

## Indication d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez un patient avec comorbidités lourdes, un patient avec un cancer solide actif en plus de son hémopathie et le patient (poly)handicapé

<b>Responsable</b>	Claire Galambrun
<b>Participants</b>	Anna Berceanu Cécile Borel Amandine Charbonnier Valérie Coiteux Jean-Hugues Dalle Mony Fahd Anne Sirvent Félice Suarez
<b>Expert</b>	Abir Fawaz
<b>Lecteurs</b>	Francis Bauters Faezeh Legrand Catherine Paillard Alice Polomeni Ibrahim Yakoub-Agha
<b>Questions posées</b>	Définition des 4 catégories des patients Quelles sont des moyennes à l'aide de la prise de la décision de l'allogreffe pour chaque catégorie ?

## État actuel de la question

L'évaluation de la balance bénéfique/risque est primordiale dans la décision de réaliser ou non une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH). Ainsi, pour chaque patient il est nécessaire d'apprécier son état général et de prendre en compte les éventuelles comorbidités. Cela est d'autant plus important qu'augmente l'âge moyen des candidats à l'allogreffe et que ce traitement peut être proposé chez des malades de plus de 60 ans.

Cette situation a conduit à établir des index d'évaluation des comorbidités. Le plus fréquemment utilisé est l'HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index*, ou score de Sorror).

Ces index ne prennent pas en compte certaines situations particulières peu ou pas abordées dans la littérature médicale et pourtant rencontrées régulièrement en pratique : patients porteurs d'une tumeur solide active, d'un poly-handicap ou d'une pathologie mentale, qu'il s'agisse d'un simple retard intellectuel ou d'une pathologie psychiatrique.

En l'absence de données et en raison du caractère singulier de chaque situation, il ne semble pas possible d'émettre des recommandations. Toutefois, dans le cadre des ateliers d'harmonisation des pratiques en allogreffe de la SFGM-TC, il nous est apparu possible de proposer des axes de réflexion pour accompagner la prise de décision.

## Méthodologie

Une revue de la littérature a été réalisée utilisant Pubmed avec les mots-clés suivants : *allograft or HSCT, transplant and neoplasia, comorbidities, Sorror, mental retardation, mental disease, mental impairment, poly-handicap*.

Lorsqu'elles existent, les définitions consensuelles des handicaps ont été utilisées.

Un questionnaire sur les pratiques des centres du domaine « allogreffe et tumeur solide » a été envoyé (11 réponses).

L'expérience des participants, étayée par des cas cliniques, et la présence d'un expert en éthique ont permis d'enrichir la discussion.

Le poly-handicap et le retard mental secondaires à des maladies métaboliques ont été exclus du présent travail.

## Axes de réflexion et recommandations

### Allogreffe et comorbidités sévères

L'évaluation des comorbidités s'appuie sur le score de Sorror initialement établi à partir d'une cohorte monocentrique américaine et rétrospective de patients allogreffés en situation géno- ou phéno-identique pour des hémopathies variées (LAM, LMC, SMD, LAL et autres) après conditionnement myé-

loablatifs (72 %) ou d'intensité réduite [1]. Il a initialement été conçu comme un outil de classement des malades pour les études de cohortes. Depuis, il a été validé sur plusieurs milliers de patients adultes, parfois de façon prospective, mais rarement en pédiatrie [2-4]. Il a également été validé dans les greffes de sang placentaire [5] et les greffes haplo-identiques [6]. Il permet d'évaluer le risque de mortalité non liée à la maladie.

Il constitue un outil d'aide à la décision de greffe qui permette d'identifier des situations à haut risque et de moduler l'intensité du conditionnement. Il doit être calculé de manière rigoureuse et reproductible (par exemple, DLCO ajustée à l'hémoglobine) [7]. Il ne suffit pas à contre-indiquer formellement la greffe. En outre, un score faible ne garantit pas une bonne évolution post-greffe. Enfin, certaines comorbidités ne sont pas prises en compte soit parce qu'aucun patient de la cohorte initiale n'en était porteur (artériopathie, infection à VIH), soit parce que non ou mal évaluées (infection active, affection psychiatrique sévère, comportement addictif, antécédent de néoplasie, antécédent de greffe...).

S'agissant des pathologies psychiatriques, le risque de décompensation consécutive au caractère singulier de l'allogreffe (représentation psychique, modification du schéma corporel), les mesures d'isolement, le risque d'interactions médicamenteuses avec le traitement antipsychotique, l'impact de la corticothérapie, la compliance au traitement doivent être évoqués dans la discussion. Celle-ci doit inclure un psychiatre.

Il apparaît que d'autres paramètres doivent être pris en compte pour l'évaluation de chaque situation tels que le *performance status* (Karnofsky ou OMS) et le score EBMT [8, 9], ainsi que la situation psychosociale, par exemple à l'aide du *Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation* (PACT) [10].

Nous proposons la mise en place d'une fiche de recueil prospective des cas rencontrés (voir *annexes 1 et 3*) quelle que soit la décision finale d'allogreffe.

### Allogreffe et tumeur solide active

Nous avons retenu comme définissant une tumeur solide active les situations suivantes :

- néoplasie en cours de traitement (radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie) ou ayant fait l'objet d'un traitement chirurgical récent ;
- néoplasie diagnostiquée en même temps que l'hémopathie ou lors du bilan pré-greffe ;
- néoplasie en rémission récente, la durée de celle-ci devant être modulé selon le type de tumeur.

Quarante pour cent des centres ayant répondu au questionnaire déclarent avoir déjà allogreffé un patient porteur d'une tumeur solide active. Parmi les autres centres, plus de 50 % envisagent de le faire le cas échéant. Deux centres sur

11 réfutent *a priori* l'indication d'allogreffe dans une telle situation. L'avis de l'oncologue sur le pronostic de la tumeur solide est le principal élément pris en compte dans la décision finale. La crainte d'accélérer l'évolution tumorale du fait de l'immunosuppression post-allogreffe est soulignée par la moitié des centres ayant répondu à l'enquête [11].

Malgré la relative fréquence de cette situation, un seul cas clinique a été retrouvé dans la littérature [12].

L'objectif principal doit naturellement être l'amélioration du pronostic global du malade. La mise en parallèle du pronostic de l'hémopathie et de celui de la tumeur solide ainsi que le consensus sur l'indication de greffe en l'absence de tumeur solide doivent être considérés. Par exemple, un patient présentant une hémopathie à haut risque et une tumeur solide d'évolution lente (envisageant une espérance de vie *a priori* prolongée) ne doit pas être récusé *de facto*. Le risque de morbi-mortalité liée à la greffe doit également être pris en compte. Les résultats encore préliminaires des greffes alternatives ou expérimentales en l'absence de tumeur solide posent la question du recours à celles-ci.

Aucun résultat publié ne permet de conforter l'hypothèse selon laquelle l'immunosuppression post-greffe serait susceptible d'accélérer l'évolution de la tumeur solide. À l'inverse, les résultats des allogreffes comme traitement des tumeurs solides ne permettent pas d'espérer un effet allogénique [13].

Compte tenu de l'absence de données publiées, nous proposons la réalisation d'une étude rétrospective auprès des centres de la SFGM-TC et la mise en place d'une fiche de recueil prospective des cas rencontrés (voir annexes 2 et 3) quelle que soit la décision finale d'allogreffe.

### **Allogreffe et poly-handicap, allogreffe et retard mental**

La loi du 11 février 2005 du Code d'action sociale et des familles (CASF) (art L.114-2) statue que « constitue un handicap, au sens de la présente loi, toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive, d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un poly-handicap ou d'un trouble de santé invalidant ». La définition retenue par l'OMS intègre le caractère congénital, acquis ou accidentel du handicap.

Le poly-handicap est défini par le décret D-312-83 du CASF comme « un handicap grave à expression multiple associant déficience motrice et déficience mentale sévère ou profonde et entraînant une restriction extrême de l'autonomie et des possibilités de perception, d'expression et de relation ».

La personne handicapée est avant tout une personne. Elle a les mêmes droits et les mêmes devoirs que les autres, selon le CASF et l'OMS.

Les discussions sur les indications de greffe doivent donc être menées en ayant à l'esprit que la contre-indication de la greffe sur le seul fait du poly-handicap pourrait être mise en cause juridiquement.

Comme pour les autres situations évoquées dans ce travail, la bibliographie est pauvre. En revanche, il existe un certain nombre de références sur transplantation d'organe solide et handicap mental [14-18]. Différentes sociétés savantes ont publié des *guidelines* [19-21].

Quelques articles portant sur allogreffe et syndrome de Down (trisomie 21) ont été publiés récemment [22-24].

Il est important de :

- faire la différence entre une pathologie stable, équilibrée, et une pathologie évolutive, en particulier pour les pathologies neurodégénératives que la greffe peut aggraver ;
- prendre en compte la qualité de l'environnement familial ou institutionnel (*care givers*) dont l'efficacité constitue un facteur pronostique favorable sur la survie. Le soutien s'avère essentiel pour la semence du traitement à court et moyen terme mais aussi en cas de mauvaise évolution post-greffe. Son absence ne peut cependant à elle seule faire récuser la greffe ;
- tenir compte de la capacité du malade à exprimer son souhait/consentement ;
- tenir compte de la capacité de compréhension et d'acceptation du patient ou de ses ayants droit (patients mineurs, adultes sous curatelle ou tutelle), ainsi que de son entourage : risques et contraintes liés à la procédure de greffe (isolement, modification du schéma corporel, alimentation, prises de médicaments, cessation du tabac, tolérance à la frustration qui arrive avec la greffe, etc.) ;
- considérer que la procédure de greffe peut rompre l'équilibre fragile de ces patients vulnérables (perte des repères temporels, environnementaux...);
- évaluer l'impact de l'arrêt plus ou moins prolongé de la prise en charge spécialisée habituelle du handicap (médicaments contre-indiqués en greffe, kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité...).

L'ensemble des situations particulières évoquées ici doit faire l'objet d'une réflexion multidisciplinaire réunissant l'ensemble des intervenants médicaux, paramédicaux et socio-éducatifs habituels du patient ainsi que de l'équipe médicale référente. Le comité d'éthique local doit être systématiquement interpellé. La discussion doit être organisée sous forme d'une ou plusieurs réunions comportant la prudence du malade, ne peut se résumer à des échanges téléphoniques bilatéraux et doit faire l'objet d'un compte rendu écrit.

### **Questions/perspectives résiduelles à explorer**

- Allogreffe et poly-handicap dans le cadre d'une maladie métabolique.

- Allogreffe chez les patients atteints de pathologie psychiatrique sévère.
- Recueil prospectif des cas de vulnérabilité.
- Recueil rétrospectif des cas d'allogreffe en situation de tumeur active.
- Existe-t-il des « comorbidités sociales » (incarcération, SDF, addictions...)?

**Conflits d'intérêts:** La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma. ■

## RÉFÉRENCES

1. Sorror ML, Maris MB, Storb R, *et al.* Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912-9.
2. Raimondi R, Tosi A, Oneto R, *et al.* Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study. *Blood* 2012; 120: 1327-33.
3. Smith AR, Majhail NS, MacMillan ML, *et al.* Hematopoietic cell transplantation comorbidity index predicts transplantation outcomes in pediatric patients. *Blood* 2011; 117: 2728-34.
4. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, *et al.* Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3249-56.
5. Majhail NS, Brunstein CG, McAvoy S, *et al.* Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index predict transplant outcomes? A validation study in a large cohort of umbilical cord blood and matched related donor transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 985-92.
6. Mo XD, Xu LP, Liu DH, *et al.* The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCTCI) is an outcome predictor for partially matched related donor transplantation. *Am J Hematol* 2013; 88: 497-502.
7. Sorror ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2013; 121: 2854-63.
8. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 749-56.
9. Versluis J, Labopin M, Niederwieser D, *et al.* Prediction of non-relapse mortality in recipients of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with AML in first complete remission. *Leukemia* 2014 [Epub 2014/06/11].
10. Foster LW, McLellan L, Rybicki L, Dabney J, Visnosky M, Bolwell B. Utility of the psychosocial assessment of candidates for transplantation (PACT) scale in allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 375-80.
11. Shinkoda Y, Ljichi O, Tanabe T, *et al.* Rapid progression of metastatic osteosarcoma after initiation of a reduced-intensity conditioning regimen with immunosuppressive fludarabine. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 822-5.
12. Gac AC, Chantepie S, Leporrier M, Reman O. Full response of a localized renal tumour after reduced-intensity conditioned hematopoietic stem cell transplantation. *Case Rep Med* 2009; 2009: 879765.
13. Demirel T, Barkholt L, Blaise D, *et al.* Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: an emerging treatment modality for solid tumors. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 256-67.
14. Benedetti E, Asolati M, Dunn T, *et al.* Kidney transplantation in recipients with mental retardation: clinical results in a single-center experience. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 509-12.
15. Corbett C, Armstrong MJ, Parker R, Webb K, Neuberger JM. Mental health disorders and solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2013; 96: 593-600.
16. Galante NZ, Dib GA, Medina-Pestana JO. Severe intellectual disability does not preclude renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2753-7.
17. Panocchia N, Bossola M, Vivanti G. Transplantation and mental retardation: what is the meaning of a discrimination? *Am J Transplant* 2010; 10: 727-30.
18. Samelson-Jones E, Mancini DM, Shapiro PA. Cardiac transplantation in adult patients with mental retardation: do outcomes support consensus guidelines? *Psychosomatics* 2012; 53: 133-8.
19. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 7): 1-85.
20. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, *et al.* The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1-34.
21. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, *et al.* Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1024-42.
22. Duncan CN, Clark JJ, Silverman LB. Hematopoietic stem cell transplantation in unique pediatric populations: adolescents, infants, and children with down syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(1 Suppl): S52-7.
23. Hitzler JK, He W, Doyle J, *et al.* Outcome of transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1126-8.
24. Muramatsu H, Sakaguchi H, Toga T, *et al.* Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 925-7.

**Annexe 1. Fiche de signalement  
Allogreffe et Handicap – allogreffe et Comorbidités hors Sorror**

**Date d'établissement de la fiche :**

**Centre :**

**Médecin responsable :**

**Nom :**

**Téléphone :**

**E-mail :**

**Identité : initiales nom/prénom**

**Sexe :**

**DDN :**

**Pathologie indiquant la greffe :**

**Handicap ou comorbidité posant question :**

- ----
- ----
- ----
- ----
- ----

**Modalités de la discussion :**

- RCP hémato-locale
- RCP régionale
- RCP nationale
- Participation de spécialistes non hématologues
- Participation de psychologues ou psychiatres
- Recours à un comité d'éthique

**Décision finale : Greffe retenue**

**Date de greffe**

**--/--/----**

**N° Promise**

**Greffe refusée**

**Motif de la récusation :**

**Annexe 2. Fiche de signalement  
Allogreffe et cancer non hématologique**

**Date d'établissement de la fiche :**

**Centre :**

**Médecin responsable :**

**Nom :**

**Téléphone :**

**E-mail :**

**Identité (initiales nom/prénom) : --/--**

**Sexe :**

**DDN :**

**Pathologie indiquant la greffe :**

**Pathologie néoplasique :**

- ----
- ----

**Statut de la néoplasie au moment de l'indication d'allogreffe**

**Rémission**

**Oui**

**Non**

**Traitement en cours (hormonothérapie incluse)**

**Oui**

**Non**

**Modalités de la discussion :**

- RCP hémato-locale
- RCP hémato-régionale
- RCP hémato-nationale
- Participation des oncologues
- Participation de psychologues ou psychiatres
- Recours à un comité d'éthique

**Décision finale : Greffe retenue**

**Date de greffe**

**--/--/----**

**N° Promise**

**Greffe refusée**

**Motif de la récusation :**

### **Annexe 3. Circuit de la fiche de recueil d'information**

- Envoi de la fiche par mailing :
  - à la SFGM-TC
  - à la SFH,
  - à la SFCE,
  - à la SHIP,
  - aux responsables de RCP hématologie (annuaire des RCP),
  - aux infirmières coordinatrices ;
- Mise à disposition :
  - Sur le site [www.sfgm-tc.com](http://www.sfgm-tc.com) ;
- Remplissage de la fiche au moment de la discussion sur l'indication de greffe ;
- Envoi à Rachel Tipton et à [a-sirvent@chu-montpellier.fr](mailto:a-sirvent@chu-montpellier.fr) qui prendra contact avec le médecin responsable du patient pour obtenir un maximum de données ;
- Possibilité de transmettre à Anne Sirvent les CR anonymisés.