

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Manuel de bonnes pratiques



AVEC LE SOUTIEN STRATEGIQUE ET OPERATIONNEL DE

**BONNES PRATIQUES DE GREFFE
DES CELLULES SOUCHES
HEMATOPOIETIQUES**

La greffe de moelle osseuse représente l'une des avancées majeures de l'hématologie moderne. Elle a permis de traiter des milliers d'enfants et d'adultes à travers le monde, offrant un espoir concret aux patients atteints de maladies hématologiques graves.

Au Maroc, le développement de cette pratique a connu des défis, mais aussi des progrès significatifs ces dernières années. Ces avancées sont le fruit d'un engagement collectif réunissant les spécialistes marocains et les acteurs institutionnels clés, parmi lesquels la Fondation Lalla Salma - Prévention et traitement des cancers. Son rôle a été déterminant dans la mise en place de structures adaptées et l'amélioration de l'accès aux soins pour les patients. La réussite d'un programme de greffe repose sur une expertise médicale pointue, mais également sur des infrastructures adaptées, des protocoles rigoureux et une organisation conforme aux normes internationales.

Ce manuel se veut un guide de référence pour tous les acteurs impliqués dans la conception et le déploiement d'un programme de greffe de moelle osseuse au Maroc. Il rassemble les normes, recommandations et bonnes pratiques essentielles pour garantir la qualité et la sécurité des soins. Chaque aspect – de la sélection des donneurs aux protocoles de suivi post-greffe, en passant par les exigences en matière d'infrastructure et d'équipement – est abordé avec précision afin d'offrir une vision claire et structurée.

En contribuant au renforcement des capacités nationales en matière de greffe de moelle, ce guide ambitionne de permettre aux patients marocains d'accéder à des soins de pointe conformes aux standards internationaux.

Puisse ce travail devenir une ressource essentielle pour les professionnels de santé, les décideurs et tous ceux qui œuvrent à faire de la greffe de moelle osseuse une réalité accessible et maîtrisée au Maroc.

Dr Rachid BEKKALI

*Directeur général de la Fondation
Lalla Salma*

COORDINATION



Mhamed HARIF
Asmaa QUESSAR
Malika ESSAKALLI

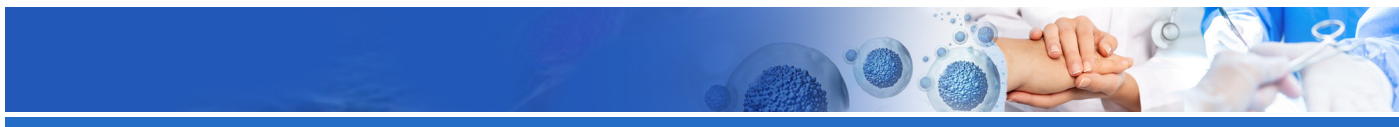


SOMMAIRE

PREAMBULE	07
COMMISSIONS D'ELABORATION	08
LISTE DES ABREVIATIONS	10
DEFINITIONS	12
I. CONTEXTE INTERNATIONAL ET NATIONAL	16
II. CONSIDERATIONS GENERALES	20
III. PRISE EN CHARGE CLINIQUE	23
A. Ressources humaines	23
B. Unités cliniques	27
C. Déroulement et organisation de la greffe	29
1. Parcours de greffe	29
2. Receveur : Indication de greffe et évaluation	31
3. Donneur des cellules souches hématopoïétiques	35
4. Conditionnements pour greffe de CSH	37
5. Réinjection des CSH	40
6. Gestion des produits sanguins labiles	43
7. Management des effets secondaires	45
8. Évaluation de la prise en charge	55
9. Éducation thérapeutique du patient	56
D. Coordination et parcours patient	57
E. Gestion des données	60
F. Démarche qualité et gestion des risques	62
IV. PRELEVEMENT	63
A. Prélèvement de la moelle osseuse	63
1. Indications et rationnel du prélèvement de moelle osseuse comme source de CSH.....	63
2. Consultation prédon.....	64
3. Personnel nécessaire pour un PMO	65
4. Matériel utilisé et gestion du prélèvement	66
5. Anesthésie.....	66
6. Techniques de prélèvement de moelle osseuse.....	67
7. Fin du prélèvement	68
8. Gestion post-opératoire du donneur	68
9. Conservation et transport du greffon	69
10. Traitement du greffon	69
B. Prélèvement de CSH périphériques	70
1. Personnel	70
2. Locaux	72
3. Matériel et produits	73
4. Préparation du patient/donneur au prélèvement	74
5. Prélèvement	76
6. Hygiène et sécurité	77
7. Documentation	78



V. PROCESSING ET CONSERVATION	80
A. Personnel	80
B. Locaux	82
C. Matériel	85
D. Réception du PTC	86
E. Préparation du PTC à la congélation	87
F. Congélation du PTC	88
G. Conservation du PTC	89
H. Décongélation et distribution	90
I. Contrôle de qualité	90
J. Transport	91
K. Documentation	91
Annexes	94
Liste des références	145



PREAMBULE

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) représente une thérapie essentielle dans le traitement de nombreuses maladies hématologiques et non hématologiques. Afin d'assurer des standards de qualité élevés et une sécurité maximale pour les patients, il est impératif d'établir des normes rigoureuses pour la mise en place et le fonctionnement des centres de GCSH. Ce document vise à définir ces normes, en alignement avec les standards internationaux, pour guider les professionnels de la santé, les administrateurs et les autorités sanitaires dans ce domaine.

Ce manuel s'applique à l'ensemble de l'activité de GCSH, qu'elle soit autologue ou allogénique, qu'elle concerne l'adulte ou l'enfant. L'ensemble du processus allant de l'indication, la sélection du donneur (dans le cadre de l'allogreffe), la gestion de la greffe et le suivi post-greffe y sont abordés.

Ce manuel prend en compte les textes réglementaires en vigueur et notamment l'Arrêté du ministre de la santé n° 2250-09 du 26 Chaabane 1430 (18 Août 2009) fixant les règles de bonne pratique de prélèvement, de transplantation, de conservation et de transport d'organes et de tissus humains pris pour l'application de la loi 16-98. Ces recommandations viennent compléter ces textes réglementaires en apportant des normes spécifiques à la greffe de CSH et en prenant en compte les exigences des normes internationales de qualité et sécurité de la greffe, et notamment celles de FACT-JACIE. Elles pourraient constituer la base de l'accréditation des centres au niveau national.



COMMISSION D'ELABORATION

Ce manuel de bonnes pratiques a été rédigé par un comité d'experts en greffes de cellules souches, regroupant hématologues, oncologues pédiatres, biologistes et chercheurs de renom issus de plusieurs institutions de référence en transplantation.

Groupe « prise en charge clinique »

▪ Rédaction et Coordination

Pr Mhamed HARIF, Hématologue

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca

Pr Asmaa QUESSAR, Hématologue

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca

▪ Contributeurs à la rédaction

Pr Maryame AHNACH, Hématologue

Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa Ibn Zaid, Casablanca

Dr Hanaa BENABDESSELAM, Hématologue

Cabinet privé, Rabat

Pr Naoufal BENLACHGAR, Hématologue

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat
CHU Ibn Sina, Rabat

Pr Sarra BENMILOUD, Oncologue pédiatre

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohammed Benabdellah, Fès
CHU Hassan II, Fès

Pr Sofia BERRADA, Hématologue

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca
CHU Ibn Rochd, Casablanca

Pr Nouama BOUANANI, Hématologue

Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa Ibn Zaid, Casablanca

Pr Maria EL KABABRI, Oncologue pédiatre

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat
CHU Ibn Sina, Rabat

Pr Halima HADRI, Hématologue

Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa Ibn Zaid, Casablanca

Pr Fatima Zahra LAHLIMI, Hématologue

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Cadi Ayyad, Marrakech
CHU Mohammed VI, Marrakech



Dr Latifa LOUKHMAS, Hématologue

Cabinet privé Tanger

Pr Mahdi MAHTAT, Hématologue

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat

Groupe « prélèvement, processing du greffon et immunologie »

▪ Rédaction et Coordination

Pr Malika ESSAKALLI, Immunologiste

Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V, Rabat

CHU Ibn Sina, Rabat

▪ Contributeurs à la rédaction

Dr Kaoutar AITIFISS, Immunologiste

CHU Ibn Sina, Rabat

Pr Ouafa ATOUF, Immunologiste

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat

CHU Ibn Sina, Rabat

Pr Anas BELBACHIR, Immunologiste

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Marrakech

CHU Mohammed VI, Marrakech

Dr Sara BOUGAR, Immunologiste

CHU Ibn Sina, Rabat

Pr Jalila EL BAKKOURI, Immunologiste

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca

CHU Ibn Rochd, Casablanca

Dr Khadija HAJJOUT, Biologiste médicale

Centre régional de transfusion sanguine, Rabat

Pr Kaoutar EL MORABIT, Immunologiste

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat

CHU Ibn Sina, Rabat

Pr Sanae OUADGHIRI, Immunologiste

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat

CHU Ibn Sina, Rabat

Pr Imane YAKHLEF, Immunologiste

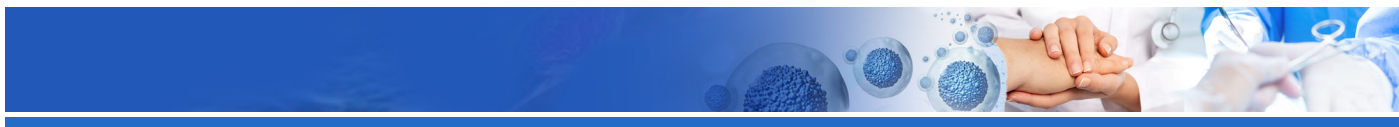
Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat

CHU Ibn Sina, Rabat



LISTE DES ABREVIATIONS

ATG	Anti-Thymocyte Globulin (Globuline Antithymocytaire)
CGR	Concentré de globules rouges
CMV	Cytomegalovirus
CNT	Cellules nucléées totales
CPA	Concentré plaquettaire d'aphérèse
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CSP	Cellules souches périphériques
DEA	Défibrillateur externe automatique
DLCO	Capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone
DSA	Défibrillateur semi-automatique
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation (Société Européenne de greffe de moelle)
EBV	Epstein-Barr Virus
FEV	Fraction d'éjection ventriculaire
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Facteur de Stimulation des Colonies de Granulocytes)
GCSH	Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques
GVH	Graft-versus-Host Disease (Maladie du Greffon contre l'Hôte)
GVHa	Maladie du Greffon Contre l'Hôte aiguë
GVHc	Maladie du Greffon Contre l'Hôte chronique
GVL	Graft-versus-Leukemia (Effet du Greffon contre la Leucémie)
Haplo	Haploidentique (Greffe Haploidentique)
HLA	Human Leukocyte Antigen (Antigène Leucocytaire Humain)
LAM	Leucémie aigue myéloblastique
MAC	Myeloablative Conditioning (Conditionnement Myéloablatif)
MCPS	Mélange de Concentrés plaquettaires standards
MDS	Myelodysplastic Syndromes (Syndromes Myélodysplasiques)
MEOPA	Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote
NMA	Non-Myeloablative Conditioning (Conditionnement Non-Myéloablatif)
NRM	Non Relapse Mortality
PBSC	Peripheral Blood Stem Cells (Cellules Souches du Sang Périphérique)
PMO	Prélèvement de moelle osseuse
PSL	Produit sanguin labile
PTC	Produit de thérapie cellulaire
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RIC	Reduced-Intensity Conditioning (Conditionnement à Intensité Réduite)

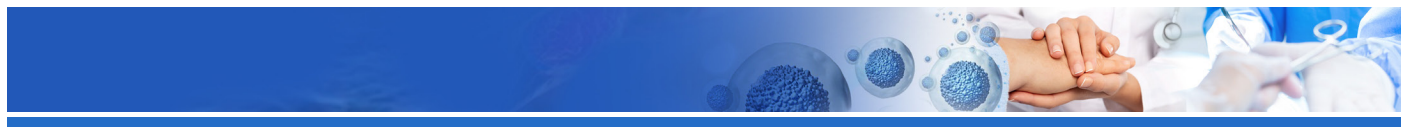


- SFGM-TC** | Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
- SMD** | Syndrome myélodysplasique
- TBI** | Total Body Irradiation (Irradiation Corporelle Totale)
- TRM** | Transplant-Related Mortality (Mortalité Liée à la Transplantation)
- UTC** | Unité de thérapie cellulaire
- VEMS** | Volume expiratoire maximal/seconde
- WBMT** | Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation. Organisation non gouvernementale en collaboration avec l'OMS
- ZAC** | Zone à atmosphère contrôlée



DEFINITIONS

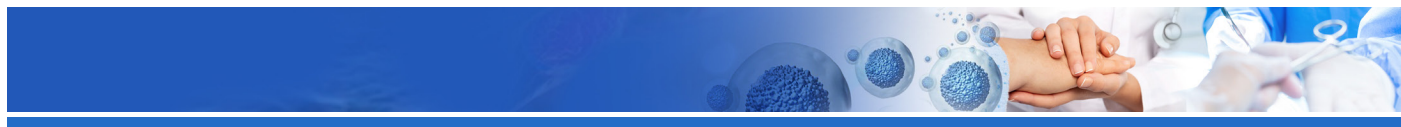
Allogreffe	Greffe d'un élément provenant d'un individu et destiné à un autre individu.
Autogreffe	Greffe d'un élément prélevé sur la personne à laquelle il est destiné. Le donneur et le receveur sont la même personne.
Bonnes pratiques	Les bonnes pratiques font partie du système d'assurance de la qualité. Elles décrivent les principes concernant le personnel, les locaux, le matériel, les procédés et la documentation. Elles s'appliquent aux activités de sélection du receveur, du donneur, du prélèvement, de traitement du greffon, de greffe et de suivi du patient selon des normes de qualité adaptées.
Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)	Cellules de la moelle osseuse, présentes en faible quantité (5.10^4 cellules), ayant la propriété d'être auto renouvelables et pluripotentes. Elles donnent naissance à toutes les cellules matures du sang et présentent un marqueur de surface spécifique : la molécule CD34. Elles sont également circulantes dans le sang et peuvent être mobilisées par des médicaments.
Chimérisme	Analyse génétique de la proportion de cellules du donneur dans le sang et la moelle du receveur.
Conditionnement	Traitement médicamenteux ou par irradiation corporelle du patient visant dans la cadre de l'autogreffe l'éradication des cellules malignes résiduelles et dans le cadre de l'allogreffe en plus de cela la prise du greffon
Conditionnement primaire du greffon	Récipient ou toute forme de conditionnement avec lequel le produit d'origine humaine se trouve en contact direct.
Conditionnement secondaire du greffon	Emballage contenant le conditionnement primaire. Il peut y avoir plusieurs conditionnements primaires dans un conditionnement extérieur si tous les produits sont issus d'un seul donneur, ou s'il s'agit d'échantillons biologiques.
Congeler	Réfrigérer à température négative et conserver à l'état solide.



Connexion stérile	Connexion qui permet de raccorder stérilement une tubulure à une autre
Contrôle de la qualité	Activité technique permettant de tester une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et de comparer les résultats aux exigences spécifiées en vue de déterminer si la conformité est obtenue pour chacune des caractéristiques.
Cryopréserver	Réfrigérer jusqu'à l'état solide, avec un cryoprotecteur pour prévenir la formation de lésions cellulaires.
Cryocyte	Produit cellulaire préparé pour être congelé
Cytaphérèse	Prélèvement de cellules sanguines par un système d'aphérèse.
Distribution	Mise à disposition d'une préparation de thérapie cellulaire sur prescription médicale nominative, en vue de sa greffe à un patient déterminé.
Donneur	Toute personne sur laquelle ont été prélevés des cellules à visée thérapeutique.
Étiquette	Support écrit, imprimé ou graphique fixé sur le conditionnement, permettant de faire le lien avec la personne prélevée et décrivant les caractéristiques du produit. C'est un élément indispensable de la traçabilité.
Fiche de poste	Fiche décrivant les tâches d'un personnel, signée par lui et précisant le nom du remplaçant en cas d'absence
Habilitation	Reconnaissance par l'employeur de la capacité d'une personne à effectuer en sécurité les tâches fixées.
Maintenance	Ensemble des actions maintenant ou rétablissant une entité dans un état lui permettant d'accomplir une fonction attendue.
Management de la qualité	Activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un établissement ou un organisme en matière de qualité.



Mobilisation	Processus visant le passage des CSH de la moelle osseuse vers le sang périphérique avant collecte.
Patient/donneur	Personne qui, au cours de son traitement, reçoit un produit cellulaire prélevé sur lui-même.
Préparation (ou transformation)	Ensemble des opérations réalisées sur des CSH depuis leur prélèvement jusqu'à l'obtention d'un produit thérapeutique fini.
Procédure	Document décrivant, selon un plan logique, de façon cohérente et détaillée, les opérations à effectuer, les mesures à prendre, les étapes et les moyens techniques à mettre en œuvre et la documentation à utiliser, afin d'assurer de manière reproductible le prélèvement, les transformations et les contrôles des produits cellulaires.
Produit cellulaire	Ensemble de cellules qui résulte du prélèvement en vue de greffe; les opérations qu'il peut subir sont le transport, la transformation et la conservation.
Produit de thérapie cellulaire (PTC)	Cellules humaines utilisées à des fins thérapeutiques pour une autogreffe ou une allogreffe, quel que soit leur niveau de préparation.
Registre de greffe	Support réglementaire où est consignée toute l'activité greffe. Il est placé sous la responsabilité du directeur de l'établissement
Qualification	Opération destinée à démontrer l'aptitude d'un matériel, d'un système, d'un dispositif, d'une installation, à satisfaire les exigences de qualité et de sécurité spécifiées. La qualification d'un de ces éléments nécessite que soit réalisé le processus de qualification de conception, si nécessaire, ainsi que les processus de qualification d'installation, opérationnelle et de performance.
Salle blanche	Local dont les paramètres sont contrôlés : température, nombre de particules de poussière, pression. Ce local est une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) qui permet de travailler les greffons en circuit ouvert avec le minimum de contamination possible.



Sas	Espace clos, muni de deux ou plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits.
Traçabilité	Ensemble des informations et des mesures prises pour suivre et retrouver rapidement chacune des étapes allant de l'examen clinique du patient et de la personne prélevée à l'utilisation thérapeutique du produit cellulaire, en passant par le prélèvement, la transformation, la conservation, le transport, la distribution et la dispensation à un patient. Elle permet d'établir un lien entre la personne prélevée et le ou les receveurs, y compris en situation autologue. Elle est établie à partir d'une codification préservant, en situation allogénique non apparentée, l'anonymat des personnes.
Unité d'aphérèse	Structure qui réalise des prélèvements de CSH à l'aide d'un séparateur de cellules (système d'aphérèse).
Unité de thérapie cellulaire	Structure qui réalise la préparation, la conservation et la distribution des CSH.
Validation	Établissement de la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement, produit, activité ou système permet d'atteindre les résultats escomptés.



I- CONTEXTE

International

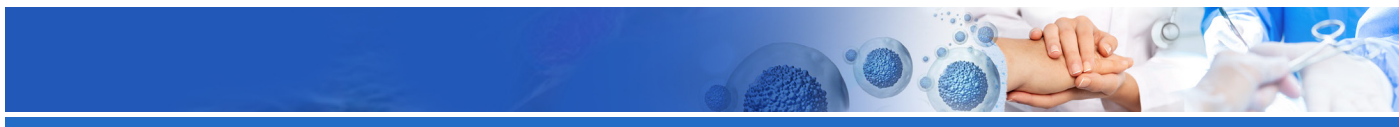
La GCSH, dite initialement greffe de moelle, est considérée comme une thérapie de routine depuis sa mise en place, parmi l'arsenal thérapeutique, fin des années 70 (Tableau I). C'est une procédure médicale, complexe, curative d'une variété d'hémopathies bénignes et malignes, acquises ou congénitales.

La GCSH permet de sauver la vie de nombreux patients atteints d'hémopathies malignes, de pathologies congénitales ou de syndromes d'insuffisance de la moelle osseuse. L'activité GCSH est aujourd'hui intégrée comme un élément essentiel dans de nombreux concepts et protocoles thérapeutiques. L'évolution rapide de ce domaine passionnant de la médecine avec des concepts de traitements innovants et le nombre croissant de survivants à long terme exigent une expertise et par conséquent une formation continue des médecins, des infirmières et des prestataires de soins de santé qui sont impliqués dans la greffe et les thérapies cellulaires.

Si les auto-GCSH sont prédominants par leur nombre, les allo-GCSH sont encore associées à une morbi-mortalité significative et nécessitent une grande expérience, une infrastructure importante et un réseau de spécialistes issus de tous les domaines médicaux.

Année	Progrès
1949-1951	Hypothèse humorale/hormonale
1954-1956	Hypothèse cellulaire
1956-1959	Potentiel de l'allo-CSH /hémopathies.
1965-1959	Avancées chez l'animal
1960-1967	Résultats moins probants chez l'homme/progrès chez l'animal
1968-1975	Début de l'ère moderne de l'allo-CSH chez l'homme
1976-1986	Élargissement des indications
1989-1990	Début de la greffe de sang placentaire
1993-1996	Utilisation des CSP
1994-1998	Début des conditionnements atténués
2001-2005	Greffe à partir d'un donneur haplo-identique

Tableau I : Les étapes importantes dans l'histoire de la greffe de moelle



En 2022, la Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation (WBMT) a dénombré la réalisation de 1,5 millions de greffes de CSH à travers le monde avec des disparités continentales majeures (Figure 1)

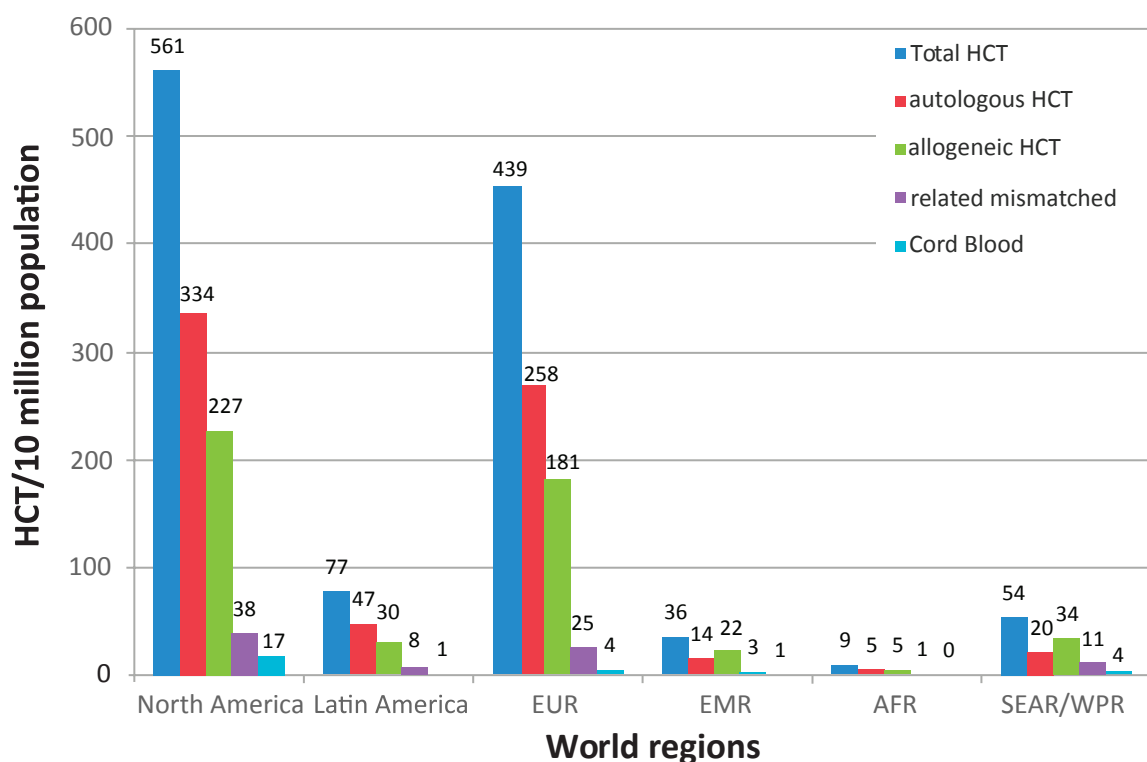


Figure 1 : Taux de transplantation. GCSH/10 millions d'habitants selon le type de transplantation (autologue, allogénique, apparenté non apparié et sang de cordon) et les régions du monde en 2016. EUR : Europe, EMR : Région de la Méditerranée orientale ; AFR : Afrique ; SEAR/WPR : Région Asie du Sud-Est-Pacifique/Région du Pacifique occidental. (hematologica 2022)

On estime à 100000 le nombre de GCSH réalisées par année dans le monde. Ce nombre augmente régulièrement en raison de l'efficacité croissante de la procédure et la diversité des sources de greffons notamment l'augmentation des greffes haplo-identiques et des greffes non apparentées à partir des fichiers internationaux. Également, l'amélioration des conditionnements et des traitements de support ont permis d'offrir à un large éventail de patients âgés de plus de 65 ans l'allogreffe.

Les indications des autogreffes sont en général les lymphomes et les myélomes multiples en plus des neuroblastomes chez les enfants. De plus en plus, l'autogreffe est proposée pour les patients atteints de maladies auto-immunes.

Les allogreffes sont indiquées essentiellement pour les LAM/MDS, les LAL et les aplasies médullaires. Pour la pathologie bénigne, ce sont les hémoglobinopathies, les déficits immunitaires et les insuffisances médullaires héréditaires.



National

Au Maroc, le programme GCSH a commencé en juillet 2004 et avait été initié par la réalisation des auto-GCSH. Depuis lors, environ un millier d'autogreffes ont été réalisées dans différents centres publics et privés, couvrant différentes pathologies, lymphomes et myélomes essentiellement. Les premières autogreffes avaient été réalisées au centre hospitalier universitaire CHU Ibn Rochd de Casablanca, puis à partir d'octobre 2005 dans les structures sanitaires privées avant de se généraliser à différentes structures sanitaires privées et publiques à travers le Royaume.

Afin de répondre aux besoins de la population et vue la disponibilité d'un seul laboratoire de cryo-conservation des CSH (celui du centre de transfusion régional de Casablanca), les soignants ont adopté la technique d'autogreffe de CSH sans congélation, puis congélation des CSH à -80°C au lieu de la congélation à -180°C qui permet la conservation de CSH pour des durées illimitées.

Actuellement, l'autogreffe de CSH est réalisée en routine, aussi bien chez l'enfant que l'adulte, et les besoins sont en général satisfaits.

Les allogreffes de CSH sont réalisées dans notre pays depuis 2010, avec une activité soutenue à partir de 2012 au CHU Mohamed VI de Marrakech.

L'offre d'allogreffe est loin de répondre encore aux besoins de la population marocaine. La capacité litière est de 25 lits répartis dans les 5 unités qui réalisent ce type de greffe CHU Mohamed VI de Marrakech (6 lits), CHU Ibn Rochd de Casablanca (4 lits), Hôpital Cheikh Khalifa (4 lits), Hôpital d'enfants du CHU Ibn Sina (6 lits) et Hôpital Universitaire Cheikh Zaid (5 lits)

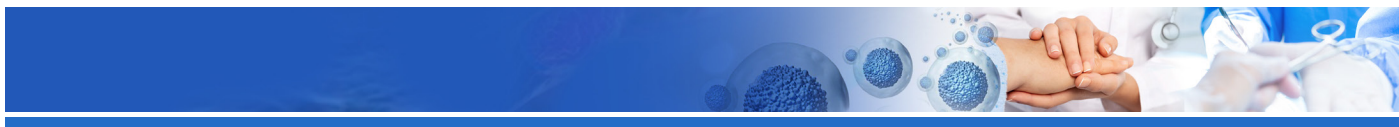
139 allogreffes ont été réalisées à fin 2023 chez enfants et adultes dont 4 allogreffes haplo-identiques. Les indications sont essentiellement les LAM/MDS, les aplasies médullaires, les déficits immunitaires primitifs et les LAL, le reste constitué par des lymphomes et LMC.

Cette expérience a permis de montrer la faisabilité, toutefois, il reste encore beaucoup de difficultés et entraves qui impactent cette activité et la rendent non réalisable en routine.

Un programme national, un budget dédié, plus de centres et d'équipes de greffes, l'amélioration de la politique du médicament, sont des éventuelles pistes d'amélioration de cette activité hautement complexe, couteuse et encore source de morbidité et de mortalité.

Analyse SWOT

Le développement des techniques de GCSH est tributaire du contexte de pratique médicale du pays. L'offre de soins actuelle comporte aussi bien l'offre publique dominée par les CHU, que les structures privées et les établissements à but non lucratif. L'état marocain a décidé de réaliser une refonte profonde de son système de santé. Cette refonte comporte en particulier une révision de la gouvernance du système de santé en donnant aux régions l'habilitation d'organiser les parcours patients, de créer de nouvelles opportunités d'intégration des secteurs de soins à travers le Groupement Sanitaire Territorial (GST) et la mise en place d'organes centraux et en particulier la Haute Autorité de Santé qui veillera entre autres au respect de la qualité et la sécurité des soins. Cela constitue une opportunité pour donner aux programmes complexes telle que la greffe une nouvelle dynamique. Le programme de greffe de CSH pourra également



bénéficier du soutien d'instances internationales et notamment la Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation qui a déjà organisé sa première manifestation africaine au Maroc (Figure 2).

Concernant l'environnement propre à la GCSH, les équipes des différentes structures sont motivées et volontaires. Les associations soutiennent cette activité et ont été à l'origine de son développement dans beaucoup de structures publiques. La Fondation Lalla-Salma de Prévention et traitement des cancers joue un rôle important dans le soutien à différents niveaux aussi bien dans la mise à niveau des structures que dans l'amélioration des moyens de fonctionnement et notamment assurer la disponibilité des médicaments onéreux. D'autres associations et notamment Agir à Casablanca a été en 2004 à l'origine du premier programme national de GCSH. D'autres associations contribuent également et notamment Avenir à Rabat, Noujoum à Casablanca et Marrakech.

Les équipes restent cependant peu nombreuses et leur activité faible par rapport aux besoins. Ces équipes ne disposent pas de programme de formation leur permettant de maîtriser l'ensemble des processus de greffe.

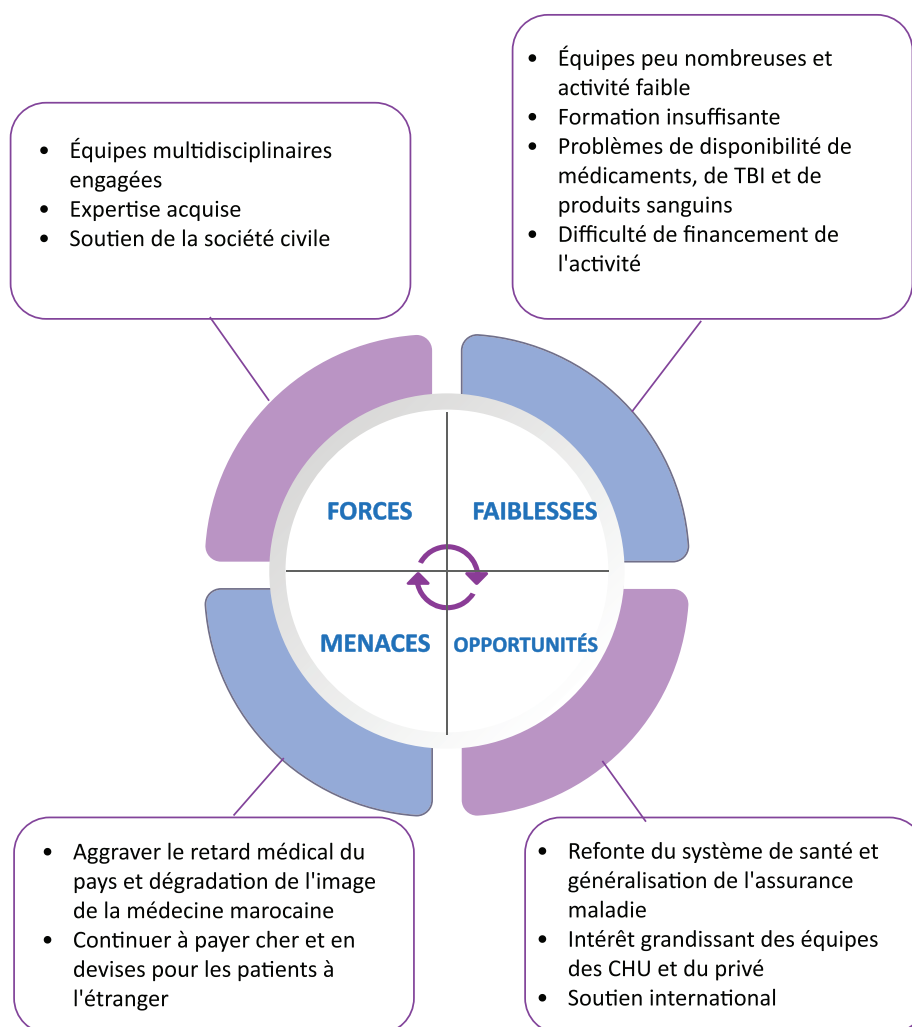


Figure 2 : Analyse SWOT de la greffe de cellules souches hématopoïétique au Maroc



II - CONSIDERATIONS GENERALES

La pratique de la GCSH requiert un haut niveau de technicité, une grande multidisciplinarité et compte tenu des risques liés à l'immunosuppression, des contraintes liées aux lieux d'hospitalisation et de suivi ambulatoire des patients.

En extrapolant les données européennes (Passweg BMT 2021), les besoins en allogreffes sont estimés à près de 1200 par an alors que l'autogreffe près de 1700 par an. Concernant l'allogreffe, en l'absence de registre national et d'accès au registre international, il est estimé que seuls près de 600 patients pourront trouver un donneur. En dehors de la GCSH pour des maladies rares pour lesquels des centres de greffes nationaux peuvent être mis en place, chaque région devra à terme disposer d'au moins une unité ou centre de GCSH (CHU, structure privée, structure privée à but non lucratif). Au minimum 10 GCSH /an devraient être réalisées pour disposer d'une expertise.

L'activité peut comporter l'autogreffe, l'allogreffe et intéresser les adultes et/ou les enfants.

La pratique de la GCSH nécessite que l'établissement dispose, en plus de l'unité de greffe, d'une unité de réanimation, et soit en interne soit par convention des structures de diagnostic aussi de laboratoire, radiologie et explorations fonctionnelles notamment de pneumologie, cardiologie et gastro-entérologie (Figure 3).

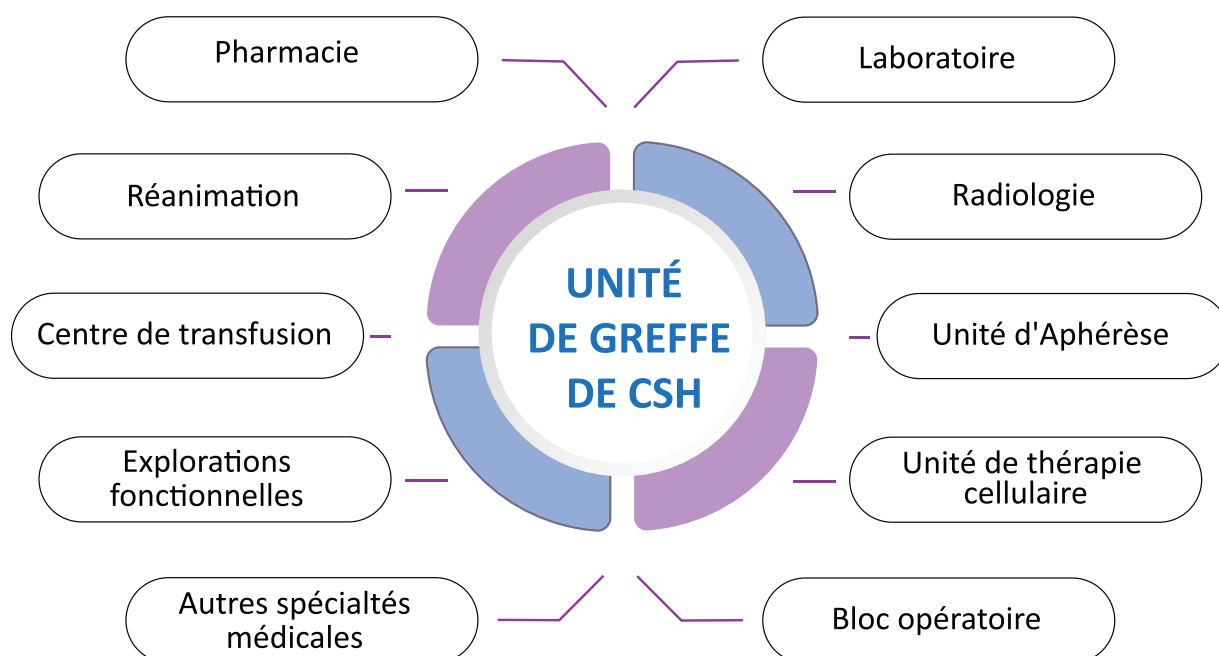
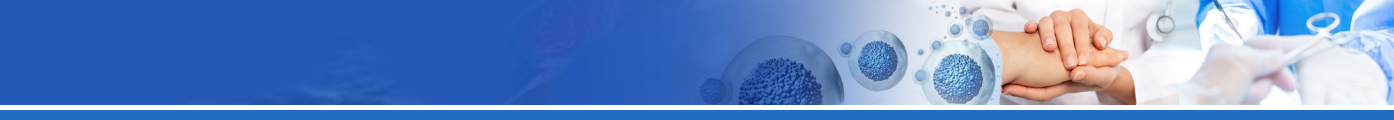


Figure 3 : Contexte requis pour la pratique de la GCSH



L'établissement devrait être engagé dans la démarche qualité et au minimum disposer d'un comité de lutte contre l'infection nosocomiale et un comité d'hémovigilance.

Le parcours greffe

Le parcours de la greffe varie grandement selon qu'il s'agit d'une autogreffe ou d'une allogreffe de CSH. Dans tous les cas, dès le diagnostic de maladie où l'option de la greffe de CSH est envisageable le médecin traitant informera le patient et devrait prendre les dispositions réglementaires et logistiques pour la réalisation de la greffe au moment venu.

Le parcours de l'autogreffe de CSH se déroule en 6 étapes :

1. Pose de l'indication

- Les indications de la GCSH varient selon le type de maladie et l'âge.
 - Chez l'adulte, le myélome multiple et le lymphome sont les principales indications de l'autogreffe des CSH (Annexe I).
 - Chez l'enfant, les principales indications sont les lymphomes non Hodgkiniens, le lymphome de Hodgkin, et certaines tumeurs solides tels que le neuroblastome, le sarcome d'Ewing, le néphroblastome, le rétinoblastome, les tumeurs cérébrales et les tumeurs germinales malignes (Annexe II).
- Critères de sélection : en plus de la pathologie sous-jacente, sont pris en considération l'état général du patient, la réponse aux traitements et les éventuelles comorbidités.

2. Sélection du patient

- Validation de l'indication dans le cadre de la RCP.
- Consentement éclairé : explication des risques et bénéfices, obtention du consentement du patient.

3. Mobilisation et collecte des CSH

- Mobilisation : administration de facteurs de croissance (G-CSF) pour stimuler la production de CSH ou éventuellement autre modalité de mobilisation.
- Collecte : cytophérèse pour recueillir les CSH du sang périphérique.

4. Conditionnement

- Préparation du patient : hospitalisation en unité protégée pour minimiser les risques infectieux.
- Chimiothérapie intensive : administration de doses élevées de chimiothérapie pour éliminer les cellules malades.

5. Greffe

- Réinjection des CSH : les CSH collectées sont réinjectées par voie intraveineuse.
- Surveillance intensive : monitoring des signes vitaux, gestion des effets secondaires.

6. Suivi Post-Greffe

- Sortie d'aplasie : surveillance de la reconstitution hématopoïétique.
- Consultations régulières : suivi médical pour détecter les complications, et évaluer la récupération.



Le parcours de l'allogreffe de CSH se déroule également en 6 étapes :

1. Pose de l'indication et évaluation du patient

- Chez l'adulte, la leucémie myéloïde aiguë, la leucémie lymphoblastique aiguë, les syndromes myélodysplasiques, les néoplasmes myéloprolifératifs, les aplasies médullaires sévères et certains lymphomes non hodgkiniens sont les principales indications de la greffe allogénique (Annexe III).
- Chez l'enfant, les principales indications sont représentées essentiellement par les leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques, les déficits immunitaires congénitaux, les hémoglobinopathies, les maladies métaboliques et les aplasies médullaires sévères (Annexe IV).
- Critères de sélection : en plus de la pathologie sous-jacente, sont pris en considération l'état général du patient, la réponse aux traitements et l'absence de comorbidités sévères. Il convient alors de réaliser le typage HLA afin de rechercher un donneur.

2. Sélection du donneur

- Recherche de donneur : identification d'un donneur familial, recueil du consentement.
- Évaluation clinique et paraclinique du donneur
- Typage HLA
- Procédure réglementaire d'autorisation au don

3. Collecte des CSH

- En cas de greffe de CSP : mobilisation du donneur (administration de G-CSF pour stimuler la production de CSH chez le donneur) et collecte (cytaphérèse pour recueillir les CSH du donneur).
- En cas de greffe médullaire organisation du prélèvement de moelle (organisation éventuelle de l'autotransfusion, consultation préanesthésique, gestion du bloc opératoire)

4. Conditionnement

- Préparation du patient : hospitalisation en unité dédiée pour minimiser les risques infectieux.
- Chimiothérapie et/ou radiothérapie de conditionnement selon le protocole institutionnel.

5. Greffe

- Infusion des CSH : les CSH du donneur sont transfusées par voie intraveineuse.
- Surveillance intensive : monitoring des signes vitaux, gestion des effets secondaires, prévention du rejet de greffe.

6. Suivi Post- Greffe

- Évaluation clinique et par chimérisme
- Consultations régulières : suivi médical pour détecter les complications, gestion des infections et GVH.

Ce manuel traite de la phase aiguë qui va de la préparation et la conduite de la greffe jusqu'à J100.

III - PRISE EN CHARGE CLINIQUE

A - Ressources humaines

Le programme GCSH doit disposer d'une gouvernance appropriée. L'établissement doit ainsi nommer un directeur du programme spécialiste en hématologie clinique ou hémato-oncologie pédiatrique du programme greffe qui assume la responsabilité du respect de la réglementation et des bonnes pratiques de GCSH. L'équipe de l'établissement doit comporter, selon l'activité, un ou plusieurs hématologues et/ou oncologue pédiatre à plein temps formé à la greffe, un coordinateur greffe formé à la coordination, une équipe infirmière dont le ratio est fonction de l'activité de greffe, une équipe d'aide-soignante, un pharmacien compétent dans la préparation et le contrôle des antimitotiques (Figure 4).

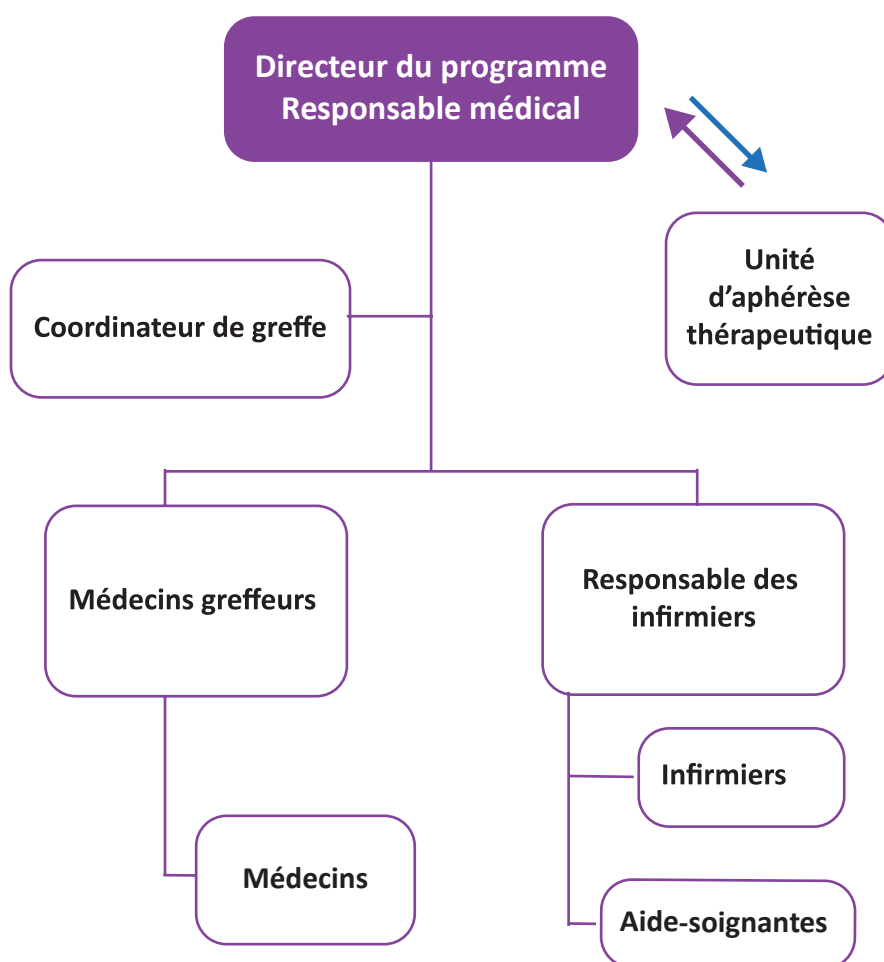


Figure 4 : Ressources humaines d'une activité de greffe de CSH



Directeur du programme greffe

Le directeur du programme greffe doit être un médecin dûment autorisé à pratiquer la médecine dans la juridiction où se trouve le programme clinique et doit avoir obtenu une certification de spécialiste dans une ou plusieurs des spécialités suivantes : hématologie clinique ou hématologie/oncologie pédiatrique. Le directeur du programme clinique doit avoir au moins deux ans d'expérience en tant que médecin traitant responsable de la prise en charge clinique directe des patients greffés de CSH. Le directeur ainsi que les médecins greffeurs sont au mieux détenteurs de certificat ou diplôme relatif à la GCSH embrassant tous les champs liés à cette pratique (Annexe V). Le directeur du programme est dûment nommé par l'établissement de soins.

- Le directeur du programme est responsable des opérations administratives et cliniques, y compris la conformité avec ces normes et la législation applicable.
- Le directeur du programme supervise les soins médicaux fournis par tous les membres du programme clinique.
- Le directeur du programme participe à un minimum de dix heures d'activités éducatives liées à la thérapie cellulaire chaque année. La formation continue doit inclure, sans s'y limiter, des activités liées au domaine de la greffe GCSH et à d'autres thérapies cellulaires.

Médecins greffeurs

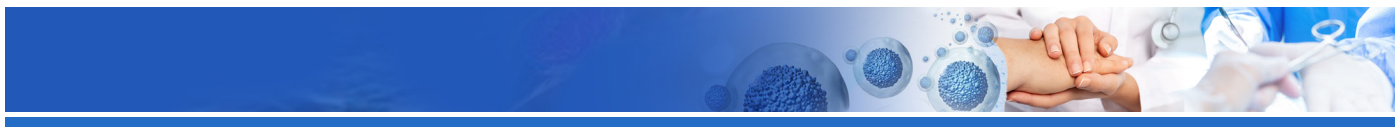
- Les médecins sont autorisés à exercer la médecine dans la juridiction du Programme Clinique et doivent être certifiés spécialistes en hématologie clinique ou exercer sous l'autorité de médecin spécialiste en hématologie/ ou hématologie/oncologie pédiatrique.
- Les unités de GCSH pédiatriques doivent avoir au moins un médecin pédiatre ou exercer sous l'autorité de médecin spécialiste en hématologie/ ou hématologie/oncologie pédiatrique.
- Les médecins greffeurs doivent participer à un minimum de dix heures d'activités éducatives liées à la thérapie cellulaire chaque année. La formation continue doit inclure, sans s'y limiter, des activités liées au domaine de la GCSH et autres thérapies cellulaires.

Infirmiers

L'unité de greffe doit disposer d'infirmiers formellement formés et expérimentés dans la prise en charge des patients recevant une thérapie cellulaire. L'établissement doit nommer un infirmier chef de l'unité qui aura la responsabilité de coordonner les soins infirmiers, réaliser les tâches administratives liées à la GCSH, contribuer à la formation des infirmiers et à l'éducation des patients et familles.

Les infirmiers doivent être formés à la prise en charge spécifique selon l'âge des patients recevant une thérapie cellulaire.

Les unités de GCSH traitant des receveurs pédiatriques doivent disposer d'infirmiers formés et expérimentés dans la prise en charge des patients pédiatriques recevant une thérapie cellulaire.



Les infirmiers doivent avoir suivi une formation spécifique initiale et maintenir leur compétence dans les domaines liés à la greffe et à la thérapie cellulaire, y compris :

- L'administration du conditionnement.
- L'administration de produits de thérapie cellulaire.
- L'administration de produits sanguins, de facteurs de croissance et d'autres thérapies de support.
- Les interventions de soins pour gérer les complications de la thérapie cellulaire, y compris, mais sans s'y limiter, le syndrome de libération de cytokines, le syndrome de lyse tumorale, la dysfonction cardiaque, la détresse respiratoire, la toxicité neurologique, le syndrome d'activation macrophagique, l'insuffisance rénale et hépatique, la coagulation intravasculaire disséminée, l'anaphylaxie, la fièvre neutropénique, les processus infectieux et non infectieux, la mucite, les nausées et vomissements, et la gestion de la douleur.
- La reconnaissance des complications de la thérapie cellulaire et des urgences nécessitant une notification rapide de l'équipe médicale de greffe.
- Les soins de supports et de fin de vie.

Le ratio infirmier/receveur peut varier selon le contexte de pratique et notamment auto ou allogreffe, adultes ou enfants

Les ratios recommandés sont :

- Unité de greffe adulte : Ratio 1 infirmier/4 patients matin et soir 1/6 la nuit
- Unité de greffe pédiatrique : Ratio 1 infirmier/2 patients matin et soir 1/3 la nuit

Aides-soignantes

L'unité doit disposer d'aides-soignantes en collaboration avec les infirmières. Ces aides-soignantes assureront l'accueil des patients et familles, entretien de l'environnement immédiat du patient, la prise des constantes, le nursing, la mobilisation, l'accompagnement du patient, l'aide de l'infirmier dans les soins et la transmission.

Les aides-soignantes doivent avoir une formation dans les processus de greffe, la prévention et la gestion des risques et notamment infectieux.

Autres soignants

L'unité de greffe doit disposer en son sein ou dans l'établissement de compétences complémentaires selon le type d'activité de greffe. Ces compétences incluent sans s'y limiter :

- Diététiciens
- Assistants sociaux
- Kinésithérapeutes
- Psychologues



Ces soignants doivent avoir une formation dans les processus de greffe, la prévention et la gestion des risques et notamment infectieux.

Coordination greffe

Le coordinateur de greffe est responsable de la gestion et la programmation de la greffe durant les différentes étapes de la procédure (pré, pendant et post-greffe). Le coordinateur de GCSH doit être nommé par l'établissement. Il doit avoir une formation initiale à la coordination et une formation continue.

Pharmacien

Le pharmacien de l'unité doit être autorisé à pratiquer dans une unité clinique, et de préférence doit être spécialisé en pharmacie clinique.

La formation et les connaissances des pharmaciens désignés doivent inclure sans s'y limiter :

- Les soins aux patients en hématologie/oncologie, y compris le processus de thérapie cellulaire.
- Les événements indésirables, y compris, mais sans s'y limiter, le syndrome de libération de cytokines et les toxicités neurologiques.
- Le suivi thérapeutique des médicaments, y compris, mais sans s'y limiter, les agents anti infectieux, les agents immunosuppresseurs, les médicaments antiépileptiques et les anticoagulants.
- La surveillance et la reconnaissance des interactions médicamenteuses et des interactions médicament/aliment et les modifications de dose nécessaires.
- La reconnaissance des médicaments nécessitant un ajustement en cas de dysfonctionnement d'organe.

Le pharmacien doit participer à un minimum de dix heures d'activités éducatives liées à la thérapie cellulaire chaque année.

Spécialistes collaborateurs

L'unité de greffe doit avoir accès à des spécialistes consultants certifiés ou formés et/ou à des groupes spécialisés issus de disciplines clés capables d'aider dans la prise en charge des receveurs et des donneurs nécessitant des soins médicaux, y compris, mais sans s'y limiter :

- Cardiologie
- Dermatologie
- Gastro-entérologie
- Maladies infectieuses
- Soins intensifs
- Néphrologie
- Neurologie
- Obstétrique/Gynécologie
- Ophtalmologie
- Soins palliatifs et de fin de vie



- Anatomopathologie
- Psychiatrie
- Pneumologie
- Oncologie radiothérapique avec expérience dans les protocoles de traitement par irradiation à grand champ (par exemple, irradiation corporelle totale ou lymphoïde totale), si une radiothérapie est administrée
- Radiologie
- Chirurgie
- Médecine transfusionnelle
- Biochimie
- Microbiologie/Parasitologie
- Hématologie biologique
- Immunologie
- Pharmacologie

Personnel de gestion des données

Un responsable de la collecte et de la transmission des données doit être identifié. Il est sous la responsabilité directe du Directeur du programme.

Responsable qualité

L'établissement doit disposer d'un responsable qualité qui travaille en étroite collaboration avec le Directeur du programme qualité pour le respect des standards qualités adoptées, la collecte et la gestion des incidents et l'amélioration continue de la qualité. Le Responsable Qualité doit participer à un minimum de dix heures de formation continue chaque année.

B - Unités cliniques

Les espaces de soins doivent répondre à des exigences techniques permettant de réduire les risques pour les patients.

Unité d'hospitalisation

Architecture et infrastructure :

L'unité de greffe doit intégrer des locaux spécialement conçus pour optimiser les soins et assurer la sécurité des patients, des accompagnants ou visiteurs et du personnel.

Le secteur de greffe doit disposer de divers locaux comprenant :

- Des chambres individuelles d'hospitalisation dont le nombre est adapté à l'activité.
- Un espace d'accueil pour les familles et visiteurs.
- Une salle de soins.
- Une salle de repos pour le personnel.



- Une salle de réunion et des bureaux.
- Des locaux annexes (réserves de matériels, salle de linge propre, salle de linge sale).
- Une salle de bain pour les personnes handicapées physiques et baignoire pour le traitement de la peau entière est souhaitable.

Le revêtement des surfaces (sol/murs/plans de travail) doit être sans joints, de même les angles des murs et des sols doivent être arrondis afin d'éviter l'accumulation de la poussière et être facilement nettoyables. L'installation des équipements doit chaque fois que possible être suspendu pour faciliter le nettoyage des chambres.

L'accès à l'unité doit être contrôlé et comporter un accès pour le personnel et un accès pour les patients. L'entrée doit disposer d'une station d'hygiène des mains et un espace d'habillage.

Les chambres d'hospitalisation doivent disposer de têtes de lits avec source d'oxygène et vide, avoir un SAS d'entrée et disposer de traitement d'air permettant d'éviter la transmission d'agents aéroportés et notamment l'aspergillus. Pour cela elles doivent disposer de système de filtration type HEPA ou autre système de traitement de l'air et une pression positive. Une maintenance appropriée et tracée du système doit être assurée. Les chambres doivent disposer de lavabos, de toilettes et de douches. Elles doivent également dans la mesure du possible disposer de fenêtres permettant de superviser le patient sans nécessité d'entrer dans la chambre. L'installation de caméra de surveillance et éventuellement d'une centrale de monitoring peut être envisagée.

Il est souhaitable également d'installer des filtres à eau sur les robinets des lavabos et les douches pour prévenir l'exposition à des bactéries comme la légionelle et le pseudomonas aeruginosa.

Équipements

Les chambres doivent disposer d'équipements individuels permettant une prise en charge appropriée.

Elles doivent ainsi disposer sans s'y limiter de :

- Stéthoscope
- Pousse-seringues et pompes volumétriques : au minimum quatre, idéalement fixées au mur pour répondre aux besoins médicamenteux.
- Pèse-personne (Si le lit ne dispose pas de possibilité de pesée)
- Scope de monitoring
- Oxymètre
- Équipement pour activité physique

L'unité doit en outre disposer de :

- Hotte de préparation des médicaments
- Chariot d'urgence avec DSA ou DEA
- Électrocardiogramme 12 dérivations
- Échographe avec sondes abdominale et vasculaire.
- Radio mobile

Précautions en cas de travaux à proximité

Afin de réduire le risque en particulier d'infection fongique, il faut mettre en place des mesures barrières strictes comme l'installation de portes supplémentaires ou l'usage de masques FFP2 lors des déplacements des patients.

Unité ambulatoire

Les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques nécessitent des soins continus et spécialisés dans une unité de soins ambulatoires dédiée. Cette unité joue un rôle crucial aussi bien dans l'évaluation pré-greffe que dans le suivi et la prise en charge post-greffe. Un circuit séparé des autres activités ambulatoires doit être mis en place

Salles de consultations

Les salles d'examen individuelles doivent être équipées pour réaliser une évaluation clinique complète, comprenant les outils nécessaires pour le suivi médical régulier et les interventions d'urgence.

Hôpital de jour

Une zone dédiée à la perfusion et à la transfusion est indispensable. Cette zone doit être équipée pour gérer de manière sécuritaire et efficace les besoins en perfusion des patients, assurant ainsi une hydratation et une alimentation parentérale adéquates.

Pharmacie

La structure de la pharmacie dans l'hôpital doit être optimisée pour répondre aux besoins des patients nécessitant un traitement. Elle doit disposer d'une unité de préparation respectant les normes de sécurité des préparations intraveineuses incluant hottes ou isolateurs.

C- Déroulement et organisation de la greffe

1. Parcours de greffe

L'organisation de la greffe fait intervenir plusieurs acteurs et se déroule en plusieurs étapes d'où le rôle pivot de la coordination.

Dans tous les cas la demande de greffe doit être présentée et validée par la RCP qui prendra en compte la pathologie sous-jacente, le statut de la maladie et les éventuelles comorbidités. Le dossier de présentation doit comporter tous les éléments permettant de porter un jugement sur le cas, une fiche de la RCP est validée au sein du groupe greffe (Annexes VI et VII).

Ces éléments devront être portés dans le dossier du patient et éventuellement du registre de la RCP de même que la décision de la RCP (Annexe VIII).

Dans le cas de l'autogreffe, la procédure nécessite une coordination avec l'équipe de prélèvement et l'équipe de thérapie cellulaire (figure 5)

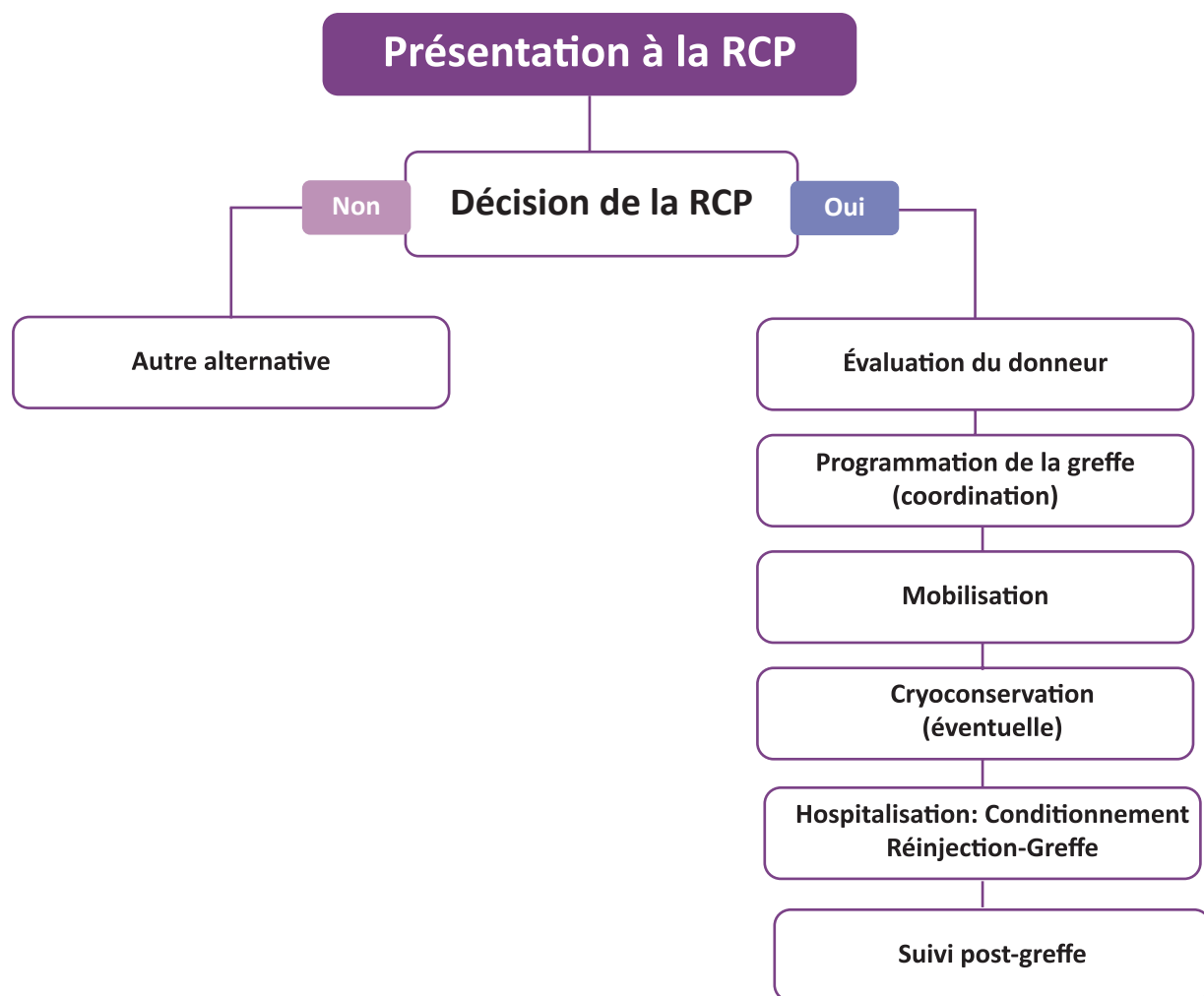


Figure 5 : Parcours de l'autogreffe

Dans le cas de l'allogreffe, une fois la greffe indiquée et le donneur identifié, le couple donneur- receveur va passer par plusieurs étapes dont une 2^{ème} détermination du typage HLA, des consultations et bilans complémentaires, la procédure d'autorisation du tribunal pour le donneur majeur et celle du ministre de la santé si le donneur est mineur. Un bilan pré-greffe est également réalisé avant l'admission, le conditionnement (Figure 5).

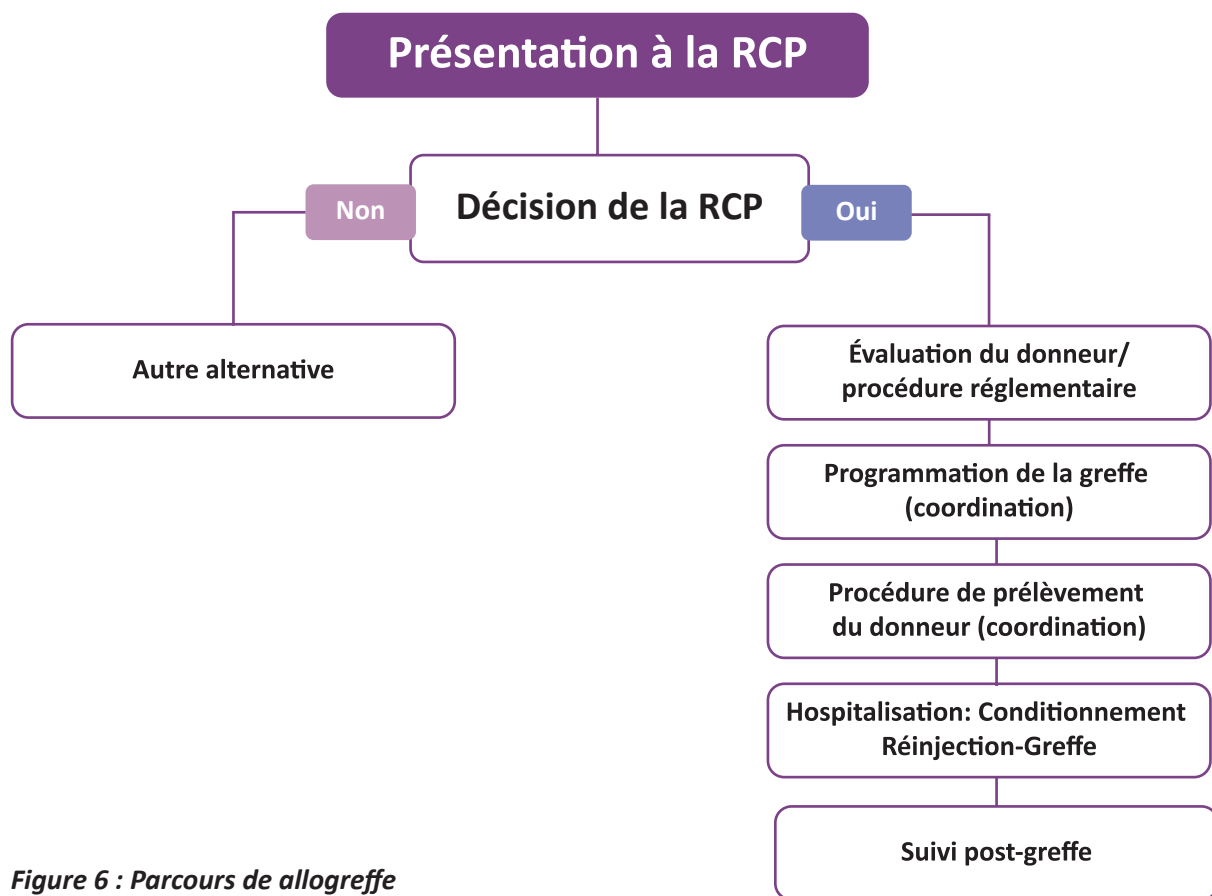
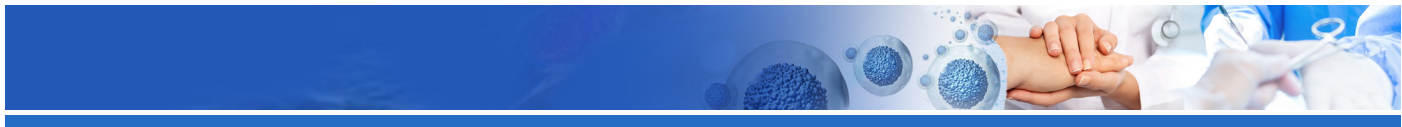


Figure 6 : Parcours de allogreffe

2. Évaluation du receveur

La consultation et évaluation pré-greffe sont un préalable indispensable avant la réalisation de l'acte de greffe qu'elle soit autologue ou allogénique.

- La consultation pré-greffe permettra de :
 - Confirmer l'indication ;
 - Évaluer les comorbidités et identifier les contre-indications ;
 - Informer et recueillir le consentement du patient ou des parents (donneur mineur);
 - Programmer les bilans et avis complémentaires.
- Le médecin doit disposer de l'ensemble des données qu'il complètera au besoin par des explorations complémentaires.
Cette consultation recueillera ainsi dans le dossier patient :
 - L'histoire de la maladie ancienne et actuelle avec un examen physique détaillé ;
 - La revue de tous les bilans du patient du diagnostic, plus particulièrement si le patient est référé.



Durant cette consultation :

- Le bilan pour évaluer le statut de la maladie sera programmé s'il n'est pas actualisé ;
- Le bilan pour évaluer le patient avant la greffe sera programmé et notamment une évaluation des principales fonctions vitales (cœur, poumon, rein, foie), du statut viral et immunologique du patient. Eventuellement des soins dentaires sont à programmer rapidement. Selon les risques anticipés le type de greffe et/ou du conditionnement une évaluation spécialisée complémentaire est proposée et notamment une consultation gynécologique, proctologique, psychiatrique, neurologique, endocrinologique (Tableau II).

Tableau II : Évaluation pré-greffe (J-30)

- Antécédents et histoire médicale du patient ;
- Examen clinique complet ;
- Éléments diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs de la maladie justifiant la greffe ;
- Deuxième détermination du typage HLA du patient (en cas d'allogreffe) ;
- Index d'activité du patient (PS) ;
- Bilan sanguin, hématologique, biochimique, sérologique et immunologique :
 - NFS
 - Bilan d'hémostase (TQ, TCA, Fibrinogène)
 - Biochimie complète (+ ferritine)
 - Groupe sanguin avec phénotype élargi et recherche des agglutinines irrégulières
 - Test de Coombs Direct
 - Recherche virale : antigène HBs, anticorps anti-HBs (HBcAb), HCV et HIV1 et 2, HTLV-I/II, sérologie CMV, EBV, HSV, virus varicelle-zona (VZV)
 - Toxoplasmose
 - Syphilis (TPHA, VDRL)
 - Aspergillose (Sérologie et antigénémie)
 - Test de grossesse*
 - Électrophorèse des protides et dosage des immunoglobulines (Igs)
- Radio thoracique, épreuve fonctionnelle respiratoire (VEMS et DLCO)
- Électrocardiogramme, échocardiographie
- Panoramique dentaire et consultation dentaire
- Préservation de la fertilité par cryoconservation de tissu ovarien et cryoconservation de sperme, et selon le besoin : examen gynécologique, ORL, ophtalmologique, psychologique / psychiatrique

***A réaliser, 8 jours avant le conditionnement**

- Dans le cadre de l'allogreffe, l'évaluation des comorbidités est réalisée par le calcul de l'index de Sorrow (Tableau III). Ainsi les patients sont classés dans 3 différents groupes de risque bien corrélés au taux de NRM à 2 ans:
 - Risque faible : 0 point
 - Risque intermédiaire : 1-2 points
 - Risque élevé : 3 et plus de points



Tableau III : Index de comorbidités incluant la variable âge (Sorrer 2014)

Comorbidité/Définition	Points
Âge ≥ 40 ans	1
Arythmie Fibrillation auriculaire, flutter, syndrome du sinus malade ou arythmies ventriculaires	1
Cardiaque Maladie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, FEV ≤50%	1
Maladie inflammatoire de l'intestin Maladie de Crohn ou colite ulcéreuse ayant nécessité un traitement	1
Diabète Nécessitant de l'insuline ou des médicaments antidiabétiques oraux dans les 4 semaines précédant la greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT)	1
Cérébrovasculaire AVC ou AIT ou thrombose cérébrale	1
Psychiatrique Dépression ou anxiété nécessitant un traitement continu (non à la demande)	1
Maladie hépatique légère Hépatite chronique, bilirubine élevée <1,5 x VN ou ASAT/ALAT <2,5 x VN, infection par le VHB ou le VHC	1
Obésité IMC >35 kg/m ²	1
Infection antérieure Infection nécessitant la poursuite du traitement au-delà du jour 0	1
Atteinte pulmonaire modérée DLCO et/ou VEMS 66-80 % ou dyspnée légère à l'effort	2
Rhumatologie Lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, polymyosite, polymyalgie rhumatismale, maladie du tissu conjonctif	2
Ulcère gastro-duodéal Diagnostic endoscopique ou radiologique (ne se note pas si uniquement reflux ou gastrite)	2
Rénal Créatinine >176 µmol/L, dialyse, ou transplantation rénale antérieure	2
Tumeur antérieure* Néoplasie à un moment donné (exclut le cancer de la peau non mélanome)	3
Valve cardiaque Diagnostiquée (sauf prolapsus mitral)	3
Atteinte pulmonaire sévère DLCO et/ou VEMS ≤ 65 %, dyspnée au repos ou besoin d'oxygène à domicile	3
Maladie hépatique sévère Bilirubine ≥0,5 x VN ou AST ou ALT ≥0,5 x VN ou cirrhose	3



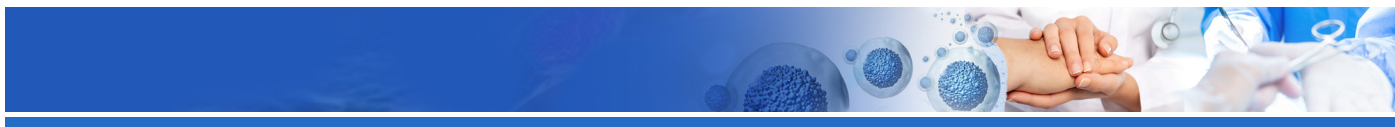
* La version la plus récente inclut également dans cette catégorie les cancers hématologiques d'une lignée différente qui motivent la greffe (par exemple, un lymphome chez un patient atteint de LAM mais pas d'un SMD antérieur chez un patient atteint de LAM).

- Certaines situations représentant des contre-indications absolues :
 - Atteinte respiratoire avec capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) < 30% de la théorique et/ou en cas d'insuffisance respiratoire ;
 - Atteinte cardiaque avec signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive réfractaire, FEVG < 45 %, coronaropathie sévère non revascularisée, arythmie ventriculaire non contrôlée, épanchement péricardique avec retentissement hémodynamique sévère évalué par l'échocardiographie, mouvement paradoxal diastolique du septum inter-ventriculaire à l'IRM myocardique, HTAP confirmée par le cathétérisme droit avec épreuve de charge hydrosodée ;
 - Atteinte rénale avec un débit de filtration glomérulaire < 40 ml/min/1,73m² surface corporelle en cas d'allogreffe ;
 - Néoplasie active ;
 - Pathologie psychiatrique active ;
 - Incapacité à comprendre le projet thérapeutique, la compliance nécessaire au traitement et le suivi pendant et après la procédure de greffe.
- Les contre-indications relatives sont :
 - Intoxication tabagique non sevrée ;
 - Anémie ou atteinte cardiaque ou autre cause susceptible de concourir à des anomalies fonctionnelles, mais atteintes potentiellement réversibles si accessibles à un traitement ;
 - Atteinte hépatique persistante ou évolutive définie comme une augmentation persistante du taux des transaminases ou de la bilirubine à 2 fois la normale ;
 - Dénutrition significative : IMC < 18, albuminémie < 20 g/L ;
 - Exposition professionnelle pulmonaire à des toxiques, à la silice nécessitant une enquête approfondie avec fibroscopie avec lavage alvéolaire et recherche de minéraux.

- Information et consentement éclairé du receveur :

L'information du patient et/ou son tuteur (en cas de mineur) avant la GCSH est une obligation morale et légale. Elle doit être à la fois orale et écrite (Annexes IX et X), et comprendre l'explication de la procédure, l'utilisation des données à des fins d'évaluation collective, et le devenir des cellules résiduelles. Le consentement est attesté par la signature du patient/tuteur et du médecin (Annexe XI).

- L'information doit être transmise par un professionnel formé, de manière claire et compréhensible. Les patients doivent comprendre les informations, poser des questions, et recevoir des réponses satisfaisantes.



- Le consentement doit inclure au minimum les éléments suivants: la justification du traitement, la nature de l'intervention, qui supervisera le traitement, les avantages, les risques et les résultats attendus, les événements indésirables et les effets secondaires prévus, les options de traitement alternatives et leurs résultats anticipés, l'utilisation de l'immunosuppression, les droits légaux du destinataire et la protection des informations personnelles du destinataire et des données résultant du traitement.
- Le patient/tuteur doit comprendre le rapport risque/bénéfice entre une proposition conventionnelle et une GCSH, et être informé du système HLA, de ses spécificités, et de la probabilité de trouver un donneur compatible dans le groupe familial.

3- Choix du donneur

A- Sélection du donneur

La sélection du donneur se fait sur la base du « meilleur donneur possible »

1- Typage HLA

La compatibilité entre donneur et receveur pour les molécules HLA de classe I, HLA-A, B et C et de classe II, HLA-DRB1 et DQB1 revêt une importance capitale pour l'organisation et le bon déroulement d'une allogreffe de CSH. l'existence d'un donneur apparenté HLA géno-identique est possible dans moins de 30% des allogreffes. Par conséquent, il est nécessaire de faire appel à d'autres sources alternatives de donneurs : donneur haplo-identique apparenté, donneur non apparenté, phéno-identique ou non et les unités de sang placentaire. A ce jour, le don non apparenté à partir de fichier de donneurs n'est pas disponible au Maroc.

Le laboratoire réalise au minimum un typage HLA basse résolution pour les loci HLA-A, -B et DR dans le cadre du dépistage des donneurs potentiels. Il est recommandé de réaliser un typage HLA haute résolution complémentaire pour les loci HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 et -DPB1 pour le patient et le ou les donneur (s) potentiel (s), afin d'établir de manière la plus précise possible la compatibilité.

La deuxième détermination du typage HLA du receveur et de son donneur doit être effectuée sur un deuxième prélèvement à distance du premier.

Les deux types de donneurs disponibles au Maroc :

- Donneur géno-identique : le recours à un donneur apparenté HLA géno-identique est la référence lors de la réalisation d'une allogreffe.
- Donneur haplo-identique : le donneur haplo-identique est la deuxième source de donneur apparenté mais ne partage qu'un haplotype avec le receveur (soit au minimum 5/10 identités). Le donneur peut être un parent, un enfant, un frère ou une sœur mais aussi un oncle/tante ou cousin/cousine.

2- Recherche et identification des anticorps anti HLA

La recherche des anticorps anti HLA est réalisée chez le receveur au moment du typage HLA ou lors de l'étude familiale en l'absence de donneur géno-identique, et dès lors qu'un donneur haplo-identique ou présentant au moins un mismatch est envisagé.



Cette recherche peut être répétée au moment du bilan pré-greffe du patient (J-30) et si besoin avant le conditionnement. La présence d'anticorps anti-HLA chez le patient receveur permet de prendre les mesures adéquates pour réaliser la greffe ou décider de ne pas greffer.

3- Autres paramètres à prendre en considération

- Age, sexe du donneur et parité

Lorsque l'on a le choix entre plusieurs donneurs ayant des caractéristiques similaires par ailleurs, l'âge, le sexe et la parité sont à prendre en considération. La préférence doit être donnée aux donneurs jeunes, aux hommes ou aux femmes nullipares.

- Statut CMV

Le statut CMV peut être pris en considération lorsqu'il y a le choix entre plusieurs donneurs potentiels. De meilleurs résultats sont obtenus chez des patients CMV-négatifs ayant un donneur CMV-négatif. Ainsi la sélection d'un donneur CMV-négatif est à privilégier chez des receveurs CMV-négatif afin de minimiser le risque de séroconversion CMV. Par contre les résultats sont moins bons en cas de patients ou de donneurs CMV positifs.

- Groupe ABO

Les incompatibilités ABO et rhésus ne sont pas un obstacle à la réalisation de l'allogreffe de CSH, néanmoins, elles peuvent être une source de complications pour le receveur. Il existe trois types d'incompatibilités :

- L'incompatibilité « majeure » : le receveur possède des anticorps contre les globules rouges du donneur. Les risques sont l'hémolyse immédiate, la prise de greffe retardée et l'érythroblastopénie.
- L'incompatibilité « mineure » : le donneur possède des anticorps contre les globules rouges du receveur. Le risque d'hémolyse est faible.
- L'incompatibilité bidirectionnelle : les deux situations précédentes sont réunies

4- Évaluation du donneur

La qualification d'un donneur de CSH comporte un certain nombre d'étapes régies par des textes réglementaires.

Quelques principes doivent être respectés :

- Le recueil du consentement, devant le Tribunal de Première Instance.
- Le bilan paraclinique et la consultation pré-don (et leurs interprétations) font partie intégrante du processus de qualification du donneur de CSH.
- Questionnaire pré-greffe (Annexe XII).
- Bilan pré-greffe : J -30, J-15 : la nature du bilan paraclinique minimal à pratiquer est définie par la réglementation et dépend également du type de prélèvement prévu. Il peut être complété en fonction d'éventuels éléments d'orientation fournis par l'interrogatoire et l'examen clinique (Tableau III)

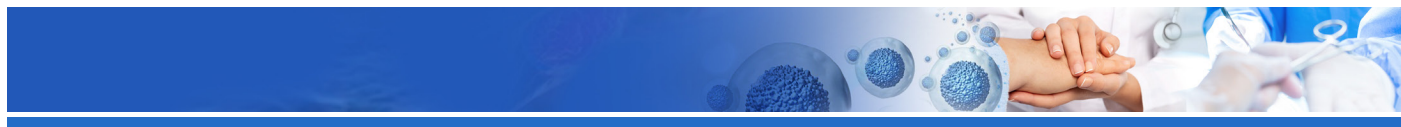


Tableau III- Évaluation du donneur

Bilan datant de moins de 30 jours ▪ HIV1/2 ▪ Hépatite B : antigène HBs, anticorps anti HBs et anticorps anti HBc
▪ Hépatite C : anticorps anti HCV ▪ Syphilis : TPHA-VDRL ▪ Toxoplasmose ▪ Sérologie EBV, CMV, Herpes et Zona ▪ HTLV1/2
Un bilan datant de moins de 20 jours ▪ Bilan de coagulation : TP, TCA ▪ Glycémie à jeun, dosage de l'hémoglobine glyquée ▪ Numération formule sanguine ▪ Ionogramme sanguin ▪ Calcémie ▪ Bilan lipidique : HDL, LDL, triglycérides ▪ Bilan hépatique : ASAT, ALAT ▪ Bilan rénal : urée, créatinémie ▪ Dosage magnésium ▪ Bilan ferrique ▪ Électrophorèse des protéines plasmatiques ▪ PSA à partir de 45ans

Un bilan datant de moins de 7 jours

^ Test sérique de grossesse pour les femmes en âge de procréation

4 - Conditionnements du receveur pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Le conditionnement varie selon le type de greffe, son indication, l'âge du patient et le type de greffon. Les protocoles doivent être établis au sein de l'établissement et validés par la RCP pour chaque patient.

Conditionnement pour une allogreffe à partir d'un donneur HLA compatible

L'objectif principal du conditionnement est de permettre :

- L'installation, la prise et l'expansion du greffon (action myéloablatif).
- L'induction d'une immunosuppression suffisante pour éviter le rejet du greffon et la réaction du greffon contre l'hôte (action immunosuppressive).
- Et, dans le cas des hémopathies malignes, éradication du clone leucémique (effet antitumoral).

Les principaux conditionnements utilisés sont :

- Conditionnement myéloablatif (MAC) : historiquement, les protocoles de conditionnement étaient de nature myéloablatif (MAC), et les deux régimes les plus utilisés étaient le protocole CY/TBI (cyclophosphamide intraveineux (IV) à 60 mg/kg × 2 jours suivi de l'irradiation corporelle totale (ICT/TBI) à 12 Gy) et le protocole BU/CY (busulfan oral à 4 mg/kg × 4 jours et cyclophosphamide IV à 60 mg/kg × 2 jours).



MAC comprennent des agents de chimiothérapie tels que le busulfan, le cyclophosphamide, le melphalan, la cytarabine et l'etoposide, associés ou non à une irradiation corporelle totale. Ce type de conditionnement entraîne une destruction de la moelle osseuse et une aplasie médullaire profonde. Sans apport de cellules souches hématopoïétiques, cette aplasie serait irréversible. La greffe de ces cellules est donc indispensable pour restaurer le système hématopoïétique, l'aplasie médullaire dure environ 2 à 3 semaines suivant l'administration du traitement. Cependant, le MAC est associé à une toxicité significative liée à la transplantation (TRM), limitant l'allogreffe avec ce type de conditionnement aux patients jeunes et en bonne santé généralement jusqu'à l'âge de 55 ans.

- Conditionnement à intensité réduite (RIC) : le conditionnement d'intensité réduite (RIC) ne se conforme ni aux critères d'un conditionnement myéloablatif ni à ceux d'un conditionnement non myéloablatif. Malgré la possibilité d'une récupération autologue, l'aplasie médullaire prolongée et profonde associée aux RIC peut entraîner une morbidité et une mortalité significatives. Par conséquent, ces protocoles nécessitent l'administration de CSH, même si l'aplasie qu'ils entraînent peut-être réversible.

Le plus souvent, ces régimes associent la fludarabine (Flu) à un agent alkylant, dont la dose est réduite d'au moins 30 %, comme le mélphalan (Mel), le busulfan (Bu) ou le thiotépa, ou bien associent la Fludarabine à une ICT à dose réduite. Des régimes à toxicité réduite (RTC) ont été dernièrement définis comme de nouvelles versions des régimes MAC entraînant moins de toxicité, par exemple en substituant le cyclophosphamide par la fludarabine.

- Conditionnement non myéloablatif (NMA) : à la différence des conditionnements myéloablatifs, les schémas non myéloablatifs (NMA) n'ont pas ou peu d'effets cytotoxiques, entraînant des cytopénies légères et peuvent théoriquement être administrés sans support de cellules souches. Ils comprennent un agent de chimiothérapie à faible dose (tels que la fludarabine et le cyclophosphamide) et/ou une irradiation corporelle totale à faible dose.

Ces protocoles sont mieux tolérés par les patients habituellement non éligibles à un conditionnement myéloablatif, notamment en raison de leur âge avancé ou de la présence de comorbidités. Ils permettent la prise du greffon et confèrent un bénéfice immunothérapeutique notable contre la maladie résiduelle, constituant un avantage considérable pour les patients atteints d'hémopathies malignes.

Les principaux régimes de conditionnement utilisés sont illustrés dans le tableau IV

Tableau IV : principaux schémas de conditionnement utilisés pour l'allogreffe

Type de conditionnement	Schémas utilisés
MAC	BU/CY, FLU/BU4, CY/TBI, TBF, VP16/TBI, CY/ATG
RIC	FLU/BU2, FLU/TBI, FLU/MEL, TT/BU/FLU (TBF), FLU/TREO, BU/MEL
NMA	FLU/TBI-2Gy, FLU/CY

Particularités de la greffe de CSH en pédiatrie

Le choix d'un conditionnement chez l'enfant est un processus complexe et personnalisé et doit équilibrer les bénéfices de la greffe avec les risques potentiels à court et long terme. Il est recommandé pour la greffe de CSH dans :

- Les béta-thalassémies de :
 - Réaliser dans les 3 à 6 mois pré-greffe un régime transfusionnel permettant un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel au moins égal à 10 g/dl afin de supprimer efficacement l'érythropoïèse thalassémique avant la greffe ;
 - Proposer un traitement associé par hydroxyurée s'il existe des signes francs d'expansion de l'érythropoïèse thalassémique (déformations osseuses, volumineuse hépatosplénomégalie).
- Les aplasies médullaires constitutionnelles : il s'agit de syndromes d'instabilité chromosomique nécessitant une adaptation du conditionnement au diagnostic génétique en cas d'indication d'allogreffe de CSH et éventuellement de rechercher la pathologie constitutionnelle chez un donneur intrafamilial. Un conditionnement à intensité réduite est indiqué, le plus souvent de type Flu/Cy (FLU 30mg/m²/j x 3j (J-4 à J-2), CY 10mg/Kg/j x 4j (J-5 à J-2)).
- Les déficits immunitaires primitifs : EBMT/ESID
 - Les conditionnements utilisés sont très variables allant de ne rien donner dans certains cas de déficits immunitaires combinés sévères (SCID) à des conditionnements de type MAC : il s'agit dans la majorité des cas d'un conditionnement de type FB4 (Busulfan Fludarabine 160) avec une évolution vers une diminution de l'exposition au Busulfan.
 - Une sérothérapie est aussi proposée (dont la dose et la place sont discutées : amont ou fin du conditionnement).
- Dans les protocoles de conditionnement, il convient de noter que la dose du Busulfan intraveineux doit être calculée en fonction de l'âge et du poids de l'enfant.

Conditionnement pour une allogreffe à partir d'un donneur haplo-identique

Historiquement, ces types d'allogreffes étaient les plus difficiles, avec une incidence relativement élevée de non prise de greffe et de TRM élevés, d'une part, et un taux très important de GVHD, d'autre part. Les développements récents qu'a connu la greffe avec l'utilisation de nouveaux schémas de conditionnement et de meilleurs soins de support, ont permis une amélioration majeure des résultats de l'allogreffe à partir de donneurs alternatifs et surtout la greffe haplo-identique avec ou sans déplétion des lymphocytes T.

Deux approches pour la greffe haplo-identique sans déplétion des lymphocytes T sont possibles : l'une est basée sur le CY post-greffe (l'approche de Baltimore) et l'autre est basée sur l'ATG (l'approche chinoise). Le CY post-greffe permet l'élimination des lymphocytes T allo-réactifs et l'amélioration de l'activité des cellules T régulatrices (Treg). Le protocole original était non-myéloablatif utilisant du fludarabine et du CY à faible dose avec une faible dose de TBI pré-greffe et du CY post-greffe avec du tacrolimus et du MMF, avec la moelle comme source de cellules souches du donneur haplo-identique. Ce régime est utilisé pour une greffe à partir de donneurs haplo-identique chez des patients âgés et fragiles.



D'autres approches plus intensives sont actuellement utilisées avec des conditionnements de type MAC comme le schéma TBF, et en utilisant également des (CSP) plutôt que de la moelle osseuse. L'approche ATG est basée sur un conditionnement pré-greffe et une suppression immunitaire post-greffe intensifs, ainsi que l'utilisation de la moelle osseuse et des CSP mobilisées par le G-CSF comme sources de greffon. Ce régime a des résultats prometteurs chez les patients plus jeunes.

Conditionnement pour une autogreffe

Le protocole de conditionnement le plus utilisé pour autogreffe dans les lymphomes est le BEAM (BCNU (bischloroéthylnitrosourée, carmustine), VP16, Ara-C et MEL), mais d'autres régimes à base de BCNU ont également été utilisés tels que le BEAC (BCNU, VP16, Ara-C et CY à la place du MEL) ou le CBV (cyclophosphamide, BCNU, VP16 (étoposide)). Certains centres utilisent des régimes à base de thiotépa, substituant le BCNU par du thiotépa (comme les protocoles TEAM (thiotépa, étoposide, cytarabine et melphalan) ou TECAM (thiotépa, étoposide, cyclophosphamide, cytarabine et melphalan)). D'autres ont tenté de remplacer le BCNU par du bendamustine (le protocole appelé BeEAM (bendamustine, étoposide, cytarabine et melphalan)). Le thiotépa, le BCNU et l'étoposide franchissent la barrière hémato-encéphalique et sont inclus dans le traitement des lymphomes impliquant le SNC.

Le MEL à haute dose reste le régime le plus utilisé dans le myélome multiple, certains centres ajoutant du bortézomib ou du BU au conditionnement.

En pédiatrie, le BEAM est le conditionnement le plus utilisé pour les lymphomes, le schéma BU/MEL est recommandé pour les neuroblastomes de haut risque et les sarcomes d'Ewing. Un conditionnement à base de thiotépa est nécessaire pour les tumeurs cérébrales en raison de son potentiel à franchir la barrière hémato-encéphalique.

5- Réinjection des cellules souches hématopoïétiques

Moment important et comportant des risques, la procédure de réinjection des greffons devrait être rédigée et les équipes formées à sa réalisation.

La réinjection doit faire l'objet d'une prescription écrite du médecin traitant et se faire dans l'unité de greffe avec supervision médicale et monitoring.

Vérification des données relatives au greffon

La vigilance sur l'identification du receveur doit être absolue. La procédure de vérification doit se dérouler dans des conditions maximales de calme et ne doit pas tolérer une interruption de tâches.

La réception et la double vérification documentaire doivent être effectuées par l'équipe de greffe, le médecin greffeur doit superviser de manière rapprochée toute la période de réinjection.



Sont à vérifier dès la réception :

- L'intégrité du greffon et les conditions de transport ;
- Les données concernant le greffon et notamment sa richesse et l'heure de la décongélation éventuelle ;
- La compatibilité ABO ou non du greffon;

D'autres informations spécifiques peuvent également y être mentionnées, comme la notion de manipulation éventuelle du greffon allogénique (désérythrocytation ou déplasmatisation).

Température de transport des greffons

L'ensemble des greffons frais doivent être réceptionnés dans l'unité de greffe à une température comprise entre +4°C à +24°C. Pour les greffons à décongeler dans l'unité, ceux-ci sont livrés congelés dans un dry shipper. Le recours au dry shipper est envisagé en cas de longue distance entre le laboratoire de thérapie cellulaire et le service greffeur.

Voie d'abord utilisée pour la réinjection

Les greffons sont le plus souvent injectés sur voie veineuse centrale. L'utilisation des chambres implantables est plus rare sauf en pédiatrie ou dans le contexte d'autogreffe. Il est recommandé d'utiliser par ordre de préférence les cathéters veineux centraux, puis les voies d'abord périphériques, et enfin les chambres implantables (en l'absence d'autres solutions).

Quel que soit le type de voie d'abord utilisée, il est important de vérifier le bon débit sur cette voie avant réception du greffon et d'anticiper la pose d'une voie veineuse périphérique au moindre doute.

Prémédication avant réinjection

La prescription d'une prémédication systématique avant réinjection du greffon ne semble pas faire consensus : certaines équipes la prescrivent quel que soit le type de greffon (le plus souvent un antihistaminique et de l'hydrocortisone), d'autres uniquement pour les greffons médullaires avec présence d'une incompatibilité ABO, certains dans le cas d'antécédents d'incidents transfusionnels du patient avec les produits sanguins labiles.

L'administration d'une prémédication reste donc soumise à l'avis médical et aux consignes de la thérapie cellulaire (avertissement sur le taux de contamination en granulocytes et en hématies).

Administration de CSH cryopréservées

La décongélation en unité de greffe doit être réalisée par du personnel formé et disposant de consignes écrites (y compris en cas d'incident de poche).

Une attention supplémentaire doit être portée à la surveillance et à l'administration des greffons cryopréservés, liée à la présence de diméthylsulfoxyde (DMSO) dans la poche, agent cryoprotecteur des cellules souches hématopoïétiques. Ces effets secondaires associent fréquemment des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, des céphalées, un arrière-goût soufré et plus rarement une hypotension artérielle, une tachycardie, un essoufflement, une fièvre ou des complications neurologiques.



Les greffons sont parfois décongelés et lavés au laboratoire de thérapie cellulaire, dans ce cas la quantité de DMSO résiduelle est peu importante et les effets indésirables liés à ce produit sont minimales. Ils doivent dans ce cas être injectés dans les 4 heures suivant la décongélation.

Durée d'administration du greffon

Le débit d'administration du greffon doit être le plus rapide possible en tenant compte du type de greffon, de son mode de conservation, du type de compatibilité ABO (en cas d'allogreffe), de l'âge du patient (adulte, enfant, poids), et doit s'adapter à la tolérance de ce dernier (pression artérielle, réactions, etc.). En règle générale, le débit est :

- chez l'adulte de 10 mL/min maximum ;
- en pédiatrie en fonction de l'âge:
 - <6 mois : 25ml/h,
 - 6 mois–1 an : 50 ml/h, – 1–2 ans : 75 ml/h,
 - 2–4 ans : 100 ml/h,
 - 4–10 ans : 150 ml/h,
 - >10 ans : 200ml/h,
 - adolescent : 250 ml/h.

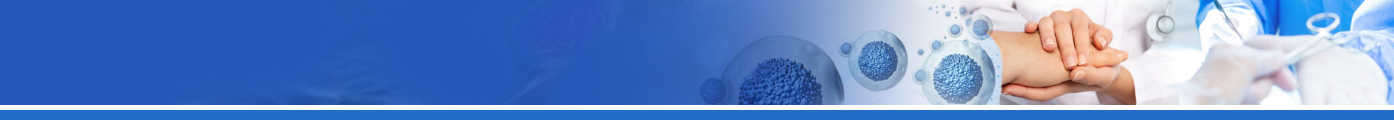
- Traitements autorisés pendant la réinjection : Il ne faut pas administrer de produits autres que le sérum physiologique pendant la réinjection du greffon.

Pour la ciclosporine, il est préférable de suspendre son administration durant la réinjection du greffon.

- Traçabilité — Déclaration des événements indésirables

Toutes les étapes de la procédure doivent être tracées. Les heures d'arrivée du greffon dans le service, de pose et de durée d'injection du greffon, les effets indésirables présentés par le patient lors de la réinjection ou les problèmes inhérents au transport, à la qualité du greffon doivent être notifiés dans le dossier du patient et sur les documents de traçabilité.

Une copie de ces derniers doit être adressée à la thérapie cellulaire. Selon les cas, une analyse des dysfonctionnements rencontrés sera effectuée, des mesures d'amélioration seront mises en œuvre ainsi qu'une déclaration de biovigilance.



6- Gestion des produits sanguins labiles

Une attention particulière doit être portée au processus transfusionnel avant, pendant et après la greffe de CSH et ce du fait de l'immunosuppression majeure et des possibles modifications du groupe sanguin dans le cadre de l'allogreffe. Il est recommandé que l'équipe du centre de transfusion soit informée du programme greffe du patient et impliquée dans le processus.

Indications de la transfusion :

- **Les concentrés de globules rouges (CGR) :**

Les transfusions des CGR sont prescrites à partir d'un taux de 7 à 8 g/dl d'hémoglobine. Cependant, en cas de mauvaise tolérance clinique, notamment en présence d'un contexte cardio-pulmonaire à risque, le seuil peut être augmenté jusqu'à 10 g/dl. Chez les patients réfractaires aux transfusions de plaquettes qui ont une absence totale de rendement transfusionnel, le taux d'hémoglobine doit être maintenu au-dessus de 9 à 10 g/dl

- **Les concentrés de plaquettes (CP) :**

Le seuil des transfusions de CP est à 10000/mm³, mais en présence de signes hémorragiques, d'infection, de fièvre, d'hypertension artérielle mal contrôlée, de GVH ou de maladie veino-occlusive, le seuil doit être remonté à 20000/mm³. Il sera augmenté à 50000/mm³ pour la pose d'un cathéter central, pour la réalisation d'un examen invasif (fibroscopie avec biopsie), et en cas de cystite hémorragique ou lors de la prescription d'héparine à dose hypocoagulante.

En cas de suspicion de thrombopénie réfractaire par immunisation, il est recommandé de rechercher des anticorps anti HLA et secondairement des anticorps anti HPA (Human Platelet Antigen).

- Si des anticorps anti HLA et/ou HPA sont identifiés, il est recommandé soit de ne pas transfuser soit de transfuser en HLA ou HPA compatible. Il est conseillé que soient sélectionnés des donneurs de plaquettes HLA ou HPA compatibles en fonction de l'immunisation du patient.

- En l'absence d'anticorps anti HLA et/ou HPA, il n'est pas recommandé de transfusion en situation prophylactique.

En situation hémorragique, il est recommandé de transfuser de façon fractionnée, toutes les 8 ou 12 heures des MCPS. En cas d'immunisation HLA/HPA, il faut privilégier des CPA HLA/HPA compatibles.

Consignes transfusionnelles dans l'autogreffe :

Les PSL transfusés doivent être déleucocytés et irradiés durant les 7 jours qui précèdent le conditionnement de la greffe et minimum un an après la greffe. Il est recommandé de remettre à la sortie du patient un document mentionnant la date de l'autogreffe et les consignes transfusionnelles.



Transfusion dans l'allogreffe :

▪ Les systèmes de groupes sanguins

▪ Le système ABO :

Dans le système ABO, les PSL doivent être compatibles avec le receveur et le donneur. Dans le tableau V sont résumées les recommandations relatives au choix du groupe sanguin.

Tableau V : Recommandations de transfusion lors d'une allogreffe de CSH ABO incompatible

Receveur	Donneur	Pré-greffe	Post-greffe					Groupage Donneur RAI négative				
			CGR	CP		Plasma		CGR	CP		Plasma	
		Tous les PSL		1 ^{er} choix	2 ^{ème} choix	1 ^{er} choix	2 ^{ème} choix		1 ^{er} choix	2 ^{ème} choix	1 ^{er} choix	2 ^{ème} choix
O	A	Receveur	O	A	AB, B, O	A	AB	Donneur	A	AB, B, O	A	AB
O	B	Receveur	O	B	AB, A, O	B	AB	Donneur	B	AB, A, O	B	AB
O	AB	Receveur	O	AB	A, B, O	AB	NA	Donneur	AB	A, B, O	AB	NA
A	AB	Receveur	A	AB	A, B, O	AB	NA	Donneur	AB	A, B, O	AB	NA
B	AB	Receveur	B	AB	B, A, O	AB	NA	Donneur	AB	B, A, O	AB	NA
A	O	Receveur	O	A	AB, B, O	A	AB	Donneur	A	AB, B, O	A	AB
B	O	Receveur	O	B	AB, A, O	B	AB	Donneur	B	AB, A, O	B	AB
AB	O	Receveur	O	AB	A, B, O	AB	NA	Donneur	AB	A, B, O	AB	NA
AB	A	Receveur	A	AB	A, B, O	AB	NA	Donneur	AB	A, B, O	AB	NA
AB	B	Receveur	B	AB	B, A, O	AB	NA	Donneur	AB	B, A, O	AB	NA
A	B	Receveur	O	AB	B, A, O	AB	NA	Donneur	AB	B, A, O	AB	NA
B	A	Receveur	O	AB	O, A, B	AB	NA	Donneur	AB	A, B, O	AB	NA

NA : non applicable, CGR : concentré de globules rouges, CP : concentré de plaquettes

Ref : G.S. Booth et al. 1156 / Biol Blood Marrow Transplant 19 (2013) 1152e1158

▪ Les systèmes Rhésus/Kell :

En absence d'allo-anticorps chez le receveur, respecter en priorité les antigènes absents chez le donneur et chez le receveur. En cas de difficulté ou impossibilité, prioriser le phénotype du donneur.

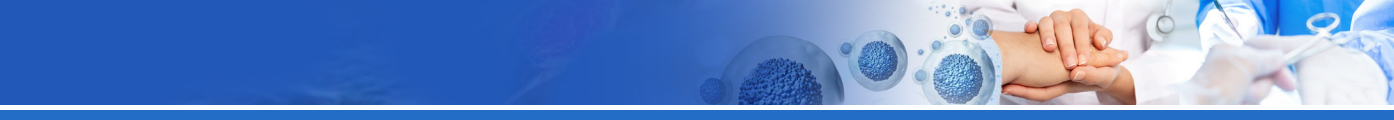
Si le patient présente une allo immunisation, la transfusion en phénotype étendu est indiquée.

▪ Les autres systèmes :

En l'absence d'alloimmunisation chez le donneur et le receveur, on ne tient pas compte des autres systèmes antigéniques.

▪ Le résultat de la RAI

Si l'anticorps est présent chez le receveur et l'antigène cible présent sur les hématies du donneur de CSH, tenir compte de cet anticorps, pendant la période post-greffe, jusqu'à la mise en évidence, dans le sang périphérique du receveur, d'hématies originaires du greffon. Il peut être négligé à distance, lorsque le chimérisme établi correspond à 100 %



des cellules du donneur et que l'anticorps a disparu.

Si l'anticorps est présent chez le donneur de CSH, Il doit être respecté tout le temps et ne peuvent être transfusés que les CGR ne présentant pas l'antigène correspondant, ceci dès le début du conditionnement.

▪ La qualification des PSL

▪ *L'irradiation :*

Les CGR, CP doivent être irradiés, afin de prévenir la GVH post-transfusionnelle. La transfusion de PSL irradiés doit débuter 15 jours avant le conditionnement du patient pour une durée minimum d'un an. Au-delà elle pourra être reconsidérée selon l'évolution de la greffe.

▪ *Déleucocytation :*

La déleucocytation est obligatoire pour les CGR et les CP. La déleucocytation, assure une prévention de la transmission du CMV. Ainsi, l'indication « CMV négatif » n'apparaît plus dans les recommandations.

▪ Conseil transfusionnel post greffe de CSH

Lors d'une allogreffe, le groupe sanguin évolue en fonction du chimérisme et des rechutes. Tous les documents antérieurs à la greffe doivent être détruits, qu'ils soient en possession de l'équipe soignante ou du patient.

Il faut donner au patient un document qui doit spécifier la date, le nom, le prénom, le sexe, la date de naissance, le service, les groupes du donneur et du receveur ainsi que les consignes transfusionnelles.

Acte transfusionnel

L'acte transfusionnel obéit aux règles usuelles du processus transfusionnel.

7- Management des effets secondaires

Les complications de l'allogreffe dans la phase aigüe qui suit le conditionnement sont fréquentes. Ils peuvent engager rapidement le pronostic vital, leur gestion nécessite une stratégie bien établie basée sur la prévention, le dépistage, le diagnostic et le traitement précoce et adéquat.

Toxicité et interactions médicamenteuses

Durant la phase aigüe post allogreffe la prescription de nombreux médicaments tel des cytotoxiques, des immunosuppresseurs, des anti-infectieux et des médicaments pour des soins de support prédispose aux risques de toxicités et d'interactions médicamenteuses. Ces évènements doivent être connus par le personnel soignant afin d'être prévenus.



La réduction du risque de toxicité fait appel à différents moyens :

- 1 - Dosage sanguin régulier des médicaments et adaptation de doses en fonction du taux sanguin du médicament afin de respecter la fourchette thérapeutique (Tableau VI).

Tableau VI : Fourchette thérapeutique de la ciclosporine

	Posologie	Dosage sanguin (ciclosporinémie)	Concentration sanguine cible	Interactions
Ciclosporine	3mg /kg/j	2-3 fois/sem	150-200 ng/l	Azols, IPP...

- 2 - Utilisation systématique des agents détoxifiants (cytoprotecteurs) pour certains médicaments tel que uromitexan en association avec le cyclophosphamide haute dose
- 3 - Le choix des dispositifs d'accès vasculaire adapté pour éviter les incompatibilités physicochimiques des médicaments (cathéter à double lumière), ainsi que le montage des perfusions et le plan d'administration des médicaments (réserver une lumière pour la ciclosporine)
- 4 - Surveillance clinique rigoureuse à la recherche des premiers signes de toxicité.

Complications liées à l'accès veineux

Le CVC est un outil essentiel pour les patients qui subissent une GCSH. L'équipe en particulier infirmière doit être formée à l'utilisation de ces cathéters.

- Le type de CVC peut être tunnalisé à double lumière ou cathéter central à insertion périphérique (PICC line) ont une durée d'utilisation longue.
- Les complications liées aux cathéters peuvent être classées : infectieuses (locales ou systémiques) et mécaniques (occlusion mécaniques (occlusion, rupture, délogement, auto-retrait accidentel et thrombose). La prévention de ces complications est basée sur un entretien correct et régulier.

Prise en charge de la douleur

La douleur dans ce contexte est multifactorielle (gestes invasifs, médicaments, mucite...). Elle doit être prévenue, dépistée, évaluée et traitée adéquatement.

Associé à un traitement étiologique, le traitement antalgique avec ces différents paliers peut être indiqué en fonction du degré et du mécanisme de la douleur avec un passage rapide au paliers 2 et 3.



- La mucite

Une cause fréquente de la douleur, son diagnostic est clinique.

La prévention de la mucite passe par :

- L'évaluation de l'état bucco-dentaire dans le cadre du bilan prégreffe de manière systématique ;
- Brossage des dents avec une brosse ultra-souple ;
- Bains de bouche : bicarbonate de Na 1,4 ‰ (500 ml en plusieurs prises par jour, au minimum 6 fois/j) ;
- Solution antifongique buvable à avaler après rinçage de la bouche 4 fois par jour ;
- Traitement antiviral préventif systémique : aciclovir 250 mg/m²/12 h.

Le traitement de la mucite : une fois la mucite installée, il convient de :

- Poursuivre les mesures préventives ;
- Rajouter éventuellement de la xylocaïne ou autres options (Laser) ;
- En cas de saignement, faire des bains de bouche avec l'acide tranexamique ;
- Donner un traitement antalgique par voie générale de pallier 2 ou 3 ;
- Maintenir les apports hydriques et caloriques.

Évaluer la douleur toutes les 8 heures. Si nécessaire prescrire une Pompe à Analgésie Contrôlée.

- Les gestes invasifs

Les gestes douloureux doivent être réalisés sous couverture analgésique efficace (des bolus de morphine : 0,1 mg/kg/bolus sans dépasser 5 mg/bolus ou mélange gazeux (MEOPA)).

Prise en charge nutritionnelle

La malnutrition est fréquente chez les patients bénéficiant de la GCSH. Elle a des causes multiples et notamment la mucite et autres troubles digestifs. Elle contribue significativement à la morbidité et la mortalité liée à la procédure.

Les équipes médicales doivent avoir une stratégie de gestion aussi bien préventive que curative de la malnutrition. Cette approche est au mieux supervisée par un diététicien formé au sein de l'établissement.

- Dépistage

Dans un contexte aigu, l'évaluation du poids peut être inexacte en raison de la rétention inflammatoire de liquide. D'autres moyens sont recommandés comme l'évaluation de l'apport alimentaire quotidien, les éléments biologiques comme la calcémie, l'albuminémie, la glycémie, et la créatinémie.

Une intervention est nécessaire dès la diminution de l'apport alimentaire au-dessous de 60% de l'apport optimal.



▪ Les moyens d'interventions

- Alimentation entérale : son maintien est fortement recommandé. La pose de sonde gastrique souple (après concertation et explication de l'intérêt au patient) est recommandée. Cela permettra un apport optimal.
- Alimentation parentérale seulement chez les patients intolérants ou si la mise au repos du tube digestif est indiquée.

Complications non infectieuses de la GCSH :

Certaines complications sont en rapport avec le régime de conditionnement :

▪ **La réaction du greffon contre l'hôte**

La réaction du greffon contre l'hôte est une des complications majeures de l'allogreffe de CSH. Elle survient lorsque les tissus sains du receveur deviennent la cible des cellules T allo-réactives du donneur.

L'existence d'une ou de plusieurs incompatibilités dans le système HLA est un des facteurs de risque important de la survenue de la GVH. Toutefois, bien que les systèmes HLA du donneur et du receveur soient compatibles (10/10), 30 à 40% des patients ayant reçu une allogreffe développent une GVH aiguë, ce taux pouvant atteindre les 80% en cas d'allogreffe avec un donneur HLA incompatible. La GVH est responsable de 15 à 20% des décès des patients allogreffés.

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, un diagnostic précoce et une prise en charge rapide et adaptée sont donc essentiels pour diminuer la toxicité associée à l'allogreffe

Diagnostic

La GVH aiguë (GVHa) apparaît classiquement dans les 100 premiers jours post-allogreffe. Cependant, la date butoir des 100 jours post-allogreffe n'est plus retenue pour distinguer GVH aiguë et chronique, des manifestations typiques de GVHa pouvant apparaître plus tardivement, notamment lors de la décroissance de l'immunosuppression ou en post-DLI, entrant dans le cadre d'une GVH aiguë tardive. La distinction entre GVH aiguë et tardive doit donc se faire sur la présentation clinique, et reste importante à faire pour guider la thérapeutique.

La GVHa affecte principalement trois organes : la peau, le tube digestif et le foie . Le diagnostic se pose sur des données cliniques, biologiques, et éventuellement histologiques. Une fois le diagnostic posé, la classification de Glöcksborg détermine la sévérité de la GVHa en quantifiant l'intensité de l'atteinte de chaque organe (5 stades de gravité, de 0 à 4), les stades de chaque atteinte étant ensuite combinés pour définir le grade de gravité (de léger pour le grade I à sévère pour le grade IV) permettant de guider la thérapeutique (Tableau VII).

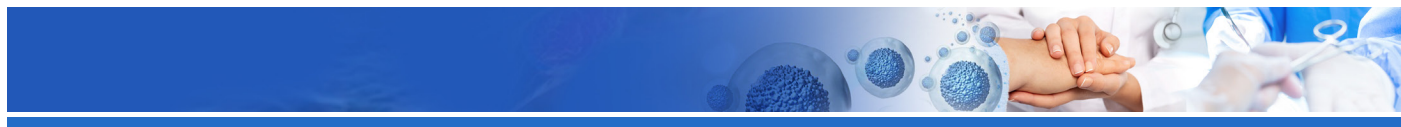


Tableau VII : Stade et Grade de la GVHa selon la classification de Glücksberg et MAGIC

	Peau	Tube digestif	Foie
Stade			
1	Eruption maculo-papuleuse < 25%	Diarrhées 500-1000cc/j, 3 à 4 épisodes diarrhéiques/j, nausées/vomissements	Bili : 34-50 μ mol/l (20- 30 mg/l)
2	Eruption maculo-papuleuse 25%-50%	Diarrhée 1000-1500cc/j 5 à 7 épisodes diarrhéiques/j	Bili : 51-102 μ mol/l (31-59 mg/l)
3	Eruption maculo-papuleuse > 25%	Diarrhée > 1500 cc/j > 7 épisodes diarrhéiques/j	Bili : 103-250 μ mol/l (60- 145 mg/l)
4	Eruption généralisée, décollement > 5%	Douleurs abdominales intenses/saignement digestif, ileus	Bili : >250 μ mol/l (>145 mg/l)
Grade			
I	Stades 1 ou 2 et	Stade 0 et	Stade 0
II	Stade 3 et/ou	Stade 1 et/ou	Stade 1
III	Stades 0-3 et/ou	Stade 2-3 et/ou	Stade 2-3
IV	Stade 4 et/ou	Stade 4 et/ou	Stade 4

Prévention de la GVH

Le protocole d'immunosuppression préventif de la GVH dépend de l'intensité du conditionnement, du donneur et de la source de CSH.

Les recommandations sur la durée de la prophylaxie reposent sur des accords d'experts, aucune étude comparative n'ayant été publiée. Chez les patients à risque « standard » sans GVHa, il est recommandé de débiter la décroissance à 3 mois de l'allogreffe, pour un arrêt prévu à 6 mois. En cas de risque élevé de rechute, de chimérisme incomplet et en l'absence de GVHa, la décroissance peut être plus précoce (dès J60) et plus rapide. En cas d'utilisation de Mycophénolate Mofétyl (MMF), la durée de la prophylaxie sera de 30 jours pour les greffes avec donneur apparenté, et de 2-3 mois en cas de donneurs non apparentés, à adapter au cas par cas selon le risque de rechute et de GVHa.



▪ *En cas de conditionnement MAC (Tableau VIII)*

La prophylaxie standard dans les MAC reste un anticalcineurine (CNI)- Tacrolimus ou Ciclosporine- et du Méthotrexate, diminuant le risque de GVHa grade III-IV par rapport à la combinaison CNI + (MMF). Le MMF est cependant à utiliser en cas de contre-indication au MTX. L'utilisation du serum antilymphocytaire SAL (Thymoglobuline) est recommandée pour les greffes avec donneurs apparentés à haut risque de GVH, notamment en cas d'utilisation de cellules souches périphériques. Le SAL est associé à une diminution de risque de GVHc .

Tableau VIII : Prophylaxie de la GVH en cas de conditionnement MAC

	Source des cellules souches hématopoïétiques	
	Moelle	Cellules souches périphériques
Apparentés HLA-identiques	Ciclosporine + MTX	Ciclosporine + MTX + SAL
Haplo-identiques	Endoxan forte dose post-allogreffe (J3&J4) + ciclosporine + MMF à partir de J5	Endoxan forte dose post-allogreffe (J3&J4) + ciclosporine + MMF à partir de J5 + SAL 2,5mg/kg à discuter

▪ *En cas de conditionnement RIC*

Les recommandations concernant l'utilisation du SAL sont les mêmes que dans les MAC. En revanche il n'y a pas d'étude comparative permettant de recommander MMF ou MTX dans les conditionnements non MAC. Les recommandations sont résumées dans le tableau IX.

Tableau IX : Prophylaxie de la GVH en cas de conditionnement RIC

	Source des cellules souches hématopoïétiques	
	Moelle	Cellules souches périphériques
Apparentés HLA-identiques	Non recommandé	Ciclosporine + [MTX ou MMF] + SAL
Haplo-identiques	Endoxan forte dose post-allogreffe (J3&J4) + ciclosporine + MMF à partir de J5	Endoxan forte dose post-allogreffe (J3&J4) + ciclosporine + MMF à partir de J5 + SAL 2,5mg/kg à discuter

- *En cas de greffe haplo-identique*

Le cyclophosphamide à fortes doses post allogreffe (PTCy) fait partie de la prophylaxie dans les greffes haplo-identiques non manipulées, selon le schéma initialement proposé par le groupe de Baltimore.

Traitement de la GVH aiguë

La décision d'initier un traitement curatif de la GVHa est basée sur l'intensité de celle-ci, évaluée grâce à la classification de Glöckler / Magic

Première ligne

- *GVHa grade I*

Il n'est pas recommandé de traitement systémique. Les dermocorticoïdes sont recommandés en cas de GVHa cutanée alors que le budésonide peut être recommandé en cas de GVHa digestive. Il convient dans tous les cas d'ajuster la posologie des immunosuppresseurs pour maintenir une résiduelle efficace.

- *GVHa grade II ou plus*

La 1^{ère} ligne immunosuppressive curative de la GVHa grade II ou plus reste basée sur la corticothérapie forte dose :

- ^ Corticothérapie systémique 1mg/kg en cas de GVHa cutanée stade 3 ou plus, isolée ; ou en cas de GVHa digestive haute.
- ^ Corticothérapie systémique 2mg/kg dans les autres cas.

Deuxième ligne : GVHa grade II et plus

- Le Ruxolitinib à 10mg x 2/j a montré sa supériorité en 2^{ème} ligne curative de la GVHa cortico-résistante, comparativement aux traitements de référence. La médiane de réponse au Ruxolitinib était de 7 jours.

A noter que ce médicament ne s'administre que Per Os, nécessitant si possible un dosage plasmatique dans les cas de GVHa digestives basses.

Récemment, des critères de Ruxo-résistance ont été proposés:

- Progression des signes de GVHa, ou atteinte d'un nouvel organe, après 5 à 10 jours de traitement ;
- Absence de réponse, même partielle, après 14 jours de traitement ;
- Absence de réponse complète ou de très bonne réponse partielle après 28 jours de traitement ;
- Perte de réponse sous traitement.



▪ *La photothérapie extra-corporelle*

La photophérèse extracorporelle est une technique qui consiste à prélever les globules blancs d'un patient, de les exposer à un rayonnement ultraviolet en présence d'un agent photosensibilisant (le sporalène), puis de réinjecter ces globules blancs traités à ce même patient par voie intraveineuse.

Les GVHa cortico-résistantes ou cortico-dépendantes de grade II répondent mieux que les grade III-IV. Le taux de réponse est différent en fonction de la localisation.

Troisième ligne et plus

Il n'existe pas de recommandation dans la littérature concernant la 3^{ème} ligne immunosuppressive. Le choix sera orienté selon l'organe atteint et les comorbidités.

Maladie veino-occlusive ou syndrome d'occlusion sinusoidal

Le syndrome d'occlusion sinusoidal ou maladie veino-occlusive est une complication du traitement de conditionnement. Elle est rapportée dans 5 à 10% des patients en allo-GCSH avec une fréquence plus élevée chez les sujets âgées, ayant une pathologie hépatique ou irradiation hépatique et en cas de conditionnement de type MAC. Complication pouvant engager le pronostic vital, ce syndrome survient durant les premières semaines de la greffe et fait suite à des lésions directes des cellules endothéliales et hépatocytaires.

Le diagnostic repose sur l'association : prise de poids de plus de 5%, douleur de l'hypochondre droit avec ou sans ascite et taux de bilirubine totale supérieur 2 mg/dl. L'échographie montre une hépatomégalie, ascite et parfois une inversion du flux portal. La biopsie n'est pas nécessaire au diagnostic.

Traitement :

- Prophylaxie : Acide ursodeoxycolique (ursodiol) 300 mg PO x 2/j (6 mg/kg/dose) depuis le conditionnement jusqu'à une semaine après la greffe.
- Prise en charge : essentiellement symptomatique :
 - Diminution des apports hydrosodés, diurétiques
 - Arrêt des médicaments néphrotoxiques et hépatotoxiques, tous les médicaments pouvant avoir un effet sur la conscience (hypnotiques, somnifères, morphiniques...) sont à proscrire, pour surveiller et ne pas aggraver une encéphalopathie hépatique
 - Surveillance quotidienne de la coagulation
 - Défibrotide (polydesoxyribonucléotide) est à réserver aux formes sévères ne répondant pas au traitement symptomatique.

Complications infectieuses

Première cause de morbi-mortalité durant la phase aiguë. L'origine peut être bactérienne, virale ou fongique. La prise en charge comporte la prévention, le dépistage et le traitement. Les règles d'hygiène doivent être strictement observées par les équipes soignantes et lors du transfert éventuel du patient dans d'autres structures. Les stratégies peuvent varier d'une structure à l'autre, prenant en compte l'écologie bactérienne, de la documentation clinique ou microbiologique et l'historique infectieux du patient. La tableau X résume les principales conduites.



- Surveillance microbiologique pendant l'hospitalisation est souhaitable. Il est ainsi recommandé de pratiquer :
 - un bilan de colonisation dans les selles à l'entrée ;
 - une coproculture semi-quantitative, 1 fois par semaine ;
 - un ECBU par semaine ;
 - une hémoculture toutes les 48h chez les patients ayant de fortes doses de corticoïdes.
- Prise en charge des infections bactériennes
 - En cas de neutropénie fébrile sans autres signes d'appel, la prise en charge de la neutropénie fébrile chez un patient en aplasie médullaire d'une manière générale. La recommandation est d'introduire très rapidement une antibiothérapie à large spectre par voie veineuse par une bêta lactamine seule (Céfépime ou Pipéracilline-tazobactam si point d'appel digestif);
 - Si point d'appel cutané ou de mucite de grade IV ajouter un glycopeptide;
 - Si instabilité hémodynamique ajouter une aminoglycoside;
 - Si antécédent d'infection ou de colonisation à une BMR, on commence d'emblée par une carbapénème.
- Prise en charge des infections fongiques
 - Prophylaxie antifongique :
 - Une prophylaxie primaire systémique par Fluconazole dose de charge de 800 mg en 1 prise le premier jour puis 400 mg/j PO en 1 prise. Cette prophylaxie débute à J1 de l'allogreffe et est à arrêter lorsque l'on commence un traitement antifongique préemptif, empirique, ou au diagnostic d'une IFI si un autre antifongique est donné, ou à la sortie d'aplasie.
 - En cas d'antécédent d'infection fongique, le patient recevra une prophylaxie secondaire adaptée (par un antifongique pour lequel l'infection documentée était sensible)
 - Dans certains cas tel une GVH aiguë requérant une corticothérapie, les patients doivent recevoir une prophylaxie primaire par posaconazole comprimé ou intra-veineux ou par voriconazole.
 - Surveillance fongique :
 - Par antigénémie aspergillaire : galactomannane deux fois par semaine
 - En cas de prophylaxie par un traitement antifongique antifilamenteux (voriconazole ou posaconazole), il n'y a pas d'indication à réaliser un screening par galactomannane.
- Traitement antifongique préemptif guidé par le galactomannane et le scanner thoracique en aplasie
 - En cas de galactomannane ≥ 0.5 ng/mL, un scanner thoracique $\pm$ sinus doit être réalisé et un traitement préemptif doit être débuté.
 - En cas d'images sur le scanner thoracique une fibroscopie avec LBA doit être réalisée pour documenter une IFI.



- Le traitement préemptif : consiste en un traitement antifongique antifilamenteux par l'amphotérine B liposomale à la dose de 3 mg/kg arrondie en dose totale/24h au divisible de 50 supérieur, jusqu'à la sortie d'aplasie. En cas de contre-indication à l'amphotérine B liposomale, celui-ci est remplacé par de la Caspofungine (70 mg en dose de charge le 1^{er} jour, puis 50 mg/j si poids < 80 kg et 70 mg/j si poids ≥ 80 kg).
- Le traitement des infections fongiques documentées est en fonction du type et de la sensibilité du germe isolé.

Candidoses :

Privilégier le Fluconazole (dose de charge de 12 mg/kg/j soit 800 mg en une seule prise à J1 puis 6 mg/kg/j soit 400 mg en 1 seule prise) chaque fois que la sensibilité du candida l'autorise. Ailleurs on peut proposer la caspofungine 70 mg à J1 puis 50 mg/j si poids < 80 kg et 70 mg/j si poids ≥ 80 kg ou l'amphotérine B liposomale à 3mg/kg/j. Dans tous les cas, le traitement sera poursuivi au moins 14 jours après la 1^{ère} hémoculture négative et disparition des symptômes.

Aspergilloses :

- Première ligne : Voriconazole (à J1: IV à 6mg/kg toutes les 12h, puis à partir de J2 : 4mg/kg toutes les 12 h), passage à la forme orale possible dès J2 à la dose de 200 mg x 2/j PO. Attention aux interférences avec la ciclosporine.
- Alternative au voriconazole si contre-indication ou effet indésirable : isavuconazole (dose de charge de 200 mg toutes les 8 heures pendant 48 heures puis 200 mg en 1 prise, même posologie IV et PO) ou l'amphotérine B liposomale à 3 mg/kg IV.

▪ Prise en charge des infections à CMV

- Prophylaxie des infections à CMV

La prophylaxie primaire anti CMV par letermovir est actuellement recommandée. Le letermovir est cependant actuellement non disponible au Maroc.

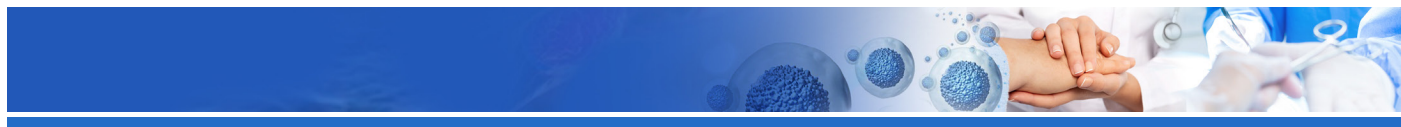
- Traitement pré-emptif des infections à CMV

Le seuil de charge virale CMV pour débuter un traitement pré-emptif n'est pas consensuel dans la littérature ; il a été établi à 500 UI/mL dans plusieurs centres, confirmé sur 2 prélèvements à 48h d'intervalle. Le Ganciclovir et le Foscavir ont la même efficacité dans le traitement de 1^{ère} ligne des infections à CMV.

- Traitement des maladies à CMV

Les maladies à CMV (pneumonie, maladie digestive, rétinite) sont traitées selon les mêmes modalités que les infections, à l'exception de :

- la dose de Foscavir est différente entre traitement pré-emptif et curatif,
- la durée du traitement : au minimum de 3 semaines à dose de traitement d'induction.
- Pour les pneumopathies uniquement : l'addition d'immunoglobulines IV à la dose de 500mg/kg un jour sur 2 pendant les 2 premières semaines d'antiviral peut être considérée.



- Prise en charge des infections virale à HSV
 - Prophylaxie HSV : les patients ayant une sérologie HSV positive avant la greffe reçoivent une prophylaxie par Valaciclovir ou Aciclovir : 5 mg/kg IV x 2/j) de J0 à J28, éventuellement prolongé ou repris si GVH traitée au-delà de cette date. **Les infections symptomatiques à HSV** sont traitées en première intention par : Aciclovir 5mg/kgx3/jour IV pendant 7 jours
 - En cas de méningo-encéphalite ou de pneumopathie, le traitement consiste en Aciclovir, IV, 10mg/kg toutes les 8 heures pour une durée de 14 à 21 jours.

Tableau X : Tableau récapitulatif de la prise en charge des complications infectieuses de l'allogreffe

Type d'infection	Prophylaxie	Screening	Documentation	Traitement pré-emptif	Traitement curatif
Bactérienne	Aucune	Clinique	Hémoculture	Céfépime ou Pipéracilline-tazobactam Ou carbapénème +/- Aminoglycoside +/- glucoside	En fonction de l'antibiogramme du germe isolé
Fongique	Fluconazole ou Voriconazole	2 Antigénémie aspergillaire/ sem 1 Coproculture/ sem	LBA	Fluconazole ou l'amphotérine B liposomale ou caspofongine ou voriconazole	En fonction du germe isolé et de la tolérance du patient
Virale	Aciclovir si HSV+	1 PCR/sem		Ganciclovir ou foscavir	

8- Évaluation de la prise de greffe

L'évaluation de la prise de greffe est clinique et hématologique dans le cadre de l'autogreffe. Dans le cadre de l'allogreffe, en dehors de certaines pathologies bénignes (Aplasies médullaires, hémoglobinopathies) le recours à l'étude du chimérisme est indispensable car il évalue la proportion des cellules originaires du donneur. Il est nécessaire pour le suivi des patients en vue de la détection précoce du rejet permettant une intervention de rattrapage précoce.

▪ Critères hématologiques

La prise de la greffe a habituellement lieu entre 10 à 20 jours post-greffe. Elle est accompagnée par une amélioration clinique et notamment la maîtrise de l'infection le cas échéant. En pratique, on parle prise de greffe lorsque le nombre de PNN est $\geq 500/\text{mm}^3$. Pour les autres lignées, on considère la reconstitution hématologique lorsque le nombre de plaquettes atteint $20\,000/\text{mm}^3$ pendant 7 jours en l'absence de transfusion de CP et le taux d'hémoglobine 8g/dl en l'absence de transfusion de CGR.



■ Chimérisme

Toute réalisation d'une étude du chimérisme nécessite au préalable l'identification des marqueurs spécifiques du donneur et du receveur avant la greffe (préchimérisme). Ainsi, un prélèvement sanguin périphérique effectué sur tube EDTA et issu du receveur et du donneur est indispensable avant la greffe.

Pour l'évaluation de la prise de greffe, l'analyse du chimérisme est programmée pour : j30 +/- 5, j60 +/- 5, j90 +/- 10, j180 +/- 30, et puis tous les ans j+30. Cette fréquence d'analyse peut être adaptée en fonction des situations cliniques.

En outre, toute modification significative de traitement immunosuppresseur nécessite une réévaluation du chimérisme dans les 30 jours qui suivent.

Quelle que soit la technique utilisée, un chimérisme est considéré comme :

- Chimérisme complet (CC) : $> 95\%$ de cellules du donneur (ce seuil peut varier entre 95% et 99,9% donneur en fonction de la technique utilisée et de sa sensibilité).
- Chimérisme mixte (CM) : $\leq 95\%$ de cellules d'origine du donneur
Lors de la phase de prise de greffe, le chimérisme devrait être exprimé en pourcentage de cellules du donneur, l'objectif visé étant l'obtention d'un chimérisme « total donneur ».

■ Critères d'échec de greffe

La non prise de greffe primaire (échec primaire) est définie par l'absence de prise initiale CSH du donneur, avec un chimérisme sur moelle mixte ou excédant 95 % du receveur. En cas de conditionnement myéloablatif, cette situation se traduit par une absence de sortie d'aplasie (non prise de greffe neutropénique), avec polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0,5 G/L ou une reconstitution autologue en cas de conditionnement d'intensité réduite. Le délai généralement admis pour considérer une non prise de greffe primaire est de 28 jours. Une non prise de greffe secondaire survenant avant 42 jours après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est considérée non prise de greffe secondaire précoce.

La non prise de greffe secondaire est définie par la perte d'un greffon ayant pris précédemment, avec perte du chimérisme du donneur. Celle-ci se traduit par la sortie initiale d'aplasie avec un chiffre de polynucléaires neutrophiles supérieur ou égal à 0,5 G/L pendant plus de trois jours consécutifs avant un retour en aplasie.

Le dysfonctionnement du greffon est une entité distincte, caractérisée par un chimérisme total donneur avec une moelle hypoplasique et deux ou trois cytopénies persistantes après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en l'absence de GvHD.

9- Éducation thérapeutique du patient

La sortie de l'unité de greffe de moelle doit être décidée par le médecin sénior en concertation avec l'ensemble des médecins et infirmiers ayant pris en charge le malade.

Certaines mesures thérapeutiques et hygiéno-diététiques doivent être clairement expliquées au patient puisque cette période est encore considérée comme critique vu la possibilité de nouvelles complications pouvant inciter à une nouvelle hospitalisation.



En général le suivi est fait en hôpital du jour suivant un rythme bien précis.

Informez le patient ou sa famille sur les modalités de prise de la ciclosporine par voie orale (gélule ou solution buvable), l'horaire de la prise (privilégier l'horaire 9h et 21h), le dosage de la ciclosporine (il faut prélever le malade une fois arrivé à l'hôpital, la dose de ciclosporine ne doit être prise qu'après prélèvement).

Il faut insister sur le respect strict de ces consignes.

La diététicienne expliquera aussi au malade les principes de la nutrition à domicile, le régime alimentaire à suivre (ex : régime sans sel en cas de prise de corticoïdes), les modalités de préparation des repas, les aliments autorisés et ceux interdits et les principales mesures d'hygiène à suivre.

Les conseils d'hygiène à domicile comportant les bains, le lavage des mains, les mesures vestimentaires, l'entretien de la maison, les visiteurs, les mesures préventives en cas de sortie dans les lieux publics doivent aussi faire partie des points importants à expliquer au malade greffé.

Il est souhaitable que chaque unité dispose d'un livret qui va être remis au malade ou à sa famille où toutes ses explications sont écrites d'une manière facile à lire ou sous forme de schémas ou dessins. Les coordonnées téléphoniques du service traitant et du médecin de garde à contacter en cas de besoin doivent y figurer.

Le médecin traitant doit aussi impliquer le malade dans le suivi en lui expliquant le risque de réaction de greffon contre l'hôte (expliquer les signes cliniques à surveiller), le risque infectieux (fièvre ou tout signe d'infection), la vaccination et les modalités du suivi.

En principe, un compte-rendu détaillé des soins prodigués au malade lors de son hospitalisation doit être remis à celui-ci qu'il va garder pour le remettre à tout médecin en cas de problème urgent (surtout si le malade habite dans une zone lointaine du centre de greffe ou dans une autre ville).

D- Coordination

La coordination des soins dans la greffe de CSH a un rôle majeur dans la réussite du programme du fait du caractère très multidisciplinaire de cette activité. Le principal espace de coordination est la RCP. La navigation du patient entre les différents services ou équipes est assurée par le responsable de la coordination.

Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)

La RCP doit réunir hématologues, médecins de thérapie cellulaire, biologiste ou immunologiste, pharmacien, représentant du laboratoire de microbiologie, cadres de soins, et autres spécialistes selon les besoins des patients. Le coordinateur en assure le secrétariat.

La RCP doit se tenir au moins une fois par mois sous la responsabilité du Directeur du programme greffe de CSH. Elle peut être en présentiel mais aussi en distanciel si besoin. Dans ce dernier cas la plateforme d'échange de données de patients doit être sécurisée et répondre aux exigences



de la Commission National de Contrôle et de Protection des Données à Caractère Personnel.

Tous les patients doivent être discutés en RCP pour valider l'indication de greffe et sa programmation, discuter du conditionnement et des éventuelles explorations ou traitements spécialisés. Les décisions de la RCP doivent systématiquement être tracé dans le dossier patient et éventuellement dans le registre de la RCP.

Le médecin traitant ou un médecin connaissant bien le cas du patient doit présenter le patient aux membres de la RCP. De manière optimale une fiche pré-greffe validée par la RCP doit être renseignée. Cette fiche devra comporter l'état civil du patient, les caractéristiques du patient (Poids, groupe sanguin...), les antécédents médicaux et comorbidités, la disponibilité ou pas d'un donneur intrafamilial, les éléments du diagnostic et pronostic et les éléments justifiant l'indication de la greffe (Annexes VI, VII).

Suite à la RCP, un compte-rendu est rédigé (Annexe VIII) permettant de valider et de tracer les décisions prises. Ce compte rendu précisera :

- l'indication de la greffe et la raison de la décision,
- le donneur en cas d'allogreffe,
- la source des cellules,
- le conditionnement,
- et la programmation de la greffe.

Autres structures de prise en charge

Les secteurs impliqués dans la préparation, la réalisation et le suivi de la greffe travaillant avec l'équipe de greffe doivent avoir un cadre formel de collaboration. Le Directeur du programme greffe doit s'assurer de la qualité des prestations et formaliser avec son établissement le processus de collaboration. Selon le type de greffe:

Laboratoire HLA

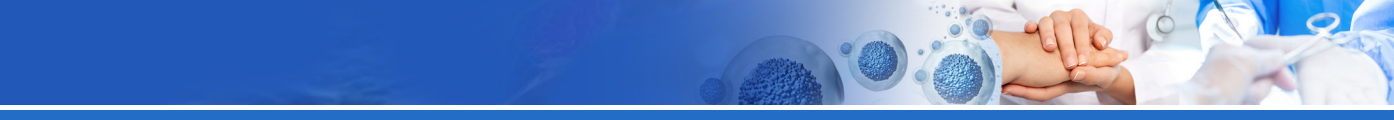
Une procédure écrite précisera les modalités de demande d'un typage HLA. Les résultats sont remis au patient et/médecin traitant.

Unité d'aphérèse

La collecte est programmée en concertation avec l'équipe de greffe et éventuellement de cryobiologie. La procédure précisera les modalités de mobilisation en cas de besoin. Le nombre minimum de CD34 à collecter est établi de manière consensuelle avec l'équipe de greffe. Un rapport de collecte est établi et adressé à l'équipe de greffe. Il comporte la durée de la procédure, la richesse en CD34 et les éventuels incidents. Ce rapport sera ajouté au dossier patient.

Unité de thérapie cellulaire

La congélation est coordonnée avec l'équipe d'aphérèse et la décongélation avec l'équipe de greffe. La décongélation fait l'objet d'une prescription écrite du médecin greffeur. Un rapport de congélation et décongélation est versé au dossier patient.



Centre de Transfusion Sanguine

L'équipe du Centre de Transfusion est informée de la greffe et participe à l'évaluation immuno-hématologique du receveur. Elle réalise les qualifications requises du produit sanguin avec ou sans irradiation selon l'organisation locale avant et après la greffe.

L'irradiation des produits sanguins est réalisée dans le centre de transfusion si un irradiateur de produits sanguins est disponible, sinon dans un centre de radiothérapie. La procédure d'irradiation doit être validée et fait l'objet de contrôle de qualité.

Concernant le donneur de moelle, il est recommandé d'organiser avec le centre de transfusion une procédure d'autotransfusion.

Réanimation

Le transfert des patients en réanimation est réservé aux patients ayant une défaillance organique grave. Les mesures de transfert et prise en charge respectant en particulier les règles d'hygiène doivent être respectées. Si possible une ou des chambres d'isolement doivent être mises à disposition. Les équipes prenant en charge ces patients doivent être formées en particulier aux mesures nécessaires.

Radiologie

L'unité devra si possible disposer de radiologie mobile et d'échographe. En cas de besoin, le patient est transféré au centre de radiologie. Des mesures de prévention du risque de transmission d'agent infectieux sont prises durant le transport et le séjour en radiologie.

Radiothérapie

En cas d'usage de l'irradiation corporelle totale dans le conditionnement des mesures de prévention du risque de transmission d'agent infectieux sont prises durant le transport et le séjour en radiothérapie. Un rapport de la procédure doit être produit et intégrera le dossier patient.

Bloc opératoire

Le coordinateur doit contacter le conseil du bloc opératoire pour l'organisation du prélèvement du donneur de moelle. Le donneur devra être systématiquement évalué par le médecin anesthésiste avant la procédure (CPA) et les bilans requis réalisés. Le greffon doit être étiqueté dans le respect de la réglementation et l'acte de prélèvement est tracé dans un compte rendu précisant entre-autre le nombre total de cellules collectées. Ce document est versé au dossier patient.

Le donneur est pris en charge après le prélèvement selon ses besoins.

Autres explorations ou soins

Le coordinateur assurera selon le besoin la coordination du parcours patient pour d'autres explorations ou avis spécialisés. Il s'assurera que les autres soignants ont les informations requises concernant le patient et s'assure de la mise à jour du dossier patient.



E- Gestion des données

L'établissement doit disposer d'un système de gestion des données sécurisé pour enregistrer et suivre les données cliniques et biologiques des patients et des donneurs, garantissant la traçabilité et la confidentialité des informations.

Rappel des exigences réglementaires

La traçabilité de l'activité greffe d'organes et de tissus est encadrée par l'arrêté du ministre de la santé 2250-09 du 26 chaabane 1430 (18 août 2009) fixant les règles de bonnes pratiques de prélèvement, de transplantation, de conservation et de transport d'organes et de tissus humains (B.O 5948). Selon cet arrêté :

- L'établissement doit disposer d'un système d'information permettant la vérification du respect des dispositions de la législation et de la réglementation en vigueur, de la sécurité sanitaire, de la traçabilité, de l'évaluation et de l'information ;
- Les données concernant les prélèvements et les transplantations des organes et des tissus sont enregistrées de préférence par un système de traitement automatisé ;
- Les documents doivent être conservés tant que le patient est en vie ;
- L'accès à ce système doit être protégé par tout moyen propre assurer la confidentialité des données recueillies.

Par ailleurs cet arrêté précise les documents requis dans le dossier et notamment les déclarations de dons, de refus ou de non opposition, la prise en charge du donneur, le prélèvement et la prise en charge du receveur.

Le responsable de la collecte des données

Le directeur de l'établissement est responsable de la tenue du registre de l'activité de greffe et de la collecte et la conservation des données relatives au prélèvement et à la greffe. Il désigne un directeur du programme greffe et une coordination qui par délégation collectent ou s'assure de la collecte appropriée des données.

L'établissement doit ainsi disposer :

- D'un registre hospitalier des déclarations de don d'organes et de tissus humains ou du refus ou d'opposition de la famille ;
- D'un registre hospitalier de transplantation ;
- Et produire rapport annuel d'activité présentant l'activité de prélèvement de l'établissement hospitalier. Il est rédigé par le médecin coordonnateur en liaison avec le(s) coordonnateur(s) hospitalier(s) infirmier(s).

Le dossier patient

L'établissement d'un dossier patient traçant les différentes étapes du processus de greffe est une exigence réglementaire. Le dossier doit comporter :

- L'évaluation clinique initiale et de suivi ;
- Les résultats des explorations ;
- La décision de la RCP ;



- Le consentement du patient/Autorisation de greffe du tribunal si besoin ;
- La fiche de prélèvement ;
- L'étiquette qui est apposée sur le conditionnement extérieur du greffon ;
- La fiche d'évaluation du lieu de prélèvement ;
- La fiche d'évaluation de la transplantation ;
- Le conditionnement ;
- Les résultats des évaluations de la prise de greffons ;
- Le suivi des complications ;
- Les évaluations de la réponse de la maladie sous-jacente.

Le dossier du donneur

- Les données ayant trait à la sélection du donneur ;
- La prise en charge des donneurs potentiels ;
- Résultats de l'évaluation du donneur ;
- Consentement du donneur/Autorisation de prélèvement ;
- Le compte rendu opératoire de prélèvement et de la préparation du greffon ;
- Les traitements éventuels donnés et le suivi médical du donneur.

Le registre national

La mise en place d'un registre national de greffe est une démarche importante pour le développement du programme de greffe de CSH. Une plateforme nationale sécurisée est à mettre en place sous la responsabilité du ministère de la santé (DHSA-CCTOH). Les données minimales à collecter pour tous les patients sont ceux de J0, J100 et de suivi annuel.

Ces données doivent comprendre :

A J0 :

- L'identification du centre
- L'identification du patient
- La pathologie justifiant la greffe
- L'index de comorbidité (Sorrow)
- Type de greffe, si allogreffe préciser données HLA
- Type de greffon
- Type de conditionnement

A J100 :

- Date greffe
- Date de reconstitution hématopoïèse
 - Récupération du nombre absolu de neutrophiles (Neutrophiles $\geq 0,5 \times 10^9 /L$)
 - Reconstitution plaquettaire (Plaquettes $\geq 20 \times 10^9 /L$; après 7 jours sans transfusion)
 - Pas de reconstitution
- GVH aigue (Grade)
- Autres traitements (Boost, DLI...)
- Réponse de la maladie
- Chimérisme
- GVH Chronique (Préciser)
- Décès



Suivi annuel :

- Évolution de la maladie
- Chimérisme
- GVH Chronique (Préciser)
- Thérapie cellulaire (DLI...)
- Décès

F - Démarche qualité et gestion des risques

Les équipes de greffe de CSH doivent être engagées dans la démarche qualité et gestion des risques de l'établissement et aussi ceux spécifiques à leur domaine de pratiques. Le Directeur du programme encouragera les initiatives qualités au sein des équipes en concertation avec le Directeur qualité de l'établissement. Des formations dans les approches qualités doivent être mise en place. Les normes FACT-JACIE devraient être connues des équipes et toutes les mesures pour les adopter doivent être prises.

Un soin particulier doit être porté à la gestion du risque infectieux en collaboration avec l'équipe du comité de lutte contre l'infection nosocomiale. Les procédures d'hygiène doivent être rédigées et le personnel formé à ces procédures. Des enquêtes de compliance à ces mesures doivent être régulièrement conduites.

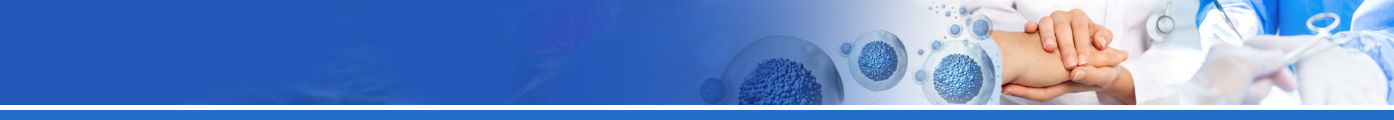
Sont rappelées ici les mesures d'hygiène des mains et l'hygiène vestimentaire :

Hygiène des mains

- L'hygiène et la désinfection des mains sont obligatoires avant l'entrée dans le secteur, avant et après chaque contact avec un patient selon les recommandations de l'OMS.
- Le port systématique de gants n'est plus recommandé.

Habillage

- Le personnel doit porter une tenue professionnelle propre et adaptée au secteur.
- Les visiteurs doivent porter au minimum une surblouse sur leurs vêtements de ville propres ou une tenue à usage unique.
- Le port de surchaussures n'est plus recommandé.
- Le port d'une coiffe à usage unique est souhaitable.
- Le masque chirurgical est obligatoire pour le personnel et les visiteurs.
- Le port de bijoux est fortement déconseillé.
- Le contact physique des visiteurs avec le patient est autorisé selon les consignes soignantes.



IV- PRELEVEMENT

Le moment, la source du prélèvement sont décidés au sein de la RCP. La décision prend en compte le bénéfice et le risque de chaque modalité.

A- Prélèvement de la moelle osseuse

Le prélèvement de moelle osseuse (PMO) est une procédure médicale utilisée pour collecter CSH à partir de la moelle osseuse. Le PMO se distingue du prélèvement de cellules souches périphériques (PBSC) et du prélèvement de sang de cordon ombilical, car il s'effectue directement au niveau de la cavité médullaire des os, principalement les os iliaques. Cette technique est utilisée depuis les années 1960 et reste une méthode de choix pour certains types de greffes, notamment dans des contextes où une faible probabilité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est souhaitée. Elle nécessite le recours à l'anesthésie générale et au bloc opératoire ce qui dans certaines structures peut être limitant.

1- Indications et rationnel du prélèvement de moelle osseuse comme source de CSH

La moelle osseuse est utilisée comme source de cellules souches hématopoïétiques pour plusieurs indications spécifiques :

- Greffe pédiatrique : le choix de la moelle osseuse (BM) comme source de cellules souches est recommandé, car elle permet d'obtenir un taux de prise de greffon sur les neutrophiles supérieur à 95 % en 21 jours pour les maladies hématologiques malignes, avec une dose minimale de 3×10^8 cellules nucléées/kg et 3×10^6 cellules CD34+/kg de poids corporel du receveur.
- Leucémies aiguës : dans le cas des greffes à partir de donneurs compatibles (apparentés ou non), les résultats en termes de survie sont similaires entre la MO et les CSP. Toutefois, bien que la récupération hématologique soit plus rapide et le risque de rejet de greffe plus faible avec les CSP, la fréquence de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGVH), ainsi que dans une moindre mesure la GVH aiguë, tend à être plus élevée après une greffe de CSP par rapport à la MO.
- Pathologies non malignes : dans des maladies telles que l'aplasie médullaire sévère ou les hémoglobinopathies (ex. thalassémie, drépanocytose), le PMO est souvent préféré en raison de la nécessité de minimiser les risques immunitaires et de l'absence de nécessité d'un effet GvL.
- Greffes haplo-identiques : dans le cadre des greffes haplo-identiques, le PMO est traditionnellement utilisé avec une prophylaxie par cyclophosphamide post-greffe (PT-CY).
- Patients présentant un risque accru de GVHD : les patients souffrant de comorbidités importantes, les personnes âgées ou ceux qui ont déjà présenté une GVHD sévère lors d'une première greffe peuvent bénéficier d'un greffon de moelle osseuse.



2- Consultation pré-don

Une fois le donneur sélectionné, le médecin préleveur et la coordination devront :

- Fournir au donneur des informations détaillées sur le processus de PMO, y compris les éventuels événements indésirables ou complications (Tableau XI). L'approche recommandée consiste à passer en revue toutes les étapes du PMO via une explication détaillée étape par étape du processus, depuis l'anesthésie et/ou l'intubation jusqu'à l'extubation du donneur et le suivi post-prélèvement. L'utilisation d'un modèle anatomique du bassin ou un schéma anatomique équivalent du bassin facilite l'explication. Le donneur doit comprendre qu'il sera en position ventrale et être rassuré sur le fait que la technique stérile sera maintenue pour réduire les risques de contamination du produit et d'infection superficielle ou profonde des tissus mous ou de l'os. Durant cette consultation le donneur aura à signer le consentement de don.

Tableau XI : Complications et événements indésirables secondaires au PMO

Complications	Description
Complications courantes (20%-85%)	Douleur au site du prélèvement, douleur dorsale (mécanique), fatigue, nausée, vomissements, mal de gorge, maux de tête, douleur au site de perfusion.
Complications moins courantes (<20%)	Fièvre, saignements, hématomes, infections mineures de la plaie, hypotension, rétention urinaire, syncope, dents ébréchées.
Complications graves (1%)	Infections profondes, abcès, bactériémie, douleur prolongée, sacro-iléite, engourdissement, neuropathie, hospitalisation prolongée, crise d'épilepsie
Complications potentiellement fatales (rares)	Infarctus du myocarde, douleur sévère, anaphylaxie, paralysie prolongée après anesthésie, embolie pulmonaire, embolie graisseuse, complications de transfusion sanguine, hyperthermie maligne, œdème pulmonaire, arythmie, accident vasculaire cérébral, décès.

- Obtenir le consentement éclairé pour l'anesthésie générale et le PMO : le consentement doit inclure des informations sur les alternatives au prélèvement de moelle osseuse, telles que le prélèvement de cellules souches périphériques. Le donneur doit également être informé de son droit de se retirer de la procédure à tout moment avant le début du conditionnement. Expliquer au donneur qu'une fois le conditionnement initié, le refus de don n'est plus permis compte tenu du risque pour le receveur et qu'il devrait être disponible la veille du prélèvement. Par ailleurs, il peut être sollicité pour un nouveau don ultérieurement en cas de besoin mais cela reste volontaire. Lui expliquer également la procédure réglementaire via le tribunal de 1ère instance. En cas de don d'un enfant mineur, la procédure est conduite avec ses parents. Pour les enfants ayant une capacité de discernement, il convient de les impliquer dans l'information et l'obtention du consentement.

- Compléter le bilan, préparer une éventuelle auto-transfusion avec l'équipe de transfusion et organiser la procédure de prélèvement (Tableau XII) et notamment la consultation préanesthésique et la réservation de la salle opératoire (coordination et responsable du bloc opératoire)

Tableau XII : Auto-transfusion du donneur

Une chute de l'hémoglobine atteignant 8 g/dL peut nécessiter une transfusion. Afin de limiter le risque de transfusion allogénique, une autotransfusion est recommandée. Cette autotransfusion est planifiée environ 2 à 3 semaines avant la collecte, avec une collecte de sang préopératoire du donneur. Il convient de traiter une éventuelle anémie ou carence notamment martiale avant le prélèvement.

On devrait estimer la masse sanguine du donneur et l'impact potentiel des pertes sanguines liées à la collecte (voir exemple ci-après).

Exemple de calcul de la perte sanguine dans le PMO :

Poids et sexe du donneur : femme de 60 kg

Volume sanguin total estimé : 60×70 (ou $\times 75$ pour un homme) = 4200 mL

Hématocrite pré-prélèvement du donneur : 35 %

Volume total de globules rouges de base : $4200 \times 0,35 = 1470$ mL

Volume de prélèvement de moelle osseuse : 800mL

Contenu en globules rouges dans le produit de moelle osseuse : $800 \times 0,30$ (Hct de 30 % pour la moelle osseuse) = 240mL

Perte estimée de globules rouges dans les tissus mous : $300\text{mL} \times 0,35$ (c'est-à-dire un Hct de 35 %) = 105mL ;

perte totale de globules rouges : $240 + 105 = 345\text{mL}$

Hématocrite estimé après le prélèvement de moelle osseuse : $1470 - 345 = 1125\text{mL}$;
 $1125/4200 = 27$

3 - Personnel nécessaire pour un PMO

L'équipe devrait comporter des membres suivants (avec leurs rôles respectifs) :

- Un médecin anesthésiste : assure la sédation du donneur, l'analgésie peropératoire et gestion des voies respiratoires ;
- Un technicien ou une infirmière de bloc opératoire : assure les activités stériles
- Un(e) infirmier(e) circulant(e) : assure activités non stériles.
- Une équipe de prélèvement : comprenant deux médecins préleveurs
- Un technicien si possible de l'unité de thérapie cellulaire ou un infirmier de l'équipe de greffe le cas échéant, qui supervise le comptage cellulaire, la pesée et l'étiquetage du greffon et gère le transfert éventuel du greffon à l'unité de thérapie cellulaire ou l'unité de greffe.



4 - Matériel utilisé et gestion du prélèvement

Le matériel nécessaire pour un prélèvement de moelle osseuse comprend :

- Deux poches de transfusion;
- Un transfuseur avec filtre usuel ($\geq 200 \mu$);
- Un flacon d'héparine de 5000 U;
- Deux flacons de 50 mL de sérum salé;
- Huit trocars d'aspiration (16 G ou moins);
- Dix seringues de 20 mL;
- Un robinet à 3 voies;
- Une balance pour peser le volume collecté;
- Une soudeuse à connexion stérile.

5 - Anesthésie

L'anesthésie générale avec intubation est la méthode privilégiée pour les prélèvements de moelle osseuse. Dans des cas exceptionnels, une anesthésie régionale (rachidienne ou épidurale) peut être envisagée.

Pendant la procédure, il est recommandé de placer deux voies veineuses périphériques pour ajuster en temps réel le volume de perfusion en fonction du volume de moelle prélevé. Une pré-hydratation avec une solution cristalloïde (500 à 1000 mL) est généralement administrée en préopératoire pour prévenir l'hypotension. En cas de prélèvement de volume important, une substitution partielle des cristalloïdes par des colloïdes (solution d'albumine à 5%) peut être effectuée pour limiter le volume total de liquides administrés. Une communication entre les préleveurs et l'anesthésiste est recommandée durant toutes les étapes de la procédure (Tableau XIII).



Tableau XIII- Communication avec l'anesthésiste pendant le prélèvement de moelle

Avant le prélèvement
Discuter du volume estimé de moelle à collecter
Demander une deuxième voie veineuse et discuter du volume et de la vitesse de compensation volémique.
Rappeler à l'équipe d'anesthésie de ne pas administrer de corticoïdes jusqu'à ce que la collecte soit terminée.
Discuter des options pour la gestion de la douleur postopératoire, qui peuvent inclure une dose préopératoire de paracétamol mais ne devraient pas inclure d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour éviter les saignements postopératoires.
Préciser que les antibiotiques peropératoires ne sont pas nécessaires.
Pendant le prélèvement
Fournir des mises à jour sur le volume de collecte de moelle.
S'informer sur le statut de compensation volémique et les constantes vitales du donneur.
Après le prélèvement
Communiquer le volume total de moelle collecté à l'équipe d'anesthésie.
S'informer sur la gestion de la compensation volémique et enregistrer les volumes compensés dans les notes de la procédure.
Indiquer que des corticoïdes peuvent être administrés à ce moment pour traiter ou prévenir les nausées post-anesthésiques.
Rappeler que les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être évités pendant les premières 72 heures après la procédure.

6 - Techniques de prélèvement de moelle osseuse

La durée du prélèvement proprement dit est variable selon la quantité requise mais aussi l'expérience de l'équipe de prélèvement.

- La procédure se déroule dans des conditions strictement aseptiques du bloc opératoire pour éviter les infections. Après la désinfection de la peau avec de la povidone iodée, la zone est recouverte de champs stériles ;
- Il est recommandé de porter deux paires de gants stériles pour une sécurité maximale ;
- Le donneur est positionné en décubitus ventral sur la table opératoire, un billot étant placé sous le pelvis afin d'éviter la compression abdominale et des organes génitaux externes pour les donneurs de sexe masculin pendant le prélèvement. L'accès aux crêtes iliaques est facilité par cette position, qui est aussi idéale pour l'aspiration ;
- Les médecins préleveurs se placent de part et d'autre de la table opératoire et ponctionnent les deux crêtes iliaques ;
- L'héparinisation est nécessaire pour éviter la coagulation de la moelle. Avant chaque aspiration, les seringues et aiguilles sont rincées avec une solution héparinée (2500 U d'héparine dans 50 mL de sérum salé). La poche de collecte est également traitée avec de l'héparine pour maintenir une concentration d'au moins 5 U/mL. Un mélange régulier de la moelle collectée avec l'héparine est recommandé pour éviter la coagulation ;



- La technique d'aspiration consiste en l'insertion de trocars dans les crêtes iliaques. Habituellement, 5 à 6 piqûres cutanées sont nécessaires de chaque côté, mais une seule piqûre peut suffire pour plusieurs aspirations. Chaque aspiration doit être limitée au maximum à environ 5 mL (idéalement 2 à 3 mL) de moelle pour minimiser l'hémodilution. Le volume total prélevé est calculé pour correspondre à environ 15 à 20 mL/kg du poids du donneur, ce qui représente 20 à 30% du volume sanguin total du donneur ;
- Les seringues doivent être rincées avec du NaCl 0,9% hépariné pour assurer la fluidité du suc médullaire ;
- Une fois la première poche remplie (250 à 300 ml), prélever 2 ml pour un comptage des cellules nucléées. Pour assurer un échantillon fiable, la poche doit être bien mélangée et une purge de 20 ml effectuée avant prélèvement. Le résultat du comptage des cellules nucléées est transmis en temps réel, permettant d'ajuster le volume restant à prélever ;
- La dose cible est 2×10^8 cellules mononucléées totales (TMNC)/kg du poids corporel du receveur.
- En plus de la numération cellulaire un prélèvement est adressé en microbiologie pour le contrôle de la stérilité pour chaque poche.

7 - Fin du prélèvement

- Les poches de moelle sont scellées avec une soudeuse ou des clips de secours si nécessaire.
- Chaque poche est correctement identifiée selon l'instruction d'étiquetage, avec les identités du donneur et du receveur.
- Le rapport de prélèvement de moelle (Annexe XIII) est renseigné et accompagne les poches. Une copie devra être jointe au dossier du patient.
- Le matériel utilisé pendant le prélèvement doit être décontaminé selon les protocoles en vigueur. Les seringues et autres instruments sont trempés dans une solution de décontamination avant d'être envoyés en stérilisation.

8 - Gestion post-opératoire du donneur

Après le prélèvement de moelle osseuse, les soins immédiats consistent à assurer le confort du donneur et à prévenir toute complication. Cela inclut l'administration d'un analgésique local (Ropivacaine® 2 mg/ml) injecté à raison de 10 ml par tunnel de prélèvement, sauf en cas de contre-indication à la Xylocaïne ou ses dérivés. Ensuite, un pansement est réalisé au niveau des orifices de ponction. Le donneur est surveillé de près pour détecter toute complication, comme une anémie ou une infection. Un suivi continu est essentiel pour garantir une récupération rapide et sécurisée. Une reprise des activités normales est généralement possible après quelques jours.



9 - Conservation et transport du greffon

La gestion post-prélèvement du greffon est essentielle pour préserver la qualité du produit jusqu'à son administration au receveur. Les étapes de conservation et de transport doivent respecter des normes strictes pour garantir que les cellules restent viables et fonctionnelles.

▪ Conservation immédiate

Dès la fin du prélèvement, la moelle osseuse est transférée dans des poches stériles prévues à cet effet. Les poches de moelle osseuse sont ensuite placées dans des sachets plastiques pour les protéger lors du transport. Elles sont conservées à une température de 4°C à 8°C jusqu'au moment du transport.

▪ Transport du greffon

Le transport du greffon doit être réalisé dans des conditions rigoureuses, avec l'utilisation de conteneur de transport adapté, assurant une isolation thermique adéquate. Ces malles permettent de maintenir le greffon à une température stable de +4°C à +8°C durant toute la durée du transport, jusqu'à son arrivée à l'unité de traitement cellulaire et tissulaire (UTTC) ou directement dans le centre où la greffe sera réalisée.

10 - Traitement du greffon

▪ Déplasmatisation

Cette technique est parfois proposée dans le cadre de l'incompatibilité ABO mineure et vise à réduire les anticorps. La déplasmatisation repose sur la centrifugation de la moelle osseuse, avec ou sans étapes de lavage supplémentaires, en fonction du titre initial d'anticorps anti-A ou anti-B, ou d'allo-anticorps dans le sérum du donneur. À ce jour, plusieurs dispositifs permettent l'élimination du plasma, comme la centrifugation conventionnelle en poche suivie d'une extraction manuelle, des dispositifs semi-automatiques (Cobe Cell Processor 2991, etc.), ou des dispositifs automatiques (Biosafe Sepax, etc.). L'élimination du plasma n'est pas recommandée si le titre d'anticorps anti-A ou anti-B est inférieur au seuil défini par le système ou l'établissement de traitement cellulaire. La validation de cette technique repose sur la réduction du titre d'anticorps anti-A, anti-B ou d'allo-anticorps, tout en minimisant la perte cellulaire (généralement inférieure à 20 % des cellules nucléées) et en préservant la viabilité des cellules.

▪ Désérythrocytation

Cette technique est indiquée en cas d'incompatibilité ABO majeure et vise à éliminer la majorité des globules rouges de la moelle osseuse. Elle peut être réalisée par des dispositifs semi-automatiques ou automatiques. La validation de cette technique doit se concentrer sur la réduction de la contamination par les globules rouges en dessous de 0,2 mL/kg, tout en minimisant la perte de cellules mononucléées et en préservant la viabilité cellulaire. L'utilisation de méthodes manuelles pour cette technique n'est pas recommandée.



B - Prélèvement des CSH périphériques

Le prélèvement des CSH périphériques ne peut être réalisé que par unité d'aphérèse. La préparation, la conservation et la distribution des CSH périphériques ne peuvent être réalisées que par une unité de thérapie cellulaire. Ces deux unités peuvent faire partie d'une même structure ou appartenir à des structures différentes.

Ces structures doivent relever des centres hospitalo-universitaires agréés, ou toute autre structure sanitaire agréée par le ministère de la santé.

L'unité d'aphérèse ne peut réaliser les prélèvements de CSH que chez les donneurs provenant de l'établissement de santé auquel elle appartient ou d'un autre établissement de santé publique ou privé avec lequel elle a signé une convention.

Le patient/donneur est adressé à l'équipe de prélèvement de l'unité d'aphérèse pour prise en charge. Ce qui exige un personnel qualifié, des locaux et du matériel adéquats et se déroule en plusieurs étapes aboutissant à un greffon. Ce dernier est soit livré à l'établissement de soins directement après le recueil, ou transféré à l'unité de traitement et de conservation.

L'unité d'aphérèse doit être agréée par les autorités gouvernementales compétentes pour les activités exercées. Elle doit établir et maintenir un plan écrit de gestion de la qualité. Les critères de conformité, de sécurité et d'efficacité des produits de thérapie cellulaire, et les résultats cliniques doivent être déterminés et examinés à intervalles réguliers.

1- Personnel

Effectif

L'unité d'aphérèse doit avoir un directeur de l'unité de collecte par apherese, une équipe de collecte par apherese (médecin et infirmier préleveurs), un responsable de la qualité. Cette équipe est responsable de la prise en charge de l'acte allant de la consultation jusqu'au prélèvement de PTC. Un infirmier peut prélever au maximum deux personnes en même temps, à condition que les lits de prélèvement soient dans la même zone ; Une équipe de réanimation doit se trouver à proximité pour intervenir en cas d'incident susceptible de survenir lors du prélèvement. A côté de l'équipe médicale, l'équipe de l'unité d'aphérèse doit comprendre au moins une secrétaire et un agent de nettoyage.

Profils/ Qualification/Expérience

Le directeur de l'unité de prélèvement est responsable de la supervision du personnel, des opérations administratives, du programme de gestion de la qualité, le respect des normes et de la loi applicables.

Le médecin préleveur doit être en mesure de procéder à la qualification des donneurs, à l'instauration du protocole de prélèvement, à la supervision de l'acte de cytaférese et la prise en charge de toute complication résultant de la procédure de collecte. Il est apte à assurer cette responsabilité après avoir effectué une moyenne minimale de 15 procédures de collecte chez l'adulte et 5 autres chez l'enfant, supervisé par un médecin qualifié. Il est recommandé que le médecin préleveur ait une formation sur les premiers gestes d'urgence et de participer



à des activités de formation continue dans le domaine de la thérapie cellulaire.

L'aptitude de l'infirmier polyvalent est validée après avoir effectué 10 prélèvements chez l'adulte et 5 de plus chez l'enfant sous la direction d'un infirmier qualifié. Une habilitation régulière doit être instaurée pour évaluer leur compétence. Une formation continue dans le domaine de la thérapie cellulaire est recommandée.

Fonctions et responsabilités

Le périmètre de responsabilité de l'équipe de prélèvement doit être défini. L'aptitude au prélèvement est donnée par le médecin responsable d'aphérèse et l'aptitude au don est donnée par le médecin traitant.

Médecin d'aphérèse

Le médecin responsable de l'aphérèse participe avec l'équipe de greffe dans la planification et la coordination de la greffe.

Les fonctions assurées par le médecin préleveur sont les suivantes :

- Mise en œuvre des bonnes pratiques, des procédures et des règles d'hygiène et de sécurité
- Élaboration et validation des procédures
- Maintien des relations avec les partenaires participant aux activités
- Gestion des rendez-vous
- Supervision de la création et mise à jour des dossiers donneur/ patient
- Analyse des bilans : biologique, radiologique et autres
- Évaluation de l'aptitude au prélèvement du patient/donneur en concertation avec le médecin greffeur : assurer les consultations pré-cytaphérèse, statuer sur l'aptitude du donneur sur la base de la sélection clinique, paraclinique en réponse aux besoins de greffe.
- Évaluation de la mobilisation et autorisation de prélèvement en concertation avec le médecin greffeur.
- Établissement du protocole du prélèvement le jour de la collecte
- Supervision du déroulement du prélèvement : présent dans l'unité ou joignable et mobilisable au besoin
- Prise en charge des incidents médicaux
- La gestion de l'urgence avec une coopération de l'équipe paramédicale ainsi que l'équipe de réanimation le cas échéant
- Validation du dossier de prélèvement
- Contrôle de la traçabilité des greffons, des produits et fongibles
- Gestion des non-conformités
- Qualification de l'entretien et de la maintenance des locaux et du matériel
- Rédaction et présentation du rapport d'activité annuel



Infirmier (ère)

Il assure, sous la responsabilité du médecin préleveur, les fonctions suivantes :

- Accueil en consultation, information du patient, création de dossier et prise des constantes du donneur
- Accueil en salle de prélèvement et vérification de l'identité du patient/ donneur
- Vérification des documents administratifs et médicaux
- Vérification de la confirmation médicale de la cytophérèse et installation du patient
- Préparation du matériel et séparateur (montage et amorçage...)
- Mise en place des éléments de surveillance
- Mise en place des éléments de prévention des effets indésirables (perfusion du calcium...) selon la prescription médicale
- Réalisation des ponctions veineuses périphériques ou le branchement d'un cathéter veineux central
- Mise en route et réalisation technique de la cytophérèse
- Monitoring et surveillance continue du donneur avec prise régulière des constantes vitales de la personne prélevée
- Gestion des alarmes de la machine d'aphérèse
- Gestion des incidents et administration des médicaments sur prescription médicale
- Débranchement du patient/ donneur en concertation avec le médecin
- Étiquetage des produits cellulaires selon les normes de l'établissement
- Préparation des échantillons du contrôle qualité du greffon
- Enregistrement des principaux paramètres (techniques et cliniques) relatifs au prélèvement sur le document technique de prélèvement et sur l'informatique si existe.
- Mise en condition du greffon pour le transport
- Gestion de l'acheminement des échantillons et des greffons vers leur destination
- Gestion dossier donneur : traçabilité de la séance du cytophérèse (consommable, paramètres vitaux, incidents...)
- Réception et rangement des résultats des analyses réalisées sur le greffon de CSH
- Gestion de l'entretien et de la maintenance des locaux et du matériel
- Participation à l'élaboration des procédures.

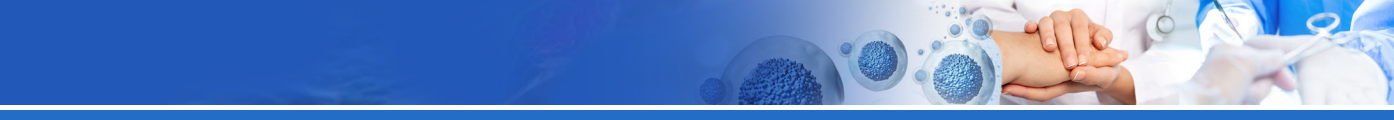
2- Locaux

Dans une unité d'aphérèse, les locaux réservés aux activités de prélèvement de CSH doivent être isolés physiquement et doivent garantir des conditions de sécurité du patient/donneur prélevé. Il convient de s'assurer de l'accessibilité des locaux aux brancards. L'accès aux différents locaux doit être sécurisé et contrôlé (collecte, entreposage de l'équipement, des fournitures et des réactifs).

Les locaux doivent comprendre : accueil, une salle de consultation, une zone de prélèvement et une zone de conservation temporaire.

Accueil

C'est le secrétariat de l'unité qui accueille le donneur dès son arrivée et qui s'occupe de la partie administrative.



Salle de consultation

Les espaces dédiés aux consultations ou aux entretiens avec le patient ou ses proches sont conçus de manière à assurer la confidentialité des échanges médicaux.

Zone de prélèvement

Elle doit être conçue de manière adéquate pour minimiser le risque de contamination microbienne aéroportée, favoriser des pratiques sécurisées et permettre une intervention rapide en cas d'urgence. Il devrait y avoir un espace approprié entre chaque patient. Il est essentiel d'accorder une attention particulière à la conception des surfaces à l'intérieur de l'établissement en privilégiant des matériaux lisses, faciles à nettoyer et sans recoins, afin de garantir des conditions optimales pour le nettoyage et la désinfection. Par ailleurs, elle doit fournir un éclairage, une ventilation et un accès adéquats aux éviers pour le lavage des mains et aux toilettes afin de prévenir la transmission de maladies transmissibles.

Les conditions environnementales, y compris la température et l'humidité, doivent être surveillées pour assurer la sécurité des greffons et le bien-être des donneurs/ patients et du personnel. Il est essentiel de suivre régulièrement ces paramètres critiques afin d'éviter tout impact sur la viabilité, l'intégrité, ainsi que les risques de contamination ou de contamination croisée des produits de thérapie cellulaire pendant la collecte.

La réalisation de contrôles microbiologiques dans les locaux est recommandée pour évaluer leur conformité par rapport aux activités de contrôle et prévention de l'infection menées au sein de l'établissement.

Zone de conservation temporaire

La préservation des greffons se déroule dans un endroit sécurisé et spécifiquement désigné, inaccessible au grand public. Elle est temporaire et réservée à la conservation de ces greffons en attendant leur transfert vers l'établissement destinataire ou l'unité de traitement.

Le choix de ces locaux doit garantir la qualité et la sécurité des cellules : protéger de tout risque d'altération, de contamination croisée ou d'acte de malveillance.

Ces zones incluent des enceintes thermiques clairement identifiées pour éviter toute confusion. Il est essentiel d'instaurer un processus pour contrôler ces zones. Cela peut être réalisé en utilisant des étagères et des compartiments étiquetés pour un stockage optimal. Les espaces doivent être maintenus propres et à la bonne température, avec une surveillance régulière et une documentation adéquate de la température dans ces zones spécifiques de stockage.

3 - Matériel et produits

Le prélèvement de CSH périphériques se fait par une technique d'aphérèse réalisée sur un système de séparation cellulaire qui permet de recueillir le sang du patient/donneur, de séparer ses composants par une centrifugation, de collecter les cellules mononucléées (CMN) parmi lesquelles se trouvent les CSH et de restituer au patient/donneur le reste.

Matériel

La liste du matériel disponible est clairement établie et tenue à jour. Le matériel utilisé répond aux normes de sécurité et de protection du personnel. Les opérations d'entretien et de maintenance sont programmées et consignées sur un document pour chaque appareil.

L'utilisation, les spécifications, l'entretien, la maintenance des appareils ainsi que la conduite à tenir en cas d'incidents sont détaillés dans les procédures de l'établissement.



La salle de consultation du donneur doit comprendre au minimum un lit d'examen, un tensiomètre.

Le matériel minimum nécessaire dans la salle d'aphérèse est le suivant :

- Lit, table de chevet, table de repas
- Système de séparation cellulaire disposant d'une autorisation de mise sur le marché dispensée par les autorités compétentes.
- Scope, tensiomètre, thermomètre
- Arrivée d'oxygène et de vide murale
- Chariot d'urgence qui comporte tout le matériel nécessaire pour la réanimation
- Défibrillateur
- Petit matériel médical : chariot, haricots, boîte à compresses, pinces...

Dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux suivants sont indispensables pour réaliser le prélèvement de CMN :

- Kit de séparateur de cellules : dispositif de prélèvement à usage unique s'insérant dans l'appareil de cytaaphérèse et comprenant la poche de recueil des CSH
- Seringues, gants, compresses, champs

Médicaments

- Solutés : anticoagulants (ACD-A), sérum salé et glucosé
- Calcium, héparine
- Médicaments de réanimation : adrénaline....

4- Préparation du patient/donneur au prélèvement

Consultation

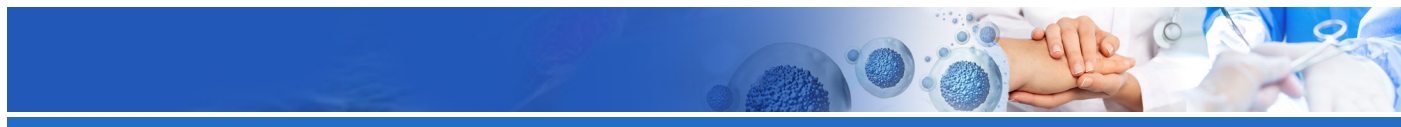
Le médecin traitant adresse le patient à la consultation du médecin préleveur.

- L'évaluation clinique et en particulier du capital veineux, biologique et radiologique est une étape essentielle en matière de sécurité du donneur/patient et celle du greffon. Elle est effectuée par un médecin qui ne peut, en situation allogénique, être le médecin chargé du futur greffé (conflit d'intérêt).
- Obligatoirement programmée avant le début du conditionnement.

Accueil du patient/donneur par le médecin préleveur de l'unité d'aphérèse

A cette étape, le médecin préleveur :

- Prend connaissance de la prescription médicale (Annexe XIV)
Le médecin prend connaissance de la prescription médicale qui comprend l'identification du médecin prescripteur et de la structure sanitaire à laquelle il appartient, l'identification du patient/donneur, le protocole de mobilisation prévu (dates d'administration, molécules et doses), le nombre de greffes prévues, la pathologie du patient dans le cas d'une autogreffe et celle du receveur dans le cas d'une allogreffe.
En cas de don allogénique : identité du receveur, pathologie, le poids en Kg.



- Prend connaissance des bilans : biologique, radiologique et autres (Annexe XV)
Des contrôles biologiques et radiologiques complémentaires peuvent être demandés par le médecin qui assure la consultation pré-cytophérèse ou la collecte avant le début du conditionnement du receveur, voire au moment du prélèvement, le cas échéant pour valider la décision de prélèvement et apporter des informations de sécurité pour la prise en charge du receveur.
- Informe le patient/donneur du déroulement du prélèvement, des contraintes et des difficultés éventuelles. Un document d'explication peut être remis au patient/donneur pour lister toutes les informations qu'il a besoin de savoir avant le don (comportement, hygiène de vie...).
- Recueille le consentement éclairé au prélèvement du patient/donneur ou de son tuteur légal par écrit, selon les lois en vigueur. Dans le cas de l'autogreffe et si le patient est porteur d'une pathologie transmissible, le consentement comprend cette notion. Pour l'allogreffe, le donneur doit avoir accepté le consentement au don (Annexe XVI et XVII).
- Crée un dossier médical : Il attribue un numéro patient/donneur et crée un dossier comprenant : le nom, prénom, date de naissance, sexe, situation familiale, nombre d'enfants, origine, profession, coordonnées, couverture sociale, établissement de soins où se déroulera la greffe, coordonnées du médecin prescripteur et greffeur, nature du don (autologue ou allogénique). Ce dossier regroupe l'ensemble des documents concernant ce patient/donneur (Annexe XVIII).

Examen médical et déclaration d'aptitude au don

Le médecin responsable du prélèvement examine et interroge le patient/donneur à la recherche de contre-indication au don.

Dans les situations présentant un risque pour le receveur, notamment infectieux, la décision de pratiquer le prélèvement est prise en accord avec le médecin greffeur.

A la fin de l'examen clinique, le médecin complète le document de consultation (Annexe XIX).

Au terme de cet examen, le médecin responsable du prélèvement établit ou non l'aptitude au don du patient/donneur.

Si le patient/donneur est apte, le médecin renseigne et signe un certificat d'aptitude au don qui comprend l'identité du patient/donneur, la nature du don (autologue ou allogénique), la date prévue du prélèvement. Si le patient/donneur est récusé, un certificat d'inaptitude est délivré précisant les raisons de cette décision (Annexe XX et XXI).

Contrôle de la mobilisation

Les protocoles de mobilisation visent à augmenter le nombre de CSH circulantes en vue de la collecte. Le protocole de mobilisation est adopté au niveau de chaque établissement et peut comprendre selon les cas le recours au G-CSF avec ou sans plérixafor ou une chimiothérapie seule ou suivie de facteurs de croissance.



Le contrôle de la mobilisation des CSH comprend :

- la numération des leucocytes : le taux de leucocytes doit être supérieur à 5000 cellules/ μ l, pour réaliser la numération des CD34+.
- la numération des CD34+ : un taux entre 10 - 20 cellules/ μ l autorise la cytaphérèse. La collecte est initiée selon la procédure de l'établissement. Le but est d'obtenir un greffon contenant au minimum 2×10^6 CD34+/kg (du poids du patient) pour une autogreffe et 3×10^6 CD34+/kg (du poids du patient) pour une allogreffe. Une ou plusieurs cytaphérèses peuvent être envisagées si ce taux n'est pas atteint ou si plusieurs greffes sont prévues.

5 - Prélèvement

Contrôle des paramètres biologiques

Les paramètres suivants doivent être contrôlés juste avant le début du prélèvement : le taux d'hémoglobine doit être supérieur ou égal à 12g/dl chez la femme, 13g/dl chez l'homme et chez l'enfant, le taux des plaquettes doit être supérieur ou égal à 100000/ mm^3 .

Préparation du matériel

- Préparer le matériel de prélèvement, de protection, les solutés et les placer à proximité du patient/donneur.
- Allumer le système d'aphérèse et contrôler son fonctionnement
- Monter le kit de prélèvement sur l'appareil
- Saisir les paramètres du patient/donneur : sexe, taille, poids et données biologiques (hématocrite, taux de leucocytes...) sur le système d'aphérèse.

Installation et branchement du patient/donneur

Le médecin préleveur rédige la prescription précisant le nombre de masses sanguines, le débit et le ratio anticoagulant. Selon la prescription médicale du jour : l'infirmier met en place la programmation du séparateur, les éléments de surveillance et de prévention des effets indésirables (perfusion du calcium...).

L'infirmier est en charge de :

- Vérifier l'identité du donneur
- Installer le patient/donneur dans le lit
- Prendre la tension artérielle et la température tous les $\frac{1}{4}$ d'heure
- Mettre en marche le monitoring
- Préparer la voie d'abord : poser les voies de prélèvement ou vérifier les voies si elles sont déjà en place (cathéter).
- Monter le kit sur l'appareil de cytaphérèse et identifier la poche de collecte en notant la date de la collecte, le nom, le prénom, la date de naissance et le numéro du patient/donneur
- Démarrer le prélèvement
- Contrôler de façon continue le circuit extracorporel.

Surveillance du prélèvement

- Surveiller régulièrement l'état général du patient/donneur, la collecte, le débit de prélèvement, les paramètres affichés par le système d'aphérèse et l'apparition éventuelle de manifestations d'hypocalcémie ou autres complications.



- Tracer le déroulement du prélèvement, les consommables et les produits utilisés et les incidents.
- Apporter les ajustements nécessaires tout le long du prélèvement.
- Appeler le médecin réanimateur en cas d'urgence vitale.
- Servir une collation au donneur.

Arrêt du prélèvement

A la fin du prélèvement :

- Débrancher les voies d'abord et de pause de protection.
- Envoyer un échantillon du produit de thérapie cellulaire pour la numération des CD34+ et un autre pour le contrôle bactériologique.
- Compléter l'étiquetage du greffon par le volume collecté en ml et le numéro du greffon.
- Conditionner la poche pour le transport (emballage primaire et secondaire).
- Étiqueter le conteneur qui doit préciser le type de cellules, le numéro d'identification du don, la date de prélèvement et les références de l'établissement préleveur et celles de l'établissement destinataire.
- Transférer le greffon vers l'unité de thérapie cellulaire pour le traitement et la cryoconservation avec une demande de cryoconservation (Annexe XXII) et les documents suivants : le consentement du patient/donneur, les résultats de sérologie, le document technique de prélèvement, le document de transport (le numéro du patient/donneur, le numéro du don, l'identité du patient/donneur, les coordonnées de l'unité de prélèvement, la date et l'heure du démarrage du transport.
- Surveiller le patient au moins une demi-heure après l'arrêt de l'aphérèse.

Étiquetage du greffon

L'étiquetage du greffon doit être fait dans le respect des exigences réglementaires (Arrêté de la ministre de la santé n° 2250-09 du 26 chaabane 1430 (18 août 2009) fixant les règles de bonne pratique de prélèvement, de transplantation, de conservation et de transport d'organes et de tissus humains) et doit ainsi comporter :

- la mention « organes et/ou tissus du corps humain à usage thérapeutique » ;
- sa nature, sa description et ses caractéristiques précises;
- un numéro d'identification du donneur;
- le lieu et la date (Jour, mois, année) du prélèvement;
- les références de l'établissement hospitalier où a été prélevé le greffon ;
- le nom et les coordonnées de l'établissement destinataire;
- le nom et les coordonnées du transporteur;
- le nom et les coordonnées de la personne chargée de réceptionner le conteneur.

6 - Hygiène et sécurité

Il est crucial de procéder régulièrement au nettoyage et à la désinfection des locaux et des équipements pour éviter toute contamination des greffons, du personnel et des patients.

Il convient d'établir des protocoles détaillés pour définir les normes de propreté des surfaces, des zones techniques et de l'équipement. Ces protocoles comprennent des instructions sur la fréquence des opérations, les méthodes de mise en œuvre et l'identification du personnel



chargé de leur exécution. Les personnes responsables du nettoyage et de la désinfection, y compris celles provenant d'entreprises externes sous contrat, doivent être formées aux méthodes spécifiques et aux exigences propres à ces zones.

Il est essentiel que l'unité d'aphérèse dispose d'un manuel de sécurité exhaustif comprenant des directives sur les mesures à prendre en cas d'exposition potentielle à des maladies transmissibles, ainsi qu'en cas de risques biologiques, électriques ou en cas d'incendie.

La gestion des déchets provenant des activités de l'unité d'aphérèse doit être conforme à la législation en vigueur visant à réduire au maximum les risques pour le personnel et l'environnement.

7- Documentation

Prescription médicale (Annexe XIV)

Cette prescription est rédigée par le médecin qui pose l'indication de la greffe. Elle doit préciser les éléments suivants :

Pour le don autologue : identification du patient (nom, prénom, date de naissance), sexe, poids, adresse personnelle complète et numéro de téléphone, pathologie, protocole de mobilisation prévu (dates d'administration, molécules et doses), date prévue du prélèvement et date prévue de la greffe.

Pour le don allogénique : identification du donneur (nom, prénom, date de naissance), sexe, poids du receveur, adresse personnelle complète et numéro de téléphone, protocole de mobilisation prévu (dates d'administration, molécules et doses), pathologie du receveur.

Document de consultation (Annexe XIX)

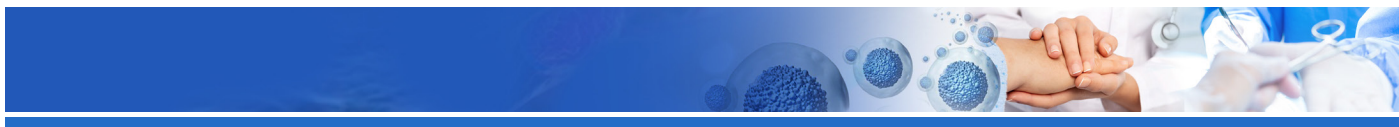
Il est renseigné par le médecin préleveur lors de la consultation pré cytaphérèse et comprend :

- l'identification du patient/donneur : nom, prénom, date de naissance, sexe, numéro permanent
- les réponses obtenues à l'interrogatoire concernant l'existence ou pas d'une contre-indication définitive ou transitoire pour le donneur et le receveur
- le bilan de l'examen clinique et les résultats de la mesure des constantes (tension artérielle, température, poids, taille).
- le consentement du patient/ donneur
- l'aptitude ou l'inaptitude au don

Document technique de prélèvement

Il est renseigné par l'infirmier préleveur et validé par le médecin. Il comprend les éléments suivants:

- Identification du patient/donneur : numéro du donneur et numéro du don, identité du donneur
- Relevé des constantes : poids, taille, température
- Relevé des valeurs de la tension artérielle toutes les 15mn
- Paramètres biologiques du jour : hématicrite, taux des leucocytes et des plaquettes
- Types d'abord veineux



- Compte rendu du prélèvement : durée de la séance de prélèvement, volume sanguin total traité, nombre de masses sanguines traitées, volume d'anticoagulant utilisé, volume du greffon, date et signature de l'infirmier et du médecin préleveurs.

Document de traçabilité des produits et du consommable

Il est renseigné au cours du prélèvement au fur et mesure de l'utilisation des produits et du consommable : quantité, marque, lot, date de péremption.

Document d'incident

Si un incident survient au cours du prélèvement, ce document est renseigné : type d'incident, lié au matériel ou au patient/donneur et les mesures correctives prises.

Document de demande de cryoconservation / Livraison (Annexe XXII)

Il est renseigné, signé et daté par l'infirmier ou le médecin préleveur et adressé à l'unité de thérapie cellulaire. Il comprend : le numéro du donneur, le numéro du don, l'identité du patient/donneur, le type de greffe (allogénique ou autologue), le groupage ABO du receveur en cas d'allogreffe, les coordonnées de l'établissement et du médecin greffeur, le poids du receveur, le volume du greffon, l'heure de début et de fin du prélèvement, le nombre de greffes prévu et la date prévue de la première greffe.

Document de transport

Il est renseigné, signé et daté par l'infirmier ou le médecin préleveur et accompagne le greffon. Il comprend : le numéro du patient/donneur, le numéro du don, l'identité du patient/donneur, les coordonnées de l'unité de prélèvement, la date et l'heure de livraison.



V - PROCESSING ET CONSERVATION DES GREFFONS

Les bonnes pratiques de préparation, de conservation et d'attribution des CSH ont pour objectif de fournir un cadre à l'organisation d'une partie de l'activité de thérapie cellulaire. Elles doivent permettre la mise en place d'un système de maîtrise et de surveillance de la qualité ayant pour but d'apporter un maximum de garanties relatives à la sécurité du patient/donneur et à la valeur intrinsèque des PTC (Greffons). La réalisation de l'objectif de qualité requiert la participation et l'engagement personnel de tous les intervenants à tous les niveaux de responsabilité.

Les techniques utilisées pour la transformation, la conservation, la décongélation, le contrôle de qualité, le transport des CSH ainsi que le nettoyage et l'entretien des locaux et du matériel suivent des procédures écrites et validées. Le respect de ces procédures permet d'assurer la qualité du produit fini ainsi que la sécurité du personnel.

La préparation, la conservation et la distribution des CSH relèvent d'une UTC. Cette activité doit s'appuyer sur un système de management de la qualité qui permet une maîtrise du système documentaire, une adéquation profil/ poste, une mise en œuvre de règles d'hygiène et de sécurité, de la maintenance du matériel et des locaux, une maîtrise des risques et des mesures correctives prévues.

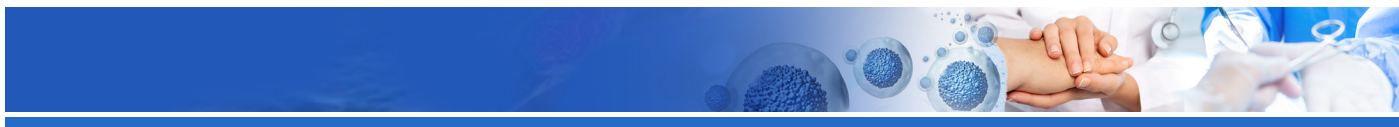
A- Personnel

La mise en place d'un organigramme nominatif, de fiche de fonction et de fiche de poste permet d'établir les rapports hiérarchiques et détermine les tâches de chaque personne dans l'organisme. Tout le personnel doit signer une charte de confidentialité et doit connaître les règles de bonnes pratiques. Il doit en plus être conscient des conditions particulières imposées par la nécessité de travailler avec de l'azote liquide et de travailler en zone d'atmosphère contrôlée sur des produits cellulaires destinés à être injectés aux patients.

Pour cela, les techniciens et les biologistes de l'UTC doivent recevoir une formation théorique et pratique pour être habilités à transformer un produit cellulaire ou à effectuer des contrôles sur ce dernier.

1- Formation

Une formation théorique et pratique doit être mise en place et tracée sur une fiche de formation nominative qui détermine pour chaque acte, le temps d'observation (4 fois), le temps d'exécution avec un senior (5 fois) et les modalités d'évaluation. L'habilitation est obtenue à la fin de ce cursus. Les documents des formations sont rangés dans le dossier de la personne. Cette formation concerne le personnel médical, les techniciens de laboratoire, les personnes chargées du bionettoyage, de la sécurité, du transport....



2- Fonctions et responsabilités

Responsable

Le responsable qui peut être un médecin ou un pharmacien est en charge des fonctions suivantes :

- Mise en œuvre des bonnes pratiques, des procédures et des règles d'hygiène et de sécurité
- Élaboration et validation des procédures
- Qualification, habilitation, encadrement et évaluation du personnel
- Maintien des relations avec les partenaires participants aux activités de prélèvement et de greffe
- Établissement des spécifications concernant les PTC, les dispositifs médicaux, l'environnement, les locaux et tout autre produit ou matériel critique
- Vérification des documents relatifs au patient/donneur
- Validation de la qualité et de la sécurité des PTC préparés, conservés, distribués ou cédés par l'établissement
- Transformation des PTC en accord avec la prescription du médecin greffeur
- Vérification de l'ensemble du dossier du produit thérapeutique fini
- Validation de l'attribution des greffons
- Contrôle de la traçabilité des greffons, des produits, des réactifs et des fongibles
- Gestion des incidents et des effets indésirables en lien avec le médecin greffeur
- Gestion des non-conformités
- Qualification de l'entretien et de la maintenance des locaux et du matériel
- Rédaction du rapport d'activité annuel

Technicien de laboratoire

Le technicien exerce les fonctions suivantes, sous la supervision du responsable :

- Réception des PTC et de la demande de conservation
- Préparation, transformation, conservation, décongélation et distribution des greffons de CSH
- Réalisation des différents prélèvements pour contrôle de qualité des greffons
- Traçabilité des greffons, des produits, des réactifs et des fongibles
- Entretien et maintenance des locaux et du matériel
- Gestion des rendez-vous

Technicien de surface

Le technicien de surface est responsable du bionettoyage des locaux de travail : les salles blanches, le SAS.

3- Hygiène et sécurité

Le personnel doit respecter les règles d'hygiène et de sécurité mises en place par l'organisme et décrites sur des documents explicites, notamment celles concernant le comportement dans les lieux de travail, les ZAC et les lieux à risque, les tenues et les règles d'habillement, les précautions à prendre pour leur sécurité et celle des greffons, la conduite lors d'exposition à un produit biologique, ou chimique, la gestion du matériel et des déchets.



B- Locaux

Les locaux sont conçus de manière à éviter ou à minimiser les risques d'erreur et de contamination des produits, du personnel et de l'environnement.

Ils comprennent trois zones indispensables, dédiées chacune à une activité spécifique :

- une zone de réception et de distribution
- une zone de préparation
- une zone de conservation.

D'autres zones (contrôle de qualité, vestiaires...) peuvent être incluses selon les possibilités. L'accès aux différentes zones est réservé aux personnes autorisées.

Les ZAC doivent recevoir, une qualification d'installation et une qualification opérationnelle avant la mise en activité. Elles reçoivent, en plus, une qualification de performance annuelle. Ces données sont répertoriées et tracées dans le dossier de vie de chaque local, dossier papier +/- informatique.

1- Zone de réception et de distribution

Pour éviter les contaminations, cette zone est conçue de façon à maîtriser le flux des personnes, des produits et des fournitures. Les personnes étrangères doivent pouvoir communiquer à partir de l'extérieur avec le personnel. De même que pour éviter les risques d'erreur, le circuit des produits entrants et celui des produits sortants doit être maîtrisé et les croisements doivent être évités.

2- Zone de préparation

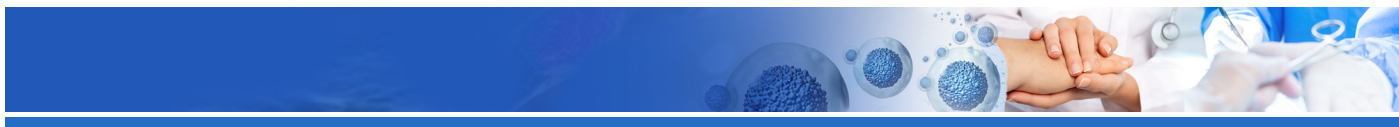
La zone de préparation est une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) où les flux sont conçus de façon à éviter les contaminations et l'apport de particules.

Caractéristiques d'une ZAC

Cette zone est composée au minimum d'un SAS personnes, d'un SAS produits et d'une salle blanche. Le SAS est muni d'un système automatique de blocage alterné de l'ouverture des portes, empêchant leur ouverture simultanée.

La qualité de l'air de la ZAC est assurée par des filtres correspondants à la classe souhaitée (voir tableau ci-dessous) et par des bouches de soufflage et de reprise disposées de façon à éviter les zones mortes. Le débit de soufflage doit garantir le retour aux valeurs particulières définies au repos au bout de 15 à 20 min.

Toute anomalie doit être signalée par une alarme sonore et visuelle et même à distance.



Mesures de prévention des contaminations

Les contaminations peuvent provenir du milieu environnant, des produits eux-mêmes, du matériel utilisé ou du personnel. Pour prévenir ces contaminations, plusieurs précautions sont à prendre.

Le personnel doit être formé au travail en zone à atmosphère contrôlée. Les procédures fixant l'habillement et ses modalités avant l'entrée en salle blanche sont établies et respectées : se couvrir les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache, porter une blouse (tissu ne libérant ni fibres ni particules) serrée aux poignets et avec un col montant, mettre des sabots stériles ou des couvre-chaussures, porter une bavette et se désinfecter les mains avec un antiseptique. Le personnel doit éviter le contact entre les mains nues et les surfaces des conditionnements primaires, doit respecter les règles d'asepsie (stérilisation, décontamination, filtration, etc.) du matériel et des produits entrant directement en contact avec les cellules. Le nettoyage des surfaces et des sols doit se faire avec les détergents appropriés et selon des procédures établies.

Les structures sont conçues de façon à minimiser les sources d'entrée et de dépôt des poussières et des contaminants. Pour cela les faux plafonds sont celés. Les saillies et anfractuosités des plafonds, des murs, des vitres, des portes et des luminaires sont réduits au minimum. Le sol doit être thermo soudé ou d'un seul tenant avec des bords arrondis pour faciliter l'entretien des locaux. L'ensemble doit être lessivable et résistant aux produits de désinfection. Les canalisations d'évacuation doivent être évitées, l'entreposage de toutes sources de contamination est proscrit.

Contrôles environnementaux des zones classées

Ces contrôles se font selon des procédures clairement établies qui précisent les méthodologies utilisées, la périodicité, les seuils d'alerte, ainsi que les mesures correctives à apporter en cas de dépassement des seuils fixés. Ces contrôles portent sur le comptage des particules et l'analyse microbiologique.



3- Zone de conservation

Quelle que soit la technique de conservation (-80°C, -160°C ou azote), cette zone doit garantir la qualité, la sécurité et la traçabilité des PTC conservés. Les locaux sont propres et secs et ne sont pas un lieu de passage. Cette zone est à accès contrôlé et le personnel est appelé à observer les précautions requises et notamment en cas de conservation en azote liquide (Annexe XXIII) Lorsque la zone contient des récipients cryogéniques contenant de l'azote, plusieurs dispositions sont prises :

- Une signalisation indique clairement le danger lié à l'azote.
- Des équipements de protection individuelle sont disponibles (gants à manchette longue de protection au grand froid et en matière non combustible, lunettes de protection ou visière protégeant la totalité du visage).
- L'accès de tout manipulateur à cette zone impose la présence d'une deuxième personne qui surveille de l'extérieur, directement (vitre ou miroir réfléchissant) ou indirectement (caméra) le déroulement des activités.
- Si un accès en solitaire est obligatoire (urgence), Il est conseillé d'utiliser le détecteur du pourcentage d'oxygène portable à accrocher à sa tenue si l'on doit manipuler seul dans le local.
- Un appareil de respiration autonome de secours pour le sauveteur et un appareil de réanimation alimenté en oxygène pour la victime éventuelle doivent être disponibles à tout moment. Ces appareils doivent être entretenus et vérifiés tous les ans. Les dates des contrôles sont enregistrées.
- Des procédures écrites fixent les conditions d'accès à la zone et les mesures à prendre en cas d'anomalies et d'alarmes.
- Une ventilation mécanique adaptée qui permet l'extraction et l'entrée d'air frais fonctionne en continu pour assurer un renouvellement de l'air au moins égal à 6 fois le volume du local/heure. En tout point du local, la centrale de traitement d'air assure un régime turbulent avec une vitesse d'air supérieure ou égale à 0,5 m/s.
- La teneur en oxygène est contrôlée en continue grâce à un ou plusieurs détecteurs placés en plusieurs points selon la taille et le volume de la zone (une sonde par tranche de 50 m³). Ces détecteurs sont étalonnés au moins une fois par an. L'affichage des valeurs de teneur en oxygène mesurées par les détecteurs est visible de l'extérieur du local. Une alarme sonore et visuelle est déclenchée chaque fois que l'évaporation de l'azote liquide entraîne une baisse de la teneur en oxygène inférieure ou égale à 19%.
- Les locaux doivent être climatisés à une température de +21°C +/- 3°C, pour éviter l'évaporation massive de l'azote liquide.

4- Zone de contrôle de qualité

Cette zone peut ou non faire partie de l'établissement. Elle répond aux mêmes exigences que celles applicables aux locaux destinés à l'exécution des examens de biologie médicale. Les locaux du contrôle de qualité sont distincts des zones de préparation et de conservation des PTC.

5- Zones annexes

- Les zones de repos et de restauration sont séparées des zones de travail. Les vestiaires et sanitaires ne communiquent pas directement avec les zones de préparation et les zones de conservation, sinon par un SAS.
- Les zones d'entreposage des déchets contaminés ou potentiellement contaminés, générés par les activités de préparation ou de conservation des PTC, doivent répondre aux exigences de la réglementation en vigueur pour les déchets d'activités de soins à risques infectieux.

C - Matériel

La liste du matériel disponible est clairement établie et tenue à jour. Le matériel utilisé répond aux normes de sécurité et de protection du personnel. Les opérations d'entretien et de maintenance sont programmées et consignées sur un document pour chaque appareil. L'utilisation, les spécifications, l'entretien, la maintenance des appareils ainsi que la conduite à tenir en cas d'incidents sont détaillés dans les procédures de l'établissement.

Chaque équipement reçoit une qualification d'installation et une qualification opérationnelle à l'installation. Une qualification de performance est réalisée après la qualification opérationnelle par un technicien ou biologiste pour qualifier l'équipement lors d'une manipulation donnée. Ces qualifications et maintenances sont répertoriées dans le dossier de vie (papier +/- informatique) de chaque équipement.

1- Matériel de préparation

Le matériel minimum nécessaire est le suivant:

- centrifugeuse réfrigérée avec rotors adaptés aux poches
- bain marie thermostaté
- hotte à flux laminaire de classe 100
- balance de précision
- soudeuse à connexion stérile
- *extracteur de plasma*
- *enceinte de réfrigération entre +4°C et +8°C*
- *congélateur programmable avec une descente progressive de température*
- *congélateur à -80°C*
- *soudeuses de tubulures et de poches.*



2- Matériel de conservation

Ce matériel doit être adapté aux produits conservés, à leurs conditionnements et à la durée de conservation. Les enceintes et les cuves de conservation sont équipées de système de rangement qui évite tout risque de perte ou de confusion. Elles sont munies de systèmes d'alarmes.

Par ailleurs, des équipements de secours sont obligatoires en cas d'utilisation de l'azote, mise à disposition à l'extérieur du local. Il s'agit de :

- 1 appareil de respiration autonome de secours pour le sauveteur dont la durée de vie est de 5 ans et qui peut être re-conditionné 5 fois pendant cette période
- une armoire vitrée, protégée, contenant 1 bouteille d'oxygène médical et son insufflateur pour la victime éventuelle, bouteille remplacée tous les 5 ans.
- 1 couverture anti-feu uniquement à droite de l'entrée principale du local.

3- Matériel de surveillance et de traçabilité :

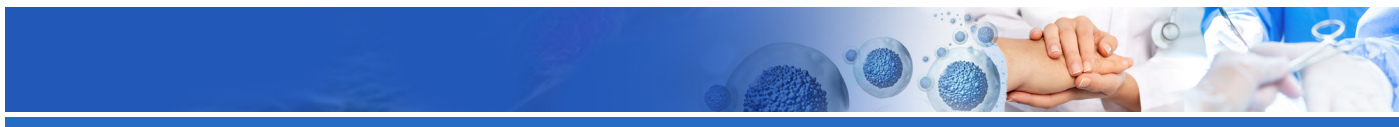
Ce matériel et logiciel a pour but de tracer les différentes activités et paramètres critiques. Il s'agit, notamment, de la :

- surveillance en continu de la métrologie pour les réfrigérateurs, chambre froide. Les alarmes répertoriées sont analysées par le cadre de santé ou un personnel de l'unité par délégation et commentées en réunion quotidienne.
- surveillance en continu des cuves de stockage des produits de thérapie cellulaire cryoconservés avec un report d'alarmes
- surveillance de la température de transport des PTC contrôlée, idéalement, par un dispositif dédié mis dans la valise avec le produit cellulaire pour chaque transport

D - Réception du PTC

A la réception le produit cellulaire, les documents qui l'accompagnent sont contrôlés et enregistrés au niveau de l'accueil. Les vérifications portent sur :

- Le conditionnement et la qualité du transport, à savoir :
 - l'intégrité du conteneur de transport et du contenu
 - la température de transport
 - l'étiquetage du conteneur qui doit préciser le type de greffon, le numéro d'identification du don, la date de prélèvement et les références des établissements préleveur et destinataire.



- Les documents accompagnant le greffon à savoir:
 - le consentement du patient/donneur
 - les résultats de sérologie
 - le document technique de prélèvement
 - le document de transport (le numéro du patient/donneur, le numéro du don, l'identité du patient/donneur)
 - les coordonnées de l'unité de prélèvement
 - la date et l'heure du démarrage du transport
 - la demande de cryoconservation

Toute non-conformité doit être signalée afin d'apporter une mesure corrective.

Si tous les contrôles sont conformes, le PTC est enregistré et rendu anonyme en cas d'usage allogénique (à l'exception des dons intrafamiliaux) et un dossier PTC est créé. Ce dossier comprendra toutes les informations relatives à la préparation, la conservation et l'attribution du produit fini.

Les PTC et les documents nécessaires à la préparation sont acheminés vers la salle blanche via le SAS propre.

E - Préparation du PTC à la congélation

Le délai entre la fin de la cytophérèse et la fin de la congélation est de 24 heures au maximum. Durant cette période, la conservation transitoire du PTC se fait à +4°C.

Toutes les manipulations suivantes ont lieu dans la salle blanche. Les étapes impliquant une ouverture de la poche contenant les cellules se font impérativement sous un poste PSM situé dans la salle blanche. Certaines manipulations, qui peuvent avoir un impact sur la qualité du PTC final, imposent le respect de procédures écrites et un savoir-faire. Il s'agit notamment de :

- la pesée du produit, qui se fait à différentes étapes de la préparation des cellules et nécessite une balance de précision calibrée et régulièrement contrôlée.
- la soudure et la connexion stérile qui se font lors du conditionnement en poche, nécessitent un contrôle des appareils et la vérification du positionnement des tubulures à souder.
- la centrifugation qui est programmée selon des conditions précises adaptées aux PTC (vitesse, température, freinage, durée).
- la séparation qui peut se faire à l'aide de presses manuelles ou automatiques, impose la vérification visuelle de la sédimentation avant le transfert du contenu.

Le nombre de poches à conserver est établi selon :

- le nombre de cellules CD34+
- le nombre de CNT
- le poids du receveur
- le volume de la poche de cytophérèse
- le nombre de greffes prévu.



Le produit cellulaire peut être débarrassé d'un excès de plasma si nécessaire (centrifugation, extraction) et ensuite transféré dans des poches adaptées à la cryoconservation (cryocytes). La congélation des cellules nécessite l'utilisation d'un cryoprotecteur, de type DMSO (diméthylsulfoxyde), à une concentration finale de 5 à 10%. Les cryocytes doivent être clairement identifiés.

En cas d'incident survenant pendant la manipulation d'un produit cellulaire, la personne en charge de la manipulation appelle immédiatement le responsable de l'unité qui déterminera la suite à donner. Dans tous les cas, il convient de garder le dispositif stérile éventuellement mis en cause et terminer la manipulation en procédure dégradée de façon à éviter la perte du produit cellulaire. Si nécessaire, le service clinique est immédiatement prévenu par le responsable selon la procédure. Une déclaration d'incident est faite en interne selon la procédure adéquate si nécessaire.

F- Congélation du PTC

La congélation nécessite des équipements électriques et/ou des fluides cryogéniques. Les paramètres importants, comme la vitesse de refroidissement et la température finale, sont définis, contrôlés et enregistrés. Si le lieu de conservation est différent du lieu où s'effectue la congélation, il est nécessaire de respecter la chaîne du froid.

Les PTC présentant des marqueurs virologiques d'infection positifs, sont clairement identifiés et conservés dans des enceintes différentes des PTC non infectés afin d'exclure les risques de confusion et de contamination.

Les poches de PTC sont rangées dans des emplacements clairement identifiés et répertoriés selon une procédure (enceinte (cuve ou congélateur), rack, boîte...). Les emplacements sont notés sur le document de la cuve et dans le dossier du greffon.

En toute circonstance, congeler au moins 2 poches par greffon. Si demande de greffe multiple, multiplier le nombre de greffe par 2 pour déterminer le nombre de poches à congeler. Le suivi de la bonne marche de la congélation se fait par le suivi de la courbe de descente de température sur une poche témoin.

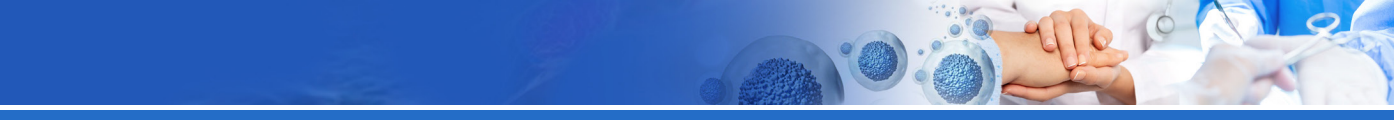
1- Congélation à -80°C

La congélation se fait directement en introduisant les cryocytes dans un congélateur à – 80°C.

2- Congélation en azote

La congélation se déroule en deux étapes :

- La poche est congelée à cœur dans un congélateur programmable à descente de température progressive et selon un mode opératoire bien déterminé. La courbe est enregistrée et conservée dans le dossier de préparation.
- La poche est ensuite transférée en cuve d'azote pour une conservation en vapeur d'azote.



Lorsque le congélateur à température contrôlée n'est pas disponible, il est possible de procéder à une congélation à -80°C pendant 24 heures avant de transférer la poche dans une cuve d'azote.

A la fin de la congélation une fiche de congélation est établie spécifiant le nombre de cryocytes congelés, leurs richesses en CD34 et leurs volumes. Cette fiche est transmise au médecin traitant (Annexe XXIV).

G - Conservation du PTC

1- Durée de conservation

Tous les ans, une demande de maintien du greffon en cryoconservation doit être adressée par le médecin traitant à l'unité de thérapie cellulaire (Annexe XXV). Au bout de 5 années de conservation, la nécessité de garder ou de détruire le greffon doit être discutée avec le médecin traitant. Selon le projet thérapeutique du patient, à ce moment-là, la décision est prise.

2- Décision de mise en destruction

La mise en destruction d'un PTC cryopréservé à l'unité de thérapie cellulaire est une décision médicale. Elle ne peut être réalisée qu'après réception d'une autorisation de mise en destruction renseignée et signée par le médecin en charge du patient (Annexe XXVI)

Cette décision est appliquée dans les cas suivants :

- Décès du patient
- Perte de projet thérapeutique (auto ou allogreffe) : receveur âgé de plus de 70 ans
- Perte de vue du receveur supérieure à 5 ans lorsque toutes les tentatives de recherche sont infructueuses (courriers, téléphones, mail...)
- CQ non-conforme : contenu du greffon autologue en cellules CD34+ insuffisant (inférieur à $2.10^6/\text{kg}$) pour une intensification thérapeutique, chez un patient pour lequel des prélèvements ultérieurs ne sont pas envisagés
- Contamination importante
- Emballage détérioré pouvant altérer la qualité du greffon
- Durée du stockage supérieure à 15 ans



H - Décongélation et distribution

1- Décongélation

La décongélation a lieu le jour de la greffe après confirmation écrite du médecin greffeur (Annexe XXVII). Elle peut se faire avec ou sans lavage.

Une organisation préalable à cette décongélation entre l'unité de thérapie cellulaire et le service clinique est indispensable et se fait selon le schéma suivant :

- Le jour de la greffe, avant toute décongélation, s'assurer que la demande de décongélation a bien été confirmée par fax ou par un email
- A ce moment-là seulement, procéder au déstockage informatique puis au déstockage physique du produit à décongeler
- Vérifier l'identité du patient et du numéro des produits à décongeler par 2 techniciens
- Le transport entre les lieux de conservation et de décongélation des PTC à décongeler doit être rapide et se faire en « dry shipper » ou glacière pour respecter la chaîne de froid.
- Les poches sont décongelées rapidement au bain marie. Le produit cellulaire peut être lavé pour enlever le cryoprotecteur en particulier si la durée de l'acheminement dépasse 2h. Cela a également l'avantage de réduire les effets secondaires du DMSO chez le patient.

2- Distribution

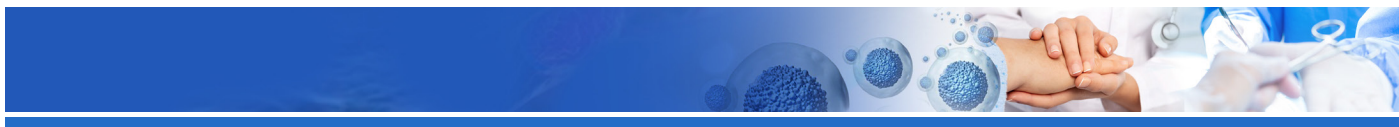
La distribution des PTC se fait :

- sur prescription médicale nominative du médecin greffeur
- après la validation finale du PTC
Les PTC sont distribués avec des documents permettant d'identifier les caractéristiques du greffon, et d'assurer la traçabilité. (Annexe XXVIII)
L'intégrité de l'emballage et l'étiquetage doivent faire l'objet d'une attention particulière.

I - Contrôle de qualité

Plusieurs contrôles biologiques sont réalisés à plusieurs niveaux du processus :

- Sur le produit initial : nombre de CD34+, nombre de CNT, viabilité cellulaire.
- Sur le produit intermédiaire avec cryoconservateur : contrôle bactériologique, prélèvements pour la biothèque à congeler dans les mêmes conditions que le greffon.
- Sur le produit final juste avant la distribution : contrôle bactériologique (si lavage), nombre de CD34+, nombre de CNT, viabilité cellulaire, prélèvement pour la biothèque à congeler.



J- Transport

Le choix du mode de transport se fait selon des critères de sécurité et de respect des conditions de conservation. Les conditions de transport assurent la sécurité et la traçabilité du produit cellulaire.

La rapidité du transport doit être optimale et les personnes intervenantes doivent être informées du caractère précieux du produit cellulaire.

Les récipients de transport doivent être adaptés et hermétiques quel que soit le mode de transport, sa durée et sa distance. Les cellules sont conditionnées dans un emballage primaire (en contact direct avec les cellules) stérile et étanche, destiné à éviter la contamination des cellules conservées ainsi que la contamination des personnes chargées du conditionnement et du transport. Cet emballage primaire est introduit dans un conditionnement secondaire au moment du transport afin de garantir le maintien des conditions d'asepsie du conditionnement primaire.

Le produit cellulaire n'est pas soumis aux détecteurs utilisant les rayons X.

Le contrôle de la température de transport doit faire l'objet, au préalable, d'une validation métrologique.

L'ensemble du circuit est validé. La validation inclut le choix du transporteur, l'information des personnes intervenantes.

K- Documentation

1 - Lors de la réception

- Document de prélèvement par cytophérèse et demande de congélation
- Document de consentement éclairé signé par le donneur (malade) ou son tuteur et par le médecin
- Résultats du bilan de sérologie virale

2 - Lors de la congélation

- Document technique du produit cellulaire :
 - Identification du greffon, du donneur, poids du receveur (kilogramme)
 - Date du prélèvement, date de la congélation
 - Volume de la poche de cytophérèse (ml), nombre de CNT et de CD34+, viabilité cellulaire, résultats bactériologiques
- Nombre de cryocytes et caractéristiques de chaque poche : numéro, volume, analyses bactériologiques, emplacement.
- Document de traçabilité de la congélation :
 - Identification du greffon, poids du receveur (kilogramme), volume de la poche de cytophérèse (ml)
 - Matériel à usage unique, fongible, solutés, produits chimiques sont tracés : nombre, numéro de lot et date de péremption



- Poids de la poche avant et après séparation
- Nombre de poches à congeler et leurs volumes
- Documents de la congélation progressive
- Date et heure de fin de préparation et congélation
- Fiche de demande d'examen bactériologique
- Fiche de demande de comptage des CD34+
- Étiquetage la poche à congeler : identification du greffon, nombre de CD34+, date de prélèvement et de congélation

3 - Lors de la décongélation

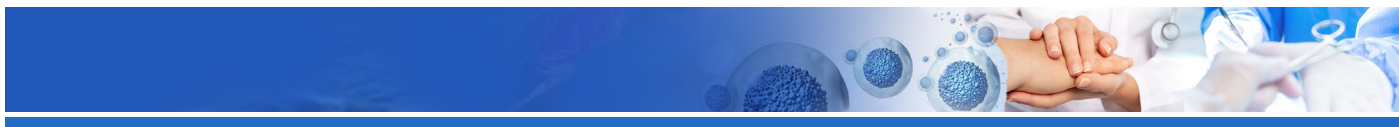
- Fiche de demande de décongélation (Annexe XXVII)
- Fiche de traçabilité de la décongélation : identification du greffon, poids du receveur (kilogramme), identification des poches à décongeler, identification du pool préparé, date et heure de décongélation, matériel à usage unique, fongible, solutés, produits chimiques sont tracés : nombre, numéro de lot et date de péremption
- Fiche de demande d'examen bactériologique
- Fiche de demande de numération des CD34+
- Étiquette du produit fini : identification du greffon, volume du greffon, identité du receveur, service greffeur, sérologie virale si positive.

4 - Lors de la distribution

- Le bon de livraison contient les renseignements suivants : identification du greffon, volume du greffon, identité et poids du receveur, résultats de la sérologie virale, service greffeur, médecin prescripteur, établissement, date et heure de congélation, date de décongélation et la date prévue de greffe. (Annexe XXVIII)
- Le bon de réception (Annexe XXIX)
- Le bon de traçabilité qui doit être renseigné par le médecin greffeur et envoyé à l'unité de thérapie cellulaire confirmant ainsi la greffe. (Annexe XXX)

5 - Maintien ou mise en destruction du greffon

- Demande de maintien du greffon (Annexe XXV)
- Autorisation de mise en destruction d'un produit de thérapie cellulaire par incinération rédigée et adressée par le médecin traitant (Annexe XXVI)



CONCLUSION

Ce manuel est le fruit d'un effort collectif visant à harmoniser et à améliorer les pratiques de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Il repose non seulement sur une analyse approfondie des principales références bibliographiques, mais aussi sur l'expérience quotidienne des auteurs. Les nombreuses réunions de travail ont permis un partage enrichissant des connaissances et une recherche constante de consensus. Ainsi, des synthèses ont été intégrées au cœur du manuel, tandis que les annexes apportent des précisions supplémentaires lorsque nécessaire.

Bien que ce travail représente une avancée significative, les auteurs sont conscients de son caractère perfectible et du fait qu'il se concentre principalement sur les phases critiques initiales de la greffe de CSH. Il constitue néanmoins le premier effort national visant à établir des recommandations communes dans ce domaine particulièrement exigeant de la pratique médicale.

Notre ambition est que ce manuel soit un outil utile aux équipes de greffe et qu'il s'inscrive dans une démarche d'amélioration continue. L'objectif est d'étendre cette dynamique à l'ensemble des pratiques liées à la greffe de CSH, d'assurer une mise à jour régulière en fonction des avancées scientifiques et, surtout, de garantir aux patients des soins à la hauteur de leurs attentes.



Annexes

- Annexe I | Principales indications de l'autogreffe des CSH chez l'adulte
- Annexe II | Principales indications de la GCSH autologue chez l'enfant
- Annexe III | Principales indications de l'allo-GCSH chez l'adulte
- Annexe IV | Principales indications de la greffe allogénique de CSH chez l'enfant
- Annexe V | Formation du responsable médical et des médecins greffeurs
- Annexe VI | Formulaire de demande d'autogreffe
- Annexe VII | Formulaire de demande d'allogreffe
- Annexe VIII | Avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Annexe IX | معلومات عن زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم زراعة الخلايا الجذعية الذاتية
- Annexe X | معلومات عن زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم زراعة الخلايا الجذعية الدخيلة
- Annexe XI | نموذج الموافقة المستنيرة لزراعة الخلايا الجذعية
- Annexe XII | Questionnaire de donneur de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques
- Annexe XIII | Prélèvement de moelle osseuse en vue d'une greffe allogénique
- Annexe XIV | Prescription de prélèvement de CSH autologues par cytophérèse
- Annexe XV | Bilan pré-cytophérèse
- Annexe XVI | نموذج الموافقة المستنيرة لجمع الخلايا الجذعية المكونة للدم
- Annexe XVII | نموذج الموافقة المستنيرة للوصي لجمع الخلايا الجذعية المكونة للدم عند الطفل
- Annexe XVIII | Fiche de renseignements du donneur de CSH
- Annexe XIX | Fiche de consultation
- Annexe XX | Certificat d'aptitude au don
- Annexe XXI | Certificat d'inaptitude au don
- Annexe XXII | Demande de cryoconservation
- Annexe XXIII | Fiche réflexe
- Annexe XXIV | Fiche de congélation des greffons de CSH
- Annexe XXV | Demande annuelle de maintien en congélation d'un greffon de CSH
- Annexe XXVI | Autorisation de mise en destruction d'un greffon par incinération
- Annexe XXVII | Demande de décongélation d'un greffon de CSH
- Annexe XXVIII | Bon de livraison d'un greffon de CSH
- Annexe XXIX | Bon de réception d'un greffon de CSH
- Annexe XXX | Bon de traçabilité d'un greffon de CSH



Annexe I

Principales indications de l'autogreffe des CSH chez l'adulte

- Leucémie aiguë myéloblastique de risque standard ou haut risque
- Leucémie aiguë promyélocytaire en RC2
- Leucémie à prolymphocytes B ou T
- Leucémie lymphoïde chronique en transformation
- Lymphome B à grandes cellules en rechute sensible ou RC1-PET+
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome de Hodgkin en rechute sensible ou RC1-PET+
- Lymphome du manteau
- Lymphome folliculaire réfractaire, en rechute ou en transformation
- Lymphome T cutanée
- Lymphome T ganglionnaire
- Myélome multiple
- Tumeur germinale réfractaire ou en rechute
- Sarcome d'Ewing à haut risque
- Syndrome de POEM



Annexe II

Principales indications de la GCSH autologue chez l'enfant

- Leucémie aiguë promyélocytaire en 2^{ème} RC
- Lymphome Non Hodgkinien en rechute ou réfractaire
- Lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire
- Neuroblastome à haut risque
- Sarcome d'Ewing à haut risque
- Tumeurs germinales en rechute ou réfractaire
- Tumeurs cérébrales en rechute ou réfractaire
- Néphroblastome en rechute ou réfractaire
- Rétinoblastome en rechute ou réfractaire



Annexe III

Principales indications de l'allo-GCSH chez l'adulte

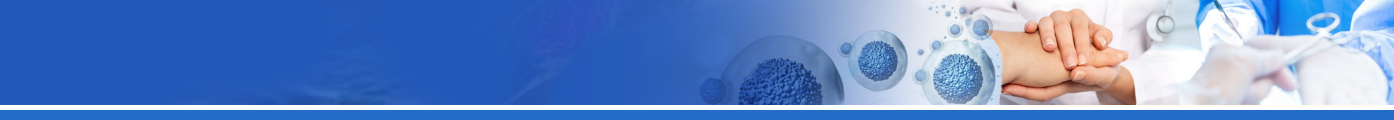
- Aplasie médullaire sévère
- Anémie de Fanconi et dyskératose congénitale
- Drépanocytose de haut risque
- Leucémie aiguë myéloblastique
- Leucémie aiguë lymphoblastique en RC1 ou RC2
- Leucémie aiguë promyélocytaire en RC2
- Leucémie à prolymphocytes B ou T
- Leucémie lymphoïde chronique à haut risque ou en transformation
- Leucémie myéloïde chronique en phase accélérée ou aiguë
- Lymphome B à grandes cellules en rechute
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome de Hodgkin en rechute
- Lymphome du manteau
- Lymphome folliculaire réfractaire, en rechute ou en transformation
- Lymphome T cutané
- Lymphome T ganglionnaire
- Myélodysplasie de risque intermédiaire 2 ou haut risque
- Myélodysplasie ou leucémie aiguë secondaire
- Myélofibrose primitive de risque intermédiaire ou haut risque
- Myélome multiple en rechute ou réfractaire
- Thalassémie majeure
- Syndrome d'activation macrophagique réfractaire
- Syndrome de Wiskott-Aldrich
- Granulomatose chronique



Annexe IV

Principales indications de la greffe allogénique de CSH chez l'enfant

- Aplasie médullaire sévère
- Anémie de Fanconi et dyskératose congénitale
- Déficit immunitaire combiné sévère (SCID)
- Drépanocytose de haut risque
- Granulomatose chronique
- Hémoglobinurie nocturne paroxystique résistante
- Histiocytose familiale
- Leucémie aiguë myéloblastique de risque standard ou haut risque
- Leucémie aiguë lymphoblastique de haut risque ou en rechute sensible
- Leucémie myélo-monocytaire juvénile
- Lympho-histiocytose familiale
- Lymphome B à grandes cellules en rechute sensible
- Lymphome de Burkitt en rechute sensible
- Lymphome de Hodgkin en rechute sensible
- Maladie de Kostman refractaire
- Maladie de Blackfan-Diamond
- Maladie de Chediak-Higashi
- Maladie de Gaucher type III
- Myélodysplasie
- Myélofibrose primitive
- Thalassémie majeure
- Ostéopétrose sévère
- Syndrome d'activation macrophagique réfractaire
- Syndrome de Hurler
- Syndrome de Wiskott-Aldrich



Annexe V

Formation du responsable médical et des médecins greffeurs

Les médecins greffeurs doivent avoir une formation supervisée dans la prise en charge des patients greffés et traités par thérapie cellulaire tout au long du continuum des soins. La formation devrait inclure les aspects théoriques mais aussi un stage pratique d'au moins 6 mois.

La formation clinique et les compétences acquises doivent inclure aborder :

- Indications pour la greffe de CSH allogénique et autologue.
- Sélection des receveurs adéquats et des conditionnements appropriés.
- Sélection, évaluation et prise en charge des donneurs.
- Consentement éclairé des donneurs et des receveurs.
- Administration des conditionnements.
- Administration des facteurs de croissance pour la mobilisation de CSH et la reconstitution hématopoïétique post-greffe.
- Administration des produits de thérapie cellulaire, y compris les CSH, les CIE, les cellules génétiquement modifiées, et autres thérapies cellulaires.
- Gestion des complications liées à l'administration de produits de thérapie cellulaire.
- Gestion de la neutropénie fébrile.
- Diagnostic et prise en charge des complications pulmonaires.
- Diagnostic et prise en charge de la maladie fongique.
- Diagnostic et prise en charge du syndrome d'obstruction sinusoidale (MVO) et d'autres causes de dysfonction hépatique.
- Gestion de la thrombopénie et des saignements, y compris le diagnostic de la coagulation intravasculaire disséminée.
- Gestion de la cystite hémorragique.
- Gestion de la transfusion sanguine, y compris l'utilisation de produits sanguins CMV adaptés et irradiés (ou équivalents).
- Surveillance et gestion de la mucite.
- Surveillance et gestion des complications gastro-intestinales.
- Surveillance et gestion de la douleur.
- Surveillance et gestion de la toxicité neurologique, y compris le syndrome de toxicité neurologique associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS).
- Surveillance et gestion de la dysfonction cardiaque.
- Surveillance et gestion de la dysfonction rénale.



- Surveillance et gestion de l'anaphylaxie.
- Surveillance et gestion des processus infectieux, y compris les immunodéficiences et les infections opportunistes.
- Diagnostic et prise en charge de l'échec de greffe de CSH.
- Diagnostic et prise en charge des complications dermatologiques.
- Évaluation des résultats post-transplantation et autres thérapies cellulaires.
- Surveillance et gestion du syndrome de libération de cytokines (CRS).
- Approche Qualité et Gestion des risques liés soins dans la greffe de CSH.
- Organisation et conduite de l'ETP en greffe de CSH.
- Reporting et gestion des données en greffe de CSH.

Annexe VI

Formulaire de demande d'autogreffe

Date de la demande :

Médecin demandeur :

Centre demandeur :

État civil					
Nom		Prénom		N° Dossier	
Date de naissance :					
Adresse		Ville :			
Tél du patient : Fixe : ____/____/____/____/____			Portable : ____/____/____/____/____		
Prise en charge par l'assurance maladie : Oui : ☐ Non : ☐ Autre :					
Nom et coordonnées du Médecin Traitant :					
Caractéristiques du patient					
Poids en Kg : Taille en cm : Index de masse corporelle(BMI) :					
Groupe ABO*	A B AB 0 Entourer votre réponse				
Rhésus*	Positif Négatif Entourer votre réponse				

*Joindre une copie des résultats (groupe ABO et sérologie CMV).

Joindre obligatoirement la lettre au diagnostic, le résultat de l'hémogramme initial, myélogramme, caryotype, biologie moléculaire et biopsie médullaire le cas échéant.
Immunophénotypage si applicable.

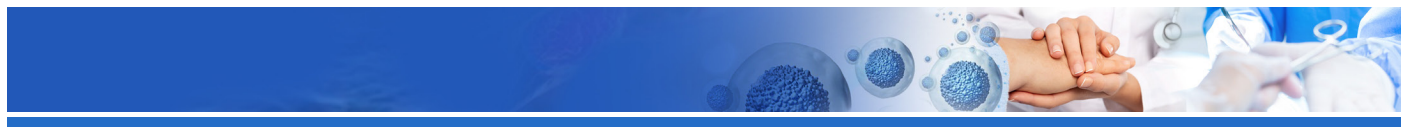


Éléments du diagnostic et éléments justifiant l'indication d'une auto-GCSH pour les LNH, lymphome de Hodgkin			
Type histologique et transformation éventuelle			
Date du diagnostic		Nombre de ligne thérapeutiques	
Stade initial			

Joindre obligatoirement la lettre au diagnostic, le résultat des biopsies initiales (gg, masse, BOM) et biopsie faites à la rechute le cas échéant, résultats de l'imagerie initiale (scanner, TEP, IRM..) et à la rechute. Immunophénotypage si applicable.

Éléments du diagnostic et éléments justifiant l'indication d'une auto-GCSH pour les MM Neuroblastome et autres maladies			
Diagnostic			
Date du diagnostic		Nombre de lignes thérapeutiques :	
Caryotype			
Biologie moléculaire			
Autres éléments justifiant l'indication			

Joindre obligatoirement la lettre au diagnostic, le résultat de l'hémogramme initial, myélogramme, caryotype, biologie moléculaire, biopsie médullaire le cas échéant, biopsie tissulaire le cas échéant, électrophorèse des protides sanguins (MM), chaînes légères libres (MM), cathécholamines et/ou MiBG (Neuroblastome).

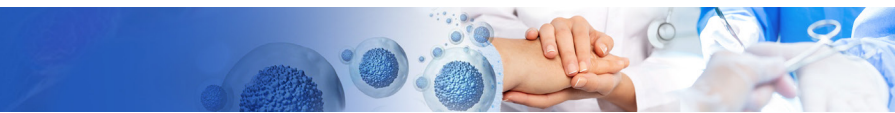


Traitements préalables			
Traitement initial et réponse :			
Date éventuelle de rechute : et traitement de rattrapage :			
Décrire succinctement les lignes thérapeutiques déjà reçues : Radiothérapie :			
Statut actuel de la maladie	☐ RC 1	☐ RC 2	☐ RC 3
	☐ TBRP 1	☐ TBRP 2	☐ TBRP 3
	☐ RP 1	☐ RP 2	
	☐ Stable	☐ évolutif	☐ NA
	Autre : (AREB1, etc...)		
Si oui date :	Reste-il un greffon congelé ?	Oui	Non

Le patient a-t-il une voie centrale ?	☐ KT tunnéliséP	☐ AC	
	☐ Picline	☐ Pas de voie	
Antécédents médicaux et comorbidités			
	Oui	Non	Précisions
Cardiovasculaire			
Dermatologique			
Hormonale			
Infectieux			
Neurologique			
Pneumologique			
Psychiatrique			
Troubles métaboliques			
Urologique			
Hépatique			
Digestive			
Gynécologique			
Autre comorbidité :			
Patients sous tutelle ou curatelle			
Addiction			
Autres informations utiles à connaître pour l'équipe de greffe			

Une procédure de conservation des gamètes a-t-elle été prévue ? OUI ☐ NON ☐

Préciser : _____



Degré d'urgence	Raison de la demande
Dans le mois*	
Dans les deux mois	
Dans les trois mois	
Dans les six mois	
Au-delà de 6 mois	

Annexe VII

Formulaire de demande d'allogreffe

Date de la demande :

Médecin demandeur :

Centre demandeur :

État civil				
Nom		Prénom	N° Dossier	
Date de naissance :				
Adresse	Ville :			
Tél du patient : Fixe : ____/____/____/____/____		Portable : ____/____/____/____/____		
Prise en charge par l'assurance maladie : Oui : ☐ Non : ☐ Autre :				
Nom et coordonnées du Médecin Traitant :				
Caractéristiques du patient				
Poids en Kg : Taille en cm : Index de masse corporelle(BMI) :				
Groupe ABO*	A	B	AB	0
	Entourer votre réponse			
Rhésus*	Positif	Négatif	Entourer votre réponse	
Statut CMV*	Positif	Négatif	Entourer votre réponse	

***Joindre une copie des résultats (groupe ABO et sérologie CMV).**

Donneur intra-familial	oui	non	en cours
Présence d'une fratrie			
Identification d'un donneur familial HLA identique			
Merci de joindre l'arbre généalogique incluant fratrie-parents-enfants (joindre les groupages HLA complets (A, B, DR, DQ, Cw))			

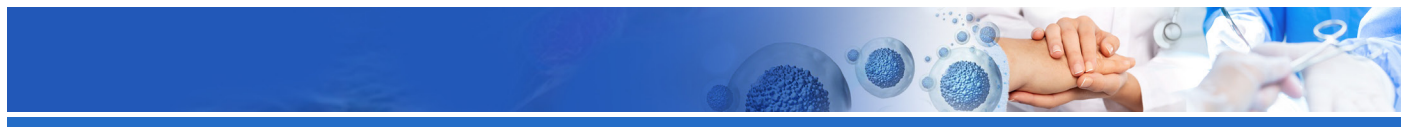


Éléments du diagnostic et éléments justifiant l'indication d'une allo-CSH pour les LA, aplasie médullaire, LMC et splénomégalie myéloïde			
Diagnostic		Code OMS	
Date du diagnostic		Nombre de lignes thérapeutiques reçues à ce jour	
Caryotype		Nombre de cellules analysées	
Leucocytes :	10 ⁹ /L	Envahissement neuroméningé ?	
Biologie moléculaire			

Joindre obligatoirement la lettre au diagnostic, le résultat de l'hémogramme initial, myélogramme, caryotype, biologie moléculaire et biopsie médullaire le cas échéant. Immunophénotypage si applicable.

Éléments du diagnostic et éléments justifiant l'indication d'une allo-CSH pour les LNH, lymphome de Hodgkin			
Type histologique et transformation éventuelle			
Date du diagnostic		Nombre de lignes thérapeutiques reçues à ce jour	
Stade initial			

Joindre obligatoirement la lettre au diagnostic, le résultat des biopsies initiales (gg, masse, BOM) et biopsie faites à la rechute le cas échéant, résultats de l'imagerie initiale (scanner, TEP, IRM..) et à la rechute. Immunophénotypage si applicable.



Éléments du diagnostic et éléments justifiant l'indication d'une allo-CSH pour les MDS					
Classification FAB			Classification OMS		IPSS-R
Date du diagnostic			Nombre de lignes thérapeutiques reçues à ce jour		
NFS au diagnostic	Leucocytes	10 ⁹ /L	PNN	10 ⁹ /L	
	Monocytes	10 ⁹ /L	Blastes	%	
	Hb	gr/dL	Plaquettes	10 ⁹ /L	
Myélogramme	Richesse		Blastes	%	
Caryotype initial				Nombre de cellules analysées	
Besoins transfusionnels	G rouges	CG/Mois	Plaquettes	transfusions/Mois	
Ferritine actuelle		Débord splénique pour les LMMC		cm	

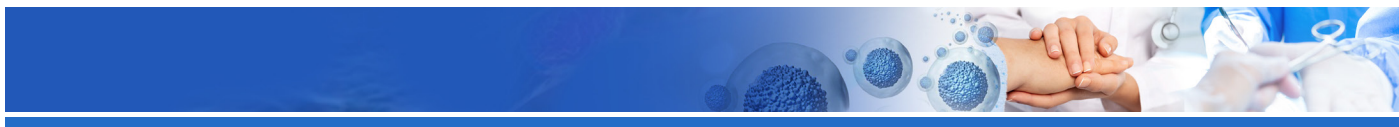
Joindre obligatoirement la lettre au diagnostic, le résultat de l'hémogramme initial, myélogramme, caryotype, biologie moléculaire et biopsie médullaire le cas échéant

Éléments du diagnostic et éléments justifiant l'indication d'une allo-CSH pour les MM, LLC et autre maladies			
Diagnostic			
Date du diagnostic		Nombre de lignes thérapeutiques reçues à ce jour	
Caryotype			
Biologie moléculaire			
Autres élément justifiant l'indication d'allogreffe			

Joindre obligatoirement la lettre au diagnostic, le résultat de l'hémogramme initial, myélogramme, caryotype, biologie moléculaire, biopsie médullaire le cas échéant, biopsie tissulaire le cas échéant, électrophorèse des protides sanguins (MM), chaînes légères libres (MM), immunophénotypage (LLC).



Traitements préalables			
Traitement initial et réponse :			
Date éventuelle de rechute : et traitement de rattrapage :			
Décrire succinctement les lignes thérapeutiques déjà reçues : Radiothérapie :			
Statut actuel de la maladie	☐ RC 1	☐ RC 2	☐ RC 3
	☐ TBRP 1	☐ TBRP 2	☐ TBRP 3
	☐ RP 1	☐ RP 2	
	☐ Stable	☐ évolutif	☐ NA
	Autre : (AREB1, etc...)		
Si oui date :	Reste-il un greffon congelé ?	Oui	Non
Le patient a-t-il une voie centrale ?	KT tunnéliisé ☐ Pas de voie ☐	PAC ☐ Piccline ☐	
Antécédents médicaux et comorbidités			
	Oui	Non	Précisions
Cardiovasculaire			
Dermatologique			
Hormonale			
Infectieux			
Neurologique			
Pneumologique			
Psychiatrique			
Troubles métaboliques			
Urologique			
Hépatique			
Digestive			
Gynécologique			
Autre comorbidité :			
Patients sous tutelle ou curatelle			
Addiction			
Autres informations utiles à connaître pour l'équipe de greffe			



Une procédure de conservation des gamètes a-t-elle été prévue ? ☐ OUI ☐ NON

Préciser : _____

Degré d'urgence	Raison de la demande
Dans le mois*	
Dans les deux mois	
Dans les trois mois	
Dans les six mois	
Au-delà de 6 mois	

Adapté selon les recommandations des ateliers d'harmonisation des pratiques SFGM-TC
Annexe VII



Annexe VIII

Avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire greffe de cellules souches hématopoïétiques

Lieu :

Date :

Présentation du cas par :

Présents à la RCP :

Nom et prénom du patient :	DDN :	Centre :
Dossier complet ☐ oui ☐ non	Diagnostic :	
Synthèse/Indication		
Synthèse de l'histoire clinique :		
Indication :		
Donneur potentiel (Allogreffe)		
Familial (préciser le nom si identifié) :		
Familial haplo (préciser le nom si identifié) :		
Conditionnement et source de greffon proposées		
Source de greffon proposé :		
Conditionnement proposé :		
Autres remarques ? Données manquantes :		

Décision :

Greffe à programmer :	☐
Greffe à programmer après récupération des données manquantes :	☐
Prévoir une consultation de pré-indication au préalable :	☐
Absence d'indication	☐
Autre (préciser) :	

Signature :

Annexe IX

معلومات عن زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم زراعة الخلايا الجذعية الذاتية (Grefe de moelle autologue)

سيدتي، سيدي،

قد تم اقتراح زرع ذاتي للخلايا الجذعية لعلاجك.

لماذا نقترح عليك هذا الزرع الذاتي؟

اعتبارا لطبيعة مرضك، وتجاوبك للعلاج الذي تم إجراؤه ومخاطر الانتكاسة، وحالتك الصحية العامة، قرر الأطباء في اجتماع لجنة متعددة التخصصات النظر في إمكانية إجراء زرع ذاتي للخلايا الجذعية.

ما هو الزرع الذاتي للخلايا الجذعية؟

يتضمن الزرع الذاتي جمع الخلايا الجذعية من دمك الخاص، ثم تخزينها وإعادة زرعها في جسمك بعد علاج كيميائي مكثف. هذه الخلايا الجذعية، بمجرد إعادة زرعها، ستسكن نخاع العظمي وتسمح بتجديد كريات الدم الحمراء وكريات الدم البيضاء والصفائح الدموية.

ما هو مبدأ الزرع الذاتي.

التغلب على ما تبقى الخلايا المرضية من خلال استخدام العلاج الكيميائي بجرعات عالية، وهو ما يسمى بتحضير الزرع. وتقليل مدة نقص الخلايا الدموية من خلال زرع الخلايا الجذعية الدموية المجمعة، والتي ستساعد نخاع العظمي على إنتاج خلايا دموية بشكل أسرع.

مراحل الزرع الذاتي للخلايا الجذعية الدموي

حصة فحص ما قبل الزرع:

تتم مع طبيب أخصائي في الزرع بحضور غالبا الممرضة المنسقة، لإعلامكم وأفراد عائلتكم أو المقربين الذين تم تعيينهم بمراحل هذا الزرع، للتحقق من عدم وجود موانع لهذا العلاج، وتوقيع الموافقة.

تقييم ما قبل الزرع

يهدف إلى التحقق من استجابة مرضكم للعلاج السابق، وكذلك حالتك الصحية من خلال تقييم قلبي، تنفسي، وعناية بالأسنان، وغيرها... لن يتم تأكيد الزرع إلا بعد التحقق من تقييم ما قبل الزرع حتى موعد دخول المستشفى. تنشيط الخلايا الجذعية ستتلقون علاجاً ينشط إنتاج الخلايا الجذعية لجعلها تهاجر من نخاع العظام إلى الدم، هذا العلاج يستغرق 4 أيام.



جمع الخلايا الجذعية

تجمع الخلايا الجذعية وهي عملية قد تستغرق عدة ساعات.

الزرع الذاتي للخلايا الجذعية

سيتم إدخالك بعد ذلك إلى غرفة محمية للحفاظ عليك من الجراثيم الخارجية. تهدف قواعد النظافة العامة، والنظافة الغذائية، وتحديد الزيارات، بالإضافة إلى بعض القواعد المتعلقة بالمعدات المستخدمة في الغرفة، إلى حمايتك إلى أقصى حد.

1- تحضير الزرع : ستلقى علاجاً مكثفاً للتخلص من الخلايا المريضة. هناك عدة أنواع من التحضير حسب طبيعة مرضك وعمرك الزرع، يمكن أن يتضمن التحضير مادة أو أكثر من منتجات العلاج الكيماوي، ويمكن أن يتم على مدى يوم أو عدة أيام.

2- إعادة زرع الخلايا الجذعية : يتم إعادة زرع الخلايا الجذعية في جسمك مثل عملية نقل دم، بعد 24 إلى 48 ساعة من انتهاء التحضير. ستخلط الخلايا الجذعية الموجودة في الزرع في الدم وتسكن النخاع العظمي بشكل طبيعي لتتكاثر وتبدأ في إنتاج خلايا الدم بعد 12 إلى 20 يوماً.

فترة الانحطاط النخاعي

انخفاض عدد كريات الدم البيضاء وكريات الدم الحمراء والصفائح الدموية يؤدي لمضاعفات تعفنية وحالات نزيف

مرحلة التعافي يتم وضع إشراف طبي دقيق لمراقبة استعادة جهاز المناعة لديك.

تستمر فترة الاستشفاء حوالي 3 أسابيع، ولكن يمكن تمديدتها في حالة حدوث مضاعفات يمكن التفكير في العودة إلى المنزل بمجرد أن يكون وضعك الصحي مرضياً، وتظهر تحليل الدم عدداً ثابتاً وكافياً من الكريات البيضاء المتعددة النوى.

العودة إلى المنزل ستتم بعد ارتفاع عدد كريات الدم البيضاء، في غياب أي مضاعفات وعودة إلى الاستقلالية (مشروبات ووجبات كافية، وتنقل بدون صعوبات كبيرة).

معلومات إضافية ؟

طبيبك بالإضافة إلى الممرضة المنسقة تحت إشارتك.
الطبيب المتخصص في زراعة خلايا الجذع الدموية

Annexe X

معلومات عن زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم زراعة الخلايا الجذعية الدخيلة (Grefe de moelle allogénique)

لقد أبلغك طبيبك أنه يتم اقتراح عملية زرع الخلايا الجذعية الدخيلة لك لأنها في المرحلة الحالية من علاجك، تعد أفضل فرصة لمحاربة مرضك بشكل فعال.

تهدف هذه المعلومات إلى مساعدتك على فهم أهداف ومسار الزرع الدخيل بشكل أفضل.

1- ما هي زراعة الخلايا الجذعية الدخيلة المكونة للدم ؟

الزرع الدخيل هو عملية زرع من متبرع سليم إلى متلقي تتطلب حالته السريرية ذلك. تتمثل الخطوة الأولى في البحث عن متبرع HLA لتوافق متبرع متطابق جينيا ذي صلة أو شبه متوافق في الأسرة (الأصول، والأحفاد، وما إلى ذلك) أو استخدام دم المشيمة لحديثي الولادة المتاح في بنوك دم الحبل السري.

الخلايا الجذعية المكونة للدم هي الخلايا «الأم» لجميع الخلايا الأخرى، هي خلايا غير ناضجة قادرة على إنتاج جميع خلايا الدم الناضجة : خلايا الدم الحمراء وخلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية. تقع في نخاع العظام في حالة طبيعية. ومع ذلك، من الممكن إخراج هذه الخلايا من دم المتبرعين عن طريق عوامل نمو خلايا الدم البيضاء مثل G-CSF وبالتالي، اعتمادا على الظروف، هناك نوعان من الطعوم، أي الخلايا الجذعية من نخاع العظم أو الدم المحيطي (طعم أكثر ملاءمة من طعم نخاع العظم). في كل هذه الحالات، يتم زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم.

2- ما هو الغرض من عملية الزرع الدخيل؟

يتم اقتراح الزرع الدخيل بعد المناقشة في اجتماع استشاري متعدد التخصصات (RCP): تم اقتراح الطعم الدخيل عليك بعد تقييم الفوائد والمخاطر فيما يتعلق بالعلاجات المتاحة حاليا لمرضك، مع مراعاة حالتك العامة والمعايير التنبؤية لمرضك واستجابتك للعلاجات السابقة.

الهدف من الزرع الدخيل هو:

- تدمير الخلايا المرضية المتبقية بعد العلاج الكيميائي التقليدي (بواسطة العلاج الكيميائي المكثف و/أو التشعيع الكلي للجسم).
- توفير نظام مناعي جديد (نظام المتبرع) والذي سيكون له دور في المراقبة المناعية وتأثير قوي وطويل الأمد مضاد للورم.
- في حالة عمليات الزرع في الأمراض غير السرطانية، الهدف ليس تدمير مرض خبيث متبقي، ولكن السماح باستبدال نخاع العظم الناقص بنخاع المتبرع السليم.

3. ما هي خطوات عملية الزرع الدخيل؟

قبل الزرع :

سوف تستفيد من:

- استشارة ما قبل الزرع مع طبيب الزرع، غالبا بحضور الممرضة المنسقة، لإبلاغك أنت وعائلتك أو أقاربك المعينين بتقدم عملية الزرع هذه، والتحقق من عدم وجود موانع، والحصول على موافقتك.

- فحوصات ما قبل الزرع تهدف إلى التحقق من استجابة مرضك للعلاج السابق، ولكن أيضا حالتك الصحية من خلال أ فحوصات القلب والجهاز التنفسي والأسنان وما إلى ذلك. فقط بعد ذلك يتم تأكيد عملية الزرع.

الزرع :

يتم إجراء عملية الزرع خلال الإقامة في المستشفى لمدة 4 إلى 8 أسابيع في بيئة محمية تحت المراقبة في غرفة معزولة فقط من أجل الحد من خطر الإصابة بالعدوى. إذا لم يكن لديك بالفعل خط وريدي مركزي، فسيتم وضعه. المراحل المتعاقبة هي كما يلي:

- التكييف : العلاج الكيميائي المكثف و/أو التشعيع الكلي للجسم يدوم بضعة أيام إلى أسبوعين.

- الزرع : يتم إعادة حقن الطعم عبر الوريد، بعد 24 إلى 48 ساعة من انتهاء التكييف. ستستقر الخلايا الأم بشكل طبيعي في نخاع العظم لتتكاثر وتبدأ في إنتاج خلايا الدم بعد 12 إلى 20 يوما.

- فترة التنسج : عدد خلايا الدم البيضاء وخلايا الدم الحمراء والصفائح الدموية ينخفض مرحليا لأن الخلايا الجذعية للمتبرع تحتاج 2 إلى 6 أسابيع لتعيد ملء نخاع العظم وإنتاج خلايا الدم مرة أخرى وسيكون من الضروري خلال هذه الفترة نقل الصفائح الدموية وخلايا الدم الحمراء ومكافحة العدوى.

4. متابعة ما بعد الزرع :

ستتم العودة إلى المنزل بعد ارتفاع خلايا الدم البيضاء، في حالة عدم وجود مضاعفات والعودة إلى الاستقلالية (المشروبات والوجبات الكافية، والسفر دون صعوبات كبيرة، وما إلى ذلك). سيعطيك الطبيب و/أو منسق التمريض جميع المعلومات التي تحتاجها حول الاحتياطات في حياتك اليومية ونظامك الغذائي. سيتم إعطاؤك رقم هاتف، عادة ما يكون للمنسق، وملاذ الطوارئ، ونصائح تعليمية للحد من العدوى، وتسجيل أي أحداث غير متوقعة. يجب اتباع هذه الاحتياطات لمدة 6 أشهر إلى 1 سنة على الأقل، وطالما أنك تتناول علاجاً مؤثراً في المناعة.

في الأسابيع الأولى بعد خروجك من القسم، سيتم إجراء المراقبة الطبية في المستشفى النهاري مع الفحص السريري واختبارات الدم وربما الفحوصات الإضافية أو الحقن أو نقل الدم. اعتماداً على حالتك، سيكون إيقاع المتابعة من 2 إلى 3 مرات في الأسبوع ثم مرة واحدة في الأسبوع حتى اليوم 100 بعد الزرع. فيما يتعلق بالعدوى، يمكن أن تحدث مضاعفات ويجب أن يعتني بها طبيبك المحلي بسرعة، بالتعاون مع أخصائي أمراض الدم. سيكون العلاج اللاحق أكثر تباعداً ويمكن إجراؤه بالتشاور.

5 ما هي مخاطر وقيود الزرع الدخيل ؟

مهما كان سبب تقديم عملية الزرع، فإن المخاطر لا تقتصر على وقت الإقامة في المستشفى وتختلف حسب الفترة. وبالتالي، يمكن أن تحدث مضاعفات يمكن أن تؤدي إلى الوفاة.

مخاطر علاج التكيف : هي الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي بجرعات عالية و/أو العلاج الإشعاعي والعلاجات المضعفة للمناعة. يمكن أن تكون أكثر وقعا من العلاجات التقليدية:

- ٨ الغثيان و/أو القيء، والتي يتم منعها بشكل منهجي عن طريق العلاجات المضادة للقيء التي عادة ما تكون فعالة،
- ٨ انخفاض الشهية : يمكن وضع الدعم الغذائي عن طريق الأنبوب الأنفي المعدي أو الطريق الوريدي.
- ٨ جهد
- ٨ تساقط الشعر،
- ٨ وبطريقة متداخلة، يمتد الالتهاب المؤلم في الفم (يسمى التهاب الغشاء المخاطي) أحيانا إلى إلى الجهاز الهضمي على الرغم من غسل الفم الوقائي يمكن أن يتداخل التهاب الغشاء المخاطي مع البلع والأكل، ويؤدي إلى اضطرابات هضمية مثل الإسهال، ويتطلب مسكنات تعتمد على المورفين. سوف تتحسن اضطرابات الجهاز الهضمي تدريجيا.
- ٨ يمكن أيضا ملاحظة التأثيرات على الجلد والكبد والمثانة والكلى والرئتين

مخاطر مرحلة دمور نخاع العظمي ثلاثة : العدوى، النزيف والتعب.

- ٨ يرتبط خطر الإصابة بالعدوى بانخفاض دفاعاتك المناعية الناجمة عن المرض والعلاجات. على الرغم من احتياطات العزل التي تمنع الجراثيم التي تجلبها الزيارات والموظفين (غرفة محمية، طعام مستنفذ للجراثيم، أدوية تسمى إزالة التلوث المعوي، إلخ)، يمكن أن تتكاثر العوامل المعدية (البكتيريا والفطريات والفيروسات) من جسمك وتؤدي إلى التهابات شديدة. في حالة الحمى، سيتم علاجك بسرعة بالعلاجات المناسبة المضادة للعدوى. سيتم أخذ عينات مختلفة للبحث عن الميكروبات، حتى لو تم تحديد الجرثومة فقط في عدد محدود من نوبات الحمى.
- في حالات نادرة، يمكن أن تؤدي العدوى الشديدة إلى النقل إلى العناية المركزة. بمجرد ارتفاع خلايا الدم البيضاء، ينخفض خطر الإصابة بالعدوى وينخفض عند ظهور عدم التنسج، لكنه لا يختفي تماما.
- ٨ يرتبط التعب وخطر النزيف بانخفاض خلايا الدم الحمراء والصفائح الدموية، وهو أمر شائع في عدم التنسج، والذي قد يتطلب عمليات نقل الدم.

مخاطر ما بعد الزرع مباشرة

عندما تغادر مصلحة الزرع، ستظل شديد التعرض للعدوى لعدة أشهر. في الواقع، فإن خلايا الدم البيضاء الجديدة من نخاع المتبرع الخاص بك فعالة جزئيا فقط، خاصة إذا كان العلاج المخفض للمناعة مثل السيكلوسبورين طويلا. لذلك سيكون من الضروري توخي الحذر الشديد لمنع خطر الإصابة بالعدوى: تناول جميع الأدوية الموصوفة، واتبع بعناية تعليمات الخروج. عند عودتك إلى المنزل، سيكون من الضروري إخطار طبيبك في حالة ظهور أعراض غير متوقعة لأن العدوى التي يتم علاجها بعد فوات الأوان يمكن أن تصبح خطيرة للغاية بسرعة.

رفض الزرع أو رد فعل الطعم ضد المريض (GVH)

خطر رفض الزرع منخفض للغاية، مما قد يؤدي إلى إعادة حقن الخلايا الجذعية للمتبرع أو عملية زرع ثانية. الخيمرية (نسبة خلايا المتبرع في الدم أو نخاع العظام) هو شاهد على عملية الزرع ويتم تقييمه بانتظام. إذا كانت النتائج غير مرضية، فقد يعرض عليك إعادة حقن الخلايا الليمفاوية من المتبرع (DLI).

مرض رد فعل الطعم ضد المريض (GVH) هو الخطر المناعي الرئيسي. إنه هجوم الجهاز المناعي الجديد (الخلايا الليمفاوية للمتبرع) على أعضاءك السليمة التي يتعرف عليها على أنها غريبة. هناك نوعان من الحاد والمزمن. غالبا ما يتجلى المرض الحاد في شكل آفات جلدية أو مشاكل هضمية مثل الإسهال أو تغيرات في وظائف الكبد أو اليرقان. هذا التفاعل أكثر شيوعا من الرفض على الرغم من العلاج الوقائي بالسيكلوسبورين أو غيره من مثبطات المناعة. ومع ذلك، في الحالات التي يحدث فيها، يمكن أن يكون خطيرا. يهدف علاجه إلى التحكم في النشاط المفرط لخلايا المزروعة. يمكن أن يصبح مرض (GVH) مرضا مزمنًا ومنهكا في بعض الأحيان له تأثير على جودة الحياة. قد يتطلب إدارة متخصصة وتكييف العلاج المخفض للمناعة وزيارات أكثر تكرارا.

في حالات نادرة حدوث مضاعفات أخرى، مثل :

مرض الكبد الانسدادي الوريدي : يرتبط بالتأثير على الأوعية الصغيرة للكبد، ونادرا ما يحدث ويتجلى في زيادة الوزن أو اليرقان وما إلى ذلك ... وعادة ما يستجيب للعلاجات المناسبة.

التهاب المثانة النزفي : التهاب ونزيف المثانة، إما بسبب دواء يستخدم في التكيف أو بسبب إعادة نشاط فيروس سي. يتجلى في شكل ألم عند التبول ودم في البول، ويتطلب أحيانا إدخال قسطرة بولية لغسل المثانة. هذه الحالة تطيل أمد الإقامة في المستشفى لأنها غالبا ما تستغرق وقتا طويلا للسيطرة عليها.

المخاطر المتأخرة

- نقص المناعة لفترات طويلة : المخاطر المعدية المتأخرة هي في الأساس فيروسات بطبيعتها (إعادة تنشيط الفيروسات مثل فيروس جدري الماء...). من الضروري وجود برنامج لإعادة التطعيم.
- انتكاسة المرض بعد الزرع ممكنة. تتم المراقبة المناسبة للمرض، وإذا لزم الأمر، علاجات إضافية مثل إعادة حقن الخلايا الليمفاوية للمتبرع (DLI).
- الآثار الجانبية طويلة المدى للعلاج الكيميائي يمكن إلى سن اليأس المبكر عند النساء، والعقم، وإعتماد عدسة العين في حالة تشعيع الجسم بالكامل أو العلاج بالكورتيكوستيرويد بجرعة عالية، إلخ.
- كل هذه المخاطر يمكن أن يكون لها تأثير دائم إلى حد ما على جودة الحياة وقد توصف لك الرعاية المريحة.

Annexe XI

نموذج الموافقة المستنيرة لزراعة الخلايا الجذعية

أنا الموقع أسفله

.....
أشهد أنني تلقيت وفهمت المعلومات التي قدمها لي الطبيب

تم شرح أهداف ومدة عملية الزرع، بالإضافة إلى قيودها، والفوائد المتوقعة والعواقب المحتملة. أخبرني الطبيب أنني حر في قبول أو رفض هذا العلاج.

أحتفظ بجميع حقوقي التي يكفلها القانون. أبقى حراً في إيقاف العملية في أي وقت. سأبلغ الطبيب بعد ذلك ليقيم لي علاجاً آخر إذا كنت أرغب في ذلك وإذا أمكن.

في سياق أي منشورات علمية، يمكن استخدام المعلومات التي لا تذكر اسمي أو عنواني فقط. يتم الحفاظ على عدم الكشف عن هويتي بدقة. أوافق على أن البيانات المسجلة أثناء عملية الزرع هذه قد تخضع للمعالجة المعلوماتية من قبل المركز الصحي. يمكنني طلب أي معلومات إضافية في أي وقت.

لدي الحق في الوصول إلى المعلومات المتعلقة بي والتصديق عليها وفقاً لأحكام القانون.

اسم المريض	التاريخ	التوقيع
------------	---------	---------

اسم الطبيب	التاريخ	التوقيع
------------	---------	---------



Modèle de consentement

Je soussigné, ...

Avoir reçu et j'ai bien compris les informations qui m'ont été données par le Docteur :

.....

Qui m'a expliqué la nature, les buts et la durée de cette greffe, ainsi que ses contraintes, les bénéfices attendus et les inconvénients éventuels, et qui m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser ce traitement.

Mon consentement ne décharge pas les médecins de leurs responsabilités

Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation. J'en informerai alors le Docteur..... Il /Elle me proposera si je le souhaite et si c'est possible un autre traitement.

Dans le cadre d'éventuelles publications scientifiques, seules les informations ne faisant mention, ni de mon nom ni de mon adresse peuvent être utilisées.

L'anonymat est strictement préservé. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette greffe puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le service. Je pourrai à tout moment demander toutes les informations complémentaires au Docteur :

.....

Je dispose d'un droit d'accès et de certification relatif aux informations me concernant et ce, conformément aux dispositions de la loi.

Nom du Patient

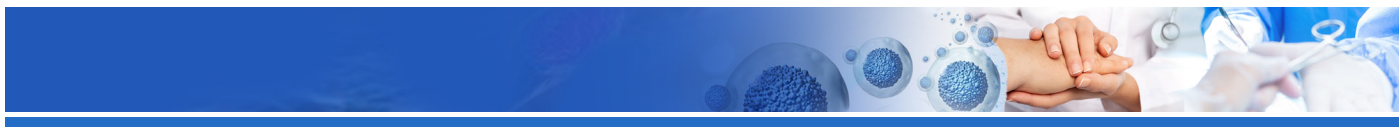
Date

Signature

Nom du Médecin

Date

Signature



Annexe XII

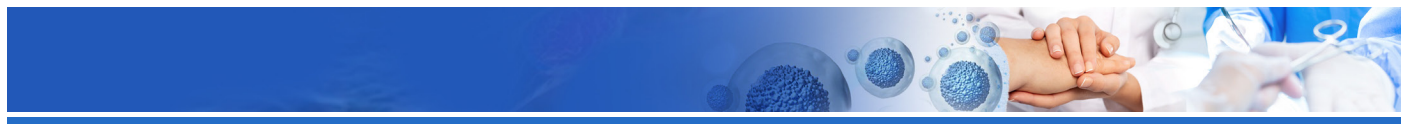
Questionnaire de donneur de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques

Questionnaire destiné au donneur et renseigné par la coordinatrice ou le médecin greffeur.

Nom :	Prénom :
Date de naissance :	
Poids : Kg	Taille : cm
Profession :	
Adresse complète :	
Tél fixe :	
Tél portable :	
Nom et adresse du médecin traitant :	
Personne contact :	
Nom/Prénom :	Lien : Tel :



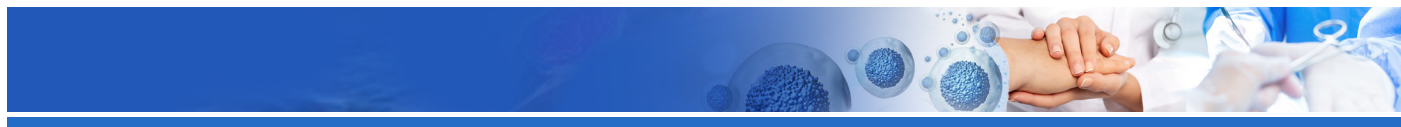
		Oui	Non
1	Vous savez vous porteur d'une maladie génétique, c'est-à-dire qui est transmissible de parents à enfants Si oui, précisez :		
2	Antécédents familiaux de phlébite Si oui, à quel âge, degré de parenté :		
3	Avez- vous déjà été opéré(e) ? Si oui, de quoi ? Si possible précisez l'année : Y a-t-il eu des problèmes ou incidents : Si OUI : lesquels, d'ordre anesthésique ou chirurgical ? Détaillez :		
4	Avez-vous ou êtes-vous suivi (e) pour les maladies ou infections suivantes :	Oui	Non
A	Poumons- Appareil respiratoire :		
	Tuberculose		
	Asthme		
	Scoliose		
	Silicose		
	Tumeur		
	Rhinite		
	Pleurésie		
	Emphysème		
B	Cœur :	Oui	Non
	Douleur – Oppression dans la poitrine (Angor, Angine de poitrine)		
	Infarctus du myocarde		
	Insuffisance cardiaque		
	Rythme cardiaque irrégulier		
	Syncope		
	Souffle au cœur		
	Jambes qui gonflent		
	Tension artérielle trop haute ou trop basse Si oui, donner vos chiffres actuels :		
	Autres symptômes Si oui, préciser :		



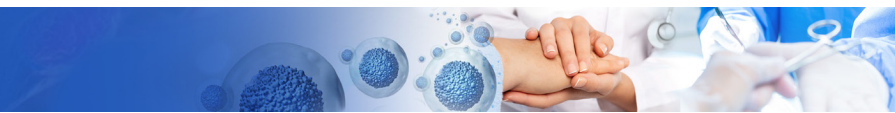
C	Vaisseaux	Oui	Non
	Varices jambe droite		
	Varices jambe gauche		
	Paraphlébite à droite Si oui, préciser l'année :		
	Paraphlébite à gauche Si oui, préciser l'année :		
	Phlébite à droite Si oui, préciser l'année :		
	Phlébite à gauche Si oui, préciser l'année :		
	Ulcères variqueux aux jambes		
	Douleur dans le mollet qui oblige à vous arrêter (artérite)		
	Embolie pulmonaire Si oui, préciser l'année :		
D	Tête et système nerveux	Oui	Non
	Traumatisme crânien Si oui, préciser l'année :		
	Coma		
	Paralysie		
	Paraplégie		
	Hémiplégie		
	Tétraplégie		
	Soigné(e) pour les nerfs		
	Dépression nerveuse		
	Convulsions		
	Épilepsie		
	Méningite		
	Congestion cérébrale (« attaque »)		
	Perte de connaissance		
	Explorations neurochirurgicales invasives		
	Greffe de dure-mère		
	Greffe de cornée		
	Greffe de tympan		
	Greffe de rocher		
	Greffes d'osselets prélevés par voie intracrânienne		
E	Système urinaire		
	Albumine dans les urines		
	Brûlure urinaire		
	Cystite		
	Pyélonéphrite		
	Urée élevée dans le sang		
	Insuffisance rénale		
	Calculs rénaux		
	Vous levez- vous souvent la nuit ? (Prostate pour les hommes)		
	Autres problèmes de santé à signaler		



F	Tube digestif	Oui	Non
	Maladie de l'œsophage		
	Ulcère : -estomac -duodénum		
	Crampes ou brûlures d'estomac		
	Jaunisse		
	Hépatite virale Si oui, préciser l'année		
	Calcul des voies biliaires Si oui, préciser l'année		
	Maladie du pancréas		
	Maladie du gros intestin		
	Diarrhée		
	Constipation		
	Amaigrissement récent		
G	Divers	Oui	Non
	Cancer		
	Diabète		
	Goutte		
	Cholestérol trop élevé dans le sang		
	Maladie des yeux (glaucome, cataracte)		
	Trouble de la thyroïde		
H	Autres maladies à signaler (parfois familiales)	Oui	Non
	Spasmophilie ou Tétanie		
	Myasthénie ou Myopathie		
	Hyperthermie maligne		
	Drépanocytose		
	Paludisme		
	Hémophilie		
	Thalassémie		
	Porphyrie		
	Maladie de Willebrand		
	Êtes- vous allergique à certains médicaments ? Si oui, lesquels :		
	Êtes- vous allergique à certaines substances (iode, plumes, poils..) ? Si oui, lesquels :		
	Êtes-vous en cours de désensibilisation ?		
	Maladie auto-immune ? (ex : Crohn, polyarthrite rhumatoïde, lupus,...)		



5	Prenez-vous des médicaments ? (ou que vous avez pris pendant un long moment),	Oui	Non
	12- Si oui préciser avec les doses si possibles : (si vous ne connaissez pas le nom d'un médicament, dites-nous pourquoi vous le prenez)		
	Prenez- vous des corticoïdes ?		
	Prenez- vous des anticoagulants (pour fluidifier le sang) ?		
6	Avez- vous déjà saigné de façon anormale ?	Oui	Non
	Si OUI, d'où (entourez) : Bouche nez estomac anus Urine utérus poumon Lors d'un accouchement		
	si OUI -quand ? - pourquoi ? -réactions ?		
7	Avez- vous un régime à suivre ?	Oui	Non
	Si oui, le ou lesquels et pourquoi :		
8	Avez- vous un appareil dentaire qui s'enlève ?		
9	Avez- vous des lentilles de contact ?		
10	Avez- vous une prothèse auditive ?		
11	Avez- vous déjà été admis(e) dans un centre de soins intensifs ou en réanimation ? Si oui, pourquoi ? Quand ?		
12	Tabac, alcool, drogues :	Oui	Non
	Fumez-vous ? Si oui, combien de cigarettes par jour : Consommez-vous de l'alcool ? Occasionnellement Régulièrement Journalièrement, combien de verre par jour : Consommez-vous de la drogue ? Si oui laquelle et combien par jour :		
13	Pour les femmes :	Oui	Non
14	Nombre de grossesses (y compris IVG et fausse couche)? Nombre d'enfants : Nombre d'enfants de sexe masculin : Allaitement en cours ou arrêté depuis		
15	Y a-t-il eu des incidents lors des accouchements ? Si oui, préciser :		
16	Êtes- vous sous contraceptifs « pilule » ?		
17	Est-il possible qu'une grossesse soit en cours ?		
18	Avez-vous séjourné dans des pays étrangers ?	Oui	Non
	Si oui, Lesquels ? A quelles dates ?		
19	Avez-vous reçu des vaccinations depuis moins de 3 mois ?		
20	Avez-vous reçu dans le passé un traitement par les hormones de croissance ?		
21	Avez-vous reçu une greffe d'organe ou de tissu ?		
	Avez-vous ce que l'on appelle un « comportement à risque » (partenaires multiples, homosexualité, emprisonnement, piercing, tatouage, toxicomanie) Si oui préciser :		
23	Avez- vous déjà reçu du sang ?		



N'oubliez pas de rapporter tous les documents médicaux en votre possession (lettres, cartes de groupe sanguin, électrocardiogramme, radiographie, résultats de bilan, anciennes ordonnances, carnet de santé) lors de la consultation d'anesthésie.

Si le donneur est un enfant, merci de rapporter aussi le carnet de santé

Apportez tous les médicaments que vous prenez habituellement.

Fait à _____, le _____

Signature du donneur ou du représentant légal s'il s'agit d'un enfant ou d'un majeur protégé

Annexe XIII

Prélèvement de moelle osseuse en vue d'une greffe allogénique

Rapport sur la procédure

Date :

Médecin anesthésiste :

Donneur	Receveur
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
Date de naissance :	Date de naissance :
Poids :	Poids :
Groupe sanguin :	Groupe sanguin :
Taux d'Hb :	Lien de parenté avec le donneur :

Opérateurs :

Aides :

Début procédure (Heure/min) :	Fin procédure (Heure/min) :
-------------------------------	-----------------------------

Greffon :

Poids net (gr) :	Numération cellules nucléées intermédiaire :
Nombre total de cellules nucléées :	Nombre de cellules nucléées/Kg du receveur :

Événement à signaler :

--

Signature : Médecin anesthésiste	Signature : Médecin préleveur principal
-------------------------------------	--



Annexe XIV

Prescription de prélèvement de CSH autologues par cytaphérèse

Je soussigné(e) Dr, de l'établissement de soins....., souhaite qu'un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique soit réalisé à **Mr/Mme** :

- Nom, prénom :
- Sexe : Masculin ☐ Féminin ☐
- Date de naissance :
- Poids en Kg:

PATHOLOGIE:

- ☐ Myélome
- ☐ Lymphome
- ☐ Tumeur solide :
- ☐ Autre :

PROTOCOLE DE MOBILISATION : (dates prévues d'administration, molécules et doses)

.....
.....
.....

NOMBRE D'AUTOGREFFES PREVUES:.....

NOMBRE DE POCHES SOUHAITE:.....

PRELEVEMENT : ☐ Avec congélation ☐ Sans congélation

Date prévue de cytaphérèse (J0) : / /

Date prévue d'autogreffe : / /

Date et Signature du médecin traitant

A renseigner par le médecin traitant, à garder dans dossier donneur cytaphérèse

Annexe XV

Bilan pré-cytaphérèse

N° Donneur

Date :

- Nom, prénom :
- Date de naissance :
- **Compte rendu médical du patient qui comporte :**
 - Les informations spécifiques du donneur concernant les soins prodigués jusqu'à présent.
 - Les antécédents médicaux.
 - Le stade de son cancer.
 - Un résumé des traitements et des réponses aux anticancéreux.
 - Les complications survenues pendant les traitements.
 - Les résultats des analyses effectuées.
- **Résultats des bilans biologiques suivants (l'original + copie):**

Bilan biologique	Date de validité
Groupage ABO Rhésus	
Bilan de coagulation : TP, TCA	< 20 jours avant don
NFS	< 20 jours avant don
Calcémie	< 20 jours avant don
Glycémie à jeun	< 20 jours avant don
Bilan rénal : Urée, créatinémie	< 20 jours avant don
Bilan hépatique : ASAT, ALAT	< 20 jours avant don
Dosage BhCG (femme en âge de procréation)	Dans les 7 jours avant la mobilisation (JACIE)
Ag P24 et AC anti HIV 1 et 2	
Ag HBs, Ac anti HBs, et Ac anti HBc	
Sérologie anti HCV	< 30 jours avant don (JACIE)
Syphilis : TPHA, VDRL	

- Echographie cardiaque et un électrocardiogramme avec interprétation.
- Radiographie thoracique.

Signature



Annexe XVI

نموذج الموافقة المستنيرة لجمع الخلايا الجذعية المكونة للدم

أنا الموقع(ة) أدناه (الاسم الشخصي والعائلي)

تاريخ الميلاد

رقم ب و

بعد الحصول على التفسيرات المطلوبة من الدكتور: حول طرق ومخاطر ومزايا هذه التقنية لجمع الخلايا الجذعية المكونة للدم، أعبّر عن موافقتي لإزالة الخلايا الجذعية المكونة للدم من عبر الوريد بواسطة آلة الفرز.

في:
بتاريخ:/...../.....

توقيع الطبيب:

توقيع المريض أو المتبرع:

Consentement éclairé adulte

Pour prélèvement de cellules souches hématopoïétiques

Je soussigné (e) Mme, Mlle, Mr.....

Né (e) le :

CIN :

Après avoir obtenu, auprès du Docteur :, les explications souhaitées sur les méthodes, les risques potentiels et les avantages de cette technique de recueil de cellules souches hématopoïétiques.

J'autorise le prélèvement sur moi-même de cellules souches hématopoïétiques par cytophérèse.

Fait à : Le/...../.....

Signature du Donneur :

Signature du Médecin :

Annexe XVII

نموذج الموافقة المستنيرة للوصي لجمع الخلايا الجذعية المكونة للدم عند الطفل

أنا الموقع أدناه، الوصي القانوني : الاسم الشخصي والعائلي : رقم ب و :
بعد الحصول على التفسيرات المطلوبة حول الطرق والمخاطر المحتملة ومزايا هذه التقنية لجمع الخلايا
الجذعية المكونة للدم، والتي سيتم إجراؤها لطفلي..... وعلى جميع المعلومات
التي طلبتها من الدكتور

أوافق على أخذ العينات اللازمة للحصول على كمية الخلايا الجذعية المكونة للدم لتحقيق البرنامج العلاجي.
في: بتاريخ/...../.....

توقيع تسبقه عبارة "مقروء ومعتمد"

توقيع الطبيب :

الوصي القانوني :

Consentement éclairé enfant

Pour prélèvement de cellules souches hématopoïétiques

Je soussigné (e)

- Tuteur légal : Nom et prénom : CIN :

Parents de l'enfant

Après avoir obtenu les explications souhaitées sur les méthodes, les risques potentiels et les avantages de cette technique de recueil de cellules souches hématopoïétiques, qui va être faite à mon enfant.....et obtenu toutes les informations souhaitées auprès du Docteur qui le prend en charge

J'accepte que soient réalisés les prélèvements nécessaires pour obtenir la quantité de cellules souches hématopoïétiques pour la réalisation de son programme d'intensification thérapeutique.

Fait à : Le/...../.....

Signature précédée de la mention « lu et approuvé »

Tuteur légal :

Signature du médecin :



Annexe XVIII

Fiche de renseignements du donneur de CSH

N° Donneur

- Nom :
- Prénom :
- Date de naissance :
- CIN ou Passeport :
- Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin
- IPP :
- Situation familiale :
- Nombre d'enfants :
- Origine :
- Profession :
- Couverture : Oui ☐ Non ☐
- Adresse :
- Téléphone : E-mail :
- Receveur (Don allogénique) :
- Lien de parenté entre donneur et receveur :
- Établissement de soins :
- Médecin traitant :

Don autologue ☐

Don allogénique ☐

Avec congélation ☐

Sans congélation ☐

A renseigner par le médecin/infirmier préleveur, à garder dans dossier donneur cytapphérèse

Annexe XIX

Fiche de consultation

N° Donneur

Date : / /

I - IDENTIFICATION DU DONNEUR :

- Nom, prénom :
- Date de naissance :
- Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin
- IPP :

REPONSES SUSCEPTIBLES DE PRESENTER UNE CONTRE-INDICATION FORMELLE

PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES	OUI	NON
Affection cardiaque sévère		
Tension artérielle élevée sous traitement		
Antécédent de phlébite		
Antécédent d'embolie pulmonaire		
Antécédents familiaux répétés de Phlébite		
Antécédents familiaux répétés d'embolie pulmonaire		

PATHOLOGIES BRONCHO-PULMONAIRES	OUI	NON
Asthme traité		
Insuffisance respiratoire chronique		

PATHOLOGIES METABOLIQUES	OUI	NON
Déficit héréditaire enzymatique		
Obésité (IMC ≥ 30)? (Indice de masse corporelle IMC = ...)		

PATHOLOGIES NEURO-ENCEPHALIQUES	OUI	NON
Maladie du système nerveux central		
Encéphalopathie		
Epilepsie traitée		
Intervention chirurgicale du système nerveux central		
Hyperthermie maligne		



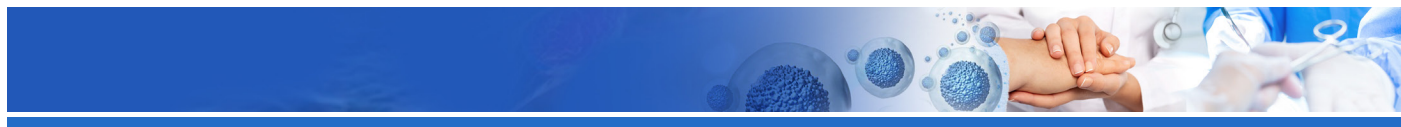
PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES	OUI	NON
Diabète traité par insuline ou anti-diabétiques oraux		
Affections thyroïdiennes traitées (hyperthyroïdie, thyroïdite)		
Antécédents de traitement par Hormone de croissance		
Antécédents de traitement par Gonadotrophines		
humaines d'origine hypophysaire		

PATHOLOGIES DIGESTIVES NON INFECTIEUSES ET NON DIARRHIQUES	OUI	NON
Pancréatite chronique		
Pathologies tumorales et inflammatoires chroniques (maladie de crohn, rectocolite hémorragique)		
Hépatopathies chroniques, pancréatite chronique		

ANTECEDENTS	OUI	NON
Pathologies hématologiques		
Pathologies carcinologiques		
Affections neuro-musculaires		
Greffes d'organe ou de tissu		

ALLERGIES	OUI	NON
Affections allergiques sévères nécessitant un traitement chronique		
Allergie sévère aux morphiniques, caoutchouc, latex		
Allergie sévère aux médicaments (préciser)		
Allergie sévère à d'autres substances (préciser)		

DIVERS	OUI	NON
Antécédents sévères de lumbago, d'hernies discales		
Maladie auto-immune		
Anomalies caryotypiques connues		
Traitement régulier par anti-agrégants, anti-coagulants		
Traitement régulier par anti-dépresseurs, neuroleptiques		
Traitement régulier par diurétiques		
Grossesse en cours (DDR :.....)		
Accouchement depuis moins de 6 mois		
Glaucome à angle fermé		
Comportement à risque dans les 12 derniers mois (partenaires multiples, homosexualité, emprisonnement, piercing, toxicomanie, tatouage...)		



REPONSES REPRESENTANT UNE CONTRE-INDICATION RELATIVE		
	OUI	NON
Affection de la cage thoracique		
Affection de la colonne vertébrale		
Surcharge pondérale ($25 < \text{IMC} \leq 30$) ? (IMC = ...)		
Pathologies de la filière ORL et du cou		
Acte endoscopique depuis moins de 4 mois		
Extraction ou soins dentaires		
Vaccination depuis moins de 2 mois		
Antécédents transfusionnels		
Séjours en zones à risque infectieux (Paludisme, Chagas, Virus du Nil...).		
Traitement médicamenteux en cours, si oui lequel :		
Hospitalisation dans les 12 derniers mois, si oui, raison :		

III- EXAMEN CLINIQUE :

▪ Constantes :

Tension artérielle : mmHg.
 Température :°C.
 Pouls : puls/min.
 Saturation : O2.%
 Poids : Kg.

 Taille : cm.

▪ Examen :

▪ Commentaire :

Donneur déclaré cliniquement :	☐ APTE au don des CSH
	☐ INAPTE au don des CSH
Vérification de l'identité du donneur :	☐ Oui

Signature :

A renseigner par le médecin préleveur, à garder dans dossier donneur cytophérèse



Annexe XX

Certificat d'aptitude au don

Je soussigné(e) Dr médecin préleveur de l'unité de thérapie cellulaire du,
déclare que Mr/Mme :

- Nom, prénom :
- Date de naissance :

Est :

Résultat d'aptitude :

Commentaire :
.....

Rendez-vous de cytophérèse le :

Fait à

Le

Signature du médecin préleveur



Annexe XXI

Certificat Inaptitude au don

Je soussigné(e) Dr médecin préleveur de l'unité de thérapie cellulaire du,
déclare que Mr/Mme :

- Nom, prénom :
- Date de naissance :

Est :

Résultat d'aptitude :

Commentaire :

.....

Fait à

Le

Signature du médecin préleveur



Annexe XXII

Demande de cryoconservation

N° Donneur

Date

DONNEUR :

- IPP:.....
- Nom, prénom :
- Date de naissance :.....
- Poids en Kg.....

GREFFON :

- N° :
- Volume: ml.

Signature et cachet
Médecin préleveur



Annexe XXIII

Fiche réflexe

Avant de pénétrer dans le local, vérifier les pourcentages d'O₂ relevés par chaque cellule de détection. Ces taux d'oxygène sont affichés en continu.

- Si la concentration est supérieure à 21%, prévenir la maintenance, un dérèglement des cellules est probable et doit être résolu.
- Si la concentration est supérieure à 19% et inférieure à 21%, l'entrée dans le local peut se faire sans danger.
- Si la concentration est inférieure à 19% (seuil supportable) : le gyrophare de couleur orange se met en route et l'extraction grande vitesse (> 25 volumes/heure) se déclenche. Différer son entrée si possible.
- Si la concentration est inférieure à 17% (risque d'asphyxie), un gyrophare de couleur rouge et une alarme sonore continue puissante se déclenchent. Interdiction d'entrer dans le local sans cagoule de protection.



Annexe XXIV

Fiche de congélation des greffons de CSH

Date :

- Nom, prénom :
- Date de naissance :
- CIN :
- Date du prélèvement des CSH :

	Volume	Richesse

Signature :



Annexe XXV

Demande annuelle de maintien en congélation d'un greffon de CSH

Date :

Je soussigné (e) Docteur, exerçant à, demande à l'unité de
thérapie cellulaire, de garder congelé le greffon de cellules souches hématopoïétiques
n° prélevé le chez le patient..... né (e) le
CIN N° :

Signature Médecin greffeur



Annexe XXVI

Autorisation de mise en destruction d'un greffon par incinération

Date :

Je soussigné (e) Docteur, exerçant à, autorise l'unité de thérapie cellulaire, à procéder à la destruction par incinération du greffon de cellules souches hématopoïétiques n° prélevé le chez le patient né (e) le CIN N° : pour la raison suivante :

Signature et cachet du médecin



Annexe XXVII

Demande de décongélation d'un greffon de CSH

Date :

Nom :

prénom du patient :

Date de naissance :

Poids du Jour :

Établissement de soins demandeur :

Médecin greffeur :

Tél : e-mail :

Date et heure souhaitées de décongélation :

Décongélation souhaitée :

☐ Avec lavage

☐ Sans lavage

Signature et cachet du médecin



Annexe XXVIII

Bon de livraison d'un greffon de CSH

Date et heure :

- Nom, prénom :
- Date de naissance :
- IPP :
- Médecin greffeur :
- Établissement de soins greffeur:
- N° du greffon :
- Volume de la poche :

- Greffon : ☐ Sans congélation
☐ Décongélation avec lavage
☐ Décongélation sans lavage

Signature :



Annexe XXIX

Bon de réception d'un greffon de CSH

Date et heure :

- Nom, prénom du patient:
- Date de naissance :
- IPP :
- Médecin greffeur :
- Établissement de soins greffeur:
- N° du greffon :

Nom et Signature
(Personne qui réceptionne le greffon)



Annexe XXX

Bon de traçabilité d'un greffon de CSH

- Nom, prénom du patient greffé :
- Date de naissance :
- CIN :
- N° du greffon :

Traçabilité de la transfusion des CSH

(À rendre à l'unité de prélèvement juste après la greffe)

- Transfusé : ☐ Oui : Date et heure:.....
☐ Non : Motif:.....

Signature du médecin greffeur :

Traçabilité de la sortie d'aplasie

(À rendre à l'unité de prélèvement juste après la greffe)

- Date de sortie d'aplasie:

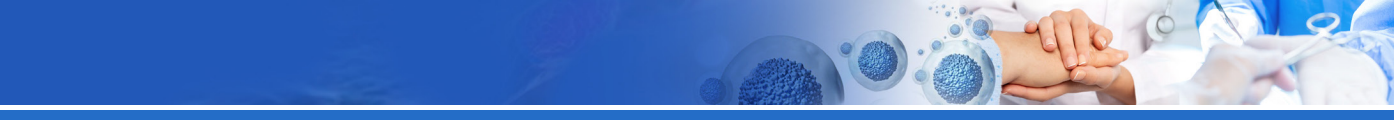
Signature du médecin greffeur :

Traçabilité à 100 jours de la greffe

(à rendre à l'unité de prélèvement juste après la greffe)

- État du patient à 100 jours de la greffe:

Signature du médecin greffeur :



Liste des références

Ressources humaines

1. *International standards for hematopoietic cellular therapy product collection, processing, and administration Eighth Edition Version 8.1 December 14, 2021*
2. *The EBMT Handbook Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies, Edition 2024*
3. *Unité de greffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) 2018*
4. *Establishing a Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit A Practical Guide, 2018*

Unité clinique

1. Gómez-Almaguer D, Gómez-De León A, Colunga-Pedraza PR, Cantú-Rodríguez OG, Gutierrez-Aguirre CH, Ruiz-Arguelles G. Outpatient allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Ther Adv Hematol*. 2022 Feb 26;13:20406207221080739
2. Faulkner, L., Verna, M., Rovelli, A. et al. Setting up and sustaining blood and marrow transplant services for children in middle-income economies: an experience-driven position paper on behalf of the EBMT PDWP. *Bone Marrow Transplant* 56, 536–543 (2021).
3. *The FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration, eighth edition, version 8.1*
4. Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M., & Kröger, N. (Eds.). (2021). *EBMT Handbook on Hematopoietic Stem Cell Transplantation (2021 6th E.U.)*.
5. Faucher C, Adam C, Bancillon N, Bertrand E, Colledani F, de Berranger E, Denis V, Girard I, Hamzy F, Loukili N, Mannone L, Mercier L, Perrin A, Vasseur A, Asma Q, Bompont C, Yafour N, Yakoub-Agha I, Jost E. Unité de greffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) [Stem cell transplantation unit: Guidelines from the francophone Society of bonemarrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer*. 2019 Jan;106(1S):S1-S9. French.doi: 10.1016/j.bulcan.2018.11.005. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30580913.

Indication et évaluation du receveur

1. Barba P and Rambaldi A. 2024: Pere Barba and Alessandro Rambaldi. *Evaluation and Counseling of Candidates. The EBMT Handbook*. 2024; 11: 99-110.
2. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012 ; 120: 905-13.
3. Armand P, Kim HT, Logan BR, et al. Validation and refinement of the disease risk index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2014; 123: 3664–71.
4. Sorrow 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.
5. Sorrow 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.
6. Gratwohl A, Stern M, Brand R, et al. Risk score for outcome after



allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. Cancer. 2009; 115: 4715-26.

7. Hisham Abdel-Azim and Michael A.

Pulsipher. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapy. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2022; 30: 623-657.

8. Navneet S Majhail, Stephanie H Farnia, et al. Indications for Autologous

and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 November ; 21(11): 1863–1869.

Donneur

1. The EBMT Handbook Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies, Edition 2024

2. Boiron JL, Garban F, Audat F et al Critères de non-qualification des donneurs des cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), 104S > n812S > décembre 2017.

3. Kerke N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century. Blood 2014;124 (3):334–43.

4. Ciurea SO, de Lima M, Cano P et al High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. Ciurea. 2009, Transplantation , pp. 1019-24.

Prélèvement de moelle

1. Murakami MA, et al. Bone Marrow Harvest: A White Paper of Best Practices by the NMDP Marrow Alliance. Transplant Cell Ther. 2024 Jul;30(7):663-680. DOI: 10.1016/j.jtct.2024.04.010.

2. Gratwohl, A., Baldomero, H., Passweg, J., et al. Hematopoietic stem cell transplantation: Aglobal perspective. JAMA, 303(16), 1617-1624. DOI: 10.1001/jama.2010.491.

3. Janssen, W. E., Barrett, J., et al. Bone Marrow Collection, Processing and Infusion for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 22(1), 11-18. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.028.

4. Stem Cell Transplantation Guidelines (2019). Hematopoietic Stem Cell Therapy in Allogeneic and Autologous Transplantation. Blood Journal, 134(3), 231-240. DOI: 10.1182/blood-2019-04-876585.

5. Powles, R., et al. Complications in Donors After Bone Marrow Harvesting. Bone Marrow Transplantation, 47(1), 142-150. DOI: 10.1038/bmt.2011.148.

6. Shenoy, S. (2011). Bone Marrow Harvesting for Transplantation. Clinical Hematology International. PMID: 21047743.

7. Majhail, N. S., et al. Bone Marrow Transplantation Practice Guidelines. Journal of Clinical Oncology, 33(10), 1234-1240. DOI: 10.1200/JCO.2019.34.1235.

8. Schroeder, M. A., et al. Processing and Transplantation of Bone Marrow Grafts. Hematology/Oncology Clinics of North America, 28(6), 1069-1084. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.08.014.

9. Medrano, R. F. V., et al. Standardization in Bone Marrow Graft Processing for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Current Opinion in Hematology, 25(6), 419-426. PubMed PMID: 29727398.

10. Thomas, ED, Blume, KG., Forman, SJ. (Eds.). Hematopoietic Cell Transplantation. Wiley-Blackwell.

11. Appelbaum, F. R., et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell



Transplantation (5th ed.). Wiley-Blackwell.

12. Burt, R. K., et al. *Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases and Hematologic Malignancies.* Cambridge University Press.

13. *EBMT HANDBOOK*, Anna Sureda, Selim Corbacioglu, Raffaella Greco, Nicolaus Kröger, Enric Carreras, 2024

Prélèvement de CSH périphériques

- 1.** Manuel d'accréditation : Référentiels J.A.C.I.E. version 8.2
- 2.** Guide ANSM de bonne pratique : Règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement de tissus et de cellules du corps humain sur une personne vivante ou décédée, en vue d'une utilisation thérapeutique- Février 2020
- 3.** Décision Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire

Unité de thérapie cellulaire

- 1.** Manuel d'accréditation : Référentiels J.A.C.I.E. version 8.2
- 2.** Guide ANSM de bonne pratique : Règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement de tissus et de cellules du corps humain sur une personne vivante ou décédée, en vue d'une utilisation thérapeutique- Février 2020
- 3.** Décision Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire



Greffe de cellules souches hématopoïétiques
Manuel de bonnes pratiques
2025