

**Essai de phase 2 randomisé comparant une greffe à partir d'un donneur non apparenté HLA 9/10 à une greffe à partir d'un donneur familial haplo-identique avec une prévention de la GVHD basée sur l'administration de fortes doses de cyclophosphamide post-greffe.
«ALTER-GREF»**

Version N°1.6 du 15/06/2017
Code projet : **P151001** N° IDRCB: **2016-A00976-45**

Investigateur principal coordonnateur

Pr Stéphanie NGUYEN

Service d'Hématologie clinique
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière
82-89, Bd de l'Hôpital
75013 Paris

Tél : 01 42 16 28 23

Fax : 01 42 16 28 48

E-mail : stephanie.nguyen-quoc@aphp.fr

Investigateur principal associé

Dr Nathalie DHEDIN

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

Tél : 01 42 38 51 27

Fax : 01 42 38 51 28

E-mail : nathalie.dhedin@aphp.fr

Méthodologie et analyse statistique

Pr Sylvie CHEVRET

Service de Biostatistique et Information Médicale (SBIM)
Hôpital Saint Louis, 75010 Paris

Tél. : 01 42 49 97 42

Fax : 01 42 49 97 45

E-mail : sylvie.chevret@paris7.jussieu.fr

Promoteur :

AP-HP et par délégation : Département de la Recherche Clinique et du développement (DRCD)
Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris

Référent projet DRCD-Siège: **Fadila AMERALI**

Tél : 01 44 84 17 17

Fax : 01 44 84 17 01

E-mail : fadila.amerali@aphp.fr

Structure chargée du suivi de la recherche :

Unité de Recherche Clinique (URC) du GH Saint Louis Lariboisière

Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris

Référent projet DRCD-URC : **El Mountacer Billah EL ABBASSI (CEC)**

Tél : 01 42 38 53 23

Fax : 01 42 38 53 25

E-mail : el-abbassi.el-mountacer@univ-paris-diderot.fr

Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD)
Hôpital Saint Louis 75010 PARIS

Comité de Rédaction

- Pr Jacques Olivier BAY (Clermont-Ferrand)
- Dr Claude-Eric BULABOIS
- Dr Anne HUYNH (Toulouse)
- Pr Regis Peffault de LATOUR (Paris)
- Dr Oumedaly REMAN
- Dr Marie ROBIN (Paris)
- Dr Marie Thérèse RUBIO (Paris)

Méthodologie et analyse statistique

Pr Sylvie CHEVRET

Service de BioStatistique et Information Médicale (SBIM)

Hôpital Saint Louis, Paris

Tél. : 01 42 49 97 42

Fax : 01 42 49 97 45

E-mail : sylvie.chevret@paris7.jussieu.fr

Représentants du Promoteur APHP

Département à la Recherche Clinique et au développement (DRCD)

Hôpital Saint Louis

1, avenue Claude Vellefaux - 75010 Paris

Fadila AMERALI

Tél : 01 44 84 17 17

Fax : 01 44 84 17 01

E-mail : fadila.amerali@aphp.fr

Unité de Recherche Clinique du GH Saint Louis Lariboisière Fernand Widal, site Saint Louis

Service de BioStatistique et Information Médicale (SBIM), Hôpital Saint Louis

1, avenue Claude Vellefaux - 75010 Paris

El Mountacer Billah EL ABBASSI (CEC)

Tél : 01 42 38 53 23

Fax : 01 42 38 53 25

E-mail : el-abbassi.el-mountacer@univ-paris-diderot.fr

Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche biomédicale

Titre : Essai de phase 2 randomisé comparant une greffe à partir d'un donneur non apparenté HLA 9/10 à une greffe à partir d'un donneur familial haploidentique avec une prévention de la GVHD basée sur l'administration de fortes doses de cyclophosphamide post-greffe.

Acronyme : ALTER-GREF

Code de la Recherche : HAO 15018

Version N° 1.6 du : 15/06/2017

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

L'investigateur coordonnateur :

Pr Stéphanie Nguyen
Service d'Hématologie Clinique
GH Pitié-Salpêtrière
82-89, Bd de l'hôpital
75013 Paris

Date
Signature

Le promoteur

Mme Florence Favrel-Feuillade
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Département de la Recherche Clinique et du Développement
Hôpital Saint Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75010 PARIS

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

La recherche a reçu un avis favorable du CPP Ile de France (IV) Hôpital Saint Louis en date du.....
et une autorisation de l'ANSM en date du

SOMMAIRE

1	SYNOPSIS- PROTOCOLE ALTER- GREF	7
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE	10
2.1	CONTEXTE.....	10
2.2	RESULTATS DES GREFFES A PARTIR DE DONNEUR NON APPARENTEES AVEC UN MISMATCH HLA.....	12
2.3	ETAT DE LA QUESTION DES GREFFES DE CSH HAPLOIDENTIQUES.....	13
2.3.1	<i>Concept de « méga doses » de CD34+ avec déplétion du greffon en cellules T</i>	13
2.3.2	<i>Développements actuels : Greffon non T déplété</i>	14
2.4	ETUDE COMPARANT LES DIFFERENTS TYPES DE GREFFES ALTERNATIVES.....	21
2.4.1	<i>Comparaison greffes MMUD et greffes haplo-identiques</i>	22
2.4.2	<i>Comparaison greffes MMUD et greffes d'USP</i>	22
2.4.3	<i>Comparaison greffes USP et greffes haplo-identiques</i>	22
2.5	UTILISATION DE FORTES DOSES DE CYCLOPHOSPHAMIDE EN PREVENTION DE LA GVHD DANS D'AUTRES SITUATIONS QUE LES GREFFE HAPLO-IDENTIQUES.....	23
2.6	OBJECTIF PRINCIPAL.....	24
2.7	OBJECTIFS SECONDAIRES.....	24
3	CONCEPTION DE LA RECHERCHE	24
3.1	CRITERES DE JUGEMENT.....	24
3.2	CRITERE PRINCIPAL.....	24
3.3	PLAN EXPERIMENTAL.....	25
3.4	JUSTIFICATIONS.....	25
3.4.1	<i>Justification du choix du Cyclophosphamide post-greffe</i>	25
3.4.2	<i>Justification du choix des conditionnements</i>	25
3.4.3	<i>Justification du choix du greffon</i>	25
4	DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	26
4.1	IDENTIFICATION DE DONNEURS NON APPARENTES ET DE DONNEURS HAPLO-IDENTIQUES.....	26
4.2	VISITE DE SELECTION.....	26
4.3	RECUEIL DU CONSENTEMENT.....	26
4.4	BILAN DU PATIENT.....	27
4.5	RANDOMISATION DES DONNEURS ET VISITE DE CONFIRMATION DE L'INCLUSION (AVANT J-60).....	28
4.6	BILAN DU DONNEUR.....	28
4.7	VISITES DE SUIVI.....	29
4.8	DUREE PREVUE DE PARTICIPATION DES PERSONNES, DESCRIPTION DE LA DUREE DE LA RECHERCHE.....	30
4.9	DISTINCTION SOIN-RECHERCHE.....	31
4.11	31
5	CRITERES D'ELIGIBILITE	32
5.1	RECRUTEMENT ET INCLUSION DES PATIENTS.....	32
5.2	CRITERES D'INCLUSION DU RECEVEUR.....	33
5.3	CRITERES DE NON INCLUSION DU RECEVEUR.....	33
5.4	CRITERES D'INCLUSION DU DONNEUR.....	34
5.5	CRITERES DE NON INCLUSION DU DONNEUR.....	34
5.6	MODALITES DE RECRUTEMENT.....	34
6	TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE	34
6.1	CONDITIONNEMENTS DE GREFFE.....	34
6.2	TYPE DE GREFFON DE CSH.....	35
6.3	PROPHYLAXIE ANTI-INFECTIEUSE.....	36
6.4	PRISE EN CHARGE DES TOXICITES.....	36

6.5	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	36
6.6	ASSOCIATIONS DECONSEILLES	36
6.7	CHOIX DU DONNEUR	37
6.8	PRISE EN CHARGE DU DONNEUR.....	37
7	EVALUATION DE L'EFFICACITE	37
7.1	DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	37
7.2	METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES DE L'EFFICACITE	38
8	ÉTUDES ANNEXES	39
8.1	CRYOSTEM.....	39
8.2	QUALITE DE VIE ET ALLOGREFFE.....	39
8.3	ÉTUDE BIOLOGIQUE ANCILLAIRE	39
9	COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE	40
9.1	COMITE SCIENTIFIQUE	40
9.2	COMITE DE SURVEILLANCE.....	40
10	EVALUATION DE LA SECURITE- RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE	40
10.2.	ROLES DE L'INVESTIGATEUR	42
10.3.	AUTRES ROLES DE L'INVESTIGATEUR	42
10.4.	SPECIFICITES DU PROTOCOLE.....	43
10.5.	MODALITES DE SIGNALEMENT DE BIOVIGILANCE AU PROMOTEUR	45
10	45
10.5.2	<i>Obligation des professionnels de santé (investigateur, correspondant local de biovigilance, producteur ou responsable d'unité de thérapie cellulaire)</i>	46
10.6.	ROLE DU PROMOTEUR.....	46
10.6.1	ANALYSE ET DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES	46
10.6.2.	DOCUMENT DE REFERENCE DE SECURITE.....	47
10.6.3.	ANALYSE ET DECLARATION DES AUTRES DONNEES DE SECURITE.....	47
10.6.4.	RAPPORT ANNUEL DE SECURITE.....	48
10.7	<i>Comité de Surveillance Indépendant</i>	48
11	GESTION DES DONNEES	49
11.1	MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES	49
11.1	IDENTIFICATION DES DONNEES RECUEILLIES DIRECTEMENT DANS LES CRF QUI SERONT CONSIDEREES COMME DES DONNEES SOURCE 50	
11.2	DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.....	50
11.2.1	<i>Accès aux données</i>	50
11.2.2	<i>Documents source</i>	50
11.2.3	<i>Confidentialité des données</i>	50
11.3	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES	51
11.3.1	<i>Identification du responsable et du(es) lieu(x) de la gestion du(es) traitement(s) des données</i>	51
11.3.2	<i>Saisie des données</i>	51
11.3.3	<i>Traitements des données (CNIL) en France</i>	51
11.3.4	<i>Archivage</i>	51
11.4	PROPRIETE DES DONNEES	52
12	ASPECTS STATISTIQUES.....	52
12.1	DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES Y COMPRIS DU CALENDRIER DES ANALYSES INTERMEDIARES PREVUES	52
12.2	HYPOTHESES DE CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS ET RESULTATS	52
12.3	METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU NON VALIDES.....	52
12.4	GESTION DES MODIFICATIONS APPORTEES AU PLAN D'ANALYSE DE LA STRATEGIE INITIALE.	52

13	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	52
13.1	ORGANISATION GENERALE	52
13.1.1	<i>Stratégie d'ouverture des centres</i>	53
13.1.2	<i>Etendue du monitoring des centres</i>	53
13.2	CONTROLE DE QUALITE	53
10.2	CAHIER D'OBSERVATION ELECTRONIQUE (E CRF)	53
13.3	GESTION DES NON CONFORMITES	54
13.3.1	<i>Arrêt prématuré et définitif de la procédure de l'étude</i>	54
13.4	AUDIT / INSPECTIONS	55
13.5	ENGAGEMENT DE RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL	55
14	ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX.....	55
14.1	DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE L'ANSM	56
14.2	DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	56
14.3	MODIFICATIONS	56
14.4	DECLARATION CNIL	56
14.5	NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE	56
14.6	RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE	57
14.7	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE	57
15	ASSURANCE, ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE ET DELEGATION DES FONCTIONS	57
15.1	ASSURANCE	57
15.2	ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE.....	58
15.3	DELEGATIONS DE FONCTIONS	58
15.4	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	58
16	REFERENCES.....	58
17	ANNEXES.....	63
	ANNEXE 1 : ECHELLE DE COTATION DE LA GvHD DE GLÜCKSBURG-THOMAS.....	63
	ANNEXE 2 : DEFINITION ET ETUDE DU CHIMERISME	66
	ANNEXE 3: PERFORMANS STATUS: ECOG	67
	ANNEXE 4: EVALUATION DES COMORBILITES AVANT ALLOGREFFE PAR LE SCORE DE SORROR.....	67
	ANNEXE 5 : TABLEAU DE SUIVI.....	68
	ANNEXE 6: CHOIX DU DONNEUR ^{1,2}	69
	ANNEXE 7: SCORE GREFIG: SCORE DE SEVERITE DES INFECTIONS	71
	ANNEXE 8 : COTATION DE LA TOXICITE (OMS).....	72
	ANNEXE 9 : FORMULAIRE DE NOTIFICATION DES EIGs:	90
	ANNEXE 10 : FORMULAIRE DE SUIVI DE GROSSESSE:.....	96
	ANNEXE 11 : RECOMMANDATION JACIE	100
2.1	DOMAINE D'APPLICATION :	101
2.2	PERSONNES CONCERNEES :	101
3.1	DOCUMENTS DE REFERENCE :	101
3.2	DOCUMENTS ASSOCIES :.....	101
4.1	DEFINITIONS :.....	101
4.2	ABREVIATIONS :	101
	PRESCRIPTIONS	102
	TOXICITES	102
MESNA®:	200% DE LA DOSE D' ENDOXAN® (50% X 4), REPARTIS EN 4 DOSES:	103
	SURVEILLANCE	103

1 SYNOPSIS- PROTOCOLE ALTER- GREF

TITRE DE L'ESSAI : Essai de phase 2 randomisé comparant une greffe à partir d'un donneur non apparenté HLA 9/10 à une greffe à partir d'un donneur familial haplo-identique avec une prévention de la GVHD basée sur l'administration de fortes doses de cyclophosphamide post-greffe.

TITRE ABRÉGÉ : ALTER-GREF

INVESTIGATEURS COORDONNATEURS

- Pr Stéphanie Nguyen
Service d'Hématologie Clinique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Pavillon de l'Enfant et de l'Adolescent,
82-89 Bd de l'Hôpital, 75013 PARIS
E-mail :stephanie.nguyen-quoc@aphp.fr
Tel : +33(1)42 16 28 23
- Dr Nathalie Dhédin
Service d'Hématologie Unité Adolescents et Jeunes Adultes. Hôpital Saint Louis.
1, Avenue Claude Vellefaux. 75010 Paris
E-mail :nathalie.dhedin@aphp.fr
Tel : +33(1) 42 38 51 27

NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 25

NOMBRE DE PATIENTS : 184

IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM DE L'ORGANISME : AP-HP et par délégation : Département de la Recherche Clinique et du développement (DRCD)

INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION : Hémopathie maligne de haut risque avec indication de greffe à partir d'un donneur 9/10 ou haplo-identique

METHODOLOGIE : Étude de phase II, multicentrique, prospective, randomisée

OBJECTIF PRINCIPAL

Comparer la survie à 2 ans sans progression et sans GvHD aiguë (aGvHD) III-IV ni GvHD chronique (cGVHD) modérée ou sévère chez des patients ayant reçu un greffon familial haplo-identique ou un donneur non apparenté 9/10, après conditionnement de type TBF et prophylaxie de la GVH par Cyclophosphamide à fortes doses post allogreffe.

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Evaluer la toxicité du conditionnement et du cyclophosphamide en post-greffe
- Evaluer l'efficacité sur l'incidence de prise de greffe, cGVHD, survie, survie sans progression, mortalité liée à la greffe (non relapse mortality : NRM), délai entre le diagnostic de l'hémopathie et la réalisation de l'allogreffe, qualité de vie des patients
- Reconstitution immunitaire post-greffe (sur sous-groupes de patients)

CRITERES D'INCLUSION

- Patients âgés de 18 à 55 ans

- Patients présentant une hémopathie maligne nécessitant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)
- Patients en réponse de leur hémopathie
- Absence de donneur familial ou non apparenté HLA-identique (10/10) sur le book
- Identification possible d'un donneur non apparenté HLA-9/10 et d'un donneur familial haplo-identique. Cependant, les patients éligibles n'ayant pas ce type de donneur seront enregistrés séparément.
- Ayant lu et compris la lettre d'information et signé le consentement éclairé
- Test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer

CRITERES DE NON-INCLUSION

- Patients atteints d'une pathologie organique ou psychiatrique sévère, présumée indépendante de l'hémopathie contre-indiquant l'allogreffe
- Échelle de performance ECOG > 2
- Infection sévère non contrôlée
- Contre-indication cardiaque à l'utilisation du cyclophosphamide à fortes doses (insuffisance coronarienne décompensée ou non contrôlée, infarctus du myocarde récent, manifestations actuelles d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme non contrôlé, fraction d'éjection ventriculaire < 50 %), insuffisance cardiaque selon NYHA de II ou plus.
- Insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 30ml /mn
- Obstruction des voies urinaires
- Infection urinaire aigue
- ASAT et ALAT > 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), bilirubine totale > 2 fois la LSN, créatinine ≥ 150 µmol/L (sauf si ces anomalies biologiques sont liées à l'hémopathie)
- Patients qui, pour des raisons psychologiques, familiales, sociales ou géographiques, ne pourraient être suivis régulièrement en consultation
- ATCD de cancer non contrôlé depuis au moins deux ans à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires et des carcinomes *in situ* du col utérin
- Sérologie positive pour le VIH ou HTLV 1, 2, ou infection virale active VHB ou VHC
- Vaccination contre la fièvre Jaune
- Cystite hémorragique préexistante
- Femme enceinte (β-HCG positives) ou en cours d'allaitement
- Patient incapable majeur, sous tutelle, curatelle, ou sauvegarde de justice
- Les femmes en âge de procréer refusant une contraception efficace
- Patients non affiliés à un régime de sécurité sociale (Sécurité Sociale ou Couverture Médicale Universelle).

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

Survie sans progression et sans GvHD aiguë III-IV ni GvHD chronique modérée ou sévère à 2 ans post-greffe

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

- Prise du greffon à 100 jours
- Chimérisme à M1, M2, M3, M6, M12
- Incidence cumulée des infections sévères et des cystites hématuriques
- Survie globale
- Survie sans progression
- Incidence cumulée de rechute
- Incidence de GvHD aiguë
- Incidence de la GVHD chronique

- Mortalité liée à la greffe (=mortalité sans rechute)
- Toxicité du conditionnement et du cyclophosphamide en post-greffe
- Questionnaire de qualité de vie
- Délai de réalisation de la greffe

Procédure de l'étude

1. Conditionnement

Conditionnement myélo-ablatif à toxicité réduite type TBF

- THIOTEPA 5mg/Kg/J (Tepadina®) : 5mg/kg/J IV (1h) J-7 et J-6 dans 250cc sérum physiologique
- FLUDARABINE (Fludara®) : 40mg/m²/J IV J-5 à J-2
- BUSULFAN (Busilvex®) : 3,2mg/kg/J IV, J-5, J-4 et J-3

Pour les patients avec co-morbidités, possibilité de baisser à 2 jours de Busulfan et diminuer la dose de Thiotépa à 5mg/Kg à J-6 seul

** : On peut utiliser le Busilvex 130 mg/m²/J (IV, 3h) à J-4 et J-3 ou encore en quatre doses par jour pendant 3 jours (12 doses) soit 0,8mg/mg/kg/6h en perfusion de 2h de J-5 à J-3*

- **Greffon** : Injection de CSH non T déplétées à J0. Le greffon de moelle est recommandé. Possibilité de greffon de CSP si la moelle est impossible. Administration de G-CSF à partir de J5

2. Prophylaxie de la GvHD

- CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®): 50mg/Kg/j à J+3 et J+4
- Ciclosporine 3mg/Kg iv (résiduelle 200 à 300ng/l) à partir de J5 (au moins 24 h après la dernière injection de Cyclophosphamide)
- Cellcept 15mg/kg x3/j max 1g x3/j à partir de J5 (au moins 24 h après la dernière injection de Cyclophosphamide), IV puis per os quand la voie orale est possible.

En l'absence d'aGVHD, arrêt du Cellcept® à J35 et de la ciclosporine entre 4 et 6 mois en fonction du risque de rechute de la maladie.

ANALYSE STATISTIQUE

JUSTIFICATION EFFECTIF : En se fixant une puissance de 80% et un risque d'erreur consenti de type I de 5% pour un test de log-rank bilatéral (hypothèses testées : probabilité de survie sans événement à 2 ans : 50% vs. 30%), il faut inclure 92 patients dans chaque bras, soit au total 92x2= 184 patients.

STRATEGIE D'ANALYSE : L'analyse sera réalisée selon le principe de l'intention de traiter. Aucune analyse intermédiaire n'est planifiée.

F) DUREE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 3 ANS

PERIODE DE SUIVI : 2 ANS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI : 5 ANS

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

2.1 CONTEXTE

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste la seule option thérapeutique curative dans un certain nombre d'hémopathies malignes ou non malignes. Cependant, 30% des patients ayant une indication d'allogreffe n'ont pas de donneur familial ni de donneur non apparenté HLA identique (8/8 ou 10/10-HLA match selon le nombre d'antigènes HLA considérés pour le typage). Pour ces patients se pose la question d'une greffe à partir de donneurs dits « alternatifs », c'est-à-dire présentant 1 à plusieurs incompatibilités HLA avec le receveur : donneur non apparenté 9/10-HLA match (MMUD : mismatch unrelated donor), greffon à partir d'unités de sang placentaire (USP) ou donneur familial haplo-identique. Dans ces situations, du fait des incompatibilités HLA, les conflits immunitaires sont majorés entre le donneur et le receveur. Ainsi, les risques de rejet d'une part (HVG : Host Versus Graft), ou de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD : Graft versus Host Disease) peuvent être gravissimes. Pour cette raison, la prévention de la GvHD doit être plus intensive. Elle peut se faire dans les greffes MMUD et les greffes avec mismatch HLA :

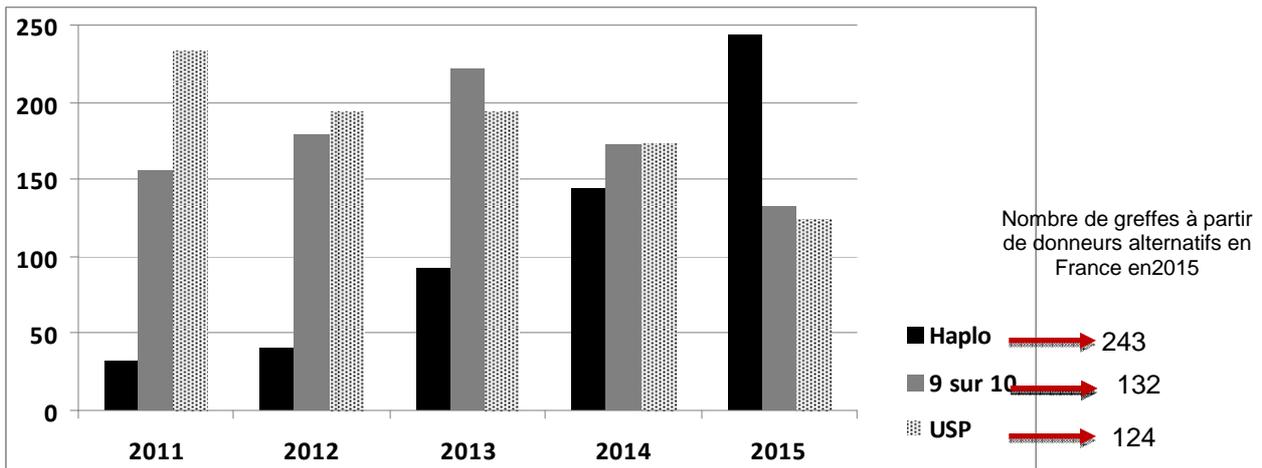
- Soit par une T déplétion *ex vivo* du greffon (par exemple, par une sélection positive des cellules souches CD34+)
- Soit par une T déplétion *in vivo* par des médicaments de type sérum antilymphocytaire (SAL) ou de Cyclophosphamide après la greffe dans les greffes haplo-identiques.

Dans les greffes de sang placentaire, les greffons ne sont pas déplétés en lymphocytes T mais les lymphocytes sont immatures ou naïfs ce qui les rend moins alloréactifs, diminuant le risque de GvHD grave en malgré la situation d'incompatibilité HLA partielle

Ainsi, la plus faible alloréactivité des cellules T des greffons de sang placentaire et la déplétion T *ex vivo* ou *in vivo* des greffons haplo-identiques, rendent ces greffes alternatives faisables, mais exposent à 2 problèmes majeurs : le déficit immunitaire T profond en post-greffe responsable d'infections graves (les lymphocytes T se reconstituant au bout de 1 an au minimum à partir de cellules souches CD34+), et la perte de l'effet GvL anti leucémique médié par les cellules T alloréactives, chez des patients généralement porteurs d'hémopathies à haut risque de rechute. Pour ces raisons, ces greffes avec incompatibilités HLA restent des alternatives aux greffes matchées « classiques » et leur efficacité et leur toxicité doivent être évaluées, avec un développement contrôlé.

En 2015 en France, 132 greffes 9/10-HLA match, 124 greffes à partir d'unités de sang placentaire (USP) et 243 greffes haplo-identiques ont été réalisées chez l'adulte et l'enfant. Les résultats intéressants rapportés depuis quelques années dans les greffes haplo-identiques réalisées avec de nouvelles approches de prévention de la GVHD, en particulier l'utilisation de fortes doses de Cyclophosphamide post-greffe (High dose cyclophosphamide : HD-CY) (cf. Chap. I. C) laissent penser que le nombre de greffes haplo-identiques est amené à croître de façon importante dans les années à venir, notamment chez l'adulte, probablement au dépend des greffes de sang placentaire et des MMUD (tableau 1).

Tableau 1 Evolution des greffes alternatives en France



S'il existe actuellement plusieurs protocoles nationaux prospectifs évaluant pour les greffes de sang placentaire (TBF-CORD, BIG, Simple versus double, Lymphcord, Apcord), cela n'est pas le cas pour les greffes MMUD HLA- 9/10 et les greffes familiales haplo-identiques. Or, au vu de l'essor actuel des greffes haplo-identiques et des bons résultats de la prophylaxie de la GvH avec le Cyclophosphamide post-greffe, la place des donneurs haplo-identiques vis-à-vis des donneurs 9/10 ou des cordons est vraiment à évaluer. Cette étude a pour objectif de comparer de manière prospective et randomisée les greffes non apparentées 9/10-HLA match et les greffes haplo-identiques, dans une approche commune utilisant une prévention de la GvHD basée sur l'utilisation de HD-CY post-greffe. Cela répond à une volonté d'harmonisation des pratiques exprimée par les centres de greffes de la SFGM-TC ^{1,2} ainsi qu'à une question essentielle qui est la place des donneurs MMUD 9/10 à l'heure des greffes haplo-identiques.

2.2 RESULTATS DES GREFFES A PARTIR DE DONNEUR NON APPARENTEES AVEC UN MISMATCH HLA

En l'absence de donneur HLA identique familial ou non apparenté, un donneur non apparenté présentant un seul mismatch HLA est souvent préféré, notamment en France, à un donneur familial haplo-identique ou à des greffons de sang placentaires. Ainsi, selon les données du registre SFGM-TC, en 2013, le nombre de greffes MMUD était supérieur à celui réalisé à partir de greffons de sang placentaires ou de donneurs familiaux haplo-identiques. Cependant, à partir de 2015 les courbes s'inversent en faveur des greffes haploidentiques et au détriment des greffes de sang placentaire et des MMUD 9/10.

Les résultats concernant les greffes MMUD sont très variables d'une étude à l'autre⁷⁸. Les principales raisons en sont l'hétérogénéité à différents niveaux :

- Le nombre d'antigènes HLA considéré pour le typage varie en fonction des pays. En Amérique du nord, dans la majorité des cas, la recherche des donneurs prend en compte les antigènes HLA-A, B, C, DR alors que les pays européens considèrent également les antigènes DQ. Ainsi une parfaite compatibilité HLA est dite 8/8 dans le premier cas et 10/10 dans le second
- Les techniques de typage HLA ont évolué en fonction du temps. Des techniques de biologie moléculaire de haute résolution ont remplacé depuis environ 2 décennies, les techniques sérologiques ou de biologie moléculaire de basse résolution. Ces techniques de haute résolution ont permis d'améliorer le devenir des greffes réalisées à partir de donneurs non apparentés.
- Les caractéristiques pré-greffe des patients ont un impact important dans le devenir post-greffe, en particulier en ce qui concerne l'âge, le type de pathologies, le statut à la greffe...
- Les modalités de greffe ont également un impact majeur sur le devenir post-greffe : les types de conditionnement (myéloablatif (MAC : Myéloablative conditioning) ou d'intensité réduite (RIC : Reduced Intensity Conditioning), avec ou sans irradiation corporelle total (ICT)), la source de cellules souches hématopoïétiques (médullaire ou cellules souches périphériques), le type de prévention de la GVHD incluant en particulier l'utilisation ou non de sérum antilymphocytaire.

Ces paramètres varient d'une étude à l'autre et souvent au sein d'une même étude, reflétant la difficulté d'harmonisation de cette approche.

Les résultats des principales études concernant l'évaluation des greffes MMUD peuvent être résumés de la manière suivante :

- a) Prise de greffe : le taux de non prise après les greffes MMUD est d'environ 10%, significativement plus élevé qu'après des greffes matchées familiales ou non apparentées³⁻⁵. Dans ce contexte, le risque est plus élevé si utilisation d'un greffon médullaire plutôt qu'un greffon de cellules souches périphériques^{6,7}.
- b) GvHD : les greffes MMUD s'accompagnent de taux de GvHD aiguë II-IV variant de 40 à 60% et de GvHD aiguë III-IV d'environ 20%, généralement supérieurs à ce qui est rapporté après des greffes matchées^{8,9,60,67,68}. Dans les greffes MMUD myéloablatives, l'adjonction de sérum antilymphocytaire, permet de diminuer l'incidence de aGvHD de grade II-IV de 50%-80% à 30%-40%^{3,4,10-15}. Les antigènes mismatch HLA de classe I ainsi que les mismatch HLA-DRB1 sont associés à un taux accru de aGvHD en comparaison aux greffes matchées, mais cela est moins évident en ce qui concerne l'incidence de cGvHD^{8, 14, 16-18}. Le taux de cGVHD varie selon les études entre 15% et 60% dans les greffes MMUD après un conditionnement myéloablatif^{4,9,19}, et de 29 à 41% après un RIC^{20,21}. Il n'existe pas d'augmentation significative de l'incidence de GvHD en cas de mismatch HLA-DQ et HLA-DP isolés^{6,8,9}.
- c) Mortalité non liée à la rechute: la plupart des études montrent une NRM plus élevée après greffe MMUD qu'après greffe non apparentées matchées (MUD). A titre d'exemple, dans la large série rapportée par

le CIBMTR sur plus de 4000 patients greffés pour LMC en phase chronique, la NRM était de 31% dans les greffes familiales HLA-identiques, 38% dans les MUD, 50% dans les MMUD avec mismatch de classe I et 48% dans les MMUD avec mismatch de classe II ¹⁷. Cela est confirmé dans la série de 1800 greffes rapportées par Woolfrey ⁸ et dans d'autres comparaisons rétrospectives ^{4,9,14}.

- d) Rechute : à caractéristiques équivalentes des patients, et modalités de greffe similaires, le taux de rechute est généralement comparable après les greffes MMUD et les greffes MUD, comme cela a été rapporté dans la série du CIBMTR rapportée par Arora, ¹⁷.
- e) Survie : dans une large série rétrospective incluant 1300 patients greffés pour une hémopathie maligne, la survie à 3 ans était de 40% dans les greffes MMUD, c'est-à-dire environ 20% de moins que dans les greffes MUD ¹⁴. Cela a été aussi observé dans d'autres études comparant rétrospectivement la survie après greffes myéloablatives MMUD et MUD ^{9,22,23}. Dans le contexte de greffes à conditionnement atténué, la différence de survie entre greffe MMUD et MUD est moins claire. Dans les études rapportées par Koreth et Hale (CIBMTR), la survie dans les greffes à conditionnement réduit est plus basse en cas de donneur mismatch.²⁴

2.3 ETAT DE LA QUESTION DES GREFFES DE CSH HAPLOIDENTIQUES

Une revue de ces greffes et des dernières évolutions a été faite au cours des ateliers d'harmonisation des pratiques de greffes de la SFGM-TC à Lille en Septembre 2013 et 2015 ^{1,2,79} ainsi que dans une publication récente ²⁵.

2.3.1 Concept de « méga doses » de CD34+ avec déplétion du greffon en cellules T

Les premières tentatives historiques de greffe avec mismatch HLA utilisant les procédures de greffe habituelles ont montré que celles-ci étaient associées à des incidences de rejet et de GVHD sévères élevées conduisant à une mortalité de transplantation rédhibitoire^{26,27}.

Déplétion T par sélection CD34+ du greffon

Au cours des années 90, le groupe italien de Perouse a développé une approche intégrant des conditionnements hautement myéloablatifs et immunosuppresseurs (Thiotepa 10 mg/kg, irradiation corporelle totale (ICT) 8 à 12 Gy, Fludarabine 200 mg/m² et 5 jours de sérum anti-lymphocytaire (SAL)), associant une profonde T-déplétion ex-vivo du greffon et la réinjection d'une « mégadose » de cellules CD34⁺, rendue possible par l'utilisation de greffon de CSP positivement sélectionné pour les CD34⁺²⁸. Cette méthode a conduit à des prises du greffon de façon satisfaisante, à peu de GVHD et à des résultats intéressants dans certaines situations (leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rémission complète (RC)). L'étude des groupes HLA et KIR des couples donneur/receveur a suggéré l'existence d'une alloréactivité Natural Killer (NK) dans le sens greffon vs leucémie (GVL) dans la situation du mismatch KIR²⁹. Ces résultats restent cependant à confirmer à plus grande échelle et éventuellement dans d'autres situations ³⁰. Cependant la reconstitution immune post-greffe a été problématique conduisant à une mortalité liée à la transplantation élevée essentiellement du fait d'infections. Le taux de rechute est élevé notamment dans les maladies les plus avancées ^{30,31}. Enfin cette méthode très sophistiquée et coûteuse souffre d'un manque de reproductibilité par d'autres équipes.

Déplétion CD3/CD19 du greffon

Afin d'améliorer la reconstitution immune, en laissant notamment les cellules d'intérêt comme les cellules NK alloréactives ou les cellules facilitant la greffe, une approche de déplétion CD3/CD19 ^{32,33} a été développée, comportant un conditionnement myéloablatif à toxicité réduite (Thiotepa 10 mg/kg, Fludarabine 200 puis 150 mg/m², Melphalan 120 mg/m²), un greffon fait d'une « mégadose » de CSP déplétées en cellules CD3⁺ et CD19⁺(déplétion B en prévention du lymphome post-transplantation EBV induit) et une prévention de la GVHD par anti-CD3 *in vivo* (OKT-3 de J-5 à J14). Les résultats paraissent intéressants dans la population pédiatrique,

mais limités par une mortalité non liée à la rechute (NRM) de 40% chez l'adulte du fait de GVHD aiguës et de complications infectieuses, et une absence d'efficacité dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).^{32,33}

2.3.2 Développements actuels : Greffon non T déplété

Il existe deux approches principales (résultats synthétisés dans le tableau 2) utilisant un greffon haplo-identique non T déplété. La déplétion des cellules T allo-réactives du donneur et du receveur se fait soit avec un conditionnement comprenant de fortes doses de SAL, soit avec l'ajout de Cyclophosphamide à forte doses en post greffe.

Tableau 2 : Principaux conditionnements de greffes haplo-identiques en développement chez l'adulte

Type de greffe	Référence	Pathologie npatients	CDT	Greffon	Prévention de la GVHD	Taux de GVHD aigue et chronique	NRM	Taux de rechute	Survie
Sans Cyclophosphamide post-greffe	Huang Pekin, 34,35	Chine LAM, LAL, MDS, LMC n=259 puis n=756	ARAC 8 g/m2 BU 12 mg/kg CY 3.6 g/m2 CCNU 250 mg/m2 SAL (Thymo) 10 mg/kg	MO mobilisée par G-CSF à J1 CSP à J2	Ciclo+MTX+MMF	GVHDa II-IV: 43% GVHDa III-IV< 15 % cGVHD : 53 % cGVHD ext < 15%	à 3 ans: 18%	à 2 ans: Std R :15 % H R : 26%	LFS à 3 ans: Std R 68%, H R 49%
	Lee KH Séoul, Corée 36	LAM : 68 (34 réfractaires) MDS: 15 n=83	Fluda 150 mg/m ² DT BU IV 6.4 mg/kg SAL Thymo 12 mg/kg	CSP > 5x10 ⁶ CD34+/kg	Ciclo+MTX	GVHDa II-IV : 20% cGVHD: 34%	à 1 an: 17%	À 2 ans: LAM CR1 : 27% LAM refract. 79% MDS : 20%	à 2 ans : AML CR1: EFS 56% and OS 45% AML refract.:9% MDS : OS/ EFS :53%
Avec Cyclophosphamide fortes doses post-greffe	Luznik, Munchel Johns Hopkins, Baltimore ^{37,38}	Hémopathies malignes avancées n=68 puis n=210	CY 14.5 mg/kg/j x 2 Fluda 150 mg/m ² DT ICT 2 Gy	MO	CY à J3+/-J4) Tacro+MMF à partir de J5	GVHDa II-IV: 27% GVHDa III-IV : 5 % cGVHD ext 25% si CY J3 vs 5 % si CY J3+J4	à 1 an : 18%	à 1 an : 55%	à 3 ans: OS : 41 % EFS : 32 %
	Brunstein 39	Hémopathies malignes avancées n=50	CY 14.5 mg/kg/j*2 Fluda 150 mg/m ² DT ICT 2 Gy	MO	CY à J3+J4 Tacro+MMF à partir de J5	GVHDa II-IV: 32%	à 1 an : 7%	à 1 an : 45%	à 1 an: OS : 62 % DFS : 48%

Raiola ⁴⁰ Gènes	Hémopathies malignes 23 en RC, 27 évolutives n=55	Thiotepa 10 mg/kg BU 9.6 mg/kg ou ICT Fluda 150 mg/m ² DT	MO	CY à J3+J5 Ciclo et MMF à partir de J0 et J1	GVHDa II-IV: 12% cGVHD : 10%	à 1 an : 18%	à 1 an : 26%	à 1 an : DFS : 68% si RC DFS : 37% si évolutif à la greffe
Bashey/Solomon Atlanta ^{41,42}	Hémopathies malignes n=20 puis n=53	Fluda 150 mg/m ² DT BU 130mg/m ² /j x 2 ou 4 CY 14.5 mg/kg/j x 2	CSP MO	CY à J3+J4 Tacro+MMF à partir de J5	GVHDa II-IV: 30% GVHDa III-IV : 11 % GVHD c ext : 38%	à 2 ans: 7%	à 2 ans : 33%	à 2 ans : OS: 64% DFS: 60%
Ciurea MD Anderson, Houston ⁴³	LAM, MDS avancées n=32	Thiotepa 10 mg/kg Fluda 160 mg/m ² DT Melphalan 140 mg/m ²	MO	CY à J3+J4 Tacro+MMF à partir de J5	GVHDa II-IV: 27% cGVHD : 8%	à 1 an : 16%		à 1 an: OS : 66 % DFS : 45%
Castagna/Blaise ⁴⁴ Rozzano, Marseille	Hémopathies malignes N=69	CY 14.5 mg/kg/j x 2 Fluda 150 mg/m ² DT ICT 2 Gy	46 MO 23 CSP	CY à J3+J4 Tacro ou ciclo+MMF	GvHD II-IV 25% MO/33% CSP cGVHD 13%	18%	14% si greffe en RC 33% si greffe pas en RC	DFS 62%

2.3.2.1 Une approche sans cyclophosphamide post-greffe

L'équipe de Pékin a la cohorte la plus importante de patients allogreffés (plus de 1000 patients) en situation haplo-identique avec de la moelle non triée et sans Cyclophosphamide post-greffe. Leur protocole de greffe associe un conditionnement intensif (Aracytine 8 g/m², Busulfan 8 mg/kg, Cyclophosphamide 3,6 g/m², CCNU 250 mg/m²), un greffon de moelle primée par G-CSF à J1 complété par des CSP à J2 et une immunosuppression associant SAL à fortes doses (Thymoglobuline 10 mg/kg), ciclosporine, Méthotrexate et mycophenolate mofetil (MMF). Les résultats de la première série de 259 patients³⁴ ont été confirmés sur une cohorte de 756 patients³⁵ avec une NRM à 3 ans de 18% et une survie sans maladie (DFS) de 68 % dans les hémopathies myéloïdes greffées en RC1 ou RC2. Les taux de GVHD aiguës de grade II-IV et GVHD chronique ne sont pas négligeables (45% et 53%) mais avec peu de GVHD aiguës grade III-IV et de GVHD chroniques extensives (< 15%).

Les équipes de Séoul et de Rome ont également rapporté des résultats encourageants avec des approches sans Cyclophosphamide post greffe mais avec une forte immunosuppression pré-greffe basée sur le SAL à fortes doses (cf. tableau 2)^{36,45}.

2.3.2.2 Une approche avec Cyclophosphamide à fortes doses (HD-CY) post-greffe

La tolérance immunologique induite par le Cyclophosphamide : les modèles animaux

L'utilisation du Cyclophosphamide (Cy) comme inducteur de tolérance est connue depuis de nombreuses années. Dès 1963, Berenbaum et Brown avaient été les premiers à étudier l'effet du Cy sur la prise de greffe dans des modèles murins⁴⁶. Le CY injecté à la dose unique de 200mg/kg par voie intrapéritonéale à des souris à des intervalles définis, avant ou après une greffe de peau CMH incompatible, permettait de retarder (sans l'abolir) le rejet de peau. Le CY avait été choisi car il avait l'index thérapeutique le plus élevé, parmi différentes drogues testées, permettant de diminuer la production d'anticorps chez le rat⁴⁷. Par la suite, l'équipe de Mayumi a développé un modèle d'induction de tolérance aux antigènes mineurs d'histocompatibilité (mais non aux CMH majeurs) comprenant : 1) absence d'incompatibilité CMH entre donneur et receveur ; 2) injection iv > 50x10⁶ cellules spléniques du donneur (équivalent à 2.5x10⁹ cellules nucléées/Kg chez l'homme) ; et 3) administration de fortes doses de Cy IP 2 à 3 jours post infusion de cellule spléniques. Les points importants de ces expériences chez l'animal étaient le timing de l'administration du Cy dont l'action était optimale sur une fenêtre de temps très réduite, ainsi que l'abolition de l'effet du Cy en cas d'administration préalable de ciclosporine. Par la suite, Mayumi and Good ont observé qu'en ajoutant un conditionnement lymphodéplétant (administration d'anti-Thy-1.2 à J-1 d'une greffe de cellules médullaires allogéniques mixées à des cellules spléniques du même donneur (J0) puis injection de Cy en ip à J+2), il était possible d'obtenir un chimérisme hématopoïétique et une tolérance prolongée d'une greffe de peau chez la souris malgré les incompatibilités CMH majeures⁴⁸.

L'équipe du Johns Hopkins à Baltimore a été pionnière dans cette approche d'immunomodulation post greffe basée sur des résultats expérimentaux chez la souris^{49, 50}, non confirmés dans les modèles canins par l'équipe de Seattle, d'où l'absence de généralisation de l'approche au profit de ciclosporine/Méthotrexate par ce groupe⁵¹. Le cyclophosphamide est en soi une prodrogue inactive. Le principe actif qui découle de son métabolisme intracellulaire est un agent alkylant : la moutarde phosphoramidate. La génération de cette dernière est inversement proportionnelle au taux intracellulaire de l'enzyme aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Ainsi, le principe actif est particulièrement produit dans les cellules ayant un faible taux d'ALDH (lymphocytes activés) tandis que les cellules à forts taux d'ALDH sont relativement épargnées de la cytotoxicité du produit (cellules hématopoïétiques, épithélium hépatique et intestinal). Ainsi, les expériences ont montré que le cyclophosphamide à fortes doses permet une déplétion particulière des lymphocytes alloréactifs lorsqu'il est

administré à J3 +/- J4 post-greffe. Il semblerait par ailleurs, qu'à ces fortes doses, le cyclophosphamide favorise la survie et l'expansion de lymphocytes T régulateurs qui possèdent de forts taux d'ALDH⁵².

L'équipe du Johns Hopkins a développé une approche de greffe de moelle non manipulée haplo-identique, après un conditionnement non myéloablatif associant du Cyclophosphamide, de la Fludarabine et une ICT à 2 Gy et une prévention de la GVHD basée sur l'administration post-greffe d' HD-CY associée à partir de J5 à du Tacrolimus et du MMF³⁷. Les résultats de deux études publiées sur 118 patients au total^{37,39} montrent la faisabilité de cette approche avec un taux de prise de plus de 90%, des taux de GVHD aigue grade \geq II d'environ 35% mais < 10% de grade III-IV, peu de GVHD chronique (< 5% avec 50 mg/kg de Cyclophosphamide à J3 + J4), une NRM < 15% à 1 an. Dans ces études le taux de rechute était > 45%, il s'agissait de patients porteurs d'hémopathies à haut risque, la plupart greffés en situation de maladie avancée.

L'équipe de Baltimore a actualisé ses résultats en 2011 qui portent maintenant sur 210 patients conditionnés avec leur RIC (66 LNH, 43 LAM, 30 Hodgkin, autres)³⁸. Les résultats sont les suivants : 13% de non prise (reconstitution autologue, 7% en excluant les non prises en rapport avec une rechute), polynucléaires neutrophiles (PNN) > 500/mm³ en 15 jours, 27% de GVHD grade II-IV, 5% de GVHD grade III-IV et 13% de GVHD chronique. Le taux de rechute est de 55%, et la NRM est de 18% à 3 ans. Les causes des 113 décès sont diverses : rechute (n=79), infections (n=15), complications pulmonaires (n=7), GVHD (n=5), autres (n=4), inconnue (n=3). A 3 ans, l'OS est de 41% et l'EFS de 32%. Selon les maladies, l'OS à 3 ans varie : 50% pour les LAL, 45% pour les MDS et syndromes myéloprolifératifs (SMP), 35% pour les LAM, 62% pour les maladies de Hodgkin, 41% pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH), et 22% pour les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC).

A noter que l'équipe de Baltimore a également rapporté son expérience de greffe après des conditionnements myéloablatifs associés à du Cyclophosphamide post greffe. Abstract ASH Symons 2011 p4151 (cf. chapitre « justification des conditionnements »).

Plusieurs équipes ont également rapporté leurs résultats après greffe de moelle ou CSP haplo-identique non T déplétée et avec utilisation de Cyclophosphamide à fortes doses en post -greffe (cf. tableau récapitulatif). Les conditionnements utilisés étaient d'intensité très diverse allant du non myéloablatif de type Baltimore (Gênes)⁵³, au myéloablatif avec 4 jours de Busulfan, associé à de la Fludarabine (Atlanta)⁴², en passant par du myéloablatif à toxicité réduite basée sur du Thiotépa (Gênes et MD-Anderson, Houston)^{43,54}.

Concernant les conditionnements à base de Thiotépa :

-L'Expérience de Gênes : L'équipe de Bacigalupo a développé une approche de greffe haplo-identique comportant un conditionnement myéloablatif (MAC) à toxicité réduite (Thiotépa 10 mg/kg, Busilvex 9,6 mg/kg (diminué de 33 à 66% pour les patients de plus de 60 ans), Fludarabine 150 mg/m² dose totale (DT) - TBF), un greffon de moelle non manipulée et une prévention de la GVHD par du cyclophosphamide (50 mg/kg/j) à J3 et J5 post-greffe associé à la ciclosporine (à partir de J0) et au MMF à partir de J1⁵⁴. Du G-CSF pégylé était administré à partir de J5. Sur une série de 55 patients avec une hémopathie maligne dont 27 maladies à un stade évolué, les taux de GVHD aigue et chronique sont de 12 et 10 %, respectivement, la NRM à 1 an de 18% et la DFS à 1 an de 68% pour les hémopathies greffées en RC1, et de 37% pour les maladies évolutives à la greffe.

-L'équipe du MD Anderson⁴³ : Le conditionnement était le suivant : Thiotépa 10 mg/kg, Fludarabine 160 mg/m² DT, Melphalan 140 mg/m², greffon de moelle non manipulée, prévention de la GVHD par cyclophosphamide (50 mg/kg/j) à J3 et J4 et tacrolimus/MMF à partir de J5. L'étude portait sur 32 patients, dont 16 LAM/MDS (dont 10 avec cytogénétique défavorable), les autres indications étaient : LAL, LMC, LNH. Soixante pour cent des patients n'étaient pas en rémission, 63% étaient greffés en situation HLA haplo-identique 5/10. A 1 an les résultats sont les suivants: NRM 16%, GVHD grade II-IV 27%, GVHD chronique 8%, OS 66%, DFS 45%.

2.3.2.3 Type de greffon dans l'approche avec HD-CY

Dans le schéma de la majorité des études, la moelle osseuse a été le plus souvent utilisée⁵⁵.

Concernant la richesse des greffons de moelle, l'équipe de Baltimore a injecté en moyenne, sur 210 patients greffés, $3,7 \times 10^8$ cellules mononuclées/kg et 10% de cellules T³⁸.

Cependant, plus récemment, plusieurs équipes ont rapporté leur expérience concernant l'utilisation de greffons de CSP après différents types de conditionnements.

Conditionnements réduits (RIC) + CSP

Le conditionnement RIC le plus utilisé et rapporté dans le contexte de la greffe haplo-identique est celui développé par l'équipe de Baltimore associant Fludarabine, Cyclophosphamide (29 mg/kg) et TBI 2 Gy³⁷.

Deux études ont comparé de manière rétrospective les résultats du RIC-Baltimore avec CSP versus MO^{44, 69}. Elles n'ont pas trouvé de différence en termes de délai de sortie d'aplasie, incidence de GVH aigue et chronique et de NRM :

- **1) Institut Paoli Calmette, Marseille/Humanitas Cancer Center, Rozzano⁴⁴**. Dans le cadre d'un programme associé avec l'équipe de Luca Castagna, les deux groupes ont évalué conjointement depuis 2009 une approche de RIC type Baltimore sur 69 patients porteurs essentiellement d'hémopathies lymphoïdes. La prise en charge des patients dans les deux institutions est équivalente avec deux différences : Greffe de Moelle osseuse et Tacrolimus post-greffe à Rozzano contre CSP (de janvier 2012 à avril 2013) et ciclosporine post-greffe à Marseille. L'analyse portait sur 69 patients : 46 ont reçu de la moelle, 23 des CSP, âge médian : 44 ans pour la moelle, 54 pour les CSP (19-68) ; hémopathies lymphoïdes versus myéloïdes : 65/4 ; RC versus autres : 31/38. Le conditionnement a été un RIC (Cyclophosphamide 14,5 mg/kg Fludarabine, ICT 2 Gy. Avec un suivi médian de 721 jours pour la moelle (365-728), 332 jours pour les CSP (135-498), la prise de greffe a été de 100%. Le délai médian pour obtenir des PNN à plus de $500/\text{mm}^3$ était de 20 jours (14-32) et une indépendance transfusionnelle en plaquettes de 29 jours (14-52), avec des résultats strictement identiques avec de la moelle ou avec des CSP. Les incidences de GVHD aiguë de grade II-IV étaient respectivement de 25% pour la moelle et 35% pour les CSP et 5%. L'incidence cumulée de GvHD aigue III-IV était de 3% pour la moelle et 14% pour les CSP. Les incidences de GVHD chronique sévère étaient 13% pour la moelle et les CSP (mais avec un suivi court pour les CSP). Les probabilités de survie et de DFS à 2 ans étaient de 68% et 62% respectivement. Au total, il n'existe aucune différence significative entre les patients ayant reçu de la moelle ou des CSP.

- **2) Bradstock et al.** ont rapporté une série de 23 patients greffés avec des CSP haplo-identiques après un conditionnement de type Baltimore (incluant 2 jours de Cyclophosphamide post-greffe)⁶⁹: l'incidence de aGvHD était de 48% (dont 8% de grade >II) et celle de cGvHD de 32%, comparable à ce qui était observé après greffe de moelle haplo-identique avec un seul jour de Cyclophosphamide post-greffe.

3) O'Donnell et al ont comparé rétrospectivement le devenir des patients ayant reçu un RIC et un greffon de CSP (n=43) ou moelle (n=43) haploidentique en matched-pair analyse⁸⁵. Les 2 groupes différaient sur le type de maladie et le status à la greffe mais la majorité des patients avaient un score de risque intermédiaire à la greffe. Les patients du groupe CSP avaient plus de co-morbidités que dans le groupe moelle. Le follow up était plus long dans le groupe moelle. La récupération en neutrophiles était identique entre les 2 groupes (17 jours pour la moelle vs 18 jours pour les CSP), idem pour les plaquettes (25 jours pour la moelle vs 24 jours pour les plaquettes). Les résultats sont similaires en termes de GVH aigue ou chronique et de TRM. Le taux de rechute est plus élevé dans le groupe ayant reçu de la moelle que des CSP, avec une DFS plus basse, mais sans retentissement sur la survie globale à 1, 2 et 3 ans qui est comparable dans les 2 groupes (58% d'OS à 3 ans pour la moelle vs 66% pour les CSP).

Deux autres équipes ont rapporté leurs résultats avec des RIC+ CSP^{70, 71} :

- **Etude multicentrique japonaise**⁷⁰: Sugita et al. rapportent une série de 31 patients à haut risque (incluant des secondes allogreffes) conditionnés avec un RIC contenant du Busulfan et un greffon de CSP. Le taux de GVHD est proche de ce qui est rapporté avec les greffons médullaires: aGvHD II-IV : 23%, aGvHD III-IV : 3%, cGVHD 15%. En revanche la NRM était élevée (19% à J100) dans cette population à haut risque
- Une autre étude multicentrique avec le conditionnement RIC de type Baltimore (TBI2Gy Fluda Cy) a rapporté les résultats chez 55 patients recevant un greffon de CSP pour hémopathies malignes⁷¹. Deux patients ont rejeté. Les délais de récupération en PNN>500 et plaquettes>20000/mm³ étaient de 17 et 21 jours. Les taux de GVHDa II, III et IV étaient respectivement de 53%, 8% et 0%. La cGVHD à 2 ans était de 18%. A 2 ans, les taux de OS, EFS, NRM et rechutes étaient respectivement de 48%, 51%, 23% et 28%.

Conditionnements myéloablatifs (MAC) et greffon de CSP

Différents conditionnements myéloablatifs ont été utilisés en greffe haplo identique avec des greffons de MO ou de CSP. Il n'existe pas d'étude comparant l'utilisation d'un greffon de moelle ou de CSP après conditionnement myéloablatif.

Deux équipes ont rapporté leurs résultats de greffe haplo identique avec CSP + MAC^{72, 73, 74} :

- **Equipe d'Atlanta**^{72, 73} : Les résultats de 116 greffes haplo-identiques avec HD-Cy post-greffe (52CSP; 62 MO) ont été comparés avec 178 MUD et 181 MRD, après conditionnement MAC par TBI 12Gy+ Fludarabine. Les taux de GVH aigue étaient comparables entre donneurs haplo identiques et MUD (GVH II-IV 41% et GvH III-IV 17%), et significativement plus élevés que les MRD. En revanche, les taux de cGVHD étaient les plus bas dans le groupe haplo identique (31% de cGVHD modérée à sévère et 7% de cGVHD sévère). De façon intéressante, si on restreint l'analyse aux greffes haplo identiques avec greffon de CSP (n=52), les résultats sont similaires que dans le groupe haplo entier (MO + CSP), en termes de cGVHD, soit 25% de cGVHD modérée à sévère avec CSP vs 31% avec CSP+MO.

Il semblerait donc dans cette étude que l'utilisation d'un greffon de CSP n'augmente pas le risque de cGVHD modérée à sévère après MAC, par rapport à un greffon de moelle. Cependant, la même analyse n'a pas été effectuée pour les GvH aigue et les cGVHD sévère. A noter que les auteurs ont observé un taux important de cystite hémorragique étiquetée « BK virus » et un syndrome « cytokinic-like » avec fièvre après conditionnement MAC et utilisation de CSP, mais leurs résultats en termes de DFS et OS étaient excellents ^{41, 42}.

- **L'équipe de Milan** a rapporté une série de 40 patients greffés avec des CSP haplo identiques après un conditionnement MAC associant du tréosulfan + Melphalan + Fludarabine⁷⁴. La prophylaxie de la GvH associait de HD-Cy à J3 J4, + MMF et rapamune Les taux d'aGvHD II-IV, aGvHD III-IV et cGvHD étaient respectivement de 15%, 7% et 20%. La TRM 1 an était de 17% et la DFS à 1 an de 77%.

Au total, le greffon « classique » pour lequel il y a le plus de recul reste le greffon médullaire. Cependant, de plus en plus de centres se tournent vers le greffon de CSP, essentiellement pour des raisons de facilité de prélèvements. Dans la littérature, 6 études ont rapporté leur expérience avec un greffon de CSP (au total, >150 patients) après conditionnement par MAC (2 études⁷²⁻⁷⁴) ou RIC (4 études^{44, 69-71}). Les taux de cGVHD et GvH aigue semblent assez comparables aux greffons de moelle osseuse. Deux points sont importants à souligner : (i) il y a beaucoup plus de données et un follow up plus important avec la moelle qu'avec les CSP ; (ii) les études avec greffon de moelle plus anciennes utilisaient le HD-Cy post greffe à 50mg/Kg (1 jour) ou à 100mg/Kg (soit 50mg/Kg 2 jours), avec un taux de GvH plus important quand le Cyclophosphamide n'était administré que 1 seul jour. Les rares études comparatives CSP vs MO ne montrent pas d'avantages de l'un par rapport à l'autre, en termes de GvH aigue ou chronique, prise de greffe, rapidité de sortie d'aplasie, reconstitution plaquettaire ou TRM.

Devant (i) l'absence d'étude randomisant ces 2 types de greffons, (ii) des données plus documentées, reproductibles et avec un recul très important avec l'utilisation d'un greffon de moelle, (iii) la nouveauté de la procédure de greffe avec utilisation de Cyclophosphamide en post-greffe en prévention de la GVH, nous recommandons l'utilisation de la moelle en 1^{ère} intention. Cependant, en l'absence d'argument formel montrant un désavantage net lors de l'utilisation d'un greffon de CSP, celui-ci est autorisé dans cet essai si le greffon médullaire semble difficile à obtenir.

En cas de greffon de CSP, peu d'études ont renseigné la dose de CD34+ administrée, ou les études n'étaient pas comparables (prophylaxie différente de la GVH ⁸¹(Nakamae 2015) ou type de donneurs différents⁸² (Holtick 2015)). En RIC (avec un conditionnement non myéloablatif de type Baltimore), 2 équipes ont rapporté leurs résultats avec des greffons de CSP et une prophylaxie de la GVH par HD-Cy et inhibiteur de calcineurine + MMF^{83,84} (Castagna BBMT 2014, Bhamidipati, BMT 2014). La dose minimale requise était de 4×10^6 CD34+/Kg et il n'y avait pas de dose maximale (range 2.6 à 14×10^6 CD34+/Kg). Les taux de GVH aigue ou chronique étaient tout à fait acceptables et comparables aux résultats obtenus avec de la moelle osseuse. En MAC, 2 équipes ont rapporté leurs résultats avec des CSP et une prophylaxie de la GVH par HD-Cy 100mg/Kg et inhibiteur de calcineurine + MMF^{41,72} (équipe d'Atlanta) ou HD-CY 100mg/Kg et sirolimus + MMF (équipe de Milan)⁷⁴. Les doses de CSP étaient limitées à 8×10^6 CD34+/Kg pour l'équipe de Milan⁷⁴, et 5×10^6 CD34/Kg pour l'équipe d'Atlanta^{41,72}. Le conditionnement associait du Treosulfan, de la fludarabine et du Melphalan 140mg/m² (Milan)⁷⁴, ou Fludarabine + 4 jours de Busulfan+ petites doses d'Endoxan en pré greffe (Atlanta)⁴¹ ou TBI 12Gy+ Fludarabine (Atlanta)⁷². Malgré une limitation du taux de CD34+ à 5×10^6 /Kg dans les greffons de CSP, les taux de GVH aigue II-IV de 43% et GVH III-IV de 23% étaient observés après le conditionnement associant TBI 12 Gy + Fludarabine, ce qui est élevé par rapport aux autres publications de moelle utilisant la même prophylaxie de la GVH⁷². En revanche, les taux de GVHc grave étaient très faibles, ainsi que dans les autres études. Cette même équipe a également observé un taux de cystites hématuriques étiquetées « BK virus » particulièrement élevé (75% dont 35% de sévères) avec le conditionnement MAC à base de Busulfan⁴¹.

A noter qu'une étude récente ⁸⁶ a rapporté des taux de GVH bas (GVH II-IV 18%, III-IV 2% ; GVHc 14%, GVHc sévère 4%) chez des patients allogreffés pour des LAM ou myélodysplasies avancées. Les conditionnements étaient variables avec une intensification progressive devant les rechutes fréquentes ((RIC type Baltimore (33%), puis introduction du Busulfan, puis du thiotépa). La majorité des patients (80%) ont reçu des CSP. La prophylaxie de la GVH associait de l'HD-Cy aux inhibiteurs de calcineurine + MMF. Il n'y avait a priori pas de limitation de doses des CD34+ mais la dose médiane de CD34+ infusée était de 4.5×10^6 /Kg (range 1.6 à 14.8).

En conclusion, en cas de non possibilité de greffon médullaire, nous recommandons un objectif de greffon de CSP entre 4 et 6×10^6 CD34+/Kg dans ce protocole utilisant un conditionnement MAC à toxicité réduite (TBF). Aucune donnée ne semble montrer un avantage à infuser des greffons de CSP particulièrement riches en CD34+, et les 3 études publiées utilisant un conditionnement MAC + CSP haploidentiques et une prophylaxie de la GVH similaire à celle du protocole ALTER-GREF ont limité les doses de CD34+ à 5 ou 8×10^6 CD34+/Kg de receveur^{41,72,74}.

2.4 ETUDE COMPARANT LES DIFFERENTS TYPES DE GREFFES ALTERNATIVES

Aucune étude randomisée prospective n'a comparé les différents types de greffe alternative, à l'exception d'une étude en cours menée par le *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network* (BMT-CTN) randomisant des greffes de sang placentaire et des greffes haplo-identiques (BMT-CTN 1101, NCT01597778). Les résultats des principales comparaisons rétrospectives sont résumés ci-dessous. L'hétérogénéité des populations étudiées et

des modalités de greffes utilisées ainsi que l'évolution continue des modalités de greffe peuvent expliquer des résultats contradictoires entre les études⁷⁸.

2.4.1 Comparaison greffes MMUD et greffes haplo-identiques

Drobyski a comparé le devenir de patients greffés à partir de donneurs MUD (N=81), MMUD (N=58) et haplo-identiques (N=48), après un CDT myéloablatif à base de TBI une prévention de la GvHD par T-déplétion *ex vivo*¹⁰. La NRM était significativement plus élevée dans les greffes MMUD (45%) et haplo-identiques (42%) comparées aux greffes MUD (23%), expliquant un avantage de survie significatif pour les greffes MUD par rapport aux MMUD et haplo-identiques.

Très récemment, l'équipe de Houston a rapporté 1 étude de phase 2 évaluant des patients allogreffés soit à partir d'un donneur HLA 9/10 (N=43) soit d'un donneur haplo-identique (N=60)⁷⁵. Les modalités de greffes étaient les mêmes dans les 2 groupes, avec un CDT myéloablatif associant du Melphalan, du Thiotépa et de la Fludarabine et une prévention de la GvHD basée sur l'administration post-greffe de HD-Cy associé à du MMF et du Tacrolimus. La source des cellules souches devait être de la moelle et l'était effectivement dans la majorité des greffes. L'incidence de la aGVHD grade II-IV et grade III-IV était de 28% and 3%, respectivement dans le bras haplo versus 33% et 13%, respectivement dans le bras HLA 9/10; l'incidence de GVHD chronique extensive à 2 ans était de 13% et 14% dans les 2 groupes respectivement. La mortalité non liée à la rechute à un an, était de 21% dans le bras HAPLO et de 31% dans le bras HLA 9/10; le taux de rechute à 1 an était respectivement de 19% et 25% dans les 2 bras. Le taux de survie à 1 an était de 70% dans le bras haplo et de 60% dans le bras HLA 9/10.

Cette étude non randomisée, montre la faisabilité d'une approche associant un conditionnement myéloablatif et une prévention de la GVHD basée sur le HD-Cy post-greffe dans les greffes mismatch, à la fois familiales haplo-identiques et non apparentés mismatch sur un antigène HLA. C'est la première série de patients greffés à partir de donneurs non apparentés HLA mismatch avec une prévention de la GVHD basée sur le HD-Cy post-greffe.

2.4.2 Comparaison greffes MMUD et greffes d'USP

Dans la majorité de ces comparaisons, l'incidence de GvHD aiguë et/ou chronique est plus élevée après les greffes MMUD qu'après les greffes de sang placentaire ou les greffes non apparentées HLA compatibles⁵⁶⁻⁶⁰. Cela est observé dans des études pédiatriques et adultes, après conditionnement myéloablatif ou d'intensité réduite. Cependant, dans aucune de ces études, la survie ou la survie sans progression des patients greffés à partir de MMUD ou d'USP est significativement différente. De même dans une analyse du CIBMTR de greffes myéloablatives, la survie observée après MMUD n'est pas significativement différente de celle rapportée après USP⁶¹. A l'inverse, 2 études rapportent une NRM plus élevée et une survie plus basse après greffe myéloablative MMUD en comparaison à des greffes myéloablatives d'USP^{56,57}.

2.4.3 Comparaison greffes USP et greffes haplo-identiques

Les premières études comparant ces 2 types de donneurs étaient des études de registre dans lesquelles les greffons haplo-identiques étaient T-déplétés *ex vivo* dans la majorité des cas.

Plus récemment, Brunstein a rapporté les résultats de 2 études de phase 2 menées en même temps prospectivement et évaluant les résultats de greffes haplo-identiques et de greffe d'USP réalisées avec le même type de conditionnement non myéloablatif associant du Cyclophosphamide, de la Fludarabine et une ICT à 2Gy. Les patients greffés à partir de donneurs haplo-identiques recevaient en plus de HD-CY en post-greffe en prévention de la GvHD selon le protocole du J Hopkins³⁹. La NRM à 2 ans était de 24% après greffe d'USP et 7% après greffe haplo-identique, le taux de rechute de 31% et 45% respectivement, et la survie similaire (46% vers 48% à 1 an post-greffe). L'étude BMT-CTN 1101, NCT01597778, en cours, réalisée par les mêmes équipes, avec les mêmes modalités de greffe, randomise les 2 types de greffons. C'est, à ce jour, la seule approche randomisant différents types de greffons alternatifs

2.5 UTILISATION DE FORTES DOSES DE CYCLOPHOSPHAMIDE EN PREVENTION DE LA GVHD DANS D'AUTRES SITUATIONS QUE LES GREFFE HAPLO-IDENTIQUES

L'utilisation de HD-CY post-greffe associée à un traitement immunosuppresseur post-greffe permet de prévenir de manière efficace la GvHD en situation haplo-identique, avec en particulier une incidence faible de GvHD chronique. (cf. Chapitre IC). Dans des modèles murins, le HD-CY utilisé comme seul traitement immunosuppresseur post-greffe est suffisant pour prévenir la GVHD dans des greffes CMH compatibles, alors que dans des greffes CMH incompatibles, il doit être associé à d'autres immunosuppresseurs. Partant de ces données, l'HD-CY a été utilisé comme seule prévention de la GvHD, chez l'homme, dans des greffes myéloablatives HLA identiques, familiales ou non apparentées. L'équipe de Baltimore a rapporté une série de 117 patients recevant un greffon médullaire d'un donneur HLA identique (78 apparenté et 39 non apparenté), après un conditionnement myéloablatif de type BU-CY et une prévention de la GVHD par HD-CY seul à J+3 et J+4. L'incidence de GVHD III-IV et chronique était de 10% et l'incidence de NRM à 2 ans de 17%. L'incidence de survie à 2 ans des patients était de 55%⁵⁶.

Récemment, la même équipe a confirmé ces premiers résultats dans une étude multicentrique après un conditionnement myéloablatif associant du Busulfan et de la Fludarabine⁶². Dans cette série de 92 greffes de moelle (45 familiales et 47 non apparentées HLA identiques) les incidences de GvHD II-IV, GvHD III-IV, cGVHD et de NRM à 2 ans étaient respectivement de 51%, 15%, 14% et 16%. Ainsi les patients ne présentant pas de GvHD nécessitant un traitement (environ 50% des patients), ne recevaient aucun autre traitement immunosuppresseur que le Cyclophosphamide post-greffe. La survie sans progression des patients allogreffés en rémission avec une maladie résiduelle négative était de 80% à 2 ans. Dans une série récente, du J Hopkins concernant 209 patients atteints de leucémies aiguës ou myélodysplasies greffés avec cette même approche à partir d'un donneur HLA-identiques, apparentés ou non le taux de survie à trois ans est de 58%, principalement influencé par le taux de maladie résiduelle pré-greffe⁶³.

L'équipe de Seattle a rapporté 43 greffes de cellules souches périphériques (et non de moelle) réalisées à partir de donneurs HLA-identiques : familiaux (N=12) et non apparentés (N=31) après un conditionnement myéloablatif, et une prévention de la GvHD par HD-CY et ciclosporine. Dans cette série l'incidence de cGVHD était de 31% c'est-à-dire plus élevée que dans la majorité des séries de greffes haplo-identiques utilisant un greffon de moelle et une prévention de la GvHD par basée sur l'HD-CY post-greffe. Les incidences de GvHD II-IV étaient également plus importantes que celles rapportées avec de la moelle en situation haplo-identiques (77%), en revanche il n'y avait pas de GvH aigue grave III-IV (0%)⁷⁷.

L'équipe de Houston a récemment comparé les résultats des greffes de CSP ou de moelle non apparentés HLA 9/10 réalisées avec une prévention conventionnelle de la GVHD incluant du SAL *in vivo* (N=72) à celles réalisées avec une prévention de la GVHD basée sur l'administration post-greffe de HD-Cy (N=41)⁷⁶. Les incidences de GvHD II-IV, III-IV, et cGVHD à 1 an étaient similaires (37% vs 36%), (17% vs 12%) et (30% vs 31%) respectivement. La sortie d'aplasie et la récupération plaquettaire étaient plus retardées dans le groupe HD-Cy, uniquement chez les patients ayant reçu un greffon de moelle osseuse, alors qu'un chimérisme complet donneur à J30 était obtenu chez 88% des patients du groupe HD-Cy vs 51% chez les patients du groupe SAL. L'incidence cumulée à 2 ans de la survie globale (52% vs 40%), la PFS (42% vs 38%), la rechute (20% vs 31%) ainsi que la TRM (35% vs 25%) étaient identiques dans le groupe HD-Cy vs SAL, respectivement.

Après exclusion des mismatch DQ, les comparaisons ont été faites chez 46 MMUD 7/8 ayant reçu une prévention à base de SAL et 38 ayant reçu le HD-Cy L'incidence de GVH aigue II-IV à J30 post-greffe était significativement plus basse dans le groupe HD-Cy comparé au groupe SAL (0% vs 15%, p=0.01). Les résultats étaient comparables sur tous les autres paramètres étudiés.

Comme décrit précédemment (cf. section 2.4.1), la même équipe a rapporté 1 étude de phase 2 non randomisée avec 2 bras parallèles évaluant des patients allogreffés soit à partir d'un donneur HLA 9/10 (N=43)

soit d'un donneur haplo-identique (HAPLO N=60), avec un même conditionnement myéloablatif (Thiotepa, Alkeran,) et une même prévention de la GvHD basée sur l'administration post-greffe de HD-Cy et Tacrolimus + MMF à partir de J57⁵. L'incidence aGVHD grade II-IV à J100 (28% vs 33%) et de cGVHD à 2 ans (24% vs 19%) étaient très proches dans les bras HAPLO vs 9/10, respectivement, avec cependant plus de GVHD III-IV dans le bras 9/10 (13% versus 3%). Le taux de survie à 1 an était de 70% vs 60%, la TRM à 1 an 21% vs 31%, la PFS à 1 an 60% vs 47% dans les bras HAPLO vs HLA 9/10 respectivement.

Ainsi l'utilisation de l'HD-CY apparait comme une technique de prévention de la GVHD utilisable non seulement les greffes haplo-identiques où elle a été initialement évaluée, mais aussi dans des greffes où le conflit immunologique donneur receveur est moindre. L'équipe de Houston a montré la faisabilité d'une telle approche dans les greffes non apparentées HLA 9/10, avec des résultats proches de ce qui est rapporté avec une prévention classique de la GVHD et proches de ceux rapportés avec une prévention de la GVHD par HD-Cy en situation haplo-identique. A ce stade, une approche prospective randomisée paraît nécessaire pour comparer les greffes haplo-identiques aux greffes non apparentées HLA 9/10 Cette étude a pour objectif de comparer le devenir des patients greffés à partir d'un donneur non apparentés HLA 9/10 ou d'un donneur familial haplo-identique après un conditionnement homogène et une prévention de la GVHD basée sur l'administration post-greffe de HD-Cy.

2.6 Objectif principal

Comparer la survie à 2 ans sans progression et sans GvHD aiguë (aGVHD) III-IV ni GvHD chronique (cGVHD) modérée ou sévère chez des patients ayant reçu un greffon familial haplo-identique ou un donneur non apparenté 9/10, après conditionnement de type TBF et prophylaxie de la GVH par Cyclophosphamide à fortes doses post allogreffe.

2.7 Objectifs secondaires

- Comparer la toxicité du conditionnement et du cyclophosphamide en post-greffe dans les 2 types de greffe.
- Comparer l'efficacité en termes d'incidence de prise de greffe, de la qualité de la reconstitution hématologique, d'incidence des aGVHD, cGVHD, infections, cystites hématuriques, survie, survie sans progression, mortalité non liée à la rechute, qualité de vie en fonction du type de donneur, délai de réalisation de la greffe
- Evaluer la reconstitution immunitaire post-greffe (sur sous-groupes de patients)

3 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

3.1 Critères de jugement

3.2 Critère principal

Survie sans progression et sans GVHD aiguë de grade III-IV ou de cGVHD sévère à 2 ans post-greffe

Critères secondaires

- Prise du greffon à 100 jours (reconstitution hématologique définie par un taux de polynucléaires neutrophiles > 500/mm³ et de plaquettes > 20 000/mm³ pendant 3 jours consécutifs)
- Incidence de GvHD aiguë (Annexe 1) et de GvHD chronique
- Chimérisme à M1, M3, M6, M12, M24 (Annexe 2)
- Survie globale
- Survie sans progression
- Incidence cumulée de rechute
- Incidence des infections sévères et des cystites hématuriques

- Toxicité du conditionnement et du cyclophosphamide en post-greffe
- Mortalité liée à la greffe (non liée à la rechute)
- Questionnaire de qualité de vie
- Délai de réalisation de la greffe

3.3 Plan expérimental

Essai thérapeutique de phase II randomisé en ouvert multicentrique. Comparant un groupe de patients ayant reçu un greffon familial haplo-identique à un autre groupe ayant reçu un greffon non apparenté 9/10. 92 patients seront inclus dans chaque groupe, soit au total $92 \times 2 = 184$ patients multicentrique.

3.4 Justifications

3.4.1 Justification du choix du Cyclophosphamide post-greffe

Les greffes de CSH haplo-identiques de moelle ou de cellules souches périphériques (CSP) non T déplétées *ex vivo*, avec administration d'HD-CY ont été évaluées par différentes équipes de façons prospective ou rétrospective avec des conditionnements variés, soit non myéloablatifs basés sur Fludarabine+Cyclophosphamide sur Cyclophosphamide+ICT, soit atténué basés sur l'association Fludarabine+Thiotépa+ Busulfan ou Alkeran, soit myéloablatif (Busulfan + fludarabine ou ICT + Cyclophosphamide). Cf. tableau. Dans ces études, l'utilisation d'HD-CY prévient de manière efficace la GvHD aiguë et chronique. Notamment, l'incidence de cGVHD extensive est constamment inférieure à 15%, à l'exception de l'équipe de Atlanta où la source de greffon était CSP chez certains patients⁴².

Une prévention de la GvHD basée sur l'HD-Cy post-greffe a également été évaluée dans des greffes à conditionnement myéloablatif en situation HLA identique par l'équipe de Baltimore (sans autre immunosuppresseurs post-greffe) par celle de Seattle (avec un greffon de CSP et de la ciclosporine post-greffe). et plus récemment dans des greffes non apparentés mismatch HLA 9/10 par l'équipe de Houston ^(62,63, 75, 76)

L'ensemble de ces données nous semblent justifier l'utilisation de HD-Cy post-greffe dans les greffes 9/10, et la comparaison prospective randomisée de greffes non apparentées HLA 9/10/ à des greffes haplo-identiques réalisées avec le même conditionnement et la même prévention de la GVHD basée sur l'administration post-greffe d'HD-Cy.

3.4.2 Justification du choix des conditionnements

Au vu du fort taux de rechute attendu après conditionnement non myéloablatif de type Baltimore, chez les patients porteurs d'hémopathie à haut risque de rechute, il est proposé dans ce protocole un conditionnement myéloablatif à toxicité réduite de type TBF (association de Busulfan, Fludarabine,, et Thiotépa), de même type que celui publié par l'équipe de Gênes, avec une adaptation des doses chez les patients ayant des co-morbidités ⁵⁴.

3.4.3 Justification du choix du greffon

La grande majorité des équipes ont publié leurs résultats avec l'utilisation de greffons de moelle non T déplétée, prélevées à partir de donneurs haplo-identiques. Plusieurs équipes ont publié leurs résultats après greffons de CSP, rapportant des résultats encourageants termes de GvHD ou de toxicité, alors que le risque de GVHD paraît supérieur dans certaines autres études (*cf. 1.3.2.3 Type de greffon dans l'approche avec Cyclophosphamide post-greffe*).

Dans un souci d'homogénéisation des modalités de greffe, il semble légitime de recommander l'utilisation d'un greffon de moelle osseuse pour lesquels les résultats de différentes équipes sont concordants en termes d'incidence de GVHD avec un recul plus important. Cependant, devant l'absence de preuve formelle favorisant un type de greffon ou un autre, les greffons de CSP sont autorisés. En cas d'utilisation d'un greffon de CSP

nous recommandons un objectif de CD34+ compris entre 4 et 6×10^6 /Kg de receveur. (cf justification dans la section 1.3.2.3 *Type de greffon dans l'approche avec Cyclophosphamide post-greffe*).

3.4.4 Traitements alternatifs en cas de refus de participer à l'étude

La prophylaxie de la GvH par les fortes doses de Cyclophosphamide en post-greffe associée à un greffon de CSH non T déplété est le traitement de référence des greffes de CSH haploidentiques en France.

La prophylaxie « conventionnelle » des greffes MMUD 9/10 est une prophylaxie à base de Ciclosporine+SAL associée à du Cellcept ou du Méthotrexate selon les centres.

Concernant les types de conditionnements de greffes et les greffons utilisés, ceci est à l'appréciation des centres greffeurs selon l'âge, les co-morbidités et l'hémopathie du patient. Il n'y a pas de conditionnement ou de greffon de référence.

4 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

4.1 Identification de donneurs non apparentés et de donneurs haplo-identiques

L'inclusion potentielle d'un patient dans l'étude sera discutée lors des réunions de concertation pluridisciplinaires de greffe. En l'absence de donneur HLA-identique familial, une estimation sera faite de la probabilité d'identifier un donneur non apparenté HLA 9/10 (book*) et un donneur familial haplo-identique (interrogatoire). Si la probabilité est bonne de trouver un donneur non apparenté 9/10 et familial haplo-identique, le patient est incluable dans le protocole. En l'absence de l'un des 2 types de donneur, les patients seront tout de même enregistrés pour une analyse séparée. Mais ne seront pas inclus pour la randomisation.

- *: Le book BMDW (Bone Marrow Donors Worldwide) est le répertoire global des donneurs volontaires de moelle enregistrés dans 78 registres nationaux. Ce répertoire possède 29 millions de donneurs volontaires et est un service de la World Marrow Donor Association (WMDA). Il s'agit d'un fichier de donneurs non apparentés international interrogeable facilement. En cas de probabilité importante de trouver un donneur non apparenté, une inscription au fichier sera réalisée afin d'avoir confirmation que le donneur identifié soit éligible pour la greffe

4.2 Visite de sélection

La visite de sélection est assurée par le médecin investigateur. Lors de cette visite entre (J-90 et J-60), L'investigateur vérifie les critères d'éligibilité et propose l'étude au patient.

4.3 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 tripliquée et le formulaire de consentement tripliqués sont alors remis au patient (« Note d'information au patient et formulaire de consentement » qui doit être faite une fois ce protocole approuvé) par le médecin investigateur. 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, après un temps de réflexion son accord de participation, ce dernier et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement. 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.

Tout amendement qui modifie la prise en charge des patients fera l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

4.4 Bilan du patient

Il s'agit d'un bilan habituellement effectué dans le cas d'une prise en charge de malades allogreffés.

Examen clinique

- Recueil des antécédents du patient avec en particulier recherche de maladie cancéreuse ou infectieuse évolutive si besoin
- Cotation de l'indice ECOG (Annexe 3)
- Score de Sorrow (Annexe 4)
- Reprise de l'histoire de la maladie si besoin : date du diagnostic initial, de la (ou des) récurrence(s), nature du (ou des) traitements (s) administré (s) et en cours
- Examen physique complet avec détermination du poids, de la taille et de la surface corporelle et des signes vitaux : pouls, tension artérielle, température, ECG
- Evaluation clinique des cibles tumorales avec mesure des lésions évaluables
- Echographie cardiaque pour mesure de la fraction d'éjection ventriculaire systolique (FEV)
- Epreuve fonctionnelle respiratoire avec mesure de la DLCO et gaz du sang

Bilan biologique

- Numération sanguine et plaquettaire avec formule et taux de réticulocytes
- Bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène)
- Groupe sanguin ABO et Rhésus avec phénotype érythrocytaire complet si nécessaire, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), test de Coombs, recherche d'hémolysines A et B (AHA, AHB)
- Ionogramme sanguin avec créatininémie, calcémie, glycémie, uricémie, phosphorémie et magnésémie, ferritine
- Calcul de la clairance de la créatinine
- 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

Bilan infectieux

- ECBU
- 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
- Antigénémie aspergillus
- Panoramique dentaire, radiographie des sinus

Bilan tumoral

- Evaluation clinique et évaluation du statut de la maladie selon le type d'hémopathie.
- Ce bilan sera fait selon les habitudes de l'investigateur.

Bilan cardiologique

- Le bilan pré greffe comporte une échographie cardiaque, un électrocardiogramme et une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, HTA, obésité, tabagisme).

-

4.5 Randomisation des donneurs et visite de confirmation de l'inclusion (avant j-60)

L'investigateur s'assurera que le patient est toujours éligible pour son inclusion dans la recherche depuis la visite de pré-inclusion.

Le médecin investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du patient

La randomisation sera effectuée après l'obtention du consentement du patient à participer à l'étude, vers le J-60 de la greffe, pour laisser le temps de recruter si besoin un donneur non apparenté 9/10. L'identification potentielle d'un donneur 9/10 sera faite à partir des données du book. Si, pour un patient donné, un donneur non apparenté HLA-9/10 et un donneur haplo-identique est identifié, une randomisation sera effectuée pour *choisir* le donneur. Elle sera réalisée de façon centralisée sur le site du e-CRF CleanWeb™ Telemedicine Technologies S.A.S. La randomisation sera stratifiée selon l'index de risque de l'hémopathie calculé par le score d'Armand, prenant en compte le type de l'hémopathie et son statut à la greffe⁸⁰. Ce score est corrélé à la survie post-allogreffe et stratifié en 4 niveaux de risque : bas, intermédiaire, élevé, très élevé.

Un numéro d'inclusion unique et séquentiel par centre avec bras de randomisation sera alors attribué au patient. Il permettra son identification anonyme dans le protocole.

Centre No. (3 positions) – Ordre d'inclusion dans le centre (4 positions) – premières initiales prénom et nom

En cas de randomisation dans le bras donneur HLA-9/10, une inscription sera débutée rapidement pour recruter le **donneur** dans les 60 jours.

Si un seul type de donneur est identifié (il s'agira le plus souvent d'un donneur haplo-identique), le patient ne sera pas randomisé, il sera malgré tout enregistré dans l'essai et greffé avec ce donneur. Dans ce cas, l'enregistrement sera réalisé aussi de façon centralisée sur le site du e-CRF CleanWeb™ Telemedicine Technologies S.A.S. Un numéro d'inclusion unique et séquentiel par centre sera alors attribué au patient. Il permettra son identification anonyme dans le protocole.

Centre No. (3 positions) – Ordre d'inclusion dans le centre (4 positions) – premières initiales prénom et nom

Une analyse séparée sera réalisée pour les patients greffés sans randomisation du donneur.

4.6 Bilan du donneur

Le bilan des donneurs non apparentés sera réalisé, comme habituellement par le centre préleveur.

Le bilan du donneur familial haplo-identique sera celui habituellement réalisé chez les donneurs allogéniques de CSH. Il comportera :

- Interrogatoire : antécédents médicaux
- Vérification de l'absence de contre-indication à l'anesthésie générale
- Détermination du groupe sanguin et contrôle du typage HLA
- Numération formule sanguine
- Fibrinogène, TP, TCA
- Transaminases, bilirubinémie, phosphatases alcalines
- Ionogramme, urée sanguine, créatininémie, calcium, glycémie
- Sérologie CMV, EBV, HTLV1-2, HIV (2 tests Elisa) et charge virale, sérologie et charge virale HBV, sérologie et charge virale HCV, sérologie toxoplasmose, sérologie TPHA VDRL
- Détermination des marqueurs de chimérisme en biologie moléculaire.

- Electrocardiogramme (ECG) et Radiographie thoracique
- β -HCG chez les femmes en âge de procréer

Parmi différents donneurs haplo-identiques possibles, le choix tiendra compte des critères détaillés dans l'annexe 6

Suivi post-greffe immédiat

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 événements indésirables (EI) graves ou non susceptible 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 8)
- 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

— Préciser le nombre de jours sous facteurs de croissance (l'administration de facteurs de croissance ne doit pas être systématique en post-greffe) et le nombre ainsi que la nature des produits sanguins transfusés.

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 (ou selon les conditions et le contexte clinique).

L'étude du chimérisme sera réalisée à M1, M2, M3, M6, M12, M24.

Dosage des lymphocytes CD3+ CD4+ CD3+ CD8+, B et NK et électrophorèse des protéides plasmatiques: 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois

Une étude biologique plus complète de la reconstitution immune post greffe sera réalisée chez une sous population de patients dans une étude ancillaire.

Surveillance cardiaque

Pendant les jours d'hydratation encadrant les perfusions de cyclophosphamide et pendant les jours d'administration du cyclophosphamide, un dosage de la troponine et de la proBNP sera effectué de manière quotidienne et une mesure du poids sera réalisée deux fois par jour. Par ailleurs, le patient est surveillé de manière continue (scope) pendant la perfusion de cyclophosphamide (procédures JACIE, annexe 11).

Une échographie cardiaque sera réalisée au moindre doute et de manière systématique à 3 mois.

4.7 Visites de suivi

Tous les patients inclus doivent être suivis, selon le calendrier défini, jusqu'à la fin de l'étude (Annexe 5). 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 ci-dessous et (Annexe 5).

	Inclusion	J0	M1	M2	M3	M6	M12	M24
Consentements	X							
ATCD médicaux	X							
Comorbidités selon Sorror	X							
Examen clinique + ECOG+	X	X	X	X	X	X	X	X
Poids, (taille à inclusion)	X				X		X	X
Evaluation du status de la maladie	X				X		X	

Bilan pré-greffe biologique *a)	X							
Bilan pré –greffe cardiologique **b)	X							
EFR	X							
Echographie cardiaque	X				X			
NFP	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochimie ,Bilan hépatique ,fonction rénale	X	X	X	X	X	X	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 ***c)		X	X	X	X			
Chimérisme sur population totale et CD3+	X		X		X	X	X	
Dosage des lymphocytaires CD3+CD4+CD3+ CD8+ , B et NK et électrophorèse des protéides plasmatiques	X		X		X	X	X	

*a) NFP, réticulocytes, Bilan d'hémostase, Groupe sanguin ABO et Rhésus avec phénotype érythrocytaire complet si nécessaire, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), test de Coombs, recherche d'hémolysines A et B (AHA, AHB), Ionogramme sanguin avec créatininémie, calcémie, glycémie, uricémie, phosphorémie et magnésémie, ferritine, Calcul de la clairance de la créatinine, 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, Toxoplasme (IgG et M), TPHA et VDRL, PCR CMV, EBV, HHV-6, Antigénémie aspergillus.**b) échographie cardiaque, ECG, évaluation des facteurs de risques cardiovasculaires (dyslipidémie, HTA, obésité, tabagisme). ***c) au moins une fois par semaine jusqu'à J100.

Les patients allogreffés sont systématiquement suivis par les médecins greffeurs depuis la greffe et à vie avec des consultations régulières. Une fois que l'essai est terminé, le patient reste suivi régulièrement par l'équipe de greffe.

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.

Evaluation de la GvHD aiguë et chronique définie dans l'Annexe 1.

➤ Suivi des donneurs

Les donneurs seront pris en charge par l'équipe de greffe, avec un médecin différent de celui qui s'occupe du receveur. Le suivi du donneur sera conforme aux procédures JACIE.

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

Durée de la période d'inclusion	36 mois
Durée de participation des sujets, dont :	
• Durée du traitement :	

Durée du suivi :	24 mois
Durée totale de la recherche :	60 mois

4.84.9 Distinction Soins-recherche

TABLEAU : Distinction entre les actes liés au « soin » et les actes ajoutés par la « recherche » :

Actes, procédures et traitements réalisés dans le cadre de la recherche	Actes, procédures et traitements liés aux <u>soins</u>	Actes, procédures et traitements ajoutés par la <u>recherche</u>
procédures/examens	Tous les examens et bilans	<i>randomisation dans les deux groupes (greffe haplo-identique/greffe HLA9/10</i>
Consultations	<i>Toutes les consultations</i>	<i>Sans objet</i>
Prises de sang		<i>7 tubes (50 ml) à 10 tubes (80 ml) suivant les visites pour une sous-population de 40 patients (étude ancillaire) (cf. section 8.3)</i>

4.11 Critères et modalités d'arrêt prématuré de la recherche

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 dans ce cas faire la distinction entre retrait de consentement sans opposition d'utilisation des données et retrait de consentement avec opposition d'utilisation des données.

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 (à adapter

en fonction de la recherche). 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 par télécopie (01 44 84 17 99) au promoteur. L'effet indésirable grave sera suivi jusqu'à sa résolution. un comité de surveillance indépendant a été constitué, ce dernier pourra préciser et/ou valider les modalités du suivi.

Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

Le promoteur AP-HP 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) dans un bras de traitement ou d'un déséquilibre des effets indésirables graves entre les 2 bras de traitements, nécessitant une réévaluation du rapport bénéfices/risques de la recherche.

-de même, des faits imprévus, de nouvelles informations relatives au produit, au vu desquels les objectifs de la recherche ou du programme clinique ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur AP-HP ou l'Autorité Compétente (ANSM) à interrompre prématurément la recherche.

-le promoteur AP-HP 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.

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

5 CRITERES D'ELIGIBILITE

5.1 Recrutement et inclusion des patients

Les patients seront proposés aux centres d'allogreffe français de la SFGM-TC selon les modalités habituelles de recrutement. Les patients seront recrutés dans les services d'hématologie d'adultes ou adolescents/jeunes adultes par les hématologistes ayant en charge les hémopathies malignes. 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 saisissent l'inclusion ou la randomisation sur l'eCRF CleanWeb™ Telemedicine Technologies S.A.S. Le médecin investigateur reçoit également une confirmation de l'inclusion par mail.

	<i>Nombre de sujets</i>
<i>Nombre total de sujets inclus</i>	<i>184</i>
<i>Nombre de centres</i>	21
<i>Période d'inclusion (mois)</i>	<i>3ans</i>

Nombre de sujets / centre	8
---------------------------	---

5.2 Critères d'inclusion du receveur

- Patients âgés de 18 à 55 ans
- Patients présentant une hémopathie maligne avec indication d'allogreffe de CSH
- En réponse de leur hémopathie à l'inclusion :
 - a) Leucémies aiguës en rémission complète,
 - b) syndromes myélodysplasiques avec moins de 20% médullaires,
 - c) syndromes myéloprolifératifs avec moins de 20% de blastes médullaires,
 - d) LNH, maladies de Hodgkin, leucémies lymphoïdes chroniques au moins en réponse partielle,
 - e) Myélome au moins en réponse partielle.
- Absence de donneur familial ou non apparenté HLA-identique (10/10) sur le book
- Identification possible d'un donneur non apparenté HLA-9/10 et d'un donneur familial haplo-identique.
- Test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer
- Ayant lu et compris la lettre d'information et signé le consentement éclairé

5.3 Critères de non inclusion du receveur

- Patients atteints d'une pathologie organique ou psychiatrique sévère, présumée indépendante de l'hémopathie et contre-indiquant l'allogreffe
- Échelle de performance ECOG > 2
- Infection sévère non contrôlée
- Contre-indication cardiaque à l'utilisation du cyclophosphamide à fortes doses (insuffisance coronarienne décompensée ou non contrôlée, infarctus du myocarde récent, manifestations actuelles d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme non contrôlé, fraction d'éjection ventriculaire < 50 %, insuffisance cardiaque selon NYHA de II ou plus .)
- Insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine <30 ml /mn
- Obstruction des voies urinaires
- Infection urinaire aiguë,
- ASAT et ALAT > 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), bilirubine totale > 2 fois la LSN, créatinine 150 µmol/L (sauf si ces anomalies biologiques sont liées à l'hémopathie)
- ATCD de cancer non contrôlé depuis au moins deux ans, à l'exception des carcinomes cutanés baso-cellulaires et des carcinomes *in situ* du col utérin
- Femmes en âge de procréer refusant une contraception efficace
- Patients qui, pour des raisons psychologiques, familiales, sociales ou géographiques, ne souhaitent pas être suivis régulièrement en consultation
- Sérologie positive pour le VIH ou HTLV1, 2, ou infection virale active VHB ou VHC non traitée
- Vaccination contre la fièvre jaune
- Cystite hémorragique préexistante
- Femme enceinte (β-HCG positives) ou en cours d'allaitement
- Patient incapable majeur, sous tutelle, curatelle, ou sauvegarde de justice
- Patients non affiliés ni bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale (Sécurité Sociale ou Couverture Médicale Universelle).

- une cardiopathie rythmique supra ventriculaire, valvulaire modérée ou ischémique bien équilibrée et sans retentissement sur la FEVG (restant supérieure à 50%) ne sont pas des contre-indications à l'utilisation du cyclophosphamide à haute dose ni à l'hyperhydratation qui l'accompagne un avis cardiologique éclairé est demandé avant l'inclusion des patients ayant ces pathologies.

5.4 Critères d'inclusion du donneur

- Donneur intrafamilial ayant au moins 1 haplotype HLA en commun avec le receveur (greffe haplo-identique familiale) ou donneur non apparenté 9/10. L'identité HLA sera déterminée par technique de biologie moléculaire de haute résolution à 4 digits
 - Age 18 à 70 ans
 - Présence des critères cliniques et biologiques habituels d'éligibilité des donneurs de CSP, incluant en particulier le bilan sérologique autorisant la greffe
 - absence de contre-indication à l'administration de G-CSF
- Un donneur mineur peut être choisi dans les greffes de moelle (et non CSP) pour une greffe haplo-identique (et non 9/10) si aucun donneur majeur ne remplit les critères d'éligibilité.

Les modalités de mobilisation et de prélèvement de CSP seront réalisées selon les procédures classiques (accréditation JACIE ou FACT). Classiquement, les greffons de cellules souches périphériques allogéniques sont recueillis selon les modalités suivantes : injections aux donneurs de G-CSF à la dose de 10 µg /kg /jour de J-4 à J0 avec recueil du greffon de CSP à J0 (+/- J1 si le greffon n'est pas assez riche).

5.5 Critères de non inclusion du donneur

- Présence d'anticorps anti-HLA du receveur dirigé contre le donneur (DSA) cf. Annexe 6
- Contre-indication à une anesthésie générale si greffon médullaire.
- Contre-indication à l'injection de G-CSF si un greffon de cellules souches périphériques est envisagé dans le cas où il existe une contre-indication au prélèvement d'un greffon médullaire.

5.6 Modalités de recrutement

Le protocole national prospectif est mené sous l'égide de la SFGM-TC. Le recrutement concerne donc les patients répondant aux critères d'inclusion et pris en charge dans un centre de greffe de la SFGM-TC.

Les patients inclus ne doivent pas avoir de contre-indication à l'utilisation des traitements dans le cadre de cette étude. Il convient aux investigateurs de se référer aux mentions des RCP actualisés de l'AMM des traitements utilisés pour la prise en charge des patients notamment concernant les contre-indication, la durée de la contraception, les adaptations de posologies en cas de toxicité, la surveillance des patients, les médicaments interdits ou à utiliser avec précaution. Se référer à l'information disponible sur la Base de Données Publique des Médicaments, accessible par internet à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> qui présente la version actualisée des RCP des médicaments.

6 TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE

6.1 Conditionnements de greffe

Les modalités de greffe sont les mêmes pour les greffes MMUD 9/10 et les greffes familiales haplo-identiques. Le conditionnement s'inspirera du schéma utilisé par l'équipe de Gênes⁵⁴.

THIOTEPA 5mg/Kg/J (Tepadina®) :	5 mg/kg/J	IV (1h) J-7 et J-6 (2 jours) dans 250cc de sérum physiologique
FLUDARABINE (Fludara®) :	40 mg/m ² /J	IV (30 min), J-5 à J-2 (4 jours)
BUSULFAN (Busilvex®):	3,2 mg/kg/J (1dose/J)	IV (3 h), J-5, J-4 et J-3 (3 jours).

Pour les patients ayant des co-morbidités ou des antécédents de greffe, possibilité de baisser à 2 jours de Busulfan et diminuer la dose de Thiotépa à 5 mg/Kg à J-6 seul. La réduction des doses sera laissée à l'appréciation du médecin greffeur prenant en charge le patient.

6.2 Type de greffon de CSH

Le greffon recommandé est de la moelle osseuse CSH non déplétée avec un objectif d'obtenir au **moins 4x10⁸ CNT/Kg**. Cependant, cet objectif est uniquement indicatif et si le greffon est moins riche que cet objectif, il sera évidemment administré à l'appréciation des cliniciens. Les patients greffés à partir de CSP peuvent cependant être inclus dans le protocole. la dose de CD34 injectée dans le cadre des greffons de cellules souches périphériques est entre 4 et 6*10⁶ CD34 /kg de receveur).

Le recueil du greffon est effectué selon les habitudes des centres.

Le G-CSF est débuté chez le receveur à partir de J+5 à la dose de 5µg/Kg/jour jusqu'à la sortie d'aplasie.

Prophylaxie de la GvHD

La prophylaxie de la GvHD est identique quel que soit le donneur (9/10 ou haplo-identique)

Endoxan®: 50mg/Kg/j à J+3 et J+4

L'endoxan est administré par voie intraveineuse en perfusion sur une durée 2 h à J3 post greffe et à J4 post greffe. Par ailleurs et en prévention de la toxicité urinaire de l'Endoxan , les patients reçoivent de l'uromitexan à une dose représentant le double de la dose de l'Endoxan administré. La dose totale de l'uromitexan est administrée

en IV en perfusion sur une durée de 30' en 4 fois . Le premier quart est donné en même temps que le cyclophosphamide . puis à 3 h , 6h, et 9h plus tard

Il est impératif de ne pas administrer au patient des traitements immunosuppresseurs entre l'injection du greffon à J0 et l'injection de l'Endoxan à J3 et J4 et en particulier, pas de corticothérapie.

Ciclosporine 3mg/Kg iv à partir de J+5 (résiduelle 200 à 300ng/l) à débiter 24h après la dernière dose de Cyclophosphamide

La Ciclosporine est administrée selon l'habitude des centres : soit par voie intra veineuse en continue sur 24h soit en deux injections par jour. Dès que la prise orale est possible, le traitement intra veineux est relayé par deux prises orales /jour

Cellcept 15mg/Kg x3/j iv ou per os à partir de J+5, à débiter 24h après la dernière dose de Cyclophosphamide.

Conformément aux données de la littérature (Bashey JCO 2013 ; Raiola BBMT 2013 ; Luznick BBMT 2008) et afin d'avoir une attitude homogène pour tous les patients, il est prévu d'arrêter le traitement par ciclosporine à J180 après une décroissance progressive à partir de 3 mois post-greffe et le cellcept à J35 chez les patients n'ayant pas présenté de GvH.

A noter que quelques cas de syndromes de fuite capillaire avec prise de poids, insuffisance rénale aigue et défaillance cardiaque précoce ont été observées pendant la période d'hyperhydratation entourant le Cyclophosphamide post-greffe. Cela peut être prévenu en diminuant l'hyperhydratation (par exemple : 2L de B26j + 2L de sérum physiologique + 1L de Bicar 14°/°° et protocole de surveillance de la diurèse/4h).

6.3 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/ecil et voir ateliers recommandations de lille^{64,65}.

- Prévention primaire des infections fongiques : Triflucan 400 mg/j jusqu'à J100 ou V Fend 200 mg x 2 / jour jusqu'à J100

- 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 en sortie d'aplasie : 1cp x3/semaine

- Prévention des infections à germes encapsulés :

Oracilline 1 M x2/j à la sortie d'aplasie

- Immunoglobulines polyvalentes substitutives si hypogammaglobulinémie (< 4g/l) mensuelles

6.4 Prise en charge des toxicités

Toxicité liée aux immunosuppresseurs : la Ciclosporine est adaptée à la fonction rénale. Le Cellcept est arrêté ou diminué en cas de cytopénies prolongées inattendues et éventuellement de troubles digestifs (diarrhée...)

Toxicité liée traitements de support : il s'agit essentiellement des antibiotiques (Aminosides, Vancomycine), des anti-viraux (Foscavir), des antifongiques (ambisome) qui sont adaptés à la fonction rénale. Le voriconazole et le posaconazole sont aussi adaptés en fonction des tests hépatiques. Le Cymevan est adapté aux cytopénies. Ces adaptations sont classiques en pratique clinique et régulières dans les services de greffe

6.5 Interactions médicamenteuses

Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité

Benzodiazépines,

Carbamazépine,

Corticostéroïdes,

Hydrate de chloral,

Phénobarbital,

Rifampicine

6.6 Associations déconseillées

Cyclophosphamide avec :

Phénytoïne, Vaccin vivant atténués (sauf fièvre jaune)

Fludarabine avec :

Pentostatine

Dipyridamole ou autre inhibiteur du captage de l'adenoside

Thiotepa avec :

Phénytoïne, Fosphénytoïne

A l'exception des médicaments listés ci-dessus, les autres médicaments seront administrés selon la prise en charge habituelle du centre et à la discrétion de l'investigateur responsable

6.7 Choix du donneur

Dans le cas, où les patients ont des donneurs non apparentés HLA 9/10 et familiaux haplo-identiques, le choix du donneur sera réalisé par randomisation. Si plusieurs donneurs 9/10 et haplo-identiques sont disponibles, le choix parmi ceux-ci sera réalisé selon les critères résumés dans l'annexe 6.

Si un seul type de donneur est disponible, les patients seront quand même inclus dans l'étude et greffés avec ce donneur. Ces patients seront analysés séparément. Les considérations concernant les critères de choix du donneur haploidentique ont été également résumées dans les recommandations des Ateliers d'Harmonisation 2013 SFGM-TC1,2.

6.8 Prise en charge du donneur

Les modalités de mobilisation et de prélèvement de CSP seront réalisées selon les procédures classiques (accréditation JACIE ou FACT annexe 11). Les greffons de cellules souches périphériques allogéniques seront recueillis classiquement selon les modalités suivantes : injections aux donneurs de G-CSF à la dose de 10 µg /kg /jour de J-4 à J0 avec recueil du greffon de CSP à J0 (+/- J1 si le greffon n'est pas assez riche).

7 EVALUATION DE L'EFFICACITE

7.1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

La GvHD chronique est définie selon la nouvelle classification du NIH publiée en 2005 ⁶⁶. On retient le diagnostic de GVHD chronique en cas de signe distinctif (1 seul suffit) ou de signe évocateurs associés à un examen complémentaire en faveur (Biopsie par ex.). On définit ensuite :

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

La sévérité de la GvHD chronique est définie en fonction du nombre d'organe atteint (Annexe 1)

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

- Prise du greffon ou reconstitution hématologique définie par un taux de polynucléaires neutrophiles > 500/mm³ et de plaquettes > 20.000/mm³ 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. Le volume des prélèvements est de 5 ml avant la greffe puis de 25 ml à chaque bilan post-greffe. Les résultats seront rendus dans les 8 jours.
- 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. De même il est demandé au clinicien de coter le grade max de la GvHD aiguë sur la période et la date de grade maximal.
- La survie globale est définie, pour tous les patients, comme le délai entre la date d'inclusion dans l'essai et la date de décès quelle qu'en soit la cause. Si le décès n'est pas survenu, l'OS est calculée entre la date d'inclusion dans l'essai et la date des dernières nouvelles et traitée comme une censure à droite.

- La survie sans événement est définie, pour tous les patients, comme le délai entre la date d'inclusion dans le protocole et la date de survenue du premier des événements suivants : maladie réfractaire, rechute (cytologique), décès quelle que soit la cause. Les sujets sans événement sont censurés à la date de leurs dernières nouvelles.
- La survie sans rechute est définie, pour les patients en RC, comme le délai entre la date de RC et la date de rechute ou la date de décès quelle qu'en soit la cause. Si le décès ou la rechute ne sont pas observés, la survie sans rechute est calculée entre la date de RC et la date de dernières nouvelles.
- La durée de RC qui est définie, pour les patients en RC, comme le délai entre la date de RC et la date de rechute. Si la rechute n'est pas intervenue, elle est calculée entre la date de RC et la date de dernières nouvelles. Les décès sans rechute seront traités comme en compétition de la rechute.
- Définition de la progression :
 - Pour les leucémies aiguës, les myélodysplasies ou les syndromes myéloprolifératifs c'est la réapparition de cellules tumorales en post-greffe qui sera le témoin de la rechute.
 - Pour les pathologies lymphoïdes, qui peuvent être greffées en réponse partielle (chimiosensibilité), la progression est définie comme suit :
 - Une augmentation d'au moins 50% de la plus petite mesure de tout ganglion considéré anormal chez des patients en réponse partielle et non-répondeurs en pré-greffe
 - L'apparition de toute nouvelle lésion par rapport à l'évaluation pré-greffe
 - Pour la leucémie lymphoïde chronique, une augmentation d'au moins 50% du nombre de lymphocytes dans le sang avec un nombre de lymphocytes supérieur à $5 \times 10^9/L$ est considérée comme une progression.

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

- Prise du greffon à 100 jours
- Chimérisme à M1, M3, M6, M12
- Reconstitution immunitaire T, B et NK à M1, M3, M6, M12. La reconstitution immunitaire sera évaluée par étude phénotypique des sous populations T, B et NK (c'est à dire CD3, CD4, CD8, CD19 et CD56) et par une électrophorèse des protéines.
- Incidence des infections sévères à J 100 et à 1 an (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 (Annexe 8)

8 ÉTUDES ANNEXES

8.1 CryoStem

L'ensemble des patients seront prélevés avant et après allogreffe selon le protocole CryoStem (<https://www.cryostem.org/cryostem>).

8.2 Qualité de vie et allogreffe

En recherche clinique, l'évaluation de la qualité de vie est couramment effectuée au moyen de questionnaires standardisés.

8.3 Etude biologique ancillaire

De nombreuses interrogations persistent concernant les mécanismes expliquant le faible taux de GvHD aigue et chronique, la TRM faible ainsi que le faible taux de mortalité lié aux infections. L'hypothèse que le Cyclophosphamide à fortes doses en post greffe déplete sélectivement in vivo les lymphocytes T alloréactifs, tout en préservant les clones T quiescents nécessaires au contrôle des infections, semble validée par les observations cliniques, mais reste à être explorée au niveau biologique. Nous proposons une étude biologique systématique des patients inclus dans l'essai par une étude du taux de CD3, CD4, CD8, NK, B, électrophorèse des protéines (taux de gammaglobulines), à la sortie d'aplasie, puis à 1 mois, 2 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 24 mois : cette étude peut se faire en routine au cours du suivi post greffe habituel mais doit être recueillie dans les données.

Une étude plus extensive sera effectuée chez 40 patients (20 patients du bras « HAPLO » et 20 patients du bras « 9/10 »). Cette étude ancillaire a reçu un financement complémentaire (Prix Capucine/SFGM-TC 2015) et consiste en :

- Etude de la reconstitution immune des populations T, B, NK, myéloïdes suppressives + mise en place d'une cellulothèque et d'une sérothèque : l'étude sera centralisée dans le laboratoire d'Immunologie de la Pitié-Salpêtrière : 4 tubes héparinate lithium de 7ml, 1 tubes ACD de 7ml, 1 tube EDTA de 5ml et 1 tube sec de 10ml seront prélevés avant la greffe puis à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois post-greffe. Pour les tests de prolifération T, 3 tubes de 10ml ACD supplémentaires sont nécessaires à 3 mois et 12 mois. Les études se répartissent comme suit :
- **Une étude phénotypique extensive est systématiquement prévue :**
- Pour les cellules T : différenciation, activation, épuisement (étude faite sur le tube EDTA de 5ml) + étude des T régulateurs (étude faite sur le tube ACD de 7ml)
- Pour les cellules NK : différenciation, activation, mémoire (étude faite sur cellules congelées à partir des 4 tubes héparinate lithium)
- Pour les lymphocytes B : différenciation, activation (étude faite sur le tube EDTA de 5ml)
- **Les tests fonctionnels T et NK seront effectués à 3 mois et 12 mois**
- Pour les cellules T, pour ces 2 points, la prolifération en cytométrie de flux (marquage EDU) sera évaluée vis-à-vis de : CMV, tuberculine, VZV, candidine, streptocoque, HSV. Ces tests de prolifération seront faits sur cellules fraîches et nécessitent un prélèvement supplémentaire de 3 tubes de 10 ml ACD.
- Pour les cellules NK, pour ces 2 points: 4 tubes héparinate lithium sont nécessaires. Ces études sont incluses dans les prélèvements avant greffe puis à 1, 3, 6,12 mois qui seront congelés et ne nécessitent pas de prélèvement supplémentaire.
- Polyfonctionnalité. Ce test est réalisé pour déterminer conjointement l'efficacité des cellules NK à dégranuler (CD107a), ou à produire des cytokines par un marquage intra-cytoplasmique d'IFN-gamma, TNF-alpha.

Ces déterminants seront étudiés sur les cellules NK CD3-CD56+ en l'absence ou après incubation avec des cellules cibles (cellules K562 ; lignées 721-221-E).

9 COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE

9.1 Comité Scientifique

Membres du comité :

- Pr Stéphanie Nguyen, Service d'Hématologie Clinique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Pavillon de l'Enfant et de l'Adolescent, 82-89 Bd de l'Hôpital, 75013 PARIS
- Dr Nathalie Dhédin, Service d'Hématologie Unité Adolescents et Jeunes Adultes. Hôpital Saint Louis. 1 avenue C Vellefaux 75010 Paris
- Pr Regis Peffault de Latour, Service Greffe de Moelle, Hôpital St Louis, 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris
- Pr Sylvie CHEVRET Service Biostatistique et Information Médicale (SBIM) 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris
- Promoteur : Fadila Amerali, Chef de projet (DRCD-Siège) et El Mountacer Billah EL ABBASSI, Coordinateur (DRCD-URC) Hôpital St Louis, 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris

Missions :

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

9.2 Comité de Surveillance

Le Comité Indépendant de Surveillance a pour mission de suivre la tolérance clinique et biologique des traitements de l'étude. Il est chargé d'éclairer le Comité Scientifique dans ses décisions d'amendement ou d'interruption de l'essai. Il est constitué à l'initiation de l'étude et comprend au moins 3 membres non impliqués directement dans l'essai. Il est constitué des Pr Michel Duval (Montréal), André Tichelli (Bâle, Suisse), Jakob Passweg (Bâle, Suisse) et du Dr Alicia Roivo (Berne, Suisse). Le Comité de Surveillance transmet ses recommandations au Comité Scientifique qui décide ou non d'arrêter l'étude. La décision d'arrêter l'étude peut être prise plus tôt s'il apparaissait contraire aux règles de la poursuite (survenue d'événements indésirables graves, publication des résultats d'un essai apportant la réponse à la question posée...).

10 EVALUATION DE LA SECURITE- 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. 1123-46 (du Code de la Santé Publique et l'avis aux promoteurs portant sur des préparations de thérapie cellulaire, tissu, organe et produit sanguin labile :

- **Événement 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).

- **Événement 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**

Réaction nocive survenant chez un patient, un donneur vivant ou un receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit ou à une activité mentionnés aux articles R. 1211-29 et R. 1211-30 du code de la santé publique.

- **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 mentionnés 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 fréquence, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament est autorisé, et dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.

- **Fait nouveau**

Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave. 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.

10.2. Rôles de l'investigateur

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 le protocole (Cf. section 10.4.3) ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate.

Ces événements indésirables graves sont recueillis dans la partie « événement indésirable » du cahier d'observation (ou 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).

10.3. 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 :

L'intensité des événements indésirables sera cotée selon les critères de l'OMS (Annexe 8)

Pour les infections, se référer à l'échelle de GREFIG (annexe 7)

Pour les GVH, se référer à l'échelle de GLUCKSBERG-THOMAS (annexe 1)..

Remarque : le degré de sévérité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité.

L'investigateur évalue le lien de causalité des événements indésirables graves avec la greffe, le(s) médicament(s) expérimental(aux)

La méthode utilisée par l'investigateur, basée sur la méthode OMS (WHO Uppsala Monitoring Centre), repose sur les 4 termes de causalité suivants :

- Certain
- Probable/plausible
- Possible
- Improbable (non exclu)

Leur définition est présentée dans le tableau suivant (extrait de WHO-UMC causality categories, version du 17/04/2012).

Tableau : WHO-UMC causality categories (extrait)

Causality term	Assessment criteria*
Certain	<ul style="list-style-type: none">· Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake· Cannot be explained by disease or other drugs· Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)· Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognized pharmacological phenomenon)· Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable / Likely	<ul style="list-style-type: none">· Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake· Unlikely to be attributed to disease or other drugs· Response to withdrawal clinically reasonable· Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none">· Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug

	intake <ul style="list-style-type: none"> · Could also be explained by disease or other drugs · Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) · Disease or other drugs provide plausible explanations

10.4. Spécificités du protocole

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

10.4.1 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 1^o de l'article L.1121-1, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole et, le cas échéant, dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas de notification.

Un événement indésirable grave présente l'un des critères suivants :

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 :

- Infection de grade ≥ 3 selon l'échelle de GREFIG
- GVH de grade ≥ 3 selon la classification de Glücksberg-Thomas

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

- **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 [secondaires].

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

En cas de perturbation des valeurs biologiques correspondant à un événement indésirable de grade ≤ 3 selon les critères de l'OMS et lorsque n'est associé à aucun autre symptôme (fièvre, etc.), cet événement ne sera pas

déclaré au promoteur comme évènement indésirable grave, mais uniquement dans la section du CRF prévu à cet effet.

- **Evolution naturelle et habituelle de la pathologie :**
 - hospitalisation programmée pour le suivi de la pathologie étudiée,
 - hospitalisation pour traitement de routine ou surveillance de la pathologie étudiée non associée à une détérioration de l'état du sujet,

- **Circonstances particulières**
 - hospitalisation pour une pathologie préexistante
 - hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmée avant la recherche
 - admission pour raisons sociale ou administrative
 - passage aux urgences (< 12h)

- **Evénements indésirables liés à la greffe**
 - GVH de grade < 3 selon l'échelle de Glucksberg-Thomas
 - Infections de grade < 3 selon le grade de GREFIG (annexe 7)
 - Aplasie non persistante induite par le conditionnement
 - Anémie, thrombopénie, neutropénie liés au conditionnement

- **Evènements indésirables susceptible d'être liés aux traitements prescrits dans le cadre du soin pendant le suivi de la recherche**

10.4.4 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 impliquant la personne humaine » 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 évènements 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 de la DRCl au **01 44 84 17 99**.

10.4.5 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 greffe (par exemple cancers ou anomalies congénitales).

10.5. Modalités de signalement de biovigilance au promoteur

10.5.1 Définitions

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

- **Incident** : accident ou erreur lié aux activités portant sur les éléments, produits ou dérivés mentionnés au 1^o du I de l'article R. 1211-29 entraînant ou susceptible d'entraîner :
 - a) Un effet indésirable chez les personnes mentionnées au 3^o du I de l'article R. 1211-29 ;
 - b) Une perte de l'élément, produit ou dérivé ;
 - c) Un défaut de qualité ou de sécurité de l'élément, produit ou dérivé.
- **Incident grave** :
 - a) Tout incident entraînant ou susceptible d'entraîner :
 - un effet indésirable grave ou un effet indésirable inattendu chez les personnes mentionnées au 3^o du I de l'article R. 1211-29 ;

– toute perte importante de l'élément, produit ou dérivé empêchant la réalisation de la greffe ou de l'administration du produit ;

b) Toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus ;

c) Toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des patients et des receveurs

- **Effet indésirable inattendu** : effet indésirable grave ou non grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendue au regard des critères définis par l'Agence de la biomédecine dans les conditions prévues au 7° de l'article R. 1211-33 ou compte tenu de l'état de santé des personnes mentionnées au 3° du I de l'article R. 1211-29

10.5.2 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. 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 et l'envoie par télécopie au secteur Vigilance du DRCD 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 AP-HP. 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...).

10.6. Rôle du promoteur

10.6.1 Analyse et déclaration des événements indésirables graves

Le promoteur, représenté par le secteur Vigilance de la DRCI (AP-HP), évalue :

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

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

Toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu (SUSAR) concernant le receveur, 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).

- 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.

10.6.2. 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

Pour les évènements indésirables graves liés à la chimiothérapie de conditionnement et attendus : il convient de se référer à la Brochure pour l'Investigateur et aux RCP de THIOTEPA (Tepadina®) , FLUDARABINE (Fludara®), BUSULFAN (Busilvex®)

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

- il convient de se référer à la brochure pour l'investigateur et aux RCP de CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®), CICLOSPORINE (Neoral®), CELLCEPT®.

10.6.3. 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 7 jours maximum à compter du moment où il dispose de ces informations.

10.6.4. 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.

10.7 Comité de Surveillance Indépendant

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), 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 :

- 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 (« stopping rules »))

– 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 bénéfice - 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.

11 GESTION DES DONNEES

11.1 Modalités de recueil des données

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standard du promoteur AP-HP.

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, le 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 nommés par l'AP-HP 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 le CRF quant à l'exactitude, les données manquantes, la cohérence des données selon les règles édictées par les procédures du DRCD.
- Visite de fermeture : récupération des CRF, documents de la recherche biomédicale, archivage.

- Concernant la greffe proprement dite

Les données propres à la greffe seront extraites à partir de la base de **données Promise**.

11.1 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 et une explication donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante.

Les données devront être transférées dans les cahiers d'observation au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, qu'il s'agisse de données cliniques ou para-cliniques.

Les données erronées dépistées sur les CRF seront remplacées par un investigateur déclaré. Les données signées ne sont pas modifiables, mais l'investigateur peut annuler sa signature s'il souhaite corriger une donnée. L'annulation de la signature fait également l'objet d'un enregistrement.

L'anonymat des sujets sera assuré par la mention au maximum du numéro dans la recherche, des initiales du nom et prénom de la personne se prêtant à la recherche sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés (blanc correcteur...) des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

11.2 Droit d'accès aux données et documents source

11.2.1 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).

11.2.2 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 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

11.2.3 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.

11.3 Traitement des données et conservation des documents et des données

11.3.1 Identification du responsable et du(es) lieu(x) de la gestion du(es) traitement(s) des données

La gestion et le traitement des données se feront dans le Service BioStatistique et Information Médicale « SBIM » à l'hôpital Saint Louis Paris (Responsable Pr. Sylvie CHEVRET).

11.3.2 Saisie des données

La saisie des données sera réalisée sur un support électronique via un navigateur internet.

11.3.3 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. L'AP-HP, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

11.3.4 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.

Cet archivage indexé comporte notamment :

- Une enveloppe scellée contenant les exemplaires originaux de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche pour l'investigateur ;
- Un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche pour le promoteur ;
- Les classeurs « recherche » pour l'Investigateur et le promoteur comprenant :
 - les versions successives du protocole (identifiées par le n° et la date de version), ses annexes
 - les autorisations de l'ANSM et les avis du CPP
 - les courriers de correspondance,
 - la liste ou registre d'inclusion,
 - les annexes spécifiques à la recherche
 - le rapport final de la recherche.

- Les documents de recueil des données

11.4 Propriété des données

L'AP-HP 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

L'analyse sera réalisée selon le principe de l'intention de traiter.

La description des patients inclus sera réalisée dans un premier temps. Les données qualitatives ou discrètes seront décrites par des effectifs et pourcentages ; les données continues seront décrites par des médianes et distances interquartile.

L'analyse regroupera dans un premier temps tous les inclus, quel que soit le type de donneur (9/10 ou haplo-identique). On estimera le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires dans chaque groupe séparément, selon des méthodes adaptées au type de critère

Tous les tests seront de formulation bilatérale avec un seuil de signification fixé à 0,05.

L'analyse sera réalisée sur les versions les plus récentes des logiciels SAS (SAS Inc, Cary, NC) et R (<http://www.R-project.org>) selon leur version la plus récente

12.2 Hypothèses de calcul du nombre de sujets et résultats

L'objectif de l'étude est de montrer que la survie sans progression à 2 ans sans GvHDa III-IV ni GvHD chronique modérée ou sévère à 2 ans post-greffe est de 50% dans le groupe haplo identique, comparativement à une valeur théorique de 30% dans le groupe donneur 9/10. En se fixant une puissance de 80% et un risque d'erreur consenti de type I de 5% pour un test de log-rank bilatéral (hypothèses testées : probabilité de survie sans événement à 2 ans : 50% vs. 30%), il faut inclure 92 patients dans chaque bras, soit au total $92 \times 2 = 184$ patients.

12.3 Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

En cas de données manquantes une procédure d'analyse par imputation multiple sera réalisée en plus de l'analyse des cas complets.

12.4 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 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Chaque projet de recherche biomédicale pris en charge par l'AP-HP est classé selon le risque prévisionnel encouru par les personnes se prêtant aux recherches grâce à la classification des recherches biomédicales à promotion AP-HP de A à D.

13.1 Organisation générale

Le promoteur doit s'assurer de la sécurité et du respect des personnes qui ont accepté de participer à la recherche. Il doit mettre en place un système d'assurance qualité permettant de surveiller au mieux le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs. A cet effet, le promoteur mandate des Attachés

de Recherche Clinique (ARC) qui ont pour mission principale d'effectuer des visites régulières de suivi dans les lieux de recherche après avoir effectué les visites d'ouvertures.

Les objectifs du suivi de la recherche, tels que définis dans les Bonnes Pratiques Cliniques, (BPC § 5.18.1) sont de vérifier que :

- le droit, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont satisfaits,
- les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources,
- la recherche est conduite conformément au protocole en vigueur, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

13.1.1 Stratégie d'ouverture des centres

La stratégie d'ouverture des centres mise en place pour cette recherche est déterminée grâce au plan de monitoring adapté à cette étude.

13.1.2 Etendue du monitoring des centres

Dans le cas de cette recherche, le choix d'un niveau de monitoring adapté a été pondéré en fonction de la complexité, l'impact et le budget de la recherche. A cet effet, le promoteur en accord avec l'investigateur coordonnateur a déterminé le score logistique et impact qui a permis d'obtenir le niveau de monitoring à mettre en place sur la recherche : niveau **D**.

Ces différents niveaux sont définis dans la charte du monitoring des Recherches Biomédicales et des soins courant APHP.

13.2 Contrôle de qualité

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de la recherche, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standard mises en application au sein du DRCD et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique. Lors de ces visites, les éléments suivant seront revus :

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

10.2 Cahier d'observation électronique (e CRF)

Le cahier d'observation ne doit comporter que les données nécessaires à l'analyse en vue de publication. Toutes les données relatives au sujet et nécessaires à son suivi pendant et en dehors de la recherche, seront colligées dans son dossier médical.

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Ce cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support Internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi à l'ARC de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. A ce titre, il doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire. Une impression papier sera demandée en fin d'étude, authentifiée (datée et signée) par l'investigateur. Une copie du document authentifié à destination du promoteur devra être archivée par l'investigateur.

13.3 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. Dans un premier temps, les déclarations majeures ou critiques seront revues et traitées par le coordonnateur médical du DRCD afin d'apporter les actions correctives ou préventives nécessaires. Puis dans un second temps transmise au pôle Qualité gestion des risques du DRCD pour vérification et analyse. Ces vérifications 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.

13.3.1 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 centre investigateur coordonnateur par fax via la fiche correspondante du cahier d'observation. 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.

13.3.1.1 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.

13.3.1.2 Autres déviations

Les déviations au protocole doivent être documentées et justifiées.

Sont considérées comme violations majeures les déviations portant sur :

- les aspects réglementaires,
- 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.

13.3.1.3 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.

13.3.1.4 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.

13.4 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.

13.5 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.

L'investigateur principal de chaque centre participant signera un engagement de responsabilités (document type DRCD) qui sera remis au représentant du promoteur.

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

14 ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

Le promoteur est défini par la loi 2004-806 du 9 août 2004. Dans cette recherche, la DRCD Saint Louis est le promoteur et en assure les missions réglementaires.

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche une copie de son curriculum vitæ personnel daté et signé et comportant son numéro d'inscription à l'ordre des médecins ou RPPS.

14.1 Demande d'autorisation auprès de l'ANSM

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

14.2 Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes

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

14.3 Modifications

Le DRCD doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur. Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non.

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

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

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

14.4 Déclaration CNIL

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

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

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

Lorsque le protocole bénéficie d'un contrôle qualité des données par un ARC représentant le promoteur et qu'il entre dans le champ d'application de la procédure simplifiée CNIL, le DRCD en qualité de promoteur demandera au responsable du fichier informatique de s'engager par écrit sur le respect de la méthodologie de référence MR001.

14.5 Note d'information et Consentement éclairé

Le consentement écrit doit être recueilli auprès de toute personne se prêtant à la recherche avant la réalisation de tout acte nécessité par la recherche biomédicale.

Les patients seront informés par le médecin de l'objectif, de la nature, des contraintes et des risques prévisibles de l'essai. Une notice explicative leur sera remise ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé qu'ils devront dater et signer avant de débiter l'essai.

Afin d'assurer la confidentialité médicale et la protection des données, les formulaires de consentement écrit seront conservés par l'investigateur pendant une période de trente ans après la fin de l'essai. L'investigateur attestera dans le cahier d'observation que le consentement du patient a été obtenu en datant et en signant.

L'investigateur ne débutera aucun examen spécifiquement requis par l'essai avant d'avoir obtenu le consentement écrit du patient. Les patients seront informés que toutes les données de l'essai seront informatisées et conservées de façon confidentielle.

14.6 Rapport final de la recherche

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

14.7 Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 30 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte :

Les copies de courrier de l'avis obligatoire du CPP

Les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de version),

Les courriers de correspondance avec le promoteur,

Les consentements signés des sujets sous pli cacheté (dans le cas de sujets mineurs signés par les titulaires de l'autorité parentale) avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance,

Le cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus,

Toutes les annexes spécifiques à l'étude,

Le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au promoteur).

Les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche

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

15 ASSURANCE, ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE ET DELEGATION DES FONCTIONS

15.1 Assurance

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

La DRCD se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur.

15.2 Engagement scientifique

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

15.3 Délégations de fonctions

L'investigateur principal de chaque service greffeur peut déléguer certaines fonctions. Pour ce faire, un exemplaire du **formulaire de délégation des fonctions**, daté et signé **par chaque intervenant concerné** sera rempli en indiquant les fonctions déléguées et un CV sera demandé par le Promoteur pour tout médecin. Ce document sera mis à jour tout le long de la recherche.

15.4 Règles relatives à la publication

L'APHP 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.

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

Mention du gestionnaire AP-HP (DRCD) dans les "acknowledgments" du manuscrit

- "The sponsor was Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Département de la Recherche Clinique et du Développement)"

Mention du financeur dans les "acknowledgments" du manuscrit

"The study was funded by a grant....."

Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/> sous le n° *numéro d'enregistrement*.

16 Références

1. Blaise, D. *et al.* [Allogeneic stem cell transplantation from an HLA-haploidentical related donor: SFGM-TC recommendations (Part 1)]. *Pathol. Biol. (Paris)* **62**, 180–184 (2014).
2. Nguyen, S. *et al.* [Allogeneic stem cell transplantation from an HLA-haploidentical related donor: SFGM-TC recommendations (part 2)]. *Pathol. Biol. (Paris)* **62**, 185–189 (2014).
3. Ciurea, S. O. *et al.* Outcomes of patients with myeloid malignancies treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched unrelated donors compared with one human leukocyte antigen mismatched related donors using HLA typing at 10 loci. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **17**, 923–929 (2011).
4. Crocchiolo, R. *et al.* HLA matching affects clinical outcome of adult patients undergoing haematopoietic SCT from unrelated donors: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo and Italian Bone Marrow Donor Registry. *Bone Marrow Transplant.* **44**, 571–577 (2009).
5. Hasegawa, W. *et al.* Influence of one human leukocyte antigen mismatch on outcome of allogeneic bone marrow transplantation from related donors. *Hematol. Amst. Neth.* **8**, 27–33 (2003).
6. Hauzenberger, D. *et al.* Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in patients transplanted with matched unrelated donors vs allele-mismatched donors: a single centre study. *Tissue Antigens* **72**, 549–558 (2008).
7. Anasetti, C., Logan, B. R., Confer, D. L. & Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Peripheral-blood versus bone marrow stem cells. *N. Engl. J. Med.* **368**, 288 (2013).

8. Woolfrey, A. *et al.* HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **17**, 885–892 (2011).
9. Lee, S. J. *et al.* High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* **110**, 4576–4583 (2007).
10. Drobyski, W. R. *et al.* Superior survival associated with transplantation of matched unrelated versus one-antigen-mismatched unrelated or highly human leukocyte antigen-disparate haploidentical family donor marrow grafts for the treatment of hematologic malignancies: establishing a treatment algorithm for recipients of alternative donor grafts. *Blood* **99**, 806–814 (2002).
11. Weisdorf, D. *et al.* T cell-depleted partial matched unrelated donor transplant for advanced myeloid malignancy: KIR ligand mismatch and outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **18**, 937–943 (2012).
12. Weisdorf, D. *et al.* Classification of HLA-matching for retrospective analysis of unrelated donor transplantation: revised definitions to predict survival. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **14**, 748–758 (2008).
13. Loiseau, P. *et al.* HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **13**, 965–974 (2007).
14. Morishima, Y. *et al.* The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood* **99**, 4200–4206 (2002).
15. Brunstein, C. G. *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood* **116**, 4693–4699 (2010).
16. Sasazuki, T. *et al.* Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. Japan Marrow Donor Program. *N. Engl. J. Med.* **339**, 1177–1185 (1998).
17. Arora, M. *et al.* HLA-identical sibling compared with 8/8 matched and mismatched unrelated donor bone marrow transplant for chronic phase chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **27**, 1644–1652 (2009).
18. Greinix, H. T. *et al.* Impact of HLA class I high-resolution mismatches on chronic graft-versus-host disease and survival of patients given hematopoietic stem cell grafts from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* **35**, 57–62 (2005).
19. Kekre, N. & Antin, J. H. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* **124**, 334–343 (2014).
20. Nakamae, H. *et al.* Low-dose total body irradiation and fludarabine conditioning for HLA class I-mismatched donor stem cell transplantation and immunologic recovery in patients with hematologic malignancies: a multicenter trial. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **16**, 384–394 (2010).
21. Koreth, J. *et al.* Bortezomib-based graft-versus-host disease prophylaxis in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 3202–3208 (2012).
22. Fernandez-Viña, M. A. *et al.* Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **123**, 1270–1278 (2014).
23. Mehta, J. *et al.* Bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched family donors for acute leukemia: single-center experience of 201 patients. *Bone Marrow Transplant.* **33**, 389–396 (2004).
24. Koreth *et al.* HLA-Mismatch Is Associated With Worse Outcomes After Unrelated Donor Reduced Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation: A Cibmtr Analysis. *Blood*, November 15, 2013; Blood: 122 (21)
25. Bashey, A. & Solomon, S. R. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant.* **49**, 999–1008 (2014).

26. Beatty, P. G. *et al.* Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N. Engl. J. Med.* **313**, 765–771 (1985).
27. Anasetti, C. *et al.* Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **320**, 197–204 (1989).
28. Aversa, F. *et al.* Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N. Engl. J. Med.* **339**, 1186–1193 (1998).
29. Ruggeri, L. *et al.* Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* **295**, 2097–2100 (2002).
30. Nguyen, S. *et al.* NK-cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantations: immaturity of NK cells and inhibitory effect of NKG2A override GvL effect. *Blood* **105**, 4135–4142 (2005).
31. Aversa, F. *et al.* Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 3447–3454 (2005).
32. Bethge, W. A. *et al.* Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. *Blood Cells. Mol. Dis.* **40**, 13–19 (2008).
33. Federmann, B. *et al.* Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. *Haematologica* **97**, 1523–1531 (2012).
34. Huang, X.-J. *et al.* Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **15**, 257–265 (2009).
35. Wang, Y. *et al.* Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center. *Cancer* **119**, 978–985 (2013).
36. Lee, K.-H. *et al.* Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* **118**, 2609–2617 (2011).
37. Luznik, L. *et al.* HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **14**, 641–650 (2008).
38. Munchel, A. T., Kasamon, Y. L. & Fuchs, E. J. Treatment of hematological malignancies with nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **24**, 359–368 (2011).
39. Brunstein, C. G. *et al.* 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* **118**, 282–288 (2011).
40. Raiola, A. M. *et al.* Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **19**, 117–122 (2013).
41. Solomon, S. R. *et al.* Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **18**, 1859–1866 (2012).
42. Bashey, A. *et al.* 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 1310–1316 (2013).
43. Ciurea, S. O. *et al.* Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **18**, 1835–1844 (2012).

44. Castagna, L. *et al.* Nonmyeloablative conditioning, unmanipulated haploidentical SCT and post-infusion CY for advanced lymphomas. *Bone Marrow Transplant.* **49**, 1475–1480 (2014).
45. Di Bartolomeo, P. *et al.* Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies. *Blood* **121**, 849–857 (2013).
46. Berenbaum, M. C. & Brown, I. N. PROLONGATION OF HOMOGRAFT SURVIVAL IN MICE WITH SINGLE DOSES OF CYCLOPHOSPHAMIDE. *Nature* **200**, 84 (1963).
47. Berenbaum, M. C. & Brown, I. N. DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS FOR AGENTS INHIBITING THE IMMUNE RESPONSE. *Immunology* **7**, 65–71 (1964).
48. Mayumi, H. & Good, R. A. Long-lasting skin allograft tolerance in adult mice induced across fully allogeneic (multimajor H-2 plus multiminor histocompatibility) antigen barriers by a tolerance-inducing method using cyclophosphamide. *J. Exp. Med.* **169**, 213–238 (1989).
49. Luznik, L., Jalla, S., Engstrom, L. W., Iannone, R. & Fuchs, E. J. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* **98**, 3456–3464 (2001).
50. Luznik, L., O'Donnell, P. V. & Fuchs, E. J. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Semin. Oncol.* **39**, 683–693 (2012).
51. Deeg, H. J. *et al.* Cyclosporin A and methotrexate in canine marrow transplantation: engraftment, graft-versus-host disease, and induction of intolerance. *Transplantation* **34**, 30–35 (1982).
52. Kanakry, C. G. *et al.* Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide. *Sci. Transl. Med.* **5**, 211ra157 (2013).
53. Raiola, A. *et al.* Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* **49**, 190–194 (2014).
54. Raiola, A. M. *et al.* Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **19**, 117–122 (2013).
55. Fuchs, E. J. Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? *Hematol. Educ. Program Am. Soc. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* **2012**, 230–236 (2012).
56. Eapen, M. *et al.* Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* **369**, 1947–1954 (2007).
57. Eapen, M. *et al.* Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* **11**, 653–660 (2010).
58. Atsuta, Y. *et al.* Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA-mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **18**, 780–787 (2012).
59. Brunstein, C. G. *et al.* Reduced-intensity conditioning transplantation in acute leukemia: the effect of source of unrelated donor stem cells on outcomes. *Blood* **119**, 5591–5598 (2012).
60. Malard, F. *et al.* Effect of graft source on mismatched unrelated donor hemopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning. *Leukemia* **27**, 2113–2117 (2013).
61. Laughlin, M. J. *et al.* Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N. Engl. J. Med.* **351**, 2265–2275 (2004).
62. Kanakry, C. G. *et al.* Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **32**, 3497–3505 (2014).
63. Kanakry, C. G. *et al.* Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood* **124**, 3817–3827 (2014).
64. Bay, J.-O. *et al.* [Diagnosis and treatment of CMV and EBV Reactivation as well as Post-transplant Lymphoproliferative Disorders following Allogeneic Stem Cell Transplantation: An SFGM-TC report]. *Pathol. Biol. (Paris)* **61**, 152–154 (2013).

65. Deconinck, E. *et al.* [How I manage respiratory syncytial virus, human herpesvirus 6 and adenovirus reactivation or infection after allogeneic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC]. *Pathol. Biol. (Paris)* **61**, 149–151 (2013).
66. Filipovich, A. H. *et al.* National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **11**, 945–956 (2005).
67. Granier, C. *et al.* Impact of the source of hematopoietic stem cell in unrelated transplants: comparison between 10/10, 9/10-HLA matched donors and cord blood. *Am J Hematol.* 2015 Oct;90(10):897-903.
68. Marks DI, *et al.* Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission: a comparison with allografts from adult unrelated donors. *Haematologica.* 2014 Feb;99(2):322-
69. Bradstock K, *et al.* Influence of Stem Cell Source on Outcomes of Allogeneic Reduced-Intensity Conditioning Therapy Transplants Using Haploidentical Related Donors. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2015;21(9):1641–1645.
70. Sugita J, *et al.* HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2015;21(9):1646–1652.
71. Raj K, *et al.* Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2014;20(6):890–895.
- 72- Solomon SR *et al.* Total Body Irradiation-Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients Without Matched Sibling Donors. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2015;21(7):1299–1307.
- 73- Bashey A *et al.* 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. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):125–133.
- 74- Cieri N, *et al.* Post-transplantation Cyclophosphamide and Sirolimus after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using a Treosulfan-based Myeloablative Conditioning and Peripheral Blood Stem Cells. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2015;21(8):1506–1514.
75. Gaballa S. *et al.* Results of a 2-arm, phase 2 clinical trial using post-transplantation cyclophosphamide for the prevention of graft-versus-host disease in haploidentical donor and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2016 Jul 12. doi: 10.1002/cncr.30180. [Epub ahead of print]
76. Mehta RS. *et al.* Post-transplantation cyclophosphamide versus conventional graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched unrelated donor haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2016 May;173(3):444-55
77. Mielcarek M. *et al.* Abstract 1161 ASH, San Francisco 2014. Posttransplant Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease after HLA-Matched Related and Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation .
78. Kekre N *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood.* 2014 Jul 17;124(3):334-43. doi: 10.1182/blood-2014-02-514760. Epub 2014 Jun 9. Review. Erratum in: *Blood.* 2015 Feb 5;125(6):1048.
- 79- Nguyen *et al.* Greffe de cellules-souches hématopoïétiques haplo-identiques : recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du cancer. Soumis*
- 80- Armand P *et al.* Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2014 Jun 5;123(23):3664-71.
- 81- Nakamae H *et al.* HLA haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using reduced dose of posttransplantation cyclophosphamide for poor-prognosis or refractory leukemia and myelodysplastic syndrome. *Exp Hematol.* 2015 Nov;43(11):921-929.

- 82- Holtick U et al. OCTET-CY: a phase II study to investigate the efficacy of post-transplant cyclophosphamide as sole graft-versus-host prophylaxis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2016 Jan;96(1):27-35.
- 83- Castagna L et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 May;20(5):724-9.
- 84- Bhamidipati PK et al. Haploidentical transplantation using G-CSF-mobilized T-cell replete PBSCs and post-transplantation CY after non-myeloablative conditioning is safe and is associated with favorable outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Aug;49(8): 1124-6.
- 85- O'Donnell PV et al. Comparable outcomes with marrow or peripheral blood as stem cell sources for hematopoietic cell transplantation from haploidentical donors after non-ablative conditioning: a matched-pair analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Dec;51(12):1599-1601
- 86- Devillier R et al. T-replete haploidentical allogeneic transplantation using post-transplantation

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 GLUCKSBERG	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
III	3	0-1	1
	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 on utilisera la 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

Table 1. Signs and Symptoms of Chronic GVHD

Organ or Site	Diagnostic (Sufficient to Establish the Diagnosis of Chronic GVHD)	Distinctive (Seen in Chronic GVHD, but Insufficient Alone to Establish a Diagnosis of Chronic GVHD)	Other Features*	Common (Seen with Both Acute and Chronic GVHD)
Skin	Poikiloderma Lichen planus-like features Sclerotic features Morphea-like features Lichen sclerosus-like features	Depigmentation	Sweat impairment Ichthyosis Keratosis pilaris Hypopigmentation Hyperpigmentation	Erythema Maculopapular rash Pruritus
Nails		Dystrophy Longitudinal ridging, splitting, or brittle features Onycholysis Pterygium unguis Nail loss (usually symmetric; affects most nails)†		
Scalp and body hair		New onset of scarring or nonscarring scalp alopecia (after recovery from chemoradiotherapy) Scaling, papulosquamous lesions	Thinning scalp hair, typically patchy, coarse, or dull (not explained by endocrine or other causes) Premature gray hair	
Mouth	Lichen-type features Hyperkeratotic plaques Restriction of mouth opening from sclerosis	Xerostomia Mucocoele Mucosal atrophy Pseudomembranes† Ulcers†		Gingivitis Mucositis Erythema Pain
Eyes		New onset dry, gritty, or painful eyes‡ Cicatricial conjunctivitis Keratoconjunctivitis sicca‡ Confluent areas of punctate keratopathy	Photophobia Periorbital hyperpigmentation Blepharitis (erythema of the eyelids with edema)	
Genitalia	Lichen planus-like features Vaginal scarring or stenosis	Erosions† Fissures† Ulcers†		
GI tract	Esophageal web Strictures or stenosis in the upper to mid third of the esophagus†		Exocrine pancreatic insufficiency	Anorexia Nausea Vomiting Diarrhea Weight loss Failure to thrive (infants and children) Total bilirubin, alkaline phosphatase >2 × upper limit of normal† ALT or AST >2 × upper limit of normal†
Liver				BOOP
Lung	Bronchiolitis obliterans diagnosed with lung biopsy	Bronchiolitis obliterans diagnosed with PFTs and radiology‡		
Muscles, fascia, joints	Fasciitis Joint stiffness or contractures secondary to sclerosis	Myositis or polymyositis‡	Edema Muscle cramps Arthralgia or arthritis	

Annexe 2 : Définition et étude du chimérisme

Le chimérisme **mixte** est défini par la présence dans le sang périphérique d'une proportion 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.

Annexe 3: Performans 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

Annexe 4: Evaluation des comorbidités avant allogreffe par le score de Sorrow

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;	1	

	infarctus du myocarde; FEVG < 50%		
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		

Annexe 5 : Tableau de suivi

	Inclusion	J0	M1	M2	M3	M6	M12	M24
Consentements	X							
ATCD médicaux	X							
Comorbidités selon Sorror	X							
Examen clinique + ECOG+	X	X	X	X	X	X	X	X
Poids, (taille à inclusion)	X				X		X	X

Evaluation du status de la maladie	X				X		X	
Bilan pré-greffe biologique *a)	X							
Bilan pré –greffe cardiologique **b)	X							
EFR	X							
Echographie cardiaque	X				X			
NFP	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochimie ,Bilan hépatique ,fonction rénale	X	X	X	X	X	X	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 ***c)		X	X	X	X			
Chimérisme sur population totale et CD3+	X		X		X	X	X	
Dosage des lymphocytaires CD3+CD4+CD3+ CD8+ , B et NK et électrophorèse des protides plasmatiques	X		X		X	X	X	

*a) NFP, réticulocytes, Bilan d'hémostase, Groupe sanguin ABO et Rhésus avec phénotype érythrocytaire complet si nécessaire, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), test de Coombs, recherche d'hémolysines A et B (AHA, AHB), Ionogramme sanguin avec créatininémie, calcémie, glycémie, uricémie, phosphorémie et magnésémie, ferritine, Calcul de la clairance de la créatinine, 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.**b) échographie cardiaque, ECG, evaluation des facteurs de risques cardiovasculaires (dyslipidémie, HTA, obésité, tabagisme). ***c) au moins une fois par semaine jusqu'à J100.

Annexe 6: Choix du donneur^{1,2}

Les critères de choix du donneur sont les mêmes pour les donneurs 9/10 et haplo-identique. Par ordre décroissant de priorité:

1- Absence de détection chez le receveur d'anticorps HLA dirigés contre le donneur (DSA) par technique Luminex. La MFI (mean fluorescence intensity) doit être <2000. Un taux >10000 contre indique de façon absolue le choix du donneur. Il est important de consulter le laboratoire HLA pour discuter la signification des taux pour éventuellement faire des tests de cytotoxicité et des tests de cross match.

2- Donneur CMV neg si receveur CMV nég

- Donneur CMV + si Receveur CMV+

3- Eviter les mismatch de groupe sanguin majeur afin d'éviter de désérythrocyter le greffon. En effet, la richesse du greffon médullaire est un critère important de réussite de la greffe

4- Autres caractéristiques (sans ordre de priorité):

- Age du donneur >18 ans préféré à donneur <18 ans

Un donneur mineur peut être choisi dans les greffes de moelle (et non CSP) pour une greffe haplo-identique (et non 9/10) si aucun donneur majeur ne remplit les critères d'éligibilité.

- Privilégier un donneur masculin jeune

- Poids donneur/poids receveur favorable afin que le greffon de moelle soit le + riche possible ($>4 \times 10^8$ CMN/Kg de receveur)
- Si receveur homozygote pour les ligands des KIR (C1-C1 ou C2-C2), favoriser un donneur hétérozygote (C1-C2), surtout en cas de pathologie myéloïde

Les modalités de mobilisation et de prélèvement de CSP seront réalisées selon les procédures classiques (accréditation JACIE ou FACT). Classiquement, les greffons de cellules souches périphériques allogéniques sont recueillis selon les modalités suivantes : injections aux donneurs de G-CSF à la dose de $10 \mu\text{g/kg}$ /jour de J-4 à J0 avec recueil du greffon de CSP à J0 (+/- J1 si le greffon n'est pas assez riche).

Annexe 7: 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

Annexe 8 : 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/angioedema	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 immunosuppressive drugs	of reversible autoimmune reaction involving function of a major organ or other adverse event (e.g., transient colitis or anemia), requiring short-term immunosuppressive treatment	autoimmune reaction causing major grade 4 organ dysfunction; progressive and irreversible reaction; long-term administration of high-dose immunosuppressive 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					

Grade					
Adverse Event	0	1	2	3	4
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.					
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.					

Grade					
Adverse Event	0	1	2	3	4
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	≥75% decrease from pretreatment
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 ≥2gm 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 x 10 ⁹ /L <LLN - 3000/mm ³	≥2.0 - <3.0 x 10 ⁹ /L ≥2000 - <3000/mm ³	≥1.0 - <2.0 x 10 ⁹ /L ≥1000 - <2000/mm ³	<1.0 x 10 ⁹ /L <1000/mm ³
For BMT studies, if specified in the protocol.	WNL	≥2.0 - <3.0 X 10 ⁹ /L ≥2000 - <3000/mm ³	≥1.0 - <2.0 x 10 ⁹ /L ≥1000 - <2000/mm ³	≥0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	<0.5 x 10 ⁹ /L <500/mm ³
<i>For pediatric BMT studies (using age, race and sex normal values), if specified in the protocol.</i>		≥75 - <100% LLN	≥50 - <75% LLN	≥25 - 50% LLN	<25% LLN
Lymphopenia	WNL	<LLN - 1.0 x 10 ⁹ /L <LLN - 1000/mm ³	≥0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	<0.5 x 10 ⁹ /L <500/mm ³	-
<i>For pediatric BMT studies (using age, race and sex normal values), if specified in the protocol.</i>		≥75 - <100%LLN	≥50 - <75%LLN	≥25 - <50%LLN	<25%LLN
Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)	WNL	≥1.5 - <2.0 x 10 ⁹ /L ≥1500 - <2000/mm ³	≥1.0 - <1.5 x 10 ⁹ /L ≥1000 - <1500/mm ³	≥0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	<0.5 x 10 ⁹ /L <500/mm ³
For BMT studies, if specified in the protocol.	WNL	≥1.0 - <1.5 x 10 ⁹ /L ≥1000 - <1500/mm ³	≥0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	≥0.1 - <0.5 x 10 ⁹ /L ≥100 - <500/mm ³	<0.1 x 10 ⁹ /L <100/mm ³

Grade					
Adverse Event	0	1	2	3	4
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	≥75% decrease from baseline
Platelets	WNL	<LLN - 75.0 x 10 ⁹ /L <LLN - 75,000/mm ³	≥50.0 - <75.0 x 10 ⁹ /L ≥50,000 - <75,000/mm ³	≥10.0 - <50.0 x 10 ⁹ /L ≥10,000 - <50,000/mm ³	<10.0 x 10 ⁹ /L <10,000/mm ³
For BMT studies, if specified in the protocol.	WNL	≥50.0 - <75.0 x 10 ⁹ /L ≥50,000 - <75,000/mm ³	≥20.0 - <50.0 x 10 ⁹ /L ≥20,000 - <50,000/mm ³	≥10.0 - <20.0 x 10 ⁹ /L ≥10,000 - <20,000/mm ³	<10.0 x 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	≥75% decrease from baseline
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)

Grade						
Adverse Event	0	1	2	3	4	
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	
For pediatric BMT studies, if specified in the protocol.	none	≤15mL/kg in 24 hours elective or planned	>15 - ≤30mL/kg in 24 hours elective or planned	>30mL/kg in 24 hours	hemorrhage or hemolysis associated with life-threatening anemia; medical intervention required to improve hemoglobin	
Also consider Hemoglobin.						
Blood/Bone Marrow Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling	
CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA)						
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)	

Grade						
Adverse Event	0	1	2	3	4	
Nodal/junctional arrhythmia/dysrhythmia	none	asymptomatic, not requiring treatment	not symptomatic, but 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	not symptomatic, but 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	not symptomatic, but 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	not symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment of underlying cause	symptomatic and requiring treatment of underlying cause	-
Supraventricular arrhythmias (SVT/atrial fibrillation/ flutter)	none	asymptomatic, not requiring treatment	not symptomatic, but 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	-	

Grade							
Adverse Event	0	1	2	3	4		
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		
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		

Grade						
Adverse Event	0	1	2	3	4	
Edema	none	asymptomatic, not requiring therapy	symptomatic, requiring therapy	symptomatic edema limiting function and unresponsive to therapy or 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 symptomatic increase by >20 mmHg (diastolic) or to >150/100* if previously WNL; not requiring treatment	or requiring therapy or more intensive therapy than previously	hypertensive crisis	
*Note: For pediatric patients, use age and sex appropriate normal values >95th percentile ULN.						
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)	
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	-	-	

Grade									
Adverse Event	0	1	2	3	4				
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 thrombosis, requiring anticoagulant	vein not requiring anticoagulant	deep thrombosis, requiring anticoagulant therapy	vein requiring embolism	embolic including embolism	event pulmonary deficit	
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 without permanent deficit	episode managed and permanent deficit	requiring intervention	surgical	life-threatening with functional deficit (e.g., resection of ileum)	or permanent deficit	
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)	absent	-	-			laboratory findings present with bleeding	laboratory findings with <u>no</u> and <u>and</u> bleeding		
Also consider Platelets.									
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% decrease from pretreatment value or LLN	<40% decrease from pretreatment value or LLN	≥40% decrease from pretreatment value or LLN	<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									
Adverse Event	0	1	2	3	4				
Thrombotic microangiopathy (e.g., thrombotic thrombocytopenic purpura/TTP or hemolytic uremic syndrome/HUS)	absent	-	-	laboratory findings present without clinical consequences	laboratory findings without and 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 decrease in performance status by 1 ECOG level <u>or</u> 20% Karnofsky <u>or</u> <i>Lansky</i>) <u>or</u> causing difficulty performing some activities	severe (e.g., decrease in performance status by ≥ 2 ECOG levels <u>or</u> 40% Karnofsky <u>or</u> <i>Lansky</i>) <u>or</u> loss of ability to perform some activities	bedridden or disabling				
Note: See Appendix III for performance status scales.									

Grade					
Adverse Event	0	1	2	3	4
Fever (in the absence of neutropenia, where neutropenia is defined as AGC <1.0 x 10 ⁹ /L) Also consider Allergic reaction/hypersensitivity. Note: The temperature measurements listed above are oral or tympanic.	none	38.0 - 39.0°C (100.4 - 102.2°F)	39.1 - 40.0°C (102.3 - 104.0°F)	>40.0°C (>104.0°F) for <24hrs	>40.0°C (>104.0°F) for >24hrs
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 or drenching	-	-
Weight gain Also consider Ascites, Edema, Pleural effusion (non-malignant).	<5%	5 - <10%	10 - <20%	≥20%	-
Weight gain associated with Veno-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 dependent area	in generalized	-	-

Grade						
Adverse Event	0	1	2	3	4	
Dry skin	normal	controlled with emollients	with 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	-	-	
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.						

Grade						
Adverse Event	0	1	2	3	4	
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	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	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	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 Erythema multiforme 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	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
Also consider Allergic reaction/hypersensitivity. Note: Stevens-Johnson syndrome is graded separately as Erythema multiforme in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
Urticaria (hives, welts, wheals)	none	requiring medication	no requiring PO or topical treatment or IV medication or steroids for <24 hours	requiring IV 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	-	-

Grade							
Adverse Event	0	1	2	3	4		
Hypothyroidism	absent	asymptomatic, TSH elevated, no therapy given	symptomatic thyroid replacement treatment given	or	patient hospitalized for manifestations of hypothyroidism	myxedema coma	
Masculinization of female	absent	-	-	present	-		
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	intake 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.							

Grade		0	1	2	3	4
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. <i>For pediatric BMT studies, if specified in the protocol.</i>	None	>500 - ≤1000mL of diarrhea/day	>1000 - ≤1500mL of diarrhea/day	>1500mL of diarrhea/day	severe abdominal pain with or without ileus	
		>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 <u>or</u> Dysphagia-pharyngeal related to radiation.						

Grade					
Adverse Event	0	1	2	3	4
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, uncon- trolled by outpatient medical management; requiring hospitalization or surgery	perforation or bleeding, requiring emergency surgery
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia.					

Grade	0	1	2	3	4
Adverse Event					
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, requiring intervention	not requiring surgical intervention	requiring surgery
Mouth dryness	normal	mild	moderate	-	-
Mucositis	<p>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.</p> <p>Radiation-related mucositis is graded as Mucositis due to radiation.</p>				
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).					

Acronyme : ALTERGREF

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR

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

<i>Barrer l'encadré si procédures et actes non réalisés</i>	<i>(jj/mm/aaaa)</i>	Avant la survenue de l'EIG	Après la survenue de l'EIG
.....	_ _ _ _ _ _2_ _0_ _ _ _	<input type="checkbox"/>	<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

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

⇒ Annexe jointe au présent formulaire : Oui Non

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

nom prénom

REFERENCE VIGILANCE :

Référence GED : REC-DTYP-0287

8. Evènement indésirable grave [EIG]

Diagnostic : Définitif 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

donnée manquante

Délai entre la date de procédure/acte ajouté par la recherche et la date de survenue de l'EIG :

|_|_| / |_|_| |_|_|

jj hh min

Critères de gravité :

Nécessite ou prolonge l'hospitalisation :

du |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|

au |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_| en cours

Décès

Mise en jeu du pronostic vital

Incapacité ou handicap important ou durable

Anomalie ou malformation congénitale

Autre(s) critère(s) médicalement significatif(s), préciser :

L'évènement fait-il suite à un incident lors de la collecte, fabrication, préparation, transformation, conservation, transport, distribution ou administration du produit expérimental ?

Non Oui Date de l'incident : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|

Si oui, joindre le certificat de libération du lot concerné et le formulaire de biovigilance si disponible.

Correspondant Local de Biovigilance (CLB) informé : non oui

Si oui, préciser le contact du CLB :

Des mesures symptomatiques ont-elles été prises ?

Non Oui Date : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|

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

Intensité :

Score OMS : 1 2 3 4

Evolution de l'évènement

Décès

sans relation avec l'EIG

en relation avec l'EIG

Date : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|

jj mm aaaa

Sujet non encore rétabli, préciser :

Etat stable

Aggravation

Acronyme : ALTERGREF

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

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR

REFERENCE VIGILANCE :

Référence GED : REC-DTYP-0287

Amélioration

Résolu :

sans séquelles

avec séquelles, préciser lesquelles :

.....
.....

Date : |_|_| |_|_| |_|2_|0_|_|_|

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, résultat d'autopsie en cas de décès...]

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

Lié à la recherche biomédicale :

Oui :

à la préparation de thérapie cellulaire (greffe de CSH)

Possible Probable/Vraisemblable Certaine Improbable (non exclue)

au conditionnement de la greffe

Fludarabine : Possible Probable/Vraisemblable Certaine Improbable (non exclue)

Thiotepa : Possible Probable/Vraisemblable Certaine Improbable (non exclue)

Busulfan : Possible Probable/Vraisemblable Certaine Improbable (non exclue)

au traitement prophylactique

Cyclophosphamide : Possible Probable/Vraisemblable Certaine Improbable (non exclue)

Cellcept® : Possible Probable/Vraisemblable Certaine Improbable (non exclue)

Ciclosporine : Possible Probable/Vraisemblable Certaine Improbable (non exclue)

Non :

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

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 :	

Date des dernières règles : _ _ _ _ _2_ _0_ _ _ Et/ou date début de grossesse : _ _ _ _ _2_ _0_ _ _	<input type="checkbox"/> Groupe B (Greffe par donneur familial haplo-identique)
---	--

Expositions au cours de la grossesse :

Tabac : non OUI (préciser nombre de paquets/année) : arrêt (préciser date) : poursuite

Alcool : non OUI (préciser unités OH) : arrêt (préciser date) : poursuite

Drogue : non OUI (préciser substance) : arrêt (préciser date) : poursuite

Autre (préciser) :

4. Antécédents maternels

Médicaux :	Chirurgicaux :
-------------------	-----------------------

Obstétricaux : |_|_| geste |_|_| pare

Préciser si fausse couche, grossesse extra-utérine, interruption de grossesse (médicale ou volontaire), mort *in utero*, malformation congénitale, pathologie congénitale/néonatale non malformative, ... (*nombre, date et nature/raison si applicable*).

5. Médicament(s) expérimental (aux) administré(s) ou non pendant la grossesse ou s'il s'agit une exposition paternelle

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Date de première administration Ou non administré	Date de dernière administration Ou en cours	Voie d'administration ⁽¹⁾	Posologie / 24h
	_ _ _ _ _2_ _0_ _ _ <input type="checkbox"/> Non administré	_ _ _ _ _2_ _0_ _ _ <input type="checkbox"/> En cours		
	_ _ _ _ _2_ _0_ _ _ <input type="checkbox"/> Non administré	_ _ _ _ _2_ _0_ _ _ <input type="checkbox"/> En cours		

(1) Voie d'administration : VO=voie orale ; IM=Intramusculaire ; IV=intraveineuse ; SC=sous-cutanée ou autre (à préciser)

6. Procédures et actes ajoutés par la recherche (<i>Barrez l'encadré si procédures et actes non réalisés</i>)	Date de réalisation (jj/mm/aaaa)	Chronologie	
		Avant la grossesse	Au cours de la grossesse
	_ _ _ _ _2_ _0_ _ _		
	_ _ _ _ _2_ _0_ _ _		

Référence de la personne : |_|_|_| - |_|_|_|_| - |_| - |_|
n°centre - n° ordre de sélection - initiale - initiale
nom prénom

7. Médicament(s) concomitants administré(s) dans le cadre du soin
(Cf. annexe « Liste relative aux médicaments concomitants » complétée : Oui Non applicable)

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Date de première administration	Date de dernière administration Ou en cours	Voie d'administration ⁽¹⁾	Posologie / 24h
	_ _ _ _ _2_ _0_ _ _	_ _ _ _ _2_ _0_ _ _ <input type="checkbox"/> En cours		
	_ _ _ _ _2_ _0_ _ _	_ _ _ _ _2_ _0_ _ _ <input type="checkbox"/> En cours		
	_ _ _ _ _2_ _0_ _ _	_ _ _ _ _2_ _0_ _ _ <input type="checkbox"/> En cours		

(1) Voie d'administration : VO=voie orale ; IM=Intramusculaire ; IV=intraveineuse ; SC=sous-cutanée ou autre (à préciser)

8. Suivi de la grossesse

Echographiques. Date(s) et résultats à préciser *(joindre les CR anonymisés)* :

Autres examens. Date(s) et résultats à préciser *(joindre les CR anonymisés)* :

9. Grossesse en cours (faxer un nouveau formulaire complété à l'issue de la grossesse pour le suivi de la notification initiale)
ou issue de la grossesse (compléter ci-dessous)

Date : |_|_| |_|_| |_2_|_0_|_|_| Terme : |_|_| SA |_|_| J

Fausse couche
 → Examen anatomo-pathologique disponible : Non Oui, précisez le résultat :

Grossesse extra-utérine
 → Examen anatomo-pathologique disponible : Non Oui, précisez le résultat :

Interruption de grossesse → Raison :
 → Examen anatomo-pathologique disponible : Non Oui, précisez le résultat :

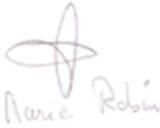
<input type="checkbox"/> Accouchement : <input type="checkbox"/> Spontané <input type="checkbox"/> Provoqué <input type="checkbox"/> Voie basse <input type="checkbox"/> Césarienne				
Naissance multiple : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, précisez le nombre :				
Souffrance fœtale : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, précisez :				
Mort-né : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, précisez :				
Placenta normal : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non, précisez :				
Liquide amniotique : <input type="checkbox"/> Clair <input type="checkbox"/> Autre, précisez :				
Anesthésie : <input type="checkbox"/> Générale <input type="checkbox"/> Péridurale <input type="checkbox"/> Rachianesthésie <input type="checkbox"/> Aucune				
10. Nouveau-né (Si naissance multiple, compléter les parties 1, 2, 3, 9 et 10 d'un nouveau formulaire et le faxer)				
Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin				
Poids : _ _ _ _ grammes Taille : _ _ _ cm Périmètre crânien : _ _ _ cm				
APGAR : 1 minute : ____ 5 minutes : ____ 10 minutes : ____				
Malformation(s) congénitale(s) : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, précisez :				
Pathologie(s) congénitale(s)/néonatale(s) non malformative(s) : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, précisez :				
Le nouveau-né a-t-il bénéficié d'un suivi particulier à la naissance : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, précisez : <input type="checkbox"/> Non applicable				
Notificateur		Investigateur		Tampon du service :
Nom et fonction : Signature :		Nom : Signature :		

Annexe 11 : Recommandation JACIE

	<h3>Procédure de Prescription de l'Endoxan</h3>	Référence : SL-P-T3-MD-05
---	---	------------------------------

Type de Document :	Procédure
Secteur concerné :	Site : Service d'Hématologie Greffe Trèfle 3
Classement :	Chapitre : Médical Sous chapitre : A2- Procédures de prises en charge Donneur/Receveurs

Date de création :	Date de mise à jour :	Limite de validité :
07/03/2006	25/09/2014	Septembre 2016

Rédigée par : Nom(s), fonction(s), date(s) et signature(s)	Validée par : Nom(s), fonction(s), date(s) et signature(s)	Approuvée par : Nom(s), fonction(s), date(s) et signature(s)
<p>Flore Sicre de Fontbrune</p>  <hr/> <p style="text-align: center;">Sicre Flore médecin T3 25/09/2014</p>	<p>Marie Robin</p>  <hr/> <p style="text-align: center;">Robin Marie Médecin T3 25/09/2014</p>	<p>Gerard Socié</p>  <hr/> <p style="text-align: center;">Socié Gérard Chef de service T3 25/09/2014</p>
Pour signer, positionnez-vous sur la case correspondante puis cliquer sur bouton "Signatures Numériques" dans la barre des taches du document		

Personne chargée du suivi de ce document :	Sicre Flore
Liste de diffusion :	Une copie disponible sur la base documentaire Gesdoc.
Documents associés :	na
Objet de la modification :	Mise à jour hyperhydratation

1 OBJET DE LA PROCÉDURE :

Objet : La présente procédure décrit les règles de prescription de l'Endoxan ® forte dose.

Objectif : La présente procédure a pour but d'assurer la bonne exécution de la prescription de l'Endoxan ® forte dose.

2 DOMAINE D'APPLICATION ET PERSONNES CONCERNÉES :

2.1 Domaine d'application :

La présente procédure s'applique aux patients du service de greffe de moelle (AJA et T3)

2.2 Personnes concernées :

La présente procédure concerne les médecins du service de greffe de moelle pour la prescription et les IDE pour leur exécution

3 DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE ET DOCUMENTS ASSOCIÉS :

3.1 Documents de référence :

- Dossier du CNHIM, médicaments utilisés en cancérologie, 2013, XXXIV, 5-6

3.2 Documents associés :

- na

4 DÉFINITIONS ET ABRÉVIATIONS :

4.1 Définitions :

- Cytotoxique de la classe des alkylants
- Cyclophosphamide = Endoxan®
- Mesna ® = Uromitexan

4.2 Abréviations :

- CSH : Cellules souches Hématopoïétiques
- Forte dose : > 600 mg /m2/jour

5 DESCRIPTION DE LA PROCÉDURE :

L'Endoxan® entraîne un risque de toxicité élective pour les muqueuses de l'appareil excréto-urinaire. Celle-ci se traduit par une hématurie micro ou macroscopique et une cystite pouvant évoluer vers une fibrose de la vessie. Elle survient dans un délai variable et dépend de la dose administrée. La prophylaxie de cette complication repose sur une hyperhydratation alcaline et l'administration d'un uro-protecteur (Uromitexan ou Mesna ®) qui ne sont indispensables que lors de l'administration de fortes doses (>600 mg/m²/jour) ou chez des patients atteints de maladie de FANCONI. Il est recommandé d'arrêter les azolés pendant l'endoxan (risque de toxicité accrue).

Prescriptions

Dose : Conditionnement pré allogreffe de CSH : 40 à 200 mg/kg (dose répartie sur 2 à 4 jours). La dose est diluée dans 250 mL (ou 100mL pour les enfants) de Glucosé isotonique G5% . La dose de 200 mg/kg ne doit pas être dépassée en raison du risque cardiaque.

Durée : Mode d'administration perfusion lente de 1 à 2 heures (ne pas dépasser 3 heures).

Toxicités

Toxicité digestive

Protocole anti émétique maintenu au moins 24 heures après l'injection.

Troubles du rythme cardiaque

ECG avant le début du conditionnement puis après la première perfusion d'endoxan, pas d'ECG systématique par la suite (sauf anomalie ECG ou clinique)

Toxicité cutanée

Hyper pigmentation peau et ongles

Toxicité rénale

Hydratation importante et alcalinisation des urines (cf infra)

Hyperhydratation

Commencer l'hydratation la veille de l'Endoxan, à 20 h :

Sérum Glucosé 5% Iso (sauf si diabète : utiliser alors du G2.5%)

+ 4g NaCl/L + 2 g KCl/L + 2 ampoules Bicarbonate molaire/L + 1 ampoule de MgCl₂/2000cc

1. Chez l'adulte ou adolescent de plus de 40 kg: 6 litres par 24heures
Pas de surveillance du *pH urinaire*

Lasilix® IV toutes les 6 heures: discuter quotidiennement selon poids & diurèse

Adulte:

10 mg / 6h systématique

20 mg si diurèse /6H < 1500 mL

40 mg si diurèse /6H < 1200 mL

Si diurèse excessive (> ou = 2L par 6H), diminuer, voire arrêter le lasilix systématique

Diurèse à adapter aux apports :

2. si diurèse des 6h est < aux apports / 4 : faire 10mg Lasilix,
3. si diurèse des 6h est < aux apports / 6 : faire 20mg Lasilix.

Mesna® IV

Mesna®: 200% de la dose d' Endoxan® (50% x 4), répartis en 4 doses:
50% de la dose d' Endoxan® à passer à H0 (juste avant l'Endoxan®) et
à renouveler à H3, H6 et H9 de l'Endoxan®.

Pas de Mesna si Endoxan < 50mg/kg sauf si maladie de Fanconi.

Surveillance

Avant le traitement

- ✓ ECG
- ✓ Poids
- ✓ Fonction rénale, iono, mg, ca, ph

Pendant le traitement

Surveillance du poids 1 fois par jour

- ✓ Fonction rénale, iono, mg, ca, ph

Après le traitement

Le lendemain de la dernière perfusion d'Endoxan®, diminuer progressivement l'hyperhydratation jusqu'à J0 où celle-ci sera de 2 litres/ 24H si incompatibilité ABO donneur/receveur ou de 1 litre / 24H en l'absence d'incompatibilité ABO.

Attestation de lecture du document qualité

L'attestation de lecture doit être signée dans les **31 jours**
suivant la date de mise à jour du document (cf. date en page de garde).

Elle indique que la personne déclare avoir pris connaissance du document.

Pour signer, positionnez-vous sur une case vide puis cliquer sur « Signatures Numériques » dans la barre des tâches de Word

Attestation de lecture :	Attestation de lecture :	Attestation de lecture :
Nom(s), fonction(s), date(s) et signature(s)	Nom(s), fonction(s), date(s) et signature(s)	Nom(s), fonction(s), date(s) et signature(s)

Annexe 12: procédure JACIE d'éligibilité du donneur de CSH

	Procédure d'éligibilité du donneur de CSH	Référence : SL-P-T3-MD-11
		Date : 04/11/2014 V03
Type de Document :	Procédure	
Secteur concerné :	Site : Service d'Hématologie Greffe Trèfle 3	
Classement :	Chapitre : Médical Sous chapitre : A1- Généralités	
Date de création :	Date de mise à jour :	Limite de validité :
08/07/2008	04/11/2014	04/11/2016
Rédigée par : Nom(s), fonction(s), date(s) et signature(s)	Validée par : Nom(s), fonction(s), date(s) et signature(s)	Approuvée par : Nom(s), fonction(s), date(s) et signature(s)
Robin Marie  Robin Marie PH T3 04/11/2014	Régis De Latour  Peffault de Latour Régis PUPH T3 04/11/2014	Aliénor Xhaard  Xhaard Aliénor PH attaché T3 04/11/2014
Pour signer, positionnez-vous sur la case correspondante puis cliquer sur bouton "Signatures Numériques" dans la barre des taches du document		
Personne chargée du suivi de ce document :	M.Robin	
Liste de diffusion :	Une copie disponible sur la base documentaire Gesdoc. → Préciser le nb de versions papiers avec leur localisation.	
Documents associés :		
Objet de la modification :		

I. OBJET ET OBJECTIF

Objet : La présente procédure décrit le déroulement de l'évaluation des critères d'éligibilité d'un donneur avant don de cellules souches hématopoïétiques (CSH) incluant les contre-indications absolues et relatives au don.

Objectif : La présente procédure a pour objectif d'assurer le respect des critères d'éligibilité du donneur de CSH afin d'éviter au mieux toutes complications en rapport avec le don.

II. DOMAINE D'APPLICATION ET PERSONNES CONCERNEES

La présente procédure s'applique aux donneurs apparentés de CSH allogénique.

La présente procédure concerne les médecins du service de greffe de moelle et de cytophérèse.

III. REFERENCES ET DOCUMENTS ASSOCIES

Références :

- Arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des Règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation y compris la conservation des cellules souches

	Procédure d'éligibilité du donneur de CSH	Référence : SL-P-T3-MD-11
		Date : 04/11/2014 V03

VII. DESCRIPTION DU PROCESSUS

L'éligibilité d'un donneur de CSH est déterminée en plusieurs étapes de façon collégiale : comité de greffe, consultations pré-greffe, réunion des entrants, bilan clinique et para clinique à l'entrée à T3, avis de l'anesthésiste si don de moelle ou du médecin de cytophérèse si don de CSP.

V-1 Critères de sélection des donneurs :

VII.A. → Age

Patients entre 1 an et 55 ans pour les dons de moelle et entre 18 et 55 ans pour les dons de CSP.
Au-delà de 55 ans la décision est prise au regard des antécédents, de l'examen clinique et des examens complémentaires.

PS : le dosage des Béta HCG est systématiquement réalisé chez les donneurs femmes non ménopausées.

Les donneurs mineurs sont pris en charge à Robert Debré

Un donneur mineur ne peut donner que pour des frères et sœurs ou cousins germains après accord du comité des experts et tribunal de grande instance ; pas de don aux parents

VII.B. CONTRE-INDICATIONS AU DON

Cette liste est non exhaustive ; en cas de doute, le dossier du donneur sera discuté de façon collégiale en RCP greffe.

Ainsi, si le donneur est atteint d'une maladie auto-immune, une transmission vers le receveur a été décrite mais en fonction du bénéfice potentiel de la greffe et de la gravité de la maladie du receveur, le donneur peut être jugé apte (sans utiliser de G CSF).

L'accumulation de facteurs de risque cardio vasculaire peut constituer une contre-indication au don et une consultation de cardiologie et une écho-doppler artériel des vaisseaux du cou sont systématiquement envisagées en cas de donneur de plus de 50 ans ou s'il présente au moins un facteur de risque
Toutes les contre-indications doivent être explorées par l'interrogatoire, l'examen clinique ou des examens complémentaires.

	Procédure d'éligibilité du donneur de CSH	Référence : SL-P-T3-MD-11
		Date : 04/11/2014 V03

hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques (JO du 30/12/98).

-Cellular therapy Product Collection, Processing and Administration. (Référentiel Jacie/Fact, 3ème édition, février 2007).

-Recommandations de l'agence de biomédecine pour l'éligibilité d'un donneur non apparenté (transmission gracieuse par Federico Garnier, Juillet 2014)

Documents associés :

- Processus à suivre pour un don de CSH (SL-P-T3-CS-01) ;
- Fiche d'évaluation d'un donneur de CSH (SL-E-T3-CS- 06) ;
- Suivi des contrôles de résultats des examens pré-greffe (SL E T3 MD 01) ;
- Prescription du Bilan donneur (SL-E-T3-OR 013) ;
- Information sur le prélèvement de moelle – greffe familiale : donneur majeur : (SL-E-T3-CS-01) ;
- Recueil du consentement éclairé au don de moelle : donneur majeur : (SL-T-T3-CS-01) ;
- Information sur le prélèvement de moelle – greffe familiale : donneur mineur : (SL-T-T3-CS-02) ;
- Recueil du consentement éclairé au don de moelle : donneur mineur : (SL-E-T3-CS-02) ;
- Information sur le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique donneur majeur : (SL-T-T3-CS-03) ;
- Recueil de consentement éclairé au prélèvement de cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique – donneur majeur : (SL-E-T3-CS-03).

IV. DEFINITION ET ABREVIATION

ATCD : Antécédents.

V. MATERIEL

NA.

VI. LIEU

Service de Greffe de Moelle Trèfle 3 et Coquelicot 3 AJA.

	Procédure d'éligibilité du donneur de CSH	Référence : SL-P-T3-MD-11
		Date : 04/11/2014 V03

VII. DESCRIPTION DU PROCESSUS

L'éligibilité d'un donneur de CSH est déterminée en plusieurs étapes de façon collégiale : comité de greffe, consultations pré-greffe, réunion des entrants, bilan clinique et para clinique à l'entrée à T3, avis de l'anesthésiste si don de moelle ou du médecin de cytophérèse si don de CSP.

V-1 Critères de sélection des donneurs :

VII.A. → Age

Patients entre 1 an et 55 ans pour les dons de moelle et entre 18 et 55 ans pour les dons de CSP.
Au-delà de 55 ans la décision est prise au regard des antécédents, de l'examen clinique et des examens complémentaires.

PS : le dosage des Béta HCG est systématiquement réalisé chez les donneurs femmes non ménopausées.

Les donneurs mineurs sont pris en charge à Robert Debré

Un donneur mineur ne peut donner que pour des frères et sœurs ou cousins germains après accord du comité des experts et tribunal de grande instance ; pas de don aux parents

VII.B. CONTRE-INDICATIONS AU DON

Cette liste est non exhaustive ; en cas de doute, le dossier du donneur sera discuté de façon collégiale en RCP greffe.

Ainsi, si le donneur est atteint d'une maladie auto-immune, une transmission vers le receveur a été décrite mais en fonction du bénéfice potentiel de la greffe et de la gravité de la maladie du receveur, le donneur peut être jugé apte (sans utiliser de G CSF).

L'accumulation de facteurs de risque cardio vasculaire peut constituer une contre-indication au don et une consultation de cardiologie et une écho-doppler artériel des vaisseaux du cou sont systématiquement envisagées en cas de donneur de plus de 50 ans ou s'il présente au moins un facteur de risque
Toutes les contre-indications doivent être explorées par l'interrogatoire, l'examen clinique ou des examens complémentaires.

<i>CONTRE INDICATIONS ABSOLUES AU DON</i>	<i>CONTRE INDICATIONS RELATIVES AU DON</i>
<p><i>Cardiaque et cardiovasculaire</i> Toutes affections cardiaques sévères Coronaropathie ATCD thrombo-embolique HTA Traitement anti-coagulant Traitement anti-agrégant plaquettaire Terrain variqueux symptomatique</p>	<p><i>Cardiaque et cardiovasculaire</i> <i>HTA contrôlée par un traitement</i> Cardiopathie congénitale opérée et guérie Varices opérées asymptomatique ou varices asymptomatique Maladie de Bouveret</p>
<p><i>Pulmonaire</i> Toute pathologie respiratoire chronique Insuffisance respiratoire Manifestations allergiques générales (anaphylaxie, urticaire géant, œdème laryngé) Asthme modérée à sévère Rhinite allergique nécessitant un traitement en continu</p>	<p><i>Asthme léger</i> Allergie cutanée ou œdème des muqueuses sans difficulté respiratoire</p>
<p><i>Pathologies lombaires (Cl moelle)</i> Lumbago ou sciatique sévère ou à répétition Hernie discale ATCD de spondylololsthesis Scoliose opérée Impossibilité de se mettre en décubitus ventral</p>	<p><i>Pathologies lombaires (Cl moelle)</i> ATCD de scoliose traitée non chirurgicalement et sans séquelle</p>
<p><i>Pathologie endocrinienne et métabolique</i> Déficit héréditaire enzymatique Obésité, IMC > 30 DID DNID Dyslipidémie</p>	<p><i>Pathologie endocrinienne et métabolique</i> DNID équilibré Dyslipidémie équilibrée par un traitement</p>
<p><i>Pathologie neurologique</i> Toute affection chronique du SNC Affection neuro-musculaire Epilepsie traitée ATCD d'hyperthermie maligne</p>	
<p><i>Affection digestive</i> Reflux gastro-oesophagien chronique traitée Anneau gastrique</p>	<p><i>Affection digestive</i> Le reflux ne contre indique pas le don de CSP</p>
<p><i>Comportement à risque HIV, hépatite B et C</i> Toxicomanie Sexualité partenaires multiples le mois précédent le don</p>	<p><i>Comportement à risque HIV, hépatite B et C</i> Transfusion Toxicomanie sans intra-veineuse Sexualité partenaires multiples sauf contrôle sérologique</p>

<p><i>Pathologie immunologique, hématologique et carcinologique</i></p> <p>Toute hémopathie maligne ou cancer Pour le G CSH : 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>

V-2 Information du donneur :

Le donneur est informé oralement du déroulement du don de CSH et des risques potentiels de complications lors de la consultation. A cet effet, il lui est remis une lettre d'information(1) ainsi qu'un formulaire de consentement(2).

(1) Lettres d'information remises aux donneurs de CSH :

- Lettre d'information sur le prélèvement de moelle osseuse en vue d'une greffe intrafamiliale (donneur majeur) référence SL-T-T3-CS-01 ;
- Lettre d'information sur le prélèvement de moelle osseuse en vue d'une greffe intrafamiliale (donneur mineur) référence SL-T-T3-CS-02 ;
- Lettre d'information sur le prélèvement de cellules souches périphériques en vue d'une greffe intrafamiliale, référence SL-T-T3-CS-03.

(2) Formulaires de consentement remis aux donneurs de CSH :

- Recueil du consentement éclairé pour le don de moelle osseuse (donneur majeur), référence SL-E-T3-CS-01 ;
- Recueil du consentement éclairé pour le don de moelle osseuse (donneur mineur), référence SL-E-T3-CS-02 ;
- Recueil du consentement éclairé pour le don de cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique (donneur mineur), référence SL-E-T3-CS-03 ;
- Lettre de consentement pour le tribunal de Grande Instance chez un donneur mineur, référence SL-A-T3-CS-01 ;
- Lettre de consentement pour le tribunal de Grande Instance chez un donneur majeur, référence SL-A-T3-CS-02 ;



La fiche d'évaluation du donneur de cellules souches hématopoïétique complétée (référence SL-E-T3-CS-06) ainsi que le formulaire de consentement signé sont systématiquement transmises au laboratoire de thérapie cellulaire au 01 42 49 47 55.

Si CSP, les fiches sont aussi transmises au médecin responsable du prélèvement de CSP : Dr Nathalie Parquet, n° Fax : 01 42 4 9 95 35

	Procédure d'éligibilité du donneur de CSH	Référence : SL-P-T3-MD-11
		Date : 04/11/2014 V03

Le médecin note dans le dossier qu'il a délivré à la fois ces informations et le consentement. Les résultats anormaux seront communiqués au médecin traitant du patient pour une prise en charge éventuelle ultérieure.

Dans le cas où les examens réalisés chez un donneur révèlent une anomalie, il est à la charge du médecin greffeur d'en informer le donneur et de prendre les dispositions nécessaires.

V-3 Information du patient receveur :

En cas de risque de transmission d'une pathologie du donneur de CSH, après autorisation du donneur, le médecin de greffe doit en informer le receveur et recueillir son consentement (3).

Il s'agit le plus souvent d'une non-conformité « infectieuse » décelée soit sur les sérologies, soit du fait que le donneur habite une région d'endémie pour une pathologie infectieuse.

(3) Formulaires de consentement pour les dons non conformes :

- Don non conforme sur le plan sérologique : SL-E-T3-MD 05 ;
- Don originaire du Royaume-Uni : SL-E-T3-CS-07.

VIII.

