <p>Asthme modérée à sévère</p> <p>Rhinite allergique nécessitant un traitement en continu</p>	<p><i>Asthme léger</i></p> <p>Allergie cutanée ou œdème des muqueuses sans difficulté respiratoire</p>
<p><i>Pathologies lombaires</i></p> <p>Lumbago ou sciatique sévère ou à répétition</p> <p>Hernie discale</p> <p>ATCD de spondylolysthesis</p> <p>Scoliose opérée</p> <p>Impossibilité de se mettre en décubitus ventral</p>	<p><i>Pathologies lombaires</i></p> <p>ATCD de scoliose traitée non chirurgicalement et sans séquelle</p>

<p><i>Pathologie endocrinienne et métabolique</i></p> <p>Déficit héréditaire enzymatique Obésité, IMC > 30 DID DNID Dyslipidémie</p>	<p><i>Pathologie endocrinienne et métabolique</i></p> <p>DNID équilibré Dyslipidémie équilibrée par un traitement</p>
<p><i>Pathologie neurologique</i></p> <p>Toute affection chronique du SNC Affection neuro-musculaire Epilepsie traitée ATCD d'hyperthermie maligne</p>	
<p><i>Affection digestive</i></p> <p>Reflux gastro-oesophagien chronique traité Anneau gastrique</p>	<p><i>Affection digestive</i></p> <p>Le reflux ne contre indique pas le don de CSP</p>
<p><i>Pathologie immunologique, hématologique et carcinologique</i></p> <p>Toute hémopathie maligne ou cancer Pour le G CSF : maladie auto-immune</p>	<p><i>Pathologie carcinologique</i></p> <p>Carcinome cutané localisé et guéri Pic monoclonal sans hémopathie avérée Hypergammaglobulinémie polyclonale sans étiologie retrouvée Maladie auto-immune</p>
<p><i>Psychiatrique</i></p> <p>Maladie psychiatrique non équilibrée</p>	<p><i>Psychiatrique</i></p> <p>Maladie psychiatrique équilibrée</p>
<p><i>Infectieux</i></p> <p>HIV+ Jusqu'à guérison : syphilis, tuberculose, ou toute infection potentiellement transmissible par le sang ou la moelle</p>	<p><i>Infectieux</i></p> <p>Cicatrice sérologique d'hépatite B guérie ou de syphilis guérie</p>

5.7 Visite de confirmation de l'inclusion

L'investigateur s'assure que le patient ne présente aucune contre-indication à la mise en route du traitement depuis la visite de pré-inclusion.

La visite de confirmation comporte un examen clinique complet permettant essentiellement de s'assurer que le patient est en bon état général (ECOG < 2) et qu'il ne présente pas de contre-indication à l'inclusion. Un numéro d'inclusion unique et séquentiel par centre sera alors attribué au patient. Il permettra son identification anonyme dans le protocole.

Centre No. – Ordre d'inclusion dans le centre – premières initiales prénom et nom

5.8 Suivi post-greffe

Les patients sont surveillés quotidiennement afin de dépister d'éventuelles complications liées à la procédure thérapeutique ou la GVHD. Cette surveillance comprend notamment :

Une surveillance clinique, Surveillance de l'état clinique du patient et enregistrement de tous les évènements indésirables (EI) graves ou non susceptibles de se produire ainsi que l'ensemble des mesures

prises devant ces EI (nature des traitements mis en œuvre et toute autre mesure jugée nécessaire par l'investigateur en fonction de l'état du patient). Ces EI seront cotés selon les critères OMS (**annexe 6**)
Cotation de la GvHD aiguë selon les grades de l'IBMTR (**annexe 1**): cette cotation est réalisée toutes les semaines durant l'hospitalisation et jusqu'au J120

Une surveillance biologique habituelle en post-allogreffe, incluant les antigénémies aspergillaires, PCR CMV, EBV, adénovirus, toxoplasmose en fonction du risque d'infection, BK virus dans le sang et urines, HHV6 recommandé 1 fois par semaine

L'électrophorèse de l'HB ainsi que l'étude du chimérisme seront réalisés à M1, M2, M3, M4, M5, M6, M9, M12, M24.

L'étude de la reconstitution immunitaire comprendra : quantification des lymphocytes T (CD4+, CD8+), B et NK, un phénotype lymphocytaire étendu, incluant les marqueurs d'activation, l'évaluation des populations naïves et mémoires, les populations T reg, une électrophorèse des protéides plasmatiques à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois et 24 mois post-greffe.

Une surveillance de la fonction gonadique entre 12 et 24 mois :

- Pour les femmes : FSH, LH, progestérone, œstradiol et AMH
- Pour les hommes : Testostérone, spermogramme

Visites de suivi : Tous les patients inclus doivent être suivis, selon le calendrier défini, jusqu'à la fin de l'étude. Les patients sont suivis tous les jours depuis la date d'hospitalisation et le début du conditionnement jusqu'à la sortie d'hospitalisation. Les modalités de suivi et les examens effectués sont indiqués dans le tableau récapitulatif (**annexe 6**).

Les données de surveillance, définies comme critères d'évaluation selon les objectifs de l'étude seront recueillies dans le cahier d'observation de ce protocole.

Un suivi à long terme sera réalisé, dans le cadre de l'étude, conformément à la prise en charge habituelle des patients allogreffés, avec, après 2 ans post-greffe des consultations au moins bi-annuelles jusqu'à 5 ans post-greffe, puis une consultation annuelle. Ces consultations seront plus fréquentes si l'état du patient le nécessite. Les patients seront également vus une fois par an par un médecin drépanocytologue pour évaluation de la drépanocytose et le suivi de ces complications éventuelles. En cas de besoin une prise en charge par les médecins de la biologie de la reproduction sera proposée.

5.9 Durée prévue de participation des personnes, description de la durée de la recherche

Durée de la période d'inclusion	24 mois
Durée de participation des sujets, dont :	
Durée du traitement :	12 mois
Durée du suivi :	24 mois
Durée totale de la recherche :	48 mois

5.10 Règles d'arrêt

5.10.1 Critères et modalités d'arrêt prématuré de la recherche

Le promoteur ou l'Autorité Compétente (ANSM) peuvent interrompre prématurément de façon temporaire ou définitive toute ou une partie de la recherche, suite aux recommandations du Comité de Surveillance Indépendant dans les situations suivantes:

- en premier, en cas d'effets indésirables graves inattendus (SUSARS) nécessitant une réévaluation du rapport bénéfices/risques de la recherche.
- de même, des faits imprévus, de nouvelles informations relatives aux produits, au vu desquels les objectifs de la recherche ou du programme clinique ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur ou l'Autorité Compétente (ANSM) à interrompre prématurément la recherche.
- le promoteur se réserve le droit de suspendre définitivement les inclusions, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

Les critères d'évaluation d'arrêt de l'étude retenus au moment de l'analyse intermédiaire à 50% des inclusions sont les suivants :

- GVHDc sévère supérieur à 25% des patients inclus
- Taux de rejet supérieur à 50%
- Taux de décès supérieur à 25%

En cas d'arrêt prématuré de la recherche, la décision et la justification sont transmises par le promoteur dans un délai de 15 jours à l'Autorité Compétente (ANSM) et au CPP, accompagné des recommandations du Comité de Surveillance Indépendant (CSI).

5.10.2 Critères et modalités d'arrêt prématuré de la recherche pour un patient

Tout sujet peut arrêter sa participation à la recherche, à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison. L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à la recherche pour toute raison ayant un impact sur sa sécurité ou qui servirait au mieux les intérêts du sujet. En cas d'arrêt prématuré de la recherche d'un sujet, les données le concernant pourront être utilisées en l'absence d'opposition de celui-ci lors de la signature du consentement.

En cas de retrait de consentement, aucune donnée concernant le sujet ne pourra être utilisée sauf si le sujet indique par écrit qu'il ne s'oppose pas à leur utilisation. En pratique, le sujet est exclu de la recherche.

Le cahier d'observation doit lister les différentes raisons d'arrêt de participation à la recherche:

- Inefficacité
- Effet indésirable
- Autre problème médical
- Raison personnelle du sujet
- Retrait explicite de consentement

Suivi des sujets suite à un arrêt prématuré de traitement

L'arrêt de participation d'un sujet ne changera en rien sa prise en charge habituelle par rapport à sa maladie.

En cas d'évènements indésirables graves, ils devront être notifiés par l'investigateur au promoteur et faire l'objet d'un suivi pendant le mois (à définir par l'investigateur) suivant l'arrêt prématuré du traitement. Dans le cas d'un arrêt prématuré du traitement à la suite de la survenue d'un évènement indésirable grave, une

notification d'évènement indésirable grave sera transmise au promoteur. L'effet indésirable grave sera suivi jusqu'à sa résolution.

Le comité de surveillance indépendant pourra préciser et/ou valider les modalités du suivi.

6 CRITERES D'ELIGIBILITE

6.1 Recrutement et inclusion des patients

Les patients seront proposés aux centres d'allogreffe participant à l'étude selon les modalités habituelles de recrutement. Les patients seront recrutés dans les services de pédiatrie ou les services prenant en charge les patients drépanocytaires. Ils seront référés au centre de greffe pour l'organisation du bilan pré-greffe, la vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion. Les patients seront inclus par les investigateurs des centres de greffe qui signaleront l'inclusion au promoteur. Le médecin investigateur recevra une confirmation de l'inclusion par e-mail.

6.2 Critères d'inclusion du receveur

- Age : 13 ans-40 ans
- Drépanocytose sévère ayant au moins un des critères suivants :
 - Vasculopathie sténosante avec ARM anormale malgré un programme transfusionnel prolongé
 - HTAP confirmée par cathétérisme droit avec PAPm>25mmHg
 - Fraction d'éjection systolique <55% **et** vitesse de régurgitation tricuspидienne >2.5m/s en dehors d'un épisode aigu
 - Situation d'impasse ou grande difficulté transfusionnelle
 - Rapport albuminurie / Créatininurie > 30 mg/mmol, confirmée à 3 reprises, à distance de tout épisode aigu et persistant malgré hydroxyurée ou IEC
 - DFG < 80ml/mn /1.73m² (CKD-Epi sans critère ethnique)
 - Antécédent de séquestration hépatique aiguë avec défaillance hépatique
 - Syndrome thoracique aigu ou CVO sous hydroxyurée
 - Complications de la drépanocytose imposant un programme d'échange transfusionnel sans sevrage possible au delà d'une durée d'un an
- N'ayant pas de donneur géno-identique, mais un donneur majeur haplo-identique (parent, frère ou sœur, enfant, cousin, cousine, oncle ou tante HbAA ou AS)
- Ayant lu et compris la lettre d'information et signé le consentement éclairé
- Patients affiliés à un régime de sécurité sociale (Sécurité Sociale ou Couverture Médicale Universelle)

6.3 Critères de non inclusion du receveur

- a) Patient ayant un donneur géno-identique
- b) Performans status : ECOG>1
- c) Atteinte pulmonaire : FEV1 et CVF < 50% de la théorique,
- d) HTAP de score NYHA≥2 (Annexe 7)
- e) Atteinte hépatique avec bilirubine conjuguée >50 µmole/L
- f) Clairance de la créatinine <30ml/mn
- g) Insuffisance cardiaque définie par score NYHA≥3 (Annexe 9) fraction d'éjection < 45% ou fraction de raccourcissement < 24%

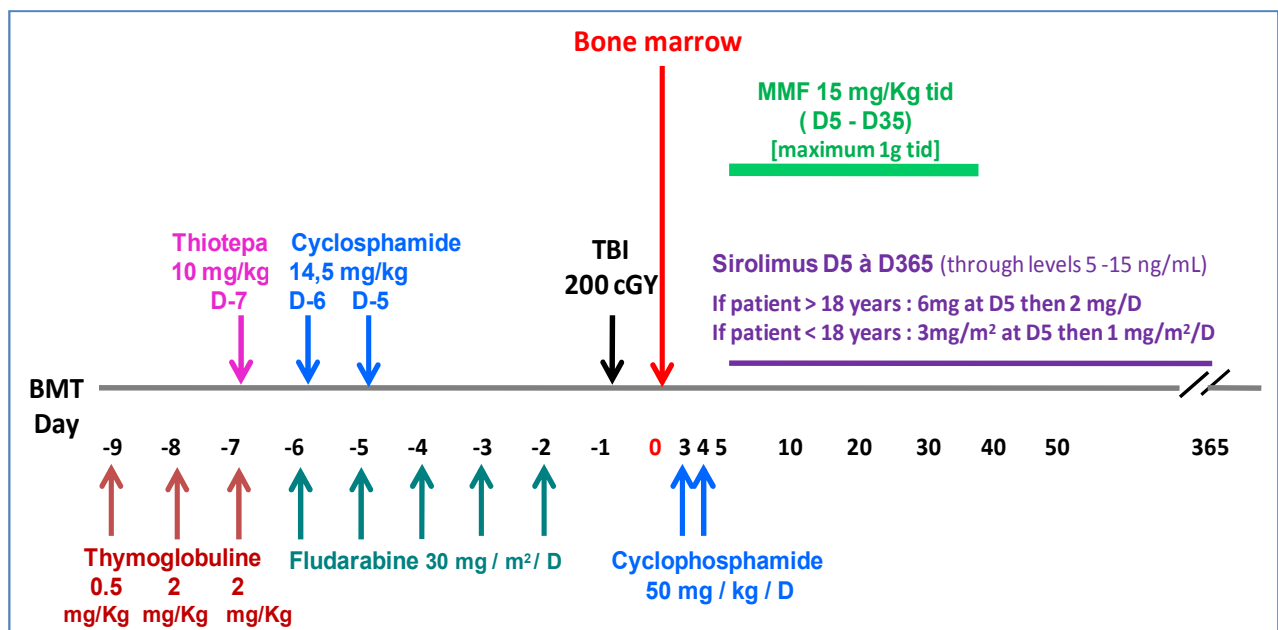
- h) Allo immunisation anti HLA contre le donneur
- i) Sérologie ou charge virale VIH positive-
- j) Patients qui, pour des raisons familiales, sociales ou géographiques, ne souhaitent pas être suivis régulièrement en consultation
- k) Infection sévère non contrôlée au moment de l'inclusion ou de la greffe
- l) Femme enceinte (bêta HCG positives) ou en cours d'allaitement
- m) Patient incapable majeur, sous tutelle, curatelle, ou sauvegarde de justice
- n) Participation à un autre essai clinique

6.4 Critères d'inclusion du donneur

- a) Age > à 18 ans et <60 ans
- b) Bilan sérologique viral autorisant la greffe
- c) Absence de contre-indication à une anesthésie générale
- d) Absence d'antigènes HLA reconnus par des anticorps du receveur
- e) Hémoglobine S \leq à 50%
- f) Quand plusieurs donneurs sont compatibles : choisir en fonction du groupe ABO du receveur : préférer ABO compatibilité, puis incompatibilité majeure, puis incompatibilité mineure, et enfin incompatibilité majeure et mineure.
- g) Signature du consentement éclairé
- h) Critères de non inclusion de donneurs : β HCG positive ou grossesse connue

7 TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE

7.1 Schéma général du protocole



L'hydréa sera arrêté dès la mise en route des transfusions prégreffe, c'est-à-dire plusieurs mois avant le début du conditionnement.

7.2 Prise en charge pré-greffe du receveur et critères de mise en œuvre de la greffe:

En préparation à la greffe il est recommandé de débiter plusieurs mois avant la greffe.

a) Traitement visant à diminuer l'incidence de rejet :

Des érythrophèses seront réalisées pour freiner l'hématopoïèse, et obtenir avant la greffe un taux d'hémoglobine S<30% pour éviter les CVO pendant le conditionnement

- Erythrophèse ou échanges manuels pour maintenir une HbS<30% pendant au moins 3 mois avant la greffe

b) Chélation

La chélation pré-greffe aura comme objectif principal d'éviter une surcharge en fer cardiaque importante compte tenu de la toxicité potentielle des hautes doses de cyclophosphamide administrées dans le conditionnement. Le traitement chélateur devra être arrêté au moins 2 semaines avant la greffe.

Objectifs pré-greffe :

- Charge en fer hépatique (IRM) < 10mg/g de foie (180 µmol/g)
- Charge en fer cardiaque (T2*) > 12 msec

Si besoin, reporter la greffe pour atteindre cet objectif

c) Prise en charge de la douleur :

Chez les patients présentant des douleurs mal calmées par les antalgiques et une consommation de morphinique importante, une consultation avec l'équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur sera organisée.

d) Préservation de la fertilité :

- Masculine : Cryoconservation de sperme avant la mise sous Hydréa
- Féminine : Les patientes seront adressées en consultation de biologie de la reproduction pour que soit proposée une cryoconservation de fragments de cortex ovarien. La cryoconservation sera réalisée par coelioscopie dans des conditions hématologiques permettant une anesthésie générale (HbS<30%). Un suivi post-greffe de la fonction ovarienne sera réalisé systématiquement ».

Critères de mise en œuvre de la greffe :

La greffe sera temporairement repoussée en cas d'infection sévère non contrôlée, de complications aiguës en rapport avec la drépanocytose (STA, CVO), de chélation du fer non optimale (ie Charge en fer hépatique (IRM) > 10mg/g de foie (180 µmol/g), Charge en fer cardiaque (T2*) < 12 msec). En cas d'immunisation anti-globules rouges ou d'antécédent d'hémolyse retardée post-transfusionnelle, il conviendra d'avoir pris en charge auparavant ce problème (préparation si besoin du receveur par traitement immunosuppresseur, identification de culots de globules rouges comptabilisés en quantité suffisante pour envisager la greffe). Cette prise en charge sera assurée conjointement par les médecins drépanocytologues, les médecins greffeurs et les médecins transfuseurs.

7.3 **Prise en charge du donneur:**

Le donneur sera reçu par un médecin (JACIE).

Le prélèvement de moelle sera effectué à J0. L'objectif sera de recueillir 4×10^8 cellules nucléées / kg de receveur, sans dépasser un volume de moelle prélevée de 20 ml/kg de poids du donneur.

7.4 **Conditionnement de greffe :**

- **Thymoglobuline** : 0.5 mg/kg IV à J-9 puis 2mg/kg /j à J-8 et J-7. Une prémédication par corticoïdes sera donnée selon les habitudes des centres.

-**Fludarabine**: 30 mg/m²/j de J-6 et J-2. (150mg/m² dose totale). La dose de la fludarabine sera adaptée chez les patients ayant une clearance (C_{Cr}) <70 ml/min selon les recommandations du Vidal

C_{Cr} 30-70 ml/min, fludarabine = 15 mg/m²

- **Cyclophosphamide**: 14.5 IV mg/kg/jour à J-6 et J-5.

-**Thiotépa** : 10 mg/kg/j à J-7

- Irradiation corporelle totale à 2 Gy à J-1

Le prélèvement de moelle sera effectué à J0. L'objectif sera de recueillir 4×10^8 cellules nucléées / kg de receveur, sans dépasser un volume de moelle prélevée de 20 ml/kg de poids du donneur

7.5 **Prophylaxie de la GvHD**

- **Le cyclophosphamide** [50 mg/kg] sera donnée à J+3 post-transplantation (dans les 48 à 72 heures suivant la greffe) et à J+4 post-transplantation. Une hyperhydratation sera débutée 4 heures avant la perfusion de cyclophosphamide et poursuivie au moins 8 h après la dernière perfusion, associée à des injections de Mesna selon les habitudes des centres.

- **Sirolimus et Mycophénolate**: Il est crucial que ces médicaments (ni aucun autre traitement immunosuppresseur incluant les corticoïdes) ne soient pas débutés avant 24h après la fin de la seconde injection de cyclophosphamide, à J5 ;

Modalités d'administration du sirolimus:

a) Pour les patients âgés de > 18 ans: Une dose de charge de sirolimus à 6 mg PO, sera administré à J5. Le sirolimus est ensuite poursuivi à une dose d'entretien (2 mg PO/j), avec des ajustements posologiques afin de maintenir un taux résiduel entre 5 et 15 ng/ml (dosage hebdomadaire). b) Pour les patients <18 ans: Une dose sirolimus de charge de 3 mg / m² PO sans dépasser 6 mg, est donnée au jour 5, au moins 24 heures après la fin du cyclophosphamide. Le sirolimus est ensuite poursuivi à une dose d'entretien (commencer 1 mg/m² PO par jour, dose maximale 2 mg maximale), avec des ajustements posologiques pour un obtenir un taux résiduel entre 5 et 12 ng/ml (dosage hebdomadaire). Il est prévu de stopper le sirolimus à J 365, mais il peut être poursuivi en cas de GvHD.

Mofétil d'acide mycophénolique (MMF) : il sera administré à une dose de 15 mg/kg X3/J initialement par voie intraveineuse avec un relai per os dès que le patient ne présentera plus de nausées ou vomissement. La dose maximale journalière est de 3 grammes. Le MMF sera arrêté à J35.

La ciclosporine ne doit pas être utilisée en raison du risque important de PRESS syndrome.

7.6 Traitements post-greffe

7.6.1 Prophylaxie anti-infectieuse

Les traitements anti-infectieux prophylactiques et curatifs (antibiotiques, antiviraux, antifongiques) seront délivrés selon les habitudes des centres et/ou selon les recommandations de l'ECIL pour les greffes à haut risque infectieux. Le site de l'ECIL est accessible par le lien suivant : www.kobe.fr/ecilet voir ateliers d'harmonisation des pratiques édités par la SFGM-TC. (21, 22)

- Prévention des réactivations herpétiques : Zovirax 5mg/Kg/8h iv jusqu'à la sortie d'aplasie puis Zelitrex 500: 1cp/j
- Prévention des réactivations toxoplasmose/pneumocystose : Bactrim fort : 1cp x3/semaine au moins 1 an post-greffe et plus en cas de poursuite des traitements immunosuppresseurs. Contre-indiqué en cas de déficit en G6PD du receveur ou donneur (prophylaxie par aérosol de pentacarinat ou Welvone)
- Prévention des infections à germes encapsulés : Oracilline ou Amoxicilline selon les habitudes des centres
- Chez les patients recevant des azolés, veiller à surveiller étroitement les taux de sirolimus (risqué de surdosage du sirolimus) et diminuer la posologie.
- Surveillance de la charge virale CMV si donneur ou receveur CMV+ : 1 fois par semaine jusqu'à J100 puis une fois toutes les 2 semaines jusqu'à J 180. Traitement selon les habitudes des centres.

7.6.2 Support transfusionnel

Le seuil transfusionnel en plaquettes sera de 50 000 / mm³. En cas d'immunisation anti-globules rouges, les culots seront sélectionnés par la banque du sang pour délivrer des produits compatibles.

7.6.3 Prévention antiépileptique.

Elle sera réalisée par Levetiracetam (Keppra: 10mg/kg X2/j si poids <50 kg et 500mg X2/j si poids >50kg), à partir de J-8 et poursuivie à la dose de jusqu'à l'arrêt du sirolimus.

8 EVALUATION DE L'EFFICACITE

8.1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

- L'électrophorèse de l'hémoglobine évaluée chez le patient après la greffe sera considérée comme similaire à celle du donneur si le pourcentage d'HbS ne dépasse de 10% celui du donneur à distance des transfusions (3 mois après la dernière transfusion)
- La survie globale est définie, pour tous les patients, comme le délai entre la date de greffe et la date de décès quelle qu'en soit la cause. Si le décès n'est pas survenu, la durée de survie est calculée entre la date de greffe et la date des dernières nouvelles.
- La GvHD aiguë est définie selon les critères de Gluckberg-Thomas. Chaque organe est coté au diagnostic en stade ce qui permet de définir un grade (annexe 1)

- La survie sans GvHDc autre que légère est définie, comme le délai entre la date de greffe et la date de survenue de l'un des événements suivants : décès quelle que soit la cause, GvHD chronique modérée ou sévère. La GvHD chronique est définie selon la nouvelle classification du NIH publiée en 2005 (annexe 1).
- Prise du greffon ou reconstitution hématologique définie par un taux de polynucléaires neutrophiles $> 500/\text{mm}^3$ et de plaquettes $> 20000/\text{mm}^3$ pendant 3 jours consécutifs
- Les définitions et les recommandations techniques pour l'étude du chimérisme sont résumées dans l'annexe 2. Il est recommandé d'utiliser la technique de PCR quantitative en temps réel.

8.2 Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres de l'efficacité

- Prise du greffon à 100 jours
- L'électrophorèse de l'Hb sera réalisée à M1, M2, M3, M4, M5, M6, M9, M12, puis 1 fois par an jusqu'à 2 ans post-greffe.
- Chimérisme à M1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 mois, puis 1 fois par an jusqu'à 2 ans post-greffe, dans le sang périphérique sur la population totale et sur la population CD3+
- L'étude de la reconstitution immunitaire comprendra : quantification des lymphocytes CD3+CD4+CD3+CD8+, B et NK, un phénotype lymphocytaire étendu, une étude des fonctions lymphocytaires T et NK, une électrophorèse des protéines plasmatiques à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois post-greffe. Etude des fonctions thymiques (TREC et répertoire lymphocytaire T), Génotypage KIR des cellules NK, étude de l'alloréactivité lymphocytaire T et NK. Un financement sera demandé pour cette étude
- Nombre d'infections sévères au cours du suivi (annexe 7). Les infections seront définies selon les critères de l'EBMT (Cordonnier, www.ebmt.org), incluant les définitions de l'EORTC-MSG pour les infections fongiques. La sévérité des infections sera enregistrée selon les grades GREFIG
- Effets indésirables : Toute toxicité non imputable à la GVHD ou à l'infection sera classée selon les grades de toxicité de l'OMS (**annexe7**)

9 COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE

9.1 Comité Scientifique

- Dr Nathalie Dhédin, Service d'Hématologie Unité Adolescents et Jeunes Adultes. Hôpital Saint Louis. 1 avenue C Vellefaux 75010 Paris
- Dr Corinne Pondarré, Service de pédiatrie, centre de référence de la drépanocytose, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 avenue de Verdun 94000 Créteil, France
- Dr F Bernaudin, Service de pédiatrie, centre de référence de la drépanocytose, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 avenue de Verdun 94000 Créteil, France

Missions :

Définir l'objectif, rédiger le protocole, proposer des modifications du protocole durant la recherche.

10 Evaluation de la sécurité – RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE

10.1 Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables

10.1.1 Définitions

D'après l'article R. 1123-39(décret 2006-477 du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales) du Code de la Santé Publique et l'avis promoteurs portant sur des préparations de thérapie cellulaire, tissu, organe et produit sanguin labile:

- **Evénement indésirable (EI)**

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 ou d'une préparation de thérapie cellulaire sur laquelle porte la recherche**

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée. Cette définition est également applicable aux préparations de thérapie cellulaire définies à l'article L.1243-1 du Code de la Santé Publique (CSP).

- **Evénement ou effet indésirable grave d'une préparation de thérapie cellulaire ou d'un médicament**

Tout événement 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**

- S'agissant d'une préparation de thérapie cellulaire : tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans les dossiers mentionnées aux articles R. 1123-20 et R. 1123-30 (i.e. dossier de demande d'autorisation d'essai clinique). Le document de référence qui sera utilisé par le promoteur pour le caractère attendu et inattendu est la brochure pour l'investigateur.
- S'agissant 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**

Un fait nouveau consiste notamment en toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

A titre d'exemples, il s'agit :

de l'augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;

d'un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit dans un autre pays avec le même produit (acte ou méthode) que celui qui fait l'objet de la recherche en France ;

de recommandations du comité de surveillance indépendant, le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes ;

des suspicions d'EIGI survenues chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels.

10.1.2 Rôles de l'investigateur

10.1.2.1 *Obligations réglementaires de l'investigateur (Art. R. 1123-54 du Code de la Santé Publique)*

L'investigateur doit notifier au promoteur, **sans délai à compter du jour où il en a connaissance**, tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans la brochure investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate.

Ces événements indésirables graves sont recueillis dans la partie « événement indésirable » de l'e-CRF) et doivent faire impérativement l'objet d'une notification immédiate par l'investigateur au promoteur représenté par le secteur Vigilance du DRCD (AP-HP).

10.1.2.2 *Autres rôles de l'investigateur*

L'investigateur doit documenter au mieux l'évènement indésirable grave et donner si possible, le diagnostic médical.

L'investigateur évalue l'intensité des événements indésirables :

- par des termes plus généralistes :

- *Léger : toléré par le patient, n'interférant pas avec ses activités quotidiennes*
- *Modéré : suffisamment inconfortable pour altérer les activités quotidiennes*
- *Sévère : qui empêche les activités quotidiennes*

Pour les GVH, se référer au score de Glücksberg-Thomas en annexe 1

Pour les infections, se référer au score de GREFIG en annexe 3.

Les GVH de grade ≥ 3 selon la classification de Glücksberg-Thomas et les infections de score > 2 selon la classification de GREFIG sont considérées comme des événements indésirables graves et devront être notifiées immédiatement au promoteur par l'investigateur dès la prise de connaissance.

L'investigateur évalue le lien de causalité des événements indésirables graves avec la greffe, le(s) médicament(s) expérimental (aux), les actes/procédures ajoutés par la recherche.

10.1.3 Spécificités du protocole

Tous les événements indésirables graves et non graves doivent être rapportés dans le CRF.

10.1.3.1 Evènements indésirables graves nécessitant une notification immédiate par l'investigateur au promoteur

Selon l'article R.1123-49 du Code de la Santé Publique, l'investigateur notifie au promoteur sans délai à compter du jour où il en a connaissance tous les événements indésirables graves, survenus au cours d'une recherche mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole (cf. section 10.1.3.3) et, le cas échéant, dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas de notification.

1- Décès

2- Mise en jeu du pronostic vital

3- Nécessite ou prolonge l'hospitalisation

4- Incapacité ou handicap importants ou durables

5- Anomalie ou malformation congénitale

6- Ou tout autre événement indésirable jugé comme « médicalement significatif », notamment :

- Des défaillances cardiaques et respiratoires précoces attribuées à un syndrome de décharge cytokinique ont été rapportées en post-greffe précoce et semblent être aggravées par l'hyperhydratation accompagnant l'endoxan post-greffe
- GVH aiguë de grade 3 ou 4 (classification de Glücksberg – Thomas en annexe)
- GVH chronique sévère (classification du NIH (Filipovitch et al BBMT, 2005)
- Infections de grade 3 (score GREFIG en annexe). Infections virales : le syndrome d'activation macrophagique, ainsi que toutes les complications des infections virales sont considérées comme attendues.
- Non prise de greffe ou retard à la reconstitution hématopoïétique.
- Anémie ou thrombopénie auto-immune survenant dans les 3 premiers mois après la greffe
- Maladie veino-occlusive : il s'agit de complication rare survenant en général vers le premier mois après l'allogreffe. Son incidence est rare après les greffes à conditionnement réduit.
- Syndrome de pneumonie idiopathique : ce syndrome se réfère à des lésions pulmonaires diffuses survenant après une greffe allogénique pour lequel aucune étiologie infectieuse n'est retrouvée en général.
- Microangiopathie thrombotique.
- Complication tardive de la greffe :
Il s'agit essentiellement des complications en rapport avec les atteintes d'organes ciblés de la réaction du greffon contre l'hôte sous sa forme chronique, avec une atteinte oculaire sous la forme d'un syndrome sec, une atteinte muqueuse buccale sous la forme d'un syndrome sec buccal. Complication pulmonaire à type de syndrome restrictif ou obstructif en rapport toujours avec la réaction du greffon contre l'hôte. Complication hépatique à type de cholestase chronique. Complication rénale sous forme d'insuffisance rénale notamment du fait de la toxicité des médicaments utilisés. Possibilité d'hémolyse en cas d'incompatibilité ABO. Possibilité aussi de cataracte secondaire à la corticothérapie et à l'irradiation. D'autres complications, notamment endocriniennes (l'hypothyroïdie ou hypofertilité), ostéoporose, ostéonécrose des têtes fémorales, et néoplasie secondaire peuvent survenir au long cours

10.1.3.2 Autres évènements nécessitant une notification immédiate par l'investigateur au promoteur

- **Exposition in utero**

Toute grossesse au cours de laquelle le fœtus (du stade pré-embryonnaire jusqu'à la naissance) a pu être exposé à un temps donné au produit expérimental, même si elle n'est pas associée à un évènement indésirable, **doit être notifiée au promoteur sans délai.**

La notification est à faire en cas d'exposition :

- maternelle,
- paternelle si le médicament expérimental est génotoxique.

- **Exposition pendant l'allaitement**

Les expositions durant l'allaitement ont lieu lorsqu'un nourrisson ou un enfant a pu être exposé à un médicament *via* l'allaitement d'une mère traitée par un médicament expérimental.

Même si elle n'est pas associée à un évènement indésirable, l'exposition durant l'allaitement doit toujours être rapportée au promoteur par l'investigateur dès la prise de connaissance.

- **Cancers/ myélodysplasies [secondaires]**

Tout cas de cancer/myélodysplasie diagnostiqué pendant la participation à la recherche ou après la fin de participation à la recherche, sans limite de temps, s'il est susceptible d'être lié à la procédure de greffe, doit être notifié immédiatement au promoteur en complétant le formulaire de suivi des cancers.

10.1.3.3 Evènements indésirables graves ne nécessitant pas une notification immédiate par l'investigateur au promoteur

Ces évènements indésirables graves sont uniquement recueillis dans la partie « évènement indésirable » du cahier d'observation électronique.

- **Evolution naturelle et habituelle de la pathologie :**

Les patients peuvent présenter pendant le conditionnement ou la période post-greffe une majoration ou la persistance de crises douloureuses en rapport avec la maladie (crises vaso occlusives, douleurs d'ostéonécrose, syndrome thoracique aigu), une insuffisance rénale, une hémolyse, des convulsions.

- **Evènements indésirables liés à la procédure de greffe :**

- Aplasie, neutropénie, thrombopénie, anémie sans mise en jeu du pronostic vital lié au conditionnement et aux immunosuppresseurs
- GVH aiguë de grade <3 (classification de Glücksberg – Thomas en annexe)

- GVH chronique légère ou modérée classification du NIH (Filipovitch et al BBMT, 2005)
 - Infections de grade 1 ou 2 (score GREFIG) en annexe
 - Troubles neurologiques : EI grade OMS \leq 2 : troubles visuels
 - Malaises, tremblements, frissons
 - Nausées, vomissements, éruptions cutanées, douleurs abdominales, fièvre, diarrhées, dyspnée
 - Hypertension artérielle modérée.
 - Mucite grade 1, 2
- **Evènements indésirables susceptibles d'être liés aux traitements prescrits dans le cadre du soin pendant le suivi de la recherche**

10.1.3.4 Modalités et délais de notification au promoteur

La notification initiale d'EIG fait l'objet d'un rapport écrit et signé par l'investigateur à l'aide d'un formulaire spécifique de notification des EIG prévu à cet effet.

Chaque item de ce document doit être complété par l'investigateur pour permettre au promoteur d'effectuer une analyse pertinente.

L'investigateur transmettra, dans la mesure du possible, tout document pouvant être utile au promoteur (comptes-rendus médicaux, résultats biologiques, résultats d'examens complémentaires, etc.). Ces documents devront être rendus anonymes. Par ailleurs, ils devront être complétés par les mentions suivantes : acronyme de la recherche, numéro et initiales du sujet, nature et date de survenue de l'évènement indésirable grave.

Tout évènement indésirable sera suivi jusqu'à sa complète résolution (stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou retour à l'état antérieur) même si le sujet est sorti d'essai.

La notification initiale, les rapports de suivi d'EIG et tout autre document seront transmis au promoteur exclusivement par télécopie au secteur Vigilance du DRCD (AP-HP) au **01 44 84 17 99**.

Dans le cas d'une recherche avec e-CRF:

- l'investigateur complète le formulaire de notification d'EIG dans l'e-CRF, le valide, l'imprime, le signe puis l'envoi par télécopie.
- en cas d'impossibilité de connexion à l'e-CRF, l'investigateur complètera, signera et adressera le formulaire de notification d'EIG. Dès que la connexion sera rétablie, il régularisera en complétant le formulaire de notification d'EIG de l'e-CRF.

L'investigateur doit répondre à toute demande d'informations complémentaires émanant du promoteur. Pour toute question relative à la notification d'un évènement indésirable, il est possible de contacter le secteur Vigilance du DRCD (AP-HP) par courriel : vigilance.drc@aphp.fr

Exposition in utero

L'investigateur complète par télécopie le « formulaire de suivi d'une grossesse apparue au décours d'une recherche biomédicale » et le transmet par télécopie au secteur Vigilance au **01 44 84 17 99**.

L'investigateur doit suivre la femme enceinte jusqu'au terme de la grossesse ou de son interruption et en notifier l'issue au promoteur avec ce formulaire.

Si l'issue de la grossesse entre dans le cadre de la définition des événements indésirables graves (avortement spontané, interruption de grossesse, mort fœtale, anomalie congénitale, ...), l'investigateur doit suivre la procédure de notification des EIG.

S'il s'agit d'une exposition paternelle, l'investigateur doit obtenir l'accord de la femme enceinte pour recueillir les informations sur la grossesse.

La notification initiale de grossesse, les rapports de suivi d'EIG et tout autre document seront transmis au promoteur exclusivement par télécopie au secteur Vigilance du DRCD au **01 44 84 17 99**.

10.1.3.5 Période de notification au promoteur

Tout EIG survenu chez un participant à la recherche doit être notifié par l'investigateur :

- à partir de la date de signature du consentement
- pendant toute la durée de la recherche
- sans limitation de temps, lorsque l'EIG est susceptible d'être dû aux procédures de la (par exemple cancers ou anomalies congénitales).

10.1.4 Modalités de signalement de biovigilance au promoteur

10.1.4.1 Définitions

D'après l'article R. 1211-31 du Code de la Santé Publique, on entend par :

- **Incident** : une défaillance ou altération d'un élément isolé, d'un processus ou d'un système, liée aux activités mentionnées au 1° de l'article R. 1211-30 [prélèvement, collecte, fabrication, préparation, transformation, conservation, transport, distribution, cession, importation, exportation, répartition, attribution, greffe ou administration], dû à un accident ou à une erreur, et susceptible d'entraîner un effet indésirable chez le patient, le donneur vivant ou le receveur ;
- **Incident grave** : un incident susceptible de se répéter et pouvant mettre en jeu la sécurité d'un ou plusieurs patients, donneurs vivants ou receveurs, et tout incident pouvant entraîner un effet indésirable grave.

10.1.4.2 Obligation des professionnels de santé (investigateur, correspondant local de biovigilance, producteur ou responsable d'unité de thérapie cellulaire)

Tout professionnel de santé ayant connaissance d'un incident grave ou d'un effet indésirable inattendu survenant chez le donneur vivant doit le signaler au promoteur sans délai dès la prise de connaissance. Il

peut s'agir de l'investigateur, du producteur, du responsable d'Unité de Thérapie Cellulaire ou du Correspondant Local de Biovigilance. Il complète la rubrique spécifique du cahier d'observation (CRF).

En cas d'incident grave ou effet indésirable inattendu relatif au donneur, le professionnel de santé remplit le formulaire de biovigilance (cf. **annexe 11**) et l'envoie par télécopie au secteur Vigilance du DRCD (AP-HP) au 01 44 84 17 99, dès la prise de connaissance.

Dans tous les cas, il n'est pas nécessaire de disposer de l'ensemble des éléments attendus dans le cadre de l'investigation de l'incident ou de l'effet indésirable pour faire le signalement au promoteur. Les compléments d'information lui seront adressés secondairement en tant que de besoin.

Tout document utile (compte-rendu d'hospitalisation, formulaire de libération des lots, résultats du chimérisme) devra être transmis au promoteur dans la mesure du possible.

En cas de demande d'informations complémentaires par le promoteur, le correspondant local de biovigilance ou tout autre professionnel de santé en son absence procède aux investigations appropriées et informe le promoteur des résultats des investigations.

Le Correspondant Local de Biovigilance (CLB) sera chargé de déclarer à l'Agence de la biomédecine les incidents graves ou les effets indésirables inattendus du donneur et d'informer les professionnels de santé potentiellement concernés (autres CLB dans d'autres établissements, vigilants dans d'autres domaines...).

10.1.5 Rôle du promoteur

10.1.5.1 Analyse et déclaration des événements indésirables graves

Le promoteur, représenté par le secteur Vigilance du DRCD (AP-HP), évalue :

- la gravité de tous les événements indésirables qui lui sont rapportés,
- leur lien de causalité avec la greffe/chaque médicament expérimental et/ou actes/procédures/examens spécifiques ajoutés par la recherche et avec les autres traitements éventuels,
- le caractère attendu ou inattendu des effets indésirables.
- la gravité des incidents

Tous les événements indésirables graves pour lesquels l'investigateur et/ou le promoteur estiment qu'une relation de causalité avec la greffe ou autres actes/procédures/examens spécifiques ajoutés par la recherche peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables graves.

Toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu (SUSAR), incident grave sont déclarés par le promoteur, dans les délais légaux, auprès de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et du comité de protection des personnes (CPP) concerné.

- La déclaration initiale doit être réalisée sans délai à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance dans le cas d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie

en danger et dans un délai de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour le cas des autres effets indésirables graves inattendus ;

- Toutes les informations complémentaires pertinentes, doivent être déclarées par le promoteur sous forme de rapports de suivi, dans un délai de 8 jours calendaires à compter du moment où il dispose de ces informations.
- **NB : Le promoteur déclare à l'Agence de la biomédecine et à l'ANSM les effets indésirables inattendus du donneur et les incidents graves sans délai dès la prise de connaissance du promoteur.**

Le promoteur informe tous les investigateurs concernés de toute donnée qui pourrait avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Cas particuliers des événements indésirables graves d'intérêt particulier :

10.1.5.2 Les néoplasies survenant chez le receveur ou chez le donneur seront déclarées à l'ANSM selon les mêmes modalités que les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (SUSAR). Document de référence de sécurité

Le document de référence pour l'évaluation du caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave liée à la greffe est : la Brochure pour l'Investigateur/RCP

Pour les événements indésirables graves liés à la chimiothérapie de conditionnement et attendus :

- il convient de se référer à la Brochure pour l'Investigateur

Pour les événements indésirables graves liés au traitement prophylactique et attendus :

- il convient de se référer à la brochure pour l'investigateur.

10.1.5.3 Analyse et déclaration des autres données de sécurité

Il s'agit de toute donnée de sécurité ou tout fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant la conduite de la recherche.

La déclaration des faits nouveaux aux autorités compétentes doit être réalisée par le promoteur sans délai à compter du jour où il en a eu connaissance.

Suite à la déclaration initiale relative à un fait nouveau, le promoteur adresse sous forme d'un rapport de suivi du fait nouveau, toute information complémentaire pertinente relative à ce fait nouveau dans un délai de 8 jours maximum à compter du moment où il dispose de ces informations.

10.1.5.4 Rapport annuel de sécurité

Le promoteur doit établir une fois par an pendant toute la durée de la recherche un rapport annuel de sécurité comprenant notamment :

- une analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche,

- une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus pendant la période couverte par le rapport,
- les tableaux de synthèse de tous les évènements indésirables graves survenus depuis le début de la recherche

Le rapport est transmis dans les 60 jours après la date anniversaire correspondant à la date du premier patient inclus dans la recherche.

10.1.6 Comité de Surveillance Indépendant

10.1.6.1 Généralités

Le Comité de Surveillance Indépendant (CSI) peut être mis en place par le promoteur. Il a comme principale mission d'être un comité de suivi des données de sécurité. Il peut avoir des missions supplémentaires, comme le suivi des données d'efficacité (notamment si le protocole prévoit des analyses intermédiaires).

Le CSI est mentionné à l'article L. 1123-7 du code de la santé publique.

Le CSI émet des recommandations au promoteur sur la poursuite, la modification ou l'arrêt de la recherche. Les recommandations qui peuvent être émises par un CSI sont :

- poursuite de la recherche sans modification,
- poursuite de la recherche avec modification du protocole et/ou de la surveillance des sujets,
- arrêt temporaire des inclusions,
- arrêt provisoire ou définitif de la recherche au regard des :
 - o données de sécurité : effets indésirables graves ou incidents graves ou fait nouveau,
 - o données d'efficacité : futilité ou efficacité démontrée.

Le CSI est nommé par le promoteur et est constitué au minimum de 3 personnes extérieures à la recherche dont au moins un clinicien spécialiste de la pathologie étudiée et un spécialiste du médicament à l'étude (ou un pharmacologue/pharmacovigilant), et éventuellement un méthodologiste/biostatisticien notamment en cas d'analyse intermédiaire.

Le CSI a une fonction consultative lorsque le promoteur fait appel à lui sur des points de sécurité tels que la tolérance et la réévaluation du rapport bénéfice–risque au cours de la recherche.

Une réunion préliminaire du CSI devra avoir lieu avant la première inclusion du premier patient et idéalement avant la soumission du protocole à l'autorité compétente et au CPP. Son ordre du jour sera notamment le suivant :

Définition des missions du CSI :

- Validation de la méthodologie de la recherche :
La méthodologie proposée dans l'essai clinique devra être validée par le CSI de sorte qu'elle n'entrave pas la sécurité des patients, notamment concernant les modalités d'inclusion et de randomisation.
- Validation des modalités de suivi de la tolérance :
 - o nature des paramètres évalués
 - o fréquence des évaluations ; calendriers des visites
- Validation des critères d'arrêt :
 - o critères d'arrêt de participation d'un patient pour raison de tolérance

- critères d'arrêt provisoire ou définitif de l'étude (conduisant à l'établissement de certaines recommandations (« stoppingrules »))
- Modification du protocole et recommandations :
- Au regard de l'analyse des données de tolérance de l'étude, le CSI pourra le cas échéant :
- Proposer des modifications substantielles afin de modifier certaines données notamment du protocole (critères d'inclusion et de non-inclusion, suivi, examens supplémentaires ...) de même qu'il pourra émettre toute recommandation qu'il jugera utile afin de garantir au mieux la sécurité des patients qui se prêtent à la recherche et le maintien d'une balance bénéfique - risque favorable tout au long de l'étude.

Définition des modalités de fonctionnement du CSI :

- modalités des réunions (session ouverte, puis fermée) et fréquence,
 - modalités et format souhaités de la transmission des EIG du promoteur au CSI.
- Lors de sa première réunion, le CSI élit son président.

Le promoteur reste décisionnaire. Il transmet le cas échéant sa décision argumentée ainsi que les comptes rendus du CSI à l'Autorité Compétente (ANSM) et au CPP.

Composition du comité de surveillance :

- **Dr. Stéphanie Nguyen Quoc**
Service d'Hématologie clinique
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Pavillon Georges Heuyer
47, Bd de l'Hôpital – 75651 Paris cedex 13
- **Dr. Marie Thérèse Rubio**
Service d'Hématologie et médecine interne
Hôpital Brabois, CHRU Nancy
Rue du Morvan – 54511 Vandoeuvre les Nancy
- **Pr. Jacques Olivier BAY**
Hématologie Clinique: responsable de service
CHRU Clermont-Ferrand CHU Estaing 1 place Lucie-Aubrac 63003 Clermont-Ferrand

11 GESTION DES DONNEES

11.1 Modalités de recueil des données

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standards du promoteur

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

Etant donné le niveau de risque de la recherche, le niveau de monitoring sera de 100%. 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 au protocole :

- Visite d'ouverture de chaque centre : avant inclusions, pour une ouverture de chaque centre avec mise en place du protocole et prise de connaissance avec les investigateurs.
- Lors des visites suivantes, les CRF sera revu au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par les ARC représentant le promoteur, qui en contrôleront le bon remplissage et assureront la validation des données. L'investigateur principal de chaque centre et les autres investigateurs qui incluent ou suivent des sujets participant à la recherche acceptent de recevoir des représentants du promoteur 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
 - ✓ Examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans l'eCRF quant à l'exactitude, les données manquantes, la cohérence des données.
- Visite de fermeture : récupération des CRF, documents de la recherche biomédicale, archivage.

11.2 Identification des données recueillies directement dans les CRF qui seront considérées comme des données source

Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le cahier d'observation. 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 erronées dépistées sur les CRF seront remplacées par un investigateur déclaré. Un rapport de monitoring détaillant les corrections effectuées et actions menées sera rédigé après chaque visite.

11.3 Accès aux données

Conformément aux BPC :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur,
- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche biomédicale, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

11.3.1 Documents source

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche seront conservés pendant 30 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

11.3.2 Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les initiales du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

11.4 Traitement des données et conservation des documents et des données

11.4.1 Traitements des données (CNIL) en France

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHIC, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

11.4.2 Archivage

Les documents spécifiques d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour une durée de *15 ans* après la fin de la recherche.

11.4.3 Propriété des données

Le promoteur est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

12 ASPECTS STATISTIQUES

12.1 Description des méthodes statistiques prévues y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

Les données seront exprimées par leur fréquence et leur pourcentage, ou par leur médiane et leur moyenne \pm les déviations standard. L'analyse des variables continues sera effectuée en utilisant des tests de Student ou de Mann-Whitney en fonction de la distribution des variables. Les tests du Chi² ou de Fischer seront utilisés pour les comparaisons des variables discrètes. Dans tous les cas, un $p < 0,05$ sera considéré comme statistiquement significatif.

Une analyse intermédiaire sera effectuée à 50% des inclusions. Elle considérera le taux de survie globale, le nombre d'individus avec GVHD chronique sévère, le nombre d'individus avec rejets de greffe.

12.2 Hypothèses de calcul du nombre de sujets et résultats

L'objectif de l'étude est de montrer que la survie sans maladie (électrophorèse de l' Hb similaire à celle du donneur) et sans GvHDc autre que légère est \geq à 50% à 12 mois post-greffe.

Dans cette étude pilote, il a été décidé d'inclure 15 patients maximum.

12.3 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale.

Toute modification du plan d'analyse devra être notifiée dans le protocole et validée par le comité scientifique.

13 Contrôle et assurance de la qualité

13.1 Suivi de la recherche

Le suivi de la recherche sera assuré par un technicien de recherche clinique dans chaque centre de greffe. Il sera chargé, auprès de l'investigateur coordonnateur, de:

- la logistique et la surveillance de la recherche,
- l'établissement des rapports concernant son état d'avancement et leur diffusion aux intervenants de la recherche
- la vérification de la complétude du cahier d'observation (demande d'informations complémentaires, corrections, etc.)
- la transmission des EIG à la cellule de pharmacovigilance du promoteur et leur suivi jusqu'à résolution.

Il travaillera conformément aux procédures opératoires standardisées, en collaboration avec l'attaché de recherche clinique délégué par le promoteur.

13.2 Contrôle qualité

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière le service investigateur, lors de la mise en place de la recherche, et plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus :

- Consentement éclairé,
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : complétude, exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc.).

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

13.3 Cahier d'observation (CRF)

Les données seront saisies sur un cahier d'observation électronique. Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation électroniques. Toute donnée manquante devra être justifiée. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles seront obtenues.

Le CRF électronique disposera d'un système de traçabilité permettant de retrouver toutes les données modifiées.

13.4 Gestion des non conformités

Tout évènement survenant suite au non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, des bonnes pratiques cliniques ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit faire l'objet d'une déclaration de non-conformité au promoteur. Les vérifications nécessaires pourront faire l'objet d'une demande de renseignements, de visites de conformité ou d'audit auprès de l'investigateur en charge du lieu de recherche concernée.

13.5 Arrêt prématuré et définitif de la procédure de l'étude

Un patient est considéré en arrêt de procédure quand il ne suit plus la procédure de l'étude mais qu'il continue le suivi prévu dans le cadre du protocole (visites, prélèvements, examens complémentaires...).

Les arrêts prématurés de procédure de l'étude doivent être notifiés rapidement au promoteur et au coordonnateur. Les raisons ainsi que la date de cet arrêt doivent être documentées.

Le patient qui arrête la procédure doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

13.6 Patient perdu de vue

Le centre investigateur coordonnateur doit être informé qu'un patient est perdu de vue via la fiche correspondante du cahier d'observation. Tout sera mis en œuvre par l'investigateur et documenté dans le dossier source pour avoir des dernières nouvelles du patient participant à l'étude.

13.6.1 Autres déviations

Les déviations au protocole doivent être documentées et justifiées.

Sont considérées comme violations majeures les déviations portant sur :

- les aspects règlementaires,
- les critères d'éligibilité majeurs,
- le critère de jugement principal,

Toutes les violations majeures font l'objet d'une présentation au Conseil Scientifique de l'étude.

13.6.2 Retrait de consentement

Le patient qui souhaite retirer son consentement de participation à l'étude comme il est en droit de le faire à tout moment, n'est plus suivi dans le cadre du protocole, mais doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

L'investigateur doit contacter le centre investigateur coordonnateur. Les données concernant le patient sont retirées de la base de données conformément à la loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, article 38) et les échantillons biologiques sont détruits.

13.6.3 Abandon sans retrait de consentement

Un patient est considéré en abandon d'étude quand il refuse de poursuivre le suivi prévu dans le cadre du protocole.

L'investigateur doit identifier la cause de l'abandon et évalue s'il est possible de recueillir la variable sur laquelle porte le critère de jugement principal au moment de l'abandon. Les abandons d'étude doivent être notifiés rapidement au centre investigateur coordonnateur par fax via la fiche correspondante du cahier d'observation. Les raisons et la date d'abandon doivent être documentées.

13.7 *Audit / inspections*

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les autorités compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

13.8 *Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal*

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitæ personnel daté et signé, comportant son numéro RPPS.

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.

Les investigateurs et leurs collaborateurs signeront un formulaire de délégation de fonctions précisant le rôle de chacun.

14 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Le promoteur et les investigateurs s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du

1^{er} mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

14.1 Comité de Protection des Personnes

Cette étude clinique a reçu l'avis favorable du CPP IDF n°3425 le 10/01/2017

14.2 Modifications substantielles

Les demandes de modifications substantielles seront adressées par le promoteur pour autorisation auprès de l'ANSM et/ou au comité de protection des personnes concerné.

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.

Les formulaires d'information et de recueil consentement du patient devront faire l'objet de modification si nécessaire.

14.3 Déclaration aux autorités compétentes

Cette étude clinique a reçu l'avis favorable de l'ANSM le 24/02/2017

14.4 Données informatisées - CNIL

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 ainsi que la méthodologie de référence pour le traitement de données personnelles opérées dans le cadre des recherches biomédicales (MR 001).

14.5 Prise en charge relative à la recherche

Seules les patients affiliés au régime de sécurité sociale, et bénéficiant de la prise en charge à 100% pour drépanocytose, pourront participer à la recherche. Les traitements et examens prescrits rentrent dans le cadre habituel de la prise en charge des patientes, sans surcoût.

14.6 Indemnisation des sujets

Aucune indemnité n'est prévue pour les patients.

14.7 Assurance

Conformément à l'article L.1121-10 du chapitre 1er du titre II du livre 1er de la première partie du CSP, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Le promoteur, le CHI Créteil, déclare avoir souscrit une police d'assurance à la SHAM, police n°102.760, garantissant, selon les clauses prévues au contrat et dans la limite des sommes fixées, les conséquences pécuniaires de sa responsabilité civile telle qu'elle résulte de l'application de l'article L 1121-10 du code de

la Santé Publique. La souscription d'une telle police par le promoteur n'a pas d'effet de le priver de ses droits de recours contre les personnes précitées en cas de fautes de celles-ci.

14.8 Règles relatives à la publication

Le CHIC 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. Les termes « CHIC » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs.

15 Références

1. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, Jordan L, Lanzkron SM, Lottenberg R, Savage WJ, Tanabe PJ, Ware RE, Murad MH, Goldsmith JC, Ortiz E, Fulwood R, Horton A, John-Sowah J. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014; 312(10):1033-48.
2. Habibi A, Arlet JB, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil JA, Bartolucci P, Lionnet F; centre de référence maladies rares « syndromes drépanocytaires majeurs ». [French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update]. *Rev Med Interne*. 2015;36(5 Suppl 1):5S3-84
3. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C Jr. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. *Public Health Rep*. 2013; 128(2):110-6.
4. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, Vannier JP, Yakouben K, Thuret I, Bordigoni P, Fischer A, Lutz P, Stephan JL, Dhedin N, Plouvier E, Margueritte G, Bories D, Verlhac S, Esperou H, Coic L, Vernant JP, Gluckman E; SFGM-TC. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*. 2007;110(7):2749-56
5. Kuentz M, Robin M, Dhedin N, Hicheri Y, Peffault de Latour R, Rohrlisch P, Bordigoni P, Bruno B, Socié G, Bernaudin F. Is there still a place for myeloablative regimen to transplant young adults with sickle cell disease? *Blood*. 2011;118(16):4491-2
6. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, Ghavamzadeh A, Roberts I, Li CK, Bernaudin F, Vermeylen C, Dalle JH, Stein J, Wynn R, Cordonnier C, Pinto F, Angelucci E, Socié G, Gluckman E, Walters MC, Rocha V; Eurocord and European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) group. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood*. 2013;122(6):1072-8
7. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C, Gluckman E, Hussein AA, Kamani N, Minkov M, Locatelli F, Rocha V, Sedlacek P, Smiers F, Thuret I, Yaniv I, Cavazzana M, Peters C; EBMT Inborn Error and EBMT Paediatric Working Parties. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014 ;99(5):811-20.
8. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, Childs RW, Rodgers GP, Powell JD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2309-17
9. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, Link ME, Coles WA, Zhao X, Rodgers GP, Powell JD, Tisdale JF. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA*. 2014;312(1):48-56
10. Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ, Brodsky RA. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood*. 2012 ;120(22):4285-91.
11. Kamani NR1, Walters MC, Carter S, Aquino V, Brochstein JA, Chaudhury S, Eapen M, Freed BM, Grimley M, Levine JE, Logan B, Moore T, Panepinto J, Parikh S, Pulsipher MA, Sande J, Schultz KR, Spellman S, Shenoy S. Unrelated donor cord blood transplantation for children with severe sickle cell disease: results of one cohort from the phase II study from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 ;18(8):1265-72
12. Luznik L1, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, Huff CA, Matsui W, Bolaños-Meade J, Borrello I, Powell JD, Harrington E, Warnock S, Flowers M, Brodsky RA, Sandmaier BM, Storb RF, Jones RJ, Fuchs EJ. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641-50.

13. McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Rosner GL, Kanakry CG, Perica K, Symons HJ, Brodsky RA, Gladstone DE, Huff CA, Pratz KW, Prince GT, Dezern AE, Gojo I, Matsui WH, Borrello I, McDevitt MA, Swinnen LJ, Smith BD, Levis MJ, Ambinder RF, Luznik L, Jones RJ, Fuchs EJ, Kasamon YL. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2015 May 7;125(19):3024-31
14. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, Morris LE, Solomon SR. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1310-6
15. Bashey A, Zhang X, Jackson K, Brown S, Ridgeway M, Solh M, Morris LE, Holland HK, Solomon SR. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Sep 7.pii: S1083-8791
16. Ciurea SO1, Mulanovich V, Saliba RM, Bayraktar UD, Jiang Y, Bassett R, Wang SA, Konopleva M, Fernandez-Vina M, Montes N, Bosque D, Chen J, Rondon G, Alatrash G, Alousi A, Bashir Q, Korbling M, Qazilbash M, Parmar S, Shpall E, Nieto Y, Hosing C, Kebriaei P, Khouri I, Popat U, de Lima M, Champlin RE. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(12):1835-4
17. Raiola AM1, Dominiotto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, Van Lint MT, Geroldi S, Luchetti S, Ballerini F, Miglino M, Varaldo R, Bacigalupo A. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1):117-22.
18. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, Devine SM, Wingard JR, Aljitawi OS, Cutler CS, Jagasia MH, Ballen KK, Eapen M, O'Donnell PV; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*. 2011;118(2):282-8
19. Kanakry CG, Ganguly S, Zahurak M, Bolaños-Meade J, Thoburn C, Perkins B, Fuchs EJ, Jones RJ, Hess AD, Luznik L. Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide. *SciTransl Med*. 2013 Nov 13;5(211)
20. Ganguly S, Ross DB, Panoskaltsis-Mortari A, Kanakry CG, Blazar BR, Levy RB, Luznik L. Donor CD4+ Foxp3+ regulatory T cells are necessary for posttransplantation cyclophosphamide-mediated protection against GVHD in mice. *Blood*. 2014; 124(13):2131
21. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5074-87.
22. Yang JZ, Zhang JQ, Sun LX. Mechanisms for T cell tolerance induced with granulocyte colony-stimulating factor. *Mol Immunol*. 2016 Feb;70:56-62.
23. Jun HX, Jun CY, Yu ZX. In vivo induction of T-cell hyporesponsiveness and alteration of immunological cells of bone marrow grafts using granulocyte colony-stimulating factor. *Haematologica*. 2004 Dec;89(12):1517-24
24. Deotare U1, Al-Dawsari G1, Couban S2, Lipton JH1. G-CSF-primed bone marrow as a source of stem cells for allografting: revisiting the concept. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Sep;50(9):1150-6.
25. Couban S1, Messner HA, Andreou P, Egan B, Price S, Tinker L, Meharchand J, Forrest DL, Lipton J. Bone marrow mobilized with granulocyte colony-stimulating factor in related allogeneic transplant recipients: a study of 29 patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6:422-7.

26. Isola L1, Scigliano E, Fruchtman S. Long-term follow-up after allogeneic granulocyte colony-stimulating factor--primed bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6:428-33.
27. Ji SQ, Chen HR, Wang HX, Yan HM, Pan SP, Xun CQ. Comparison of outcome of allogeneic bone marrow transplantation with and without granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) donor-marrow priming in patients with chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(5):261-7
28. Morton J1, Hutchins C, Durrant S. Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)-primed allogeneic bone marrow: significantly less graft-versus-host disease and comparable engraftment to G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells. *Blood.* 2001 Dec 1;98(12):3186-91.
29. Serody JS1, Sparks SD, Lin Y, Capel EJ, Bigelow SH, Kirby SL, Gabriel DA, Wiley JM, Brecher ME, Schell MJ, Folds J, Shea TC. Comparison of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)--mobilized peripheral blood progenitor cells and G-CSF--stimulated bone marrow as a source of stem cells in HLA-matched sibling transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(4A):434-40.
30. MacDonald KP1, Le Texier L, Zhang P, Morris H, Kuns RD, Lineburg KE, Leveque L, Don AL, Markey KA, Vuckovic S, Bagger FO, Boyle GM, Blazar BR, Hill GR. Modification of T cell responses by stem cell mobilization requires direct signaling of the T cell by G-CSF and IL-10. *J Immunol.* 2014 Apr 1;192(7):3180-9.
31. Zou L1, Barnett B, Safah H, Larussa VF, Evdemon-Hogan M, Mottram P, Wei S, David O, Curiel TJ, Zou W
Bone marrow is a reservoir for CD4+CD25+ regulatory T cells that traffic through CXCL12/CXCR4 signals. *Cancer Res.* 2004 Nov 15;64(22):8451-5.
32. Arpinati M1, Green CL, Heimfeld S, Heuser JE, Anasetti C. Granulocyte-colony stimulating factor mobilizes T helper 2-inducing dendritic cells. *Blood.* 2000 Apr 15;95(8):2484-90.
33. Vuckovic S1, Kim M, Khalil D, Turtle CJ, Crosbie GV, Williams N, Brown L, Williams K, Kelly C, Stravos P, Rodwell R, Hill GR, Wright S, Taylor K, Gill D, Marlton P, Bradstock K, Hart DN
Granulocyte-colony stimulating factor increases CD123hi blood dendritic cells with altered CD62L and CCR7 expression. *Blood.* 2003 Mar 15;101(6):2314-7. Epub 2002 Oct 24.
34. Vendramin A1, Gimondi S1, Bermema A1, Longoni P1, Rizzitano S1, Corradini P2, Carniti C3
Graft monocytic myeloid-derived suppressor cell content predicts the risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Dec;20(12):2049-55. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.09.011. Epub 2014 Sep 20.
35. Chang YJ, Zhao XY, Huo MR, Huang XJ.
Expression profiles of adhesion molecules on naïve T cells in bone marrow grafts of healthy donors treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Transpl Immunol.* 2009 Sep;21(4):228-33.
36. Couban S, Aljurf M, Lachance S, Walker I, Toze C, Rubinger M, Lipton JH, Lee SJ, Szer R, Doocey R, Lewis ID, Huebsch L, Howson-Jan K, Lalancette M, Almohareb F, Chaudhri N, Ivison S, Broady R, Levings M, Fairclough D, Devins G, Szwajcer D, Foley R, Smith C, Panzarella T, Kerr H, Kariminia A, Schultz KR.
Filgrastim-Stimulated Bone Marrow Compared with Filgrastim-Mobilized Peripheral Blood in Myeloablative Sibling Allografting for Patients with Hematologic Malignancies: A Randomized Canadian Blood and Marrow Transplant Group Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Aug; 22(8):1410-5

Références additionnelles :

- Arcese W, Picardi A, Santarone S, De Angelis G, Cerretti R, Cudillo L, Pennese E, Bavaro P, Oliosio P, Dentamaro T, Cupelli L, Chierichini A, Ferrari A, Mengarelli A, Tirindelli MC, Testi M, Di Piazza F, Di Bartolomeo P; Rome Transplant Network. [Haploidentical, G-CSF-](#)

- [primed, unmanipulated bone marrow transplantation for patients with high-risk hematological malignancies: an update.](#) *Bone Marrow Transplant.* 2015 Jun;50 Suppl 2:S24-30
- Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ, Brodsky RA. [HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease.](#) *Blood.* 2012 ;120(22):4285-91.
 - Chang YJ, Huang XJ. [Use of G-CSF-stimulated marrow in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation settings: a comprehensive review.](#) *Clin Transplant.* 2011 Jan-Feb;25(1):13-23.
 - Chiang KY, Haight A, Horan J, Olson E, Gartner A, Hartman D, Youssef S, Worthington-White D. [Clinical outcomes and graft characteristics in pediatric matched sibling donor transplants using granulocyte colony-stimulating factor-primed bone marrow and steady-state bone marrow.](#) *Pediatr Transplant.* 2007 May;11(3):279-85.
 - Coghill JM, Sarantopoulos S, Moran TP, Murphy WJ, Blazar BR, Serody JS. [Effector CD4+ T cells, the cytokines they generate, and GVHD: something old and something new.](#) *Blood.* 2011 Mar 24;117(12):3268-76.
 - [Couban S1, Messner HA, Andreou P, Egan B, Price S, Tinker L, Meharchand J, Forrest DL, Lipton J](#) Bone marrow mobilized with granulocyte colony-stimulating factor in related allogeneic transplant recipients: a study of 29 patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6:422-7.
 - Couban S, Aljurf M, Lachance S, Walker I, Toze C, Rubinger M, Lipton JH, Lee SJ, Szer R, Doocey R, Lewis ID, Huebsch L, Howson-Jan K, Lalancette M, Almohareb F, Chaudhri N, Ivison S, Broady R, Levings M, Fairclough D, Devins G, Szwajcer D, Foley R, Smith C, Panzarella T, Kerr H, Kariminia A, Schultz KR. [Filgrastim-Stimulated Bone Marrow Compared with Filgrastim-Mobilized Peripheral Blood in Myeloablative Sibling Allografting for Patients with Hematologic Malignancies: A Randomized Canadian Blood and Marrow Transplant Group Study.](#) *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Aug; 22(8):1410-5
 - Dhedin N, Josu de la Fuente, Françoise Bernaudin, Mathieu Kuentz, Leena Karnik, Tatsuki Koyama, Robert A. Brodsky, Michael DeBaun and Adetola A. Kassim. [Haploidentical Bone Marrow Transplant with Post-Transplant Cytoxan Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Multicenter Learning Collaborative](#) *Blood* 2016 128:1233
 - Frangoul H, Nemecek ER, Billheimer D, Pulsipher MA, Khan S, Woolfrey A, Manes B, Cole C, Walters MC, Ayas M, Ravindranath Y, Levine JE, Grupp SA. [A prospective study of G-CSF primed bone marrow as a stem-cell source for allogeneic bone marrow transplantation in children: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium \(PBMTc\) study.](#) *Blood.* 2007 Dec 15;110(13):4584-7
 - [Frangoul H¹, Evans M², Isbell J², Bruce K², Domm J²](#) Haploidentical hematopoietic stem cell transplant for patients with sickle cell disease using thiotepa, fludarabine, thymoglobulin, low dose cyclophosphamide, 200 cGytbi and post transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 1038/s41409-017-0077-1.
 - [Isola L1, Scigliano E, Fruchtman S](#) Long-term follow-up after allogeneic granulocyte colony-stimulating factor--primed bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6:428-33.
 - Ji SQ, Chen HR, Wang HX, Yan HM, Pan SP, Xun CQ. [Comparison of outcome of allogeneic bone marrow transplantation with and without granulocyte colony-stimulating factor \(lenograstim\) donor-marrow priming in patients with chronic myelogenous leukemia.](#) *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(5):261-7

- Ji SQ, Chen HR, Wang HX, Yan HM, Pan SP, XunCQ. [Comparison of outcome of allogeneic bone marrow transplantation with and without granulocyte colony-stimulating factor \(lenograstim\) donor-marrow priming in patients with chronic myelogenous leukemia.](#) *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(5):261-7
- Jun HX, Jun CY, Yu ZX. [In vivo induction of T-cell hyporesponsiveness and alteration of immunological cells of bone marrow grafts using granulocyte colony-stimulating factor.](#) *Haematologica.* 2004 Dec;89(12):1517-24
- Kim HJ, Min WS, Cho BS, Eom KS, Kim SY, Kim YJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Lee JW, Kim CC. [Overcoming various comorbidities by G-CSF-primed unmanipulated BM SCT in adult patients with AML.](#) *Bone Marrow Transplant.* 2009 Sep;44(6):345-51
- Morton J1, Hutchins C, Durrant S. [Granulocyte-colony-stimulating factor \(G-CSF\)-primed allogeneic bone marrow: significantly less graft-versus-host disease and comparable engraftment to G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells.](#) *Blood.* 2001 Dec 1;98(12):3186-91.
- Ostronoff M, Ostronoff F, Souto Maior P, Matias C, Calixto R, Sucupira A, Domingues M, Florencio R, Tagliari C. [Pilot study of allogeneic G-CSF-stimulated bone marrow transplantation: harvest, engraftment, and graft-versus-host disease.](#) *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006 Jul;12(7):729-33.
- Robinson TM, O'Donnell PV, Fuchs EJ, Luznik L. [Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation cyclophosphamide.](#) *Semin Hematol.* 2016 Apr;53(2):90-7.
- Serody JS1, Sparks SD, Lin Y, Capel EJ, Bigelow SH, Kirby SL, Gabriel DA, Wiley JM, Brecher ME, Schell MJ, Folds J, Shea TC. [Comparison of granulocyte colony-stimulating factor \(G-CSF\)--mobilized peripheral blood progenitor cells and G-CSF--stimulated bone marrow as a source of stem cells in HLA-matched sibling transplantation.](#) *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(4A):434-40.
- Stem Cell Trialists' Collaborative Group. [Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials.](#) *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5074-87
- Wang HX, Yan HM, Liu J, Duan LN, Wang ZD, Zhu L, Xue M, Guo ZK. [Haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma with bone marrow involvement.](#) *Leuk Lymphoma.* 2009 Sep;50(9):1488-93
- Wang HX, Yan HM, Duan LN, Wang ZD, Zhu L, Xue M, Liu J, Hu LD, Guo ZK. [Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in child hematologic malignancies with G-CSF-mobilized marrow grafts without T-cell depletion: a single-center report of 45 cases.](#) *Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Apr-May;26(3):119-28

16 ANNEXES

16.1 Annexe 1 : Echelle de cotation de la GvHD

1. Pour la GvHD aiguë: classification de Glücksberg-Thomas

Stade	Peau	Foie	Tube Digestif * (TD)
1 (+)	Éruption maculopapuleuse touchant moins de 25 % de la surface corporelle	Bilirubine 2-3 mg/dl (34-50 µ m/l)	Diarrhée > 500 ml/jour ou nausée, anorexie ou vomissements avec confirmation d'une GVHD dans le tractus gastro-intestinal haut par biopsie
2 (+ +)	Éruption maculopapuleuse touchant 25 à 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 3,1-6mg/dl (51-102 µ m/l)	Diarrhée > 1000 ml/jour
3 (+ + +)	Éruption maculopapuleuse touchant plus de 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 6,1-15 mg/dl (103-255 µ m/l)	Diarrhée > 1500 ml/jour
4 (+ + + +)	Érythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine > 15 mg/dl (> 255 µ m/l)	Diarrhée > 1500 ml/jour + douleurs abdominales +/- iléus

Confirmation histologique nécessaire pour documenter la GVHD

Grade Glücksberg	Stade Peau	Stade Intestin	Stade Foie
I	1	0	0
I	2	0	0
II	0-2	1	0-1
II	0-2	0-1	1
II	3	1	0-1
II	3	0-1	1
II	3	0	0
III	0-2	2	0-2
III	0-2	0-2	2
III	3	0-3	2-3
III	3	2-3	0-3
III	0-3	0-3	4
IV	0-3	4	0-4
IV	4	0-4	0-4

Une GvHD cotée de II à IV selon Glücksberg-Thomas et ne touchant qu'un seul organe doit être confirmée histologiquement (biopsie).

2. Pour la GvHD chronique: classification du NIH (Filipovitch et al BBMT, 2005)

On définit le type de GvHD:

- La GvHD chronique classique chez les patients ne présentant que des signes de GvHD chronique
- Le syndrome de chevauchement lorsque un patient présente à la fois des signes de GvHD aiguë et de GvHD chronique
- La GvHD aiguë tardive qui correspond à des signes exclusifs de GvHD aiguë sans signes de GvHD chronique survenant après J100.

On définit ensuite la sévérité :

- La sévérité de la GvHD chronique est définie en fonction du nombre d'organe atteint

Atteinte	Légère	Modérée	Sévère
Nombre d'organe atteint	1-2	≥3	≥3
Score de l'atteinte de chaque organe	1 (sauf poumon)	2 ou poumon 1	3 ou poumon ≥2

16.2 Annexe 2 : Définition et étude du chimérisme

Le chimérisme **mixte** est défini par la présence dans le sang périphérique d'une proportion de cellules du donneur de 5 à 94% de l'ensemble des cellules T circulantes. Le chimérisme **total** est défini par la présence dans le sang périphérique d'une proportion de cellules du donneur de 95% ou plus de l'ensemble des cellules. Le **rejet** est défini par la présence dans le sang périphérique d'une proportion de cellules CD3+ du donneur inférieure à 5%. (Bethge, Hegenbart et al. 2004).

Il est conseillé de suivre les recommandations du GEC (Groupe d'étude du chimérisme) et d'utiliser la technique de PCR quantitative en temps réel (Alizadeh, Bernard et al. 2002). Le monitoring du chimérisme doit être fait par l'étude quantitative sur le sang. Deux techniques sont actuellement utilisées : la PCR quantitative en temps réel, ou la PCR quantitative par amplification de STR et analyse des fragments en gel de séquence.

16.3 Annexe 3: Score Grefig: score de sévérité des infections

EVENEMENTS	GRADE I	GRADE II	GRADE III
BACTERIEN	-Foyer bactérien traité en externe (à l'exception des broncho-pneumopathies)	-Bactériémie sans signe de gravité -Foyer ne mettant pas en jeu le pronostic vital et traité en hospitalisation	-Septicémie avec signes de gravité* -Foyer mettant en jeu le pronostic vital et traité en hospitalisation
FONGIQUES	-Candidose superficielle	-Foyer profond à Candida sans hémoculture -Hémocultures sans signe de gravité et sans foyer -Aspergillose sinusienne simple (sans atteinte osseuse) et isolée (pas d'autres localisations)	-Septicémie à Candida (≥ 1 hémoculture) avec signes de gravité* et/ou foyers profonds -Toutes autres situations (aspergillose pulmonaire prouvée ou probable, aspergillose disséminée)
VIRAL CMV VZV	-Virémie ou antigénémie ou 2 PCR sans symptômes ni fièvre -Zona ou varicelle non compliqués, traités en externe	-Idem + fièvre isolée ou syndrome mononucléosique -Zona ou varicelle non compliqués traités à l'hôpital	-Maladie à CMV -Infection à VZV avec CIVD et/ou atteinte viscérale
Toute autre infection documentée (autres virus, Pneumocystis, Toxoplasma...) ou Episode probablement infectieux non documenté	-Infection ne justifiant pas d'hospitalisation (à l'exclusion des pneumopathies) -Fièvre non documentée en aplasie	-Infections bronchiques et/ou pulmonaires sans hypoxémie ou -Infection justifiant une hospitalisation sans nécessité de soins intensifs	-Infection avec pneumopathie hypoxémiante (PaO ₂ ≤65mmHg) ou -Infection nécessitant des soins intensifs ou -Toutes infections mettant en jeu le pronostic vital

16.4 Annexe 4: Performance status: ECOG

Grade	Performance status
0	Activité normale sans restriction
1	Restriction dans les activités physiques importantes mais ambulatoire et capable de réaliser des petits travaux
2	Capable de s'occuper de lui-même mais incapable de travailler ; alité moins de 50% du temps
3	Confiné au lit ou dans un fauteuil plus de 50 % du temps
4	Confiné au lit, incapable de s'occuper de lui-même

16.5 Annexe 5: Evaluation des comorbidités avant allogreffe par le score de Sorror

Comorbidités	Définition	Score	Score patient
Arythmie	Arythmie complète/Fibrillation ou flutter, maladie du sinus sinus syndrome, ou arythmie ventriculaire	1	
Cardiaque	Coronaropathies*, insuffisance cardiaque congestive; infarctus du myocarde; FEVG < 50%	1	
Maladies inflammatoires digestives	Maladie de Crohn; rectocolite hémorragique	1	
Diabète	Nécessitant un traitement par insuline ou hypoglycémiant (et non un régime simple)	1	
Cérébrovasculaire	Accident ischémique transitoire ou accident vasculaire	1	
Psychiatrie	Dépression ou anxiété nécessitant consultation ou traitement psychiatrique	1	
Hépatique minime	Hépatite chronique, bilirubine > USN to 1.5x ULN, AST/ALT > ULN to 2.5 xULN	1	
Obésité	Indice de masse corporelle (IMC) > 35kg/m ²	1	
Infection	Nécessitant la poursuite du traitement anti-infectieux au delà de J0	1	
Rhumatologie	LEAD, PR, polymyosite, connectivite mixte, or pseudopolyarthrite rhizomélique	2	
Ulcère peptique	Nécessitant un traitement	2	
Rein (modéré à sévère)	Créatinémie > 177 µmol/L ; dialysé, transplanté rénal	2	
Poumon modéré	DLCO et/ou VEMS 66%-80% ou dyspnée pour activité légère	2	
ATCD tumeur solide	Traité et à tout moment de l'histoire du patients (sauf cancer cutané non mélanomateux)	3	
Valvulopathie	Excluant le prolapsus mitral	3	
Poumon sévère	DLCO et/ou VEMS <65% ou dyspnée de repos ou oxygénodépendance	3	
Hépatique (modéré à sévère)	Cirrhose du foie ; bilirubine > 1.5x ULN, AST/ALT > 2.5 xULN	3	
	Total patient		

16.6 Annexe 6 : Tableau de suivi

	Inclusion	J0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M9	M12	M24
Consentements	X										
ATCD médicaux	X										
Comorbidités selon Sorror	X										
Examen clinique + ECOG+	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Poids, (taille à inclusion)	X				X				X	X	X
Evaluation Morphologique *	X										
Evaluation pré-greffe biologique **	X										
Evaluation de la surcharge en Fe	X									X	X
Electrophorèse de l'hémoglobine	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan biologique, NFS et Dosage sanguin des Gammaglobuline	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan Hormonal gonadique	X										X
Greffe		X									
Antigénémie aspergillaires, PCR CMV, EBV, adénovirus, PCR toxo si patient séro+, BK virus dans le sang et urines, PCR HHV6 sang (au moins 1 fois par semaine jusqu'à J 100 et plus en fonction du contexte clinique)		X	X	X	X						
Chimérisme sur population totale et CD3+ (tous les mois jusqu'à M12 puis à M24)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosage des sous populations lymphocytaires *** et électrophorèse des protides plasmatiques	X		X		X			X		X	X
Questionnaire QOL en pédiatrie pour les patients adolescents et leurs parents EBMT-EORTC (pour les patients adultes)	X				X			X		X	X
EI, EIG, complication infectieuses	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Examen clinique : Taille (à l'inclusion), Poids, TA, Surface corporelle, saturation en air ambiant, examen neurologique

Bilan morphologique: Echographie cardiaque pour mesure de la fraction d'éjection systolique (FEV), recherche HTAP et mesure de la Vitesse de régurgitation tricuspéidienne, Epreuve fonctionnelle respiratoire avec mesure de la DLCO, VEMS IRM avec ARM cérébrale et cervicale, radio du bassin

* *Panoramique dentaire et RP+ échographie abdominale ou scanner TAP (à ne réaliser qu'au bilan d'inclusion).*

Evaluation pré-greffe biologique : NFS, réticulocytes, Electrophorèse de l'hémoglobine, ferritine, urée et créatininémie, microalbuminurie et créatinurie, Bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène), Groupe sanguin ABO et Rhésus avec phénotype érythrocytaire étendu, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), recherche d'hémolysines A et B (AHA, AHB), Ionogramme sanguin, uricémie, phosphorémie et magnésémie, Bilan hépatique complet (transaminases, phosphatases alcalines et gamma-GT) avec LDH et haptoglobine, Electrophorèse des protéines sériques et dosage des lymphocytes CD4, Test de grossesse (pour les femmes en âge de procréer), Vérification de la compatibilité HLA entre le receveur et le donneur, Recherche des anticorps anti-HLA par technique LUMINEX, Détermination des marqueurs de chimère en biologie moléculaire; Sérologies des hépatites B et C, EBV (IgG et M), CMV (IgG et M), HSV (IgG et M), HIV (2 tests Elisa), HTLV-1 et 2, Toxoplasmose (IgG et M), TPHA et VDRL, PCR CMV, EBV, HHV-6, Antigénémie aspergillus.

Evaluation de surcharge en fer : Chez les patients sous programme transfusionnel (≥ 6 ans)

Bilan biologique : Bilan hépatique complet avec LDH et haptoglobine, fonction rénale, NFS, ferritine, fer, magnésium, microalbuminurie / créatinurie, débit de filtration glomérulaire (formule CKD-EPI), coefficient de saturation

Bilan gonadique : Pour les femmes : FSH, LH, œstradiol, AMH – Pour les hommes : testostérone, spermogramme avant la mise sous Hydréa

Dosage sous-population lymphocytaire : Quantification des lymphocytes T (CD4+, CD8+), lymphocytes B et NK, un phénotype lymphocytaire étendu, incluant les marqueurs d'activation, l'évaluation des populations naïves et mémoires, les populations T reg

16.7 Annexe 7 : Classification fonctionnelle de l'HTAP selon la New York Heart Association (NYHA) modifiée par l'Organisation mondiale de la santé d'après S. Rich.

Score I : Absence de limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles ; ces activités ne causent pas de dyspnée, de fatigue, de douleur thoracique ou de malaise.

Score II : Limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques normales causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.

Score III : Limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques peu importantes causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.

Score IV. Incapacité à réaliser toute activité physique et/ou signes d'insuffisance cardiaque droite. La dyspnée et la fatigue peuvent être présentes au repos et accentuées.

16.8 Annexe 8 : Classification fonctionnelle NYHA pour insuffisance cardiaque congestive :

Classe	Expression clinique
Classe I	patients n'ayant pas de limitation des activités ordinaires
Classe II	limitation légère de l'activité
Classe III	limitation marquée de l'activité, ils sont à l'aise qu'au repos
Classe IV	les symptômes surviennent même au repos

16.9 Annexe 9 : Cotation de la toxicité (oms)

Grade	0	1	2	3	4
ALLERGY/IMMUNOLOGY					
Allergic reaction/ hypersensitivity (including drug fever)	none	transient rash, drug fever <38°C (<100.4°F)	urticaria, drug fever ≥38°C (≥100.4°F), and/or asymptomatic bronchospasm	symptomatic bronchospasm, requiring parenteral medication(s), with or without urticaria; allergy- related edema/angioede ma	anaphylaxis
Note: Isolated urticaria, in the absence of other manifestations of an allergic or hypersensitivity reaction, is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
Allergic rhinitis (including sneezing, nasal stuffiness, postnasal drip)	none	mild, not requiring treatment	moderate, requiring treatment	-	-
Autoimmune reaction	none	serologic or other evidence of autoimmune reaction but patient is asymptomatic (e.g., vitiligo), all organ function is normal and no treatment is required	evidence of autoimmune reaction involving a non-essential organ or function (e.g., hypothyroidism), requiring treatment other than immunosuppressi ve drugs	reversible autoimmune reaction involving function of a major organ or other adverse event (e.g., transient colitis or anemia), requiring short- term immunosuppressi ve treatment	autoimmune reaction causing major grade 4 organ dysfunction; progressive and irreversible reaction; long- term administration of high-dose immuno- suppressive therapy required
Also consider Hypothyroidism, Colitis, Hemoglobin, Hemolysis.					
Serum sickness	none	-	-	present	-
Urticaria is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category if it occurs as an isolated symptom. If it occurs with other manifestations of allergic or hypersensitivity reaction, grade as Allergic reaction/hypersensitivity above.					
Vasculitis	none	mild, not requiring treatment	symptomatic, requiring medication	requiring steroids	ischemic changes or requiring amputation
Allergy/Immunology – Other(Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
AUDITORY/HEARING					
Conductive hearing loss is graded as Middle ear/hearing in the AUDITORY/HEARING category.					
Earache is graded in the PAIN category.					
External auditory canal	normal	external otitis with erythema or dry desquamation	external otitis with moist desquamation	external otitis with discharge, mastoiditis	necrosis of the canal soft tissue or bone
Note: Changes associated with radiation to external ear (pinnae) are graded under Radiation dermatitis in the DERMATOLOGY/SKIN category.					

Grade Adverse Event	0	1	2	3	4
Inner ear/hearing	normal	hearing loss on audiometry only	tinnitus or hearing loss, not requiring hearing aid or treatment	tinnitus or hearing loss, correctable with hearing aid or treatment	severe unilateral or bilateral hearing loss (deafness), not correctable
Middle ear/hearing	normal	serous otitis without subjective decrease in hearing	serous otitis or infection requiring medical intervention; subjective decrease in hearing; rupture of tympanic membrane with discharge	otitis with discharge, mastoiditis or conductive hearing loss	necrosis of the canal soft tissue or bone
Auditory/Hearing Other (Specify, _____)	normal	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
BLOOD/BONE MARROW					
Bone marrow cellularity	normal for age	mildly hypocellular or $\leq 25\%$ reduction from normal cellularity for age	moderately hypocellular or $>25 - \leq 50\%$ reduction from normal cellularity for age or >2 but <4 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity	severely hypocellular or $>50 - \leq 75\%$ reduction in cellularity for age or 4 - 6 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity	aplasia or >6 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity
Normal ranges:					
children (≤ 18 years)	90% cellularity average				
younger adults (19-59)	60-70% cellularity average				
older adults (≥ 60 years)	50% cellularity average				
Note: Grade Bone marrow cellularity only for changes related to treatment not disease.					
CD4 count	WNL	$<LLN - 500/mm^3$	200 - $<500/mm^3$	50 - $<200/mm^3$	$<50/mm^3$
Haptoglobin	normal	decreased	-	absent	-
Hemoglobin (Hgb)	WNL	$<LLN - 10.0$ g/dL $<LLN - 100$ g/L $<LLN - 6.2$ mmol/L	8.0 - <10.0 g/dL 80 - <100 g/L 4.9 - <6.2 mmol/L	6.5 - <8.0 g/dL 65 - <80 g/L 4.0 - <4.9 mmol/L	<6.5 g/dL <65 g/L <4.0 mmol/L
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic processes, if specified in the protocol.	WNL	10 - $<25\%$ decrease from pretreatment	25 - $<50\%$ decrease from pretreatment	50 - $<75\%$ decrease from pretreatment	$\geq 75\%$ decrease from pretreatment

Grade	0	1	2	3	4
Adverse Event					
Hemolysis (e.g., immune hemolytic anemia, drug-related hemolysis, other)	none	only laboratory evidence of hemolysis [e.g., direct antiglobulin test (DAT, Coombs')] schistocytes]	evidence of red cell destruction and ≥ 2 gm decrease in hemoglobin, no transfusion	requiring transfusion and/or medical intervention (e.g., steroids)	catastrophic consequences of hemolysis (e.g., renal failure, hypotension, bronchospasm, emergency splenectomy)
Also consider Haptoglobin, Hemoglobin.					
Leukocytes (total WBC)	WNL	$<LLN - 3.0 \times 10^9$ /L $<LLN - 3000/mm^3$	$\geq 2.0 - <3.0 \times 10^9$ /L $\geq 2000 - <3000/mm^3$	$\geq 1.0 - <2.0 \times 10^9$ /L $\geq 1000 - <2000/mm^3$	$<1.0 \times 10^9$ /L $<1000/mm^3$
For BMT studies, if specified in the protocol.	WNL	$\geq 2.0 - <3.0 \times 10^9$ /L $\geq 2000 - <3000/mm^3$	$\geq 1.0 - <2.0 \times 10^9$ /L $\geq 1000 - <2000/mm^3$	$\geq 0.5 - <1.0 \times 10^9$ /L $\geq 500 - <1000/mm^3$	$<0.5 \times 10^9$ /L $<500/mm^3$
<i>For pediatric BMT studies (using age, race and sex normal values), if specified in the protocol.</i>		$\geq 75 - <100\%$ LLN	$\geq 50 - <75\%$ LLN	$\geq 25 - 50\%$ LLN	$<25\%$ LLN
Lymphopenia	WNL	$<LLN - 1.0 \times 10^9$ /L $<LLN - 1000/mm^3$	$\geq 0.5 - <1.0 \times 10^9$ /L $\geq 500 - <1000/mm^3$	$<0.5 \times 10^9$ /L $<500/mm^3$	-
<i>For pediatric BMT studies (using age, race and sex normal values), if specified in the protocol.</i>		$\geq 75 - <100\%$ LLN	$\geq 50 - <75\%$ LLN	$\geq 25 - <50\%$ LLN	$<25\%$ LLN
Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)	WNL	$\geq 1.5 - <2.0 \times 10^9$ /L $\geq 1500 - <2000/mm^3$	$\geq 1.0 - <1.5 \times 10^9$ /L $\geq 1000 - <1500/mm^3$	$\geq 0.5 - <1.0 \times 10^9$ /L $\geq 500 - <1000/mm^3$	$<0.5 \times 10^9$ /L $<500/mm^3$
For BMT studies, if specified in the protocol.	WNL	$\geq 1.0 - <1.5 \times 10^9$ /L $\geq 1000 - <1500/mm^3$	$\geq 0.5 - <1.0 \times 10^9$ /L $\geq 500 - <1000/mm^3$	$\geq 0.1 - <0.5 \times 10^9$ /L $\geq 100 - <500/mm^3$	$<0.1 \times 10^9$ /L $<100/mm^3$
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process, if specified in the protocol.	WNL	10 - $<25\%$ decrease from baseline	25 - $<50\%$ decrease from baseline	50 - $<75\%$ decrease from baseline	$\geq 75\%$ decrease from baseline
Platelets	WNL	$<LLN - 75.0 \times 10^9$ /L $<LLN - 75,000/mm^3$	$\geq 50.0 - <75.0 \times 10^9$ /L $\geq 50,000 - <75,000/mm^3$	$\geq 10.0 - <50.0 \times 10^9$ /L $\geq 10,000 - <50,000/mm^3$	$<10.0 \times 10^9$ /L $<10,000/mm^3$
For BMT studies, if specified in the protocol.	WNL	$\geq 50.0 - <75.0 \times 10^9$ /L $\geq 50,000 - <75,000/mm^3$	$\geq 20.0 - <50.0 \times 10^9$ /L $\geq 20,000 - <50,000/mm^3$	$\geq 10.0 - <20.0 \times 10^9$ /L $\geq 10,000 - <20,000/mm^3$	$<10.0 \times 10^9$ /L $<10,000/mm^3$
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process, if specified in the protocol.	WNL	10 - $<25\%$ decrease from baseline	25 - $<50\%$ decrease from baseline	50 - $<75\%$ decrease from baseline	$\geq 75\%$ decrease from baseline

Grade	0	1	2	3	4
Adverse Event	0	1	2	3	4
Transfusion: Platelets	none	-	-	yes	Platelet transfusions and other measures required to improve platelet increment; platelet transfusion refractoriness associated with life-threatening bleeding. (e.g., HLA or cross matched platelet transfusions)
For BMT studies, if specified in the protocol.	none	1 platelet transfusion in 24 hours	2 platelet transfusions in 24 hours	≥3 platelet transfusions in 24 hours	Platelet transfusions and other measures required to improve platelet increment; platelet transfusion refractoriness associated with life-threatening bleeding. (e.g., HLA or cross matched platelet transfusions)
Also consider Platelets.					
Transfusion: pRBCs	none	-	-	yes	-
For BMT studies, if specified in the protocol.	none	≤2 u pRBC in 24 hours elective or planned	3 u pRBC in 24 hours elective or planned	≥4 u pRBC in 24 hours	hemorrhage or hemolysis associated with life-threatening anemia; medical intervention required to improve hemoglobin
<i>For pediatric BMT studies, if specified in the protocol.</i>	<i>none</i>	<i>≤15mL/kg in 24 hours elective or planned</i>	<i>>15 - ≤30mL/kg in 24 hours elective or planned</i>	<i>>30mL/kg in 24 hours</i>	<i>hemorrhage or hemolysis associated with life-threatening anemia; medical intervention required to improve hemoglobin</i>
Also consider Hemoglobin.					
Blood/Bone Marrow – Other(Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA)					

Grade	0	1	2	3	4
Adverse Event					
Conduction abnormality/ Atrioventricular heart block	none	asymptomatic, not requiring treatment (e.g., Mobitz type I second-degree AV block, Wenckebach)	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment (e.g., Mobitz type II second-degree AV block, third-degree AV block)	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Nodal/junctional arrhythmia/dysrhythmia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Palpitations	none	present	-	-	-
Note: Grade palpitations <u>only</u> in the absence of a documented arrhythmia.					
Prolonged QTc interval (QTc>0.48 seconds)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Sinus bradycardia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Sinus tachycardia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment of underlying cause	-
Supraventricular arrhythmias (SVT/atrial fibrillation/ flutter)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Syncope (fainting) is graded in the NEUROLOGY category.					
Vasovagal episode	none	-	present without loss of consciousness	present with loss of consciousness	-
Ventricular arrhythmia (PVCs/bigeminy/trigeminy/ventricular tachycardia)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Cardiovascular/ Arrhythmia - Other (Specify, _____)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic, and requiring treatment of underlying cause	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
CARDIOVASCULAR (GENERAL)					
Acute vascular leak syndrome	absent	-	symptomatic, but not requiring fluid support	respiratory compromise or requiring fluids	life-threatening; requiring pressor support and/or ventilatory support

Grade	0	1	2	3	4
Adverse Event					
Cardiac-ischemia/infarction	none	non-specific T - wave flattening or changes	asymptomatic, ST - and T - wave changes suggesting ischemia	angina without evidence of infarction	acute myocardial infarction
Cardiac left ventricular function	normal	asymptomatic decline of resting ejection fraction of $\geq 10\%$ but $< 20\%$ of baseline value; shortening fraction $\geq 24\%$ but $< 30\%$	asymptomatic but resting ejection fraction below LLN for laboratory or decline of resting ejection fraction $\geq 20\%$ of baseline value; $< 24\%$ shortening fraction	CHF responsive to treatment	severe or refractory CHF or requiring intubation
CNS cerebrovascular ischemia is graded in the NEUROLOGY category.					
Cardiac troponin I (cTnI)	normal	-	-	levels consistent with unstable angina as defined by the manufacturer	levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer
Cardiac troponin T (cTnT)	normal	≥ 0.03 - < 0.05 ng/mL	≥ 0.05 - < 0.1 ng/mL	≥ 0.1 - < 0.2 ng/mL	≥ 0.2 ng/mL
Edema	none	asymptomatic, not requiring therapy	symptomatic, requiring therapy	symptomatic edema limiting function and unresponsive to therapy or requiring drug discontinuation	anasarca (severe generalized edema)
Hypertension	none	asymptomatic, transient increase by > 20 mmHg (diastolic) or to $> 150/100^*$ if previously WNL; not requiring treatment	recurrent or persistent or symptomatic increase by > 20 mmHg (diastolic) or to $> 150/100^*$ if previously WNL; not requiring treatment	requiring therapy or more intensive therapy than previously	hypertensive crisis
<i>*Note: For pediatric patients, use age and sex appropriate normal values > 95th percentile ULN.</i>					
Hypotension	none	changes, but not requiring therapy (including transient orthostatic hypotension)	requiring brief fluid replacement or other therapy but not hospitalization; no physiologic consequences	requiring therapy and sustained medical attention, but resolves without persisting physiologic consequences	shock (associated with acidemia and impairing vital organ function due to tissue hypoperfusion)
Also consider Syncope (fainting). Notes: Angina or MI is graded as Cardiac-ischemia/infarction in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category. <i>For pediatric patients, systolic BP 65 mmHg or less in infants up to 1 year old and 70 mmHg or less in children older than 1 year of age, use two successive or three measurements in 24 hours.</i>					
Myocarditis	none	-	-	CHF responsive to treatment	severe or refractory CHF
Operative injury of vein/artery	none	primary suture repair for injury, but not requiring transfusion	primary suture repair for injury, requiring transfusion	vascular occlusion requiring surgery or bypass for injury	myocardial infarction; resection of organ (e.g., bowel, limb)

Grade	0	1	2	3	4
Adverse Event					
Pericardial effusion/ pericarditis	none	asymptomatic effusion, not requiring treatment	pericarditis (rub, ECG changes, and/or chest pain)	with physiologic consequences	tamponade (drainage or pericardial window required)
Peripheral arterial ischemia	none	-	brief episode of ischemia managed non- surgically and without permanent deficit	requiring surgical intervention	life-threatening or with permanent functional deficit (e.g., amputation)
Phlebitis (superficial)	none	-	present	-	-
Notes: Injection site reaction is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category. Thrombosis/embolism is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category. Syncope (fainting) is graded in the NEUROLOGY category.					
Thrombosis/embolism	none	-	deep vein thrombosis, not requiring anticoagulant	deep vein thrombosis, requiring anticoagulant therapy	embolic event including pulmonary embolism
Vein/artery operative injury is graded as Operative injury of vein/artery in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
Visceral arterial ischemia (non- myocardial)	none	-	brief episode of ischemia managed non- surgically and without permanent deficit	requiring surgical intervention	life-threatening or with permanent functional deficit (e.g., resection of ileum)
Cardiovascular/ General - Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
COAGULATION					
Note: See the HEMORRHAGE category for grading the severity of bleeding events.					
DIC (disseminated intravascular coagulation) Also consider Platelets.	absent	-	-	laboratory findings present with <u>no</u> bleeding	laboratory findings <u>and</u> bleeding
Note: Must have increased fibrin split products or D-dimer in order to grade as DIC.					
Fibrinogen	WNL	≥0.75 - <1.0 x LLN	≥0.5 - <0.75 x LLN	≥0.25 - <0.5 x LLN	<0.25 x LLN
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/ myelophthisic process, if specified in the protocol.	WNL	<20% decrease from pretreatment value or LLN	≥20 - <40% decrease from pretreatment value or LLN	≥40 - <70% decrease from pretreatment value or LLN	<50 mg
Partial thromboplastin time (PTT)	WNL	>ULN - ≤1.5 x ULN	>1.5 - ≤2 x ULN	>2 x ULN	-
Phlebitis is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
Prothrombin time (PT)	WNL	>ULN - ≤1.5 x ULN	>1.5 - ≤2 x ULN	>2 x ULN	-
Thrombosis/embolism is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					

Grade	0	1	2	3	4
Adverse Event					
Thrombotic microangiopathy (e.g., thrombotic thrombocytopenic purpura/TTP or hemolytic uremic syndrome/HUS)	absent	-	-	laboratory findings present without clinical consequences	laboratory findings and clinical consequences, (e.g., CNS hemorrhage/bleeding or thrombosis/embolism or renal failure) requiring therapeutic intervention
For BMT studies, if specified in the protocol.	-	evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequences	evidence of RBC destruction with elevated creatinine (≤ 3 x ULN)	evidence of RBC destruction with creatinine (>3 x ULN) not requiring dialysis	evidence of RBC destruction with renal failure requiring dialysis and/or encephalopathy
Also consider Hemoglobin, Platelets, Creatinine. Note: Must have microangiopathic changes on blood smear (e.g., schistocytes, helmet cells, red cell fragments).					
Coagulation - Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
CONSTITUTIONAL SYMPTOMS					
Fatigue(lethargy, malaise, asthenia)	none	increased fatigue over baseline, but not altering normal activities	moderate (e.g., decrease in performance status by 1 ECOG level or 20% Karnofsky or Lansky) or causing difficulty performing some activities	severe (e.g., decrease in performance status by ≥ 2 ECOG levels or 40% Karnofsky or Lansky) or loss of ability to perform some activities	bedridden or disabling
Note: See Appendix III for performance status scales.					
Fever (in the absence of neutropenia, where neutropenia is defined as AGC $<1.0 \times 10^9/L$)	none	38.0 - 39.0°C (100.4 - 102.2°F)	39.1 - 40.0°C (102.3 - 104.0°F)	$>40.0^\circ\text{C}$ ($>104.0^\circ\text{F}$) for $<24\text{hrs}$	$>40.0^\circ\text{C}$ ($>104.0^\circ\text{F}$) for $>24\text{hrs}$
Also consider Allergic reaction/hypersensitivity. Note: The temperature measurements listed above are oral or tympanic.					
Hot flashes/flushes are graded in the ENDOCRINE category.					
Rigors, chills	none	mild, requiring symptomatic treatment (e.g., blanket) or non-narcotic medication	severe and/or prolonged, requiring narcotic medication	not responsive to narcotic medication	-
Sweating (diaphoresis)	normal	mild and occasional	frequent and drenching	or -	-
Weight gain	$<5\%$	5 - $<10\%$	10 - $<20\%$	$\geq 20\%$	-
Alsoconsider Ascites, Edema, Pleural effusion (non-malignant).					

Grade Adverse Event	0	1	2	3	4
Weight gain associated with Venous Occlusive Disease (VOD) for BMT studies, if specified in the protocol. Also consider Ascites, Edema, Pleural effusion (non-malignant).	<2%	≥2 - <5%	≥5 - <10%	≥10% or as ascites	≥10% or fluid retention resulting in pulmonary failure
Weight loss Also consider Vomiting, Dehydration, Diarrhea.	<5%	5 - <10%	10 - <20%	≥20%	-
Constitutional Symptoms - Other (Specify,)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
DERMATOLOGY/SKIN					
Alopecia	normal	mild hair loss	pronounced hair loss	-	-
Bruising (in absence of grade 3 or 4 thrombocytopenia) Note: Bruising resulting from grade 3 or 4 thrombocytopenia is graded as Petechiae/purpura and Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia in the HEMORRHAGE category, not in the DERMATOLOGY/SKIN category.	none	localized or in dependent area	generalized	-	-
Dry skin	normal	controlled with emollients	not controlled with emollients	-	-
Erythema multiforme (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)	absent	-	scattered, but not generalized eruption	severe or requiring IV fluids (e.g., generalized rash or painful stomatitis)	life-threatening (e.g., exfoliative or ulcerating dermatitis or requiring enteral or parenteral nutritional support)
Flushing	absent	present	-	-	-
Hand-foot skin reaction	none	skin changes or dermatitis without pain (e.g., erythema, peeling)	skin changes with pain, not interfering with function	skin changes with pain, interfering with function	-
Injection site reaction	none	pain or itching or erythema	pain or swelling, with inflammation or phlebitis	ulceration or necrosis that is severe or prolonged, or requiring surgery	-
Nail changes	normal	discoloration or ridging (koilonychia) or pitting	partial or complete loss of nail(s) or pain in nailbeds	-	-
Petechiae is graded in the HEMORRHAGE category.					
Photosensitivity	none	painless erythema	painful erythema	erythema with desquamation	-
Pigmentation changes (e.g., vitiligo)	none	localized pigmentation changes	generalized pigmentation changes	-	-

Grade Adverse Event	0	1	2	3	4
Pruritus	none	mild or localized, relieved spontaneously or by local measures	intense or widespread, relieved spontaneously or by systemic measures	intense or widespread and poorly controlled despite treatment	-
Purpura is graded in the HEMORRHAGE category.					
Radiation dermatitis	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation ≥ 1.5 cm diameter and not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Note: Pain associated with radiation dermatitis is graded separately in the PAIN category as Pain due to radiation.					
Radiation recall reaction (reaction following chemotherapy in the absence of additional radiation therapy that occurs in a previous radiation port)	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation ≥ 1.5 cm diameter and not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Rash/desquamation	none	macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms covering <50% of body surface or localized desquamation or other lesions covering <50% of body surface area	symptomatic generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption or desquamation covering $\geq 50\%$ of body surface area	generalized exfoliative dermatitis or ulcerative dermatitis
Also consider Allergic reaction/hypersensitivity. Note: Stevens-Johnson syndrome is graded separately as Erythemamultiforme in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
Rash/dermatitis associated with high-dose chemotherapy or BMT studies.	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation ≥ 1.5 cm diameter and not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include spontaneous bleeding not induced by minor trauma or abrasion

Grade Adverse Event	0	1	2	3	4
Rash/desquamation associated with graft versus host disease (GVHD) for BMT studies, if specified in the protocol.	None	macular or papular eruption or erythema covering <25% of body surface area without associated symptoms	macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms covering ≥25 - <50% of body surface or localized desquamation or other lesions covering ≥25 - <50% of body surface area	symptomatic generalized erythroderma or symptomatic macular, papular or vesicular eruption, with bullous formation, or desquamation covering ≥50% of body surface area	generalized exfoliative dermatitis or ulcerative dermatitis or bullous formation
<p>Also consider Allergic reaction/hypersensitivity. Note: Stevens-Johnson syndrome is graded separately as Erythemamultiforme in the DERMATOLOGY/SKIN category.</p>					
Urticaria (hives, welts, wheals)	none	requiring no medication	requiring PO or topical treatment or IV medication or steroids for <24 hours	requiring IV medication or steroids for ≥24 hours	-
Wound-infectious	none	cellulitis	superficial infection	infection requiring IV antibiotics	necrotizing fasciitis
Wound-non-infectious	none	incisional separation	incisional hernia	fascial disruption without evisceration	fascial disruption with evisceration
Dermatology/Skin - Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
ENDOCRINE					
Cushingoid appearance (e.g., moon face, buffalo hump, centripetal obesity, cutaneous striae) Also consider Hyperglycemia, Hypokalemia.	absent	-	present	-	-
Feminization of male	absent	-	-	present	-
Gynecomastia	none	mild	pronounced or painful	pronounced or painful and requiring surgery	-
Hot flashes/flushes	none	mild or no more than 1 per day	moderate and greater than 1 per day	-	-
Hypothyroidism	absent	asymptomatic, TSH elevated, no therapy given	symptomatic or thyroid replacement treatment given	patient hospitalized for manifestations of hypothyroidism	myxedema coma
Masculinization of female	absent	-	-	present	-

Grade	0	1	2	3	4
Adverse Event					
SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone)	absent	-	-	present	-
Endocrine - Other (Specify,)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
GASTROINTESTINAL					
Amylase is graded in the METABOLIC/LABORATORY category.					
Anorexia	none	loss of appetite	oral intake significantly decreased	requiring IV fluids	requiring feeding tube or parenteral nutrition
Ascites (non-malignant)	none	asymptomatic	symptomatic, requiring diuretics	symptomatic, requiring therapeutic paracentesis	life-threatening physiologic consequences
Colitis	none	-	abdominal pain with mucus and/or blood in stool	abdominal pain, fever, change in bowel habits with ileus or peritoneal signs, and radiographic or biopsy documentation	perforation or requiring surgery or toxic megacolon
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Melena/GI bleeding, Rectal bleeding/hematochezia, Hypotension.					
Constipation	none	requiring stool softener or dietary modification	requiring laxatives	obstipation requiring manual evacuation or enema	obstruction or toxic megacolon
Dehydration	none	dry mucous membranes and/or diminished skin turgor	requiring IV fluid replacement (brief)	requiring IV fluid replacement (sustained)	physiologic consequences requiring intensive care; hemodynamic collapse
Also consider Diarrhea, Vomiting, Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis), Hypotension.					
Diarrhea patients without colostomy:	none	increase of <4 stools/day over pre-treatment	increase of 4-6 stools/day, or nocturnal stools	increase of ≥7 stools/day or incontinence; or need for parenteral support for dehydration	physiologic consequences requiring intensive care; or hemodynamic collapse
patients with a colostomy:	none	mild increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment	moderate increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment, but not interfering with normal activity	severe increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment, interfering with normal activity	physiologic consequences, requiring intensive care; or hemodynamic collapse
Diarrhea associated with graft versus host disease (GVHD) for BMT studies, if specified in the protocol.	None	>500 - ≤1000mL of diarrhea/day	>1000 - ≤1500mL of diarrhea/day	>1500mL of diarrhea/day	severe abdominal pain with or without ileus

Grade	0	1	2	3	4
Adverse Event					
<i>For pediatric BMT studies, if specified in the protocol.</i>		>5 - ≤10 mL/kg of diarrhea/day	>10 - ≤15 mL/kg of diarrhea/day	>15 mL/kg of diarrhea/day	-
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Pain, Dehydration, Hypotension.					
Duodenal ulcer (requires radiographic or endoscopic documentation)	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization	perforation or bleeding, requiring emergency surgery
Dyspepsia/heartburn	none	mild	moderate	severe	-
Dysphagia, esophagitis, odynophagia (painful swallowing)	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly pureed, soft, or liquid diet	dysphagia, requiring IV hydration	complete obstruction (cannot swallow saliva) requiring enteral or parenteral nutritional support, or perforation
Note: If the adverse event is radiation-related, grade <u>either</u> under Dysphagia-esophageal related to radiation or <u>Dysphagia-pharyngeal</u> related to radiation.					
Dysphagia- <u>esophageal</u> related to radiation	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly pureed, soft, or liquid diet	Dysphagia, requiring feeding tube, IV hydration or hyperalimentation	complete obstruction (cannot swallow saliva); ulceration with bleeding not induced by minor trauma or abrasion or perforation
Also consider Pain due to radiation, Mucositis due to radiation. Note: Fistula is graded separately as Fistula-esophageal.					
Dysphagia- <u>pharyngeal</u> related to radiation	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly pureed, soft, or liquid diet	dysphagia, requiring feeding tube, IV hydration or hyperalimentation	complete obstruction (cannot swallow saliva); ulceration with bleeding not induced by minor trauma or abrasion or perforation
Also consider Pain due to radiation, Mucositis due to radiation. Note: Fistula is graded separately as Fistula-pharyngeal.					
Fistula-esophageal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula-intestinal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula-pharyngeal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula-rectal/anal	none	-	-	present	requiring surgery
Flatulence	none	mild	moderate	-	-
Gastric ulcer (requires radiographic or endoscopic documentation)	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	bleeding without perforation, uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization or surgery	perforation or bleeding, requiring emergency surgery

Grade	0	1	2	3	4
Adverse Event					
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia.					
Gastritis	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	uncontrolled by out-patient medical management; requiring hospitalization or surgery	life-threatening bleeding, requiring emergency surgery
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia.					
Hematemesis is graded in the HEMORRHAGE category.					
Hematochezia is graded in the HEMORRHAGE category as Rectal bleeding/hematochezia.					
Ileus (or neuroconstipation)	none	-	intermittent, not requiring intervention	requiring surgical intervention	non-requiring surgery
Mouth dryness	normal	mild	moderate	-	-
Mucositis Notes: Mucositis <u>not due to radiation</u> is graded in the GASTROINTESTINAL category for specific sites: Colitis, Esophagitis, Gastritis, Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis), and Typhlitis; or the RENAL/GENITOURINARY category for Vaginitis. Radiation-related mucositis is graded as Mucositis due to radiation.					
Mucositis due to radiation	none	erythema of the mucosa	patchy pseudomembranous reaction (patches generally ≤ 1.5 cm in diameter and non-contiguous)	confluent pseudomembranous reaction (contiguous patches generally > 1.5 cm in diameter)	necrosis or deep ulceration; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Also consider Pain due to radiation. Notes: Grade radiation mucositis of the larynx here. Dysphagia related to radiation is also graded as <u>either</u> Dysphagia-esophageal related to radiation <u>or</u> Dysphagia-pharyngeal related to radiation, depending on the site of treatment.					
Nausea	none	able to eat	oral intake significantly decreased	no significant intake, requiring IV fluids	-
Pancreatitis	none	-	-	abdominal pain with pancreatic enzyme elevation	complicated by shock (acute circulatory failure)
Also consider Hypotension. Note: Amylase is graded in the METABOLIC/LABORATORY category.					
Pharyngitis is graded in the GASTROINTESTINAL category as Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis).					

16.10 Annexe 10 : Formulaire de notification d'un Evènement Indésirable Grave (EIG) survenant au cours d'une Recherche impliquant une personne humaine

Direction de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU) Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD)	Promoteur 		REFERENCE VIGILANCE : Référence GED : REC-DTYP-0287
Formulaire de notification d'un Evènement Indésirable Grave (EIG) survenant au cours d'une Recherche impliquant la personne humaine portant sur une Préparation de Thérapie Cellulaire			

Dès la prise de connaissance de l'EIG par l'investigateur, ce formulaire doit être dûment complété (4 pages), signé et retourné sans délai au secteur Vigilance du DRCD-Siège (AP-HP) par délégation du promoteur (CHIC) par télécopie au +33 (0)1 44 84 17 99

Notification initiale Suivi d'EIG N° du suivi | _ | _ | _

1. Identification de la recherche		Date de notification : _ _ _ _ 2 0 _ _	
Acronyme : DREP-HAPLO		Date de prise de connaissance de l'EIG par l'investigateur : _ _ _ _ 2 0 _ _	
Titre complet de la Recherche impliquant la personne humaine : « Allogreffe de moelle HLA haplo-identique après un conditionnement d'intensité réduite et avec une prévention de la GvHD basée sur l'administration post-greffe de cyclophosphamide chez des patients atteints de drépanocytose sévère »			
2. Identification du centre investigateur			
Nom de l'établissement : _____ Ville et code postal : _____ Service : _____		Investigateur (nom/prénom) : _____ Tél : _____ Fax : _____	
3. Identification et antécédents de la personne se prêtant à la recherche			
Référence de la personne : _ _ _ - _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _		Antécédents médicaux-chirurgicaux/familiaux pertinents pour l'évaluation du cas (joindre un CRH le cas échéant) : (à compléter)	
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Date de naissance : _ _ _ _ _		
Poids : _ _ _ kg	jj mm aaaa		
Taille : _ _ _ cm	Age : _ _ _ ans		
Surface corporelle : _ _ m ²			
Date d'inclusion : _ _ _ _ 2 0 _ _			
Date de la greffe : _ _ _ _ 2 0 _ _ _ _			
4. Préparation de thérapie cellulaire- administré avant la survenue de l'évènement (barre l'encadré si non applicable)			
Nom du produit expérimental (CSH, CSM, USP,...)	Voie (1)	Nombre de cellules administrées / Dose	
Cellules souches hématopoïétiques		_ _ _ 10/kg	
5. Radiothérapie/médicaments de conditionnement/immunosuppresseurs/prophylaxie GVH administrés avant la survenue de l'évènement indésirable NA <input type="checkbox"/>			
Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie (1)	Posologie (préciser l'unité ex : mg/j)	Date de début (jj/mm/aaaa) En cours (2) Date de fin (jj/mm/aaaa)
Thymoglobuline			_ _ _ _ 2 0 _ _ <input type="checkbox"/> _ _ _ _ 2 0 _ _
Thiotepa			_ _ _ _ 2 0 _ _ <input type="checkbox"/> _ _ _ _ 2 0 _ _
Cyclophosphamide			_ _ _ _ 2 0 _ _ <input type="checkbox"/> _ _ _ _ 2 0 _ _
Fludarabine			_ _ _ _ 2 0 _ _ <input type="checkbox"/> _ _ _ _ 2 0 _ _
TBI		Gy	_ _ _ _ 2 0 _ _ <input type="checkbox"/> _ _ _ _ 2 0 _ _

(1) Voie d'administration : VO=voie orale ; IM=Intramusculaire ; IV=intraveineuse ; SC=sous-cutanée ou autre (à préciser) (2) En cours au moment de la survenue de l'EIG

Notification-EIG_DREP-HAPLO_V1_20161205_DRCD

Ce document est la propriété du DRCD / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.

1/4

Suivant modèle REC-DTYP-0287 version 1 du 21/04/2015

Acronyme : DREP-HAPLO

Référence de la personne se prêtant à la recherche :

- - -
n°centre - n°ordre de sélection - initiale - initiale
soix prénoms

REFERENCE VIGILANCE :

Référence GED : REC-DTYP-0267

5. Radiothérapie/médicaments de conditionnement/immunosuppresseurs/prophylaxie GVH administrés avant la survenue de l'évènement indésirable NA

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie (1)	Posologie (préciser l'unité ex : mg/j)	Date de début (j/mn/aaaa)	En cours (1)	Date de fin (j/mn/aaaa)
Prophylaxie GVH					
Cyclophosphamide			_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _
Sirolimus			_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _
Mycophénolate de mofétil			_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _
			_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _
			_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _

(1) Voie d'administration : VO=voie orale ; IM=intramusculaire ; IV=intraveineuse ; SC=sous-cutanée ou autre (à préciser) (2) En cours au moment de la survenue de l'EIG

6. Procédures et actes ajoutés par la recherche (ex. : prélèvements sanguins, IRM, radiographies, échographies cardiaques) Barrer l'encadré si procédures et actes non réalisés	Date de réalisation (j/mn/aaaa)	Chronologie	
		Avant la survenue de l'EIG	Après la survenue de l'EIG
	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Médicament(s) concomitant(s) au moment de l'EIG, à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'évènement indésirable (compléter le tableau ci-après et si nécessaire l'annexe relative aux médicaments concomitants ou barrer l'encadré si non applicable)

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie (1)	Posologie (préciser l'unité ex : mg/j)	Dates d'administration (du j/mn/aa au j/mn/aa)	En cours (1)	Indication	Action prise 0 : poursuite sans modification de la posologie 1 : arrêt 2 : diminution de la posologie 3 : augmentation de la posologie 4 : ne sais pas	Causalité de l'EIG 0 : non lié au médicament 1 : lié au médicament 2 : ne sais pas
			du _ _ _ _ _ _ _ _ au _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>			
			du _ _ _ _ _ _ _ _ au _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>			

(1) Voie d'administration : VO=voie orale ; IM=intramusculaire ; IV=intraveineuse ; SC=sous-cutanée ou autre (à préciser) (2) En cours au moment de la survenue de l'EIG

8. Evènement indésirable grave (EIG)	
Diagnostic : <input type="checkbox"/> Définitif <input type="checkbox"/> Provisoire	Organe(s) concerné(s) : _____ _____
Date de survenue des premiers symptômes : _ _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ Préciser lesquels _____	_____
Date d'apparition de l'EIG : _ _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ jj mm aaaa Heure de survenue : _ _ hh _ _ min <input type="checkbox"/> donnée manquante	Décalage entre la date de procédure/acte ajouté par la recherche et la date de survenue de l'EIG : _ _ / _ _ _ _ _ _ jj hh min
L'évènement fait-il suite à un incident lors de la collecte, fabrication, préparation, transformation, conservation, transport, distribution ou administration du produit expérimental ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Date de l'incident : _ _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	Critères de gravité : <input type="checkbox"/> Nécessite ou prolonge l'hospitalisation : du _ _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ au _ _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Incapacité ou handicap important ou durable <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale
Suite page suivante	Suite page suivante

Acronyme : DREP-HAPLO

Référence de la personne se prêtant à la recherche : - - -
n°centre - n°ordre de sélection - initiale - initiale
surn - prénom

REFERENCE VIOLANCE :

Référence GED : REC-DTYP-0287

Si oui, joindre le certificat de libération du lot concerné Ci-jointCorrespondant Local de Biovigilance (CLB) informé : non oui

Si oui, préciser le contact du CLB : _____

Cet incident a-t-il été déclaré : oui (joindre le formulaire de biovigilance) non

Des mesures symptomatiques ont-elles été prises ?

 Non Oui Date : / / ___

Préciser : _____

Degré de sévérité de l'EIG:

En cas d'infection, se référer au score de GREFIG : Grade I Grade II Grade III

En cas de GVH, se référer au Score de Glücksberg-Thomas :

Stade 1 Stade 2 Stade 3 Stade 4 Autre(s) critère(s) médicalement significatif(s), préciser : _____

Intensité :

Léger Modéré Sévère Ou OMS : 0 1 2 3 4

Evolution de l'événement

 Décès sans relation avec l'EIG en relation avec l'EIGDate : / / ___
jj mm aaaa Sujet non encore rétabli, préciser : Etat stable Aggravation Amélioration Résolu : sans séquelles avec séquelles, préciser lesquelles : _____Date : / / ___
jj mm aaaa /
hh min Evolution inconnue

9. Autre(s) étiologie(s) envisagée(s)

 Non Oui Si oui, préciser : _____

10. Examen(s) complémentaire(s) réalisé(s)

 Non Oui Si oui, préciser date, nature et résultats : [joindre les bilans anonymisés, notamment le compte-rendu opératoire, le compte-rendu d'hospitalisation, les résultats du chimérisme, taux résiduelle du sirolimus, résultat d'autopsie en cas de décès...]

11. Selon l'investigateur, l'événement indésirable grave est (plusieurs cases possibles)

Lié à la recherche :

 Oui : à la préparation de thérapie cellulaire/tissu/organe/médicament de thérapie innovante expérimental(e) (à compléter) Relation certaine Relation probable ou vraisemblable Relation possible Relation improbable ou non exclue au conditionnement de la greffe Relation certaine Relation probable ou vraisemblable Relation possible Relation improbable ou non exclue

Préciser : _____

 Prophylaxie GVH

- cyclophosphamide :

 Relation certaine Relation probable ou vraisemblable Relation possible Relation improbable ou non exclue

- sirolimus :

 Relation certaine Relation probable ou vraisemblable Relation possible Relation improbable ou non exclue

- mycophénolate de mofétil :

 Relation certaine Relation probable ou vraisemblable Relation possible Relation improbable ou non exclue

Suite page suivante

Notification-EIG_DREP-HAPLO_V1_20161205_DRCD

Ce document est la propriété du DRCD / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.

3/4

Suivant modèle REC-DTYP-0287 version 1 du 31/09/2015

11. Selon l'investigateur, l'événement indésirable grave est (plusieurs cases possibles)

à la (aux) procédure(s)/acte(s) de la recherche : La/le(s)quel(le)s ?
La/lequel(le) : _____

Relation certaine Relation probable ou vraisemblable Relation possible Relation improbable ou non exclue

La/lequel(le) : _____

Relation certaine Relation probable ou vraisemblable Relation possible Relation improbable ou non exclue

Non :

à la progression de la maladie faisant l'objet de la recherche : drépanocytose

à un (ou plusieurs) médicament(s) concomitant(s) administré(s), le(s)quel(s) : _____

à une maladie intercurrente, laquelle : _____

autre, préciser : _____

Notificateur	Investigateur	Tampon du service :
Nom et fonction :	Nom :	
Signature :	Signature :	

16.11 Annexe 11 : Fiche de BIOVIGILANCE



**Fichede
BIOVIGILANCE**
(Art. L1410-1 et R. 1211-33 9° du Code de la santé publique)

ORGANE ?
TISSU ?
CELLULES ?
LAIT ?

Fiche BIOVG VABM-2016
Direction générale médicale et scientifique
Région Île de France
Fax : 01 55 50 09 36
Mail : biovigilance@biomedecine.fr

BV

1. Signalant & déclarant

À remplir par le signalant	À remplir par le correspondant local de biovigilance (CLB)
Identité du signalant	Identité du CLB
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
Qualité :	Qualité :
Coordonnées du signalant	Coordonnées du CLB
Téléphone :	Téléphone :
Fax :	Fax :
E-mail :	E-mail :
Adresse :	Adresse :
	Date de la déclaration :
	Numéro de référence interne :
	? Déclaration initiale
	? Suivi de déclaration (préciser le N° BV:.....)

2. Produit(s) concerné(s)

Type de don ou de prélèvement	? Allogénique ? Autologue ? Personnalisé ou intrafamilial
Nature du produit biologique et numéro d'identification ou nom du PTA, fabricant et numéro de lot	
Site de préparation* ou établissement de prélèvement* ou adresse du fabricant*	
Préciser le cas échéant si : ? Produit biologique importé ? Produit biologique exporté	
Origine*/destination* de l'import*/l'export* :	Date de l'import*/l'export* :

*Payer les mentions suscitées

3. Donneur et receveurs (s) impliqués ou potentiellement impliqués

Donneur				
Statut : ? Mvant ? SME ? DDAC-ACI ? DDAC-LAT ? PPM ¹				
N° identification :	Sexe : ? M ? F	Date de naissance		
Date (ou période*) du (des) prélèvement(s) :	Etablissement de prélèvement :			
Receveur				
N° identification :	Sexe : ? M ? F	Date de naissance		
Date (ou période*) du (des) prélèvement(s) :	Etablissement de prélèvement :			
Autres receveur : ? oui (préciser ci-dessous dans le tableau) ? non				
N° identification				
Nature produit biologique ²				
Date (ou période*) de greffe/administration				
Etablissement de greffe/administration				

¹ SME : sujet en voie de non-encéphalisation à cœur beating

² DDAC-ACI : donneur de cellule après arrêt de la circulation au sein d'un organe cordo-utérin

³ DDAC-LAT : donneur de cellule après arrêt de la circulation au sein de la latéction ou l'arrêt des thérapies liées

⁴ PPM : donneur de tissu prélevé en post-mortem à l'autopsie

4. Description de l'incident et/ou de l'effet indésirable	
<small>Le cas échéant/écrire une description plus complète sur papier libre. Préciser le nombre de pages jointes (et rappeler le nom de l'émetteur sur chaque page) : <input type="checkbox"/></small>	
<p>Date (<input type="checkbox"/> survenue ou <input type="checkbox"/> mise en évidence) :</p> <p><input type="checkbox"/> de l'incident <input type="checkbox"/> de l'effet indésirable (donneur ou receveur)</p> <p>Intensité de l'effet indésirable : Initiale <input type="checkbox"/>1 <input type="checkbox"/>2 <input type="checkbox"/>3 <input type="checkbox"/>4 <input type="checkbox"/>5 Finale <input type="checkbox"/>1 <input type="checkbox"/>2 <input type="checkbox"/>3 <input type="checkbox"/>4 <input type="checkbox"/>5</p> <p>1-Négligeable : Manifestations cliniques ou biologiques ne nécessitant aucune prise en charge ou traitement médical. 2-Moderée : Manifestations cliniques ou biologiques sans menace vitale à court ou long terme et ne nécessitant pas d'hospitalisation. 3-Sévère : Manifestations cliniques ou biologiques entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant, prolongeant ou compliquant une hospitalisation ou tout autre état morbide, ou nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter un dommage permanent ou la détérioration d'une fonction corporelle. À noter: les infections sévères susceptibles d'avoir été transmises par le produit biologique ou les activités de prélèvement ou de greffe/administration doivent systématiquement être déclarées et ceci à un niveau de gravité supérieur ou égal à 3. 4-Majeure : Menace vitale immédiate. 5-Décès.</p>	<p>Description :</p> <p>Enquête : <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> non réalisé* <input type="checkbox"/> non réalisable* <input type="checkbox"/> terminé - date de clôture : <small>Préciser l'analyse des causes (et leur conclusion pour les enquêtes terminées)</small></p> <p><small>*Si l'enquête n'a pas été réalisée, dire précisément pour quelles raisons cette décision a été prise.</small></p>
<p>Imputabilité (lien entre le produit ou l'activité de prélèvement ou de greffe/administration et l'effet indésirable en début et en fin d'enquête)</p> <p>Initiale : <input type="checkbox"/>1- Exclue/improbable <input type="checkbox"/>2- Possible <input type="checkbox"/>3- Vraisemblable/probable <input type="checkbox"/>4- Certaine <input type="checkbox"/>5- non évaluable</p> <p>Finale : <input type="checkbox"/>1- Exclue/improbable <input type="checkbox"/>2- Possible <input type="checkbox"/>3- Vraisemblable/probable <input type="checkbox"/>4- Certaine <input type="checkbox"/>5- non évaluable</p>	
5. Evaluation locale de la criticité et des mesures prises	
<p>Probabilité de récurrence de l'effet indésirable ou de l'incident (probabilité pour que l'événement se reproduise ou vu des contrôles mis en place) :</p> <p><input type="checkbox"/> R1- rare <input type="checkbox"/> R2- peu probable <input type="checkbox"/> R3- possible <input type="checkbox"/> R4- vraisemblable <input type="checkbox"/> R5- pratiquement certaine <input type="checkbox"/> 5- non évaluable</p>	
<p>Conséquences potentielles de l'effet indésirable ou de l'incident sur les patients ou sur le stock</p> <p><input type="checkbox"/> C1 <input type="checkbox"/> C2 <input type="checkbox"/> C3 <input type="checkbox"/> C4 <input type="checkbox"/> C5 non évaluable</p> <p>1-Négligeables(absence de manifestations cliniques et/ou biologiques ou de conséquence pour le stock de produits). 2-Modérées (manifestations cliniques et/ou biologiques modérées ne nécessitant pas obligatoirement une intervention médicale ou un traitement correcteur ou retard de quelques greffes ou administrations). 3-Importantes(invalidité ou incapacité permanente, intervention médicale et traitement correcteur ou annulation ou retard de plusieurs greffes ou administrations). 4-Majeures(menace vitale pour le ou les patients ou nombre significatif de greffes ou d'administrations annulées nécessitant, le cas échéant, le recours à des produits importés). 5-Armaantes(décès du ou des patients ou annulation de toutes greffes ou administrations).</p> <p>Description des mesures mises en œuvre localement pour diminuer la criticité (RxC) :</p>	
6. Diffusion de l'information	
<p>Autre(s) correspondant(s) de biovigilance informé(s) : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (préciser lieu et date) :</p>	
<p>Date de l'information de l'ABM (SRA et/ou CLB de l'ABM) :</p>	
<p>Autre(s) vigilance(s) informée(s) : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (préciser) :</p>	
<p>Autre(s) équipes informée(s) : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (préciser lieu et date) :</p>	
<p>Date et signature du correspondant local de biovigilance</p>	

16.12 Annexe 12 : Prise en charge des donneurs de moelle

Les infirmiers coordinateurs aidés éventuellement de l'assistante sociale organisent la venue des donneurs (démarches avec les ambassades pour avoir les visas avec transmissions des certificats médicaux, organisation des R.D.V au TGI, des soins IDE en ville si besoins...), réservation de billets d'avion. L'assistante évaluera les conditions d'habitation du donneur et le cas échéant réservera si besoin un logement pour les nuitées la veille du don et le jour du don.

Dans le cadre du don de moelle l'hôpital financera :

- les frais d'hébergement
- les frais de transports
- les frais de nourriture
- la perte de salaire liée à l'arrêt maladie due au don de moelle.

Concernant la prise en charge des soins, si le patient est couvert par la sécurité sociale, c'est sa caisse qui prendra en charge les dépenses en lien avec son don. Si le donneur est étranger c'est l'hôpital qui prendra en charge ses frais de santé en lien avec le don. Au niveau des admissions est indiqué que la personne est un donneur de moelle et s'il y a des soins en ville d'analyses médicales par exemple, le laboratoire peut transmettre les factures aux infirmiers coordinateurs du service de greffe.

16.13 Annexe 13 : MODALITÉS DE REMBOURSEMENT DES FRAIS ENGAGÉS

DANS LE CADRE D'UNE GREFFE (Décret 2000-409 du 11 mai 2000)

I. Nature des frais donnant lieu à remboursement

Les frais pris en charge par les établissements préleveurs, pour toute intervention effectuée sur un donneur potentiel dans la perspective de réaliser une greffe au profit d'un malade déterminé (ayant une couverture sociale en France) sont les suivants :

- frais de laboratoire, de radiologie et de consultations,
- frais d'hospitalisation,
- forfait journalier,
- frais d'hébergement hors hospitalisation,
- frais de transport,
- indemnités pour perte de rémunération.

Le remboursement de ces frais est dû que la greffe ait été réalisée ou non.

II. Évaluation des frais remboursables

1) Les frais de laboratoire, de radiologie et de consultations.

Ils ne sont supportés par l'hôpital St Louis que si les actes concernés ont été prescrits par un praticien de l'établissement.

Le donneur doit préciser lors de son passage en caisse qu'il est un donneur d'organe, de tissus, de moelle...

2) Les frais d'hospitalisation

Ils sont entièrement à la charge de l'hôpital préleveur y compris le forfait journalier.

3) Les frais d'hébergement hors hospitalisation

Lorsque le donneur éventuel ne peut être hébergé dans sa famille ou si son lieu de résidence est trop éloigné de l'hôpital préleveur, il peut loger à la Maison des Parents St Jean qui est située dans l'enceinte de l'hôpital Saint-Louis.

Dans ce cas, la Maison des Parents facture directement l'hôpital. Dans le cas où il n'y a pas de place à la Maison des Parents, le donneur peut être logé à l'hôtel et sera remboursé selon la législation en vigueur.

(Dans ce dernier cas, joindre les factures originales acquittées pour le remboursement)

4) Les frais de transport

Les frais de transport aller / retour sont remboursés par l'hôpital pour chaque déplacement :

- le train, **seulement** en 2^{ème} classe (il est préférable de réserver un billet modifiable)
- les transports en commun (pas de taxi, pas de VSL, pas d'ambulance)
- l'avion si le trajet est supérieur à 300 km (il est préférable de réserver un billet modifiable)
- l'utilisation de la voiture particulière (**joindre la copie de la carte grise et de parking**). **Les dépenses de péage ne sont remboursées.**

Il est impératif de joindre les pièces justificatives originales pour le remboursement.

5) Les pertes de rémunérations subies par les donneurs à l'occasion de chacune des interventions (examens, prélèvements...) auxquelles ils doivent se soumettre donnent lieu, sur justification produite par l'employeur, au versement d'une indemnité compensatrice qui ne pourra être supérieure au quadruple du maximum de l'indemnité journalière de l'assurance maladie du régime général soit pour 2016 $43.40 \times 4 = 173.60 \text{ €}$

Vous devez nous fournir une attestation de votre employeur où sera notée votre perte de salaire net par jour d'absence ainsi que le nombre de jours d'absence.

A la sortie de l'hôpital après votre prélèvement, vous aurez un arrêt de travail, prescrit par l'hôpital Saint-Louis, qui sera indemnisé par votre centre de sécurité sociale. **Vous devrez nous fournir les décomptes de Sécurité sociale, ceux de votre mutuelle et ceux de votre organisme de prévoyance, afin que l'hôpital puisse calculer votre perte de salaire réelle et vous indemniser.**

Attention : les prolongations de cet arrêt, non prescrites par l'hôpital Saint-Louis, ne pourront donner lieu à indemnisation.

La circulaire 357 du 30 juin 2000 précise que « le dispositif d'indemnisation cesse d'être applicable lorsque l'arrêt maladie se prolonge au-delà de la durée qui peut être considérée comme normale compte tenu de la nature du prélèvement pratiqué. »

Les dossiers remboursables en France, inférieurs à 2000 € seront payés par l'hôpital dans les 15 jours après le dépôt des pièces **si le dossier est complet et explicite.** **Un RIB** doit accompagner la demande de remboursement. (Si le RIB n'est pas au nom du donneur, celui-ci doit fournir un courrier stipulant que le versement doit se faire sur le compte d'une tierce personne)

Pour les dossiers supérieurs à 2000 € ou remboursables à l'étranger, le paiement se fera par mandat administratif dans un délai de 50 jours.