

DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE
LYON 1 – CLERMONT-FERRAND 1 – NANCY 1 – PARIS V –
PARIS VI

IATROGENIE ET SOINS PALLIATIFS AU COURS
D'ALLOGREFFES DE CELLULES SOUCHES
HEMATOPOIETIQUES EN PEDIATRIE -
PROPOSITION D'UN OUTIL D'ALERTE
ET D'AIDE A LA DECISION

BENOIT BRETHON

PROMOTION 2014 / 2016

REMERCIEMENTS

Je remercie tout particulièrement le professeur Sylvie Chevret, chef de service du département de Biostatistiques et Information Médicale à l'hôpital Saint Louis – Assistance Publique Hôpitaux de Paris, pour son aide précieuse et chaleureuse dans l'analyse des résultats et leur interprétation.

Je remercie le professeur Jean-Hugues Dalle, directeur du programme de greffes de cellules souches hématopoïétiques dans le service d'Hématologie et Immunologie Pédiatrique à l'hôpital Robert Debré – Assistance Publique Hôpitaux de Paris, pour ses conseils avisés dans l'encadrement scientifique de ce travail.

Je remercie le docteur Sandra Frache, médecin référent de l'Equipe Ressource Régionale de Soins Palliatifs Pédiatriques du CHRU de Besançon et membre du comité pédagogique du DIU douleurs aiguës et chroniques et soins palliatifs pédiatriques d'avoir accepté la charge de la direction de ce mémoire et pour ses conseils d'orientation.

Je remercie enfin tous les acteurs de santé de mon entourage professionnel qui participent et m'épaulent au quotidien dans la réflexion de la démarche palliative dans mon unité de soins et au sein de l'hôpital Robert Debré – Assistance Publique Hôpitaux de Paris, avec une pensée particulière pour le professeur André Baruchel, chef du service d'Hématologie et Immunologie Pédiatrique, qui m'a toujours fait confiance et encouragé à avancer dans cette voie.

SOMMAIRE

RESUME – MOTS-CLE.....	5
1. Introduction.....	6
2. Objectifs.....	10
3. Deux cas cliniques illustratifs de la problématique.....	11
4. Matériel & Méthodes.....	19
4.1. Population & Facteurs étudiés.....	19
4.2. Méthodes statistiques.....	20
5. Résultats.....	20
5.1. Description des patients.....	20
5.1.1. Avant l'allogreffe.....	20
5.1.2. Au moment de l'allogreffe.....	22
5.1.3. Après l'allogreffe.....	23
5.2. Mortalité.....	25
5.2.1. Description.....	25
5.2.2. Analyse prédictive de la TRM.....	27
5.3. Modèle multivarié pour la TRM.....	30
5.4. Modèle proposé par ce travail.....	31
6. Synthèse des résultats & Discussion.....	34
7. Conclusion.....	44
REFERENCES.....	46
ANNEXE 1	
ANNEXE 2	

ABBREVIATIONS

APHP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

ATCD : antécédents

BK virus : polyomavirus infectant les voies urinaires

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CSP : cellules souches périphériques

EBV : Epstein Barr virus ou virus de la mononucléose infectieuse

ERRSPP : équipe ressource régionale de soins palliatifs pédiatriques

GO : gemtuzumab ozogamicin

GvH : graft versus host disease ou maladie du greffon contre l'hôte

HHV6 : human papilloma virus type 6

HLA : human leucocyte antigen

ICT : irradiation corporelle totale

LAM : leucémie aiguë myéloblastique

LAT : limitation et arrêt des thérapeutiques

MVO : maladie veino-occlusive

SAL : sérum anti-lymphocytaire

SSR : soins de suite et réadaptation

TRM : therapy related mortality ou mortalité lié au traitement

USP : unité de sang placentaire

RESUME : L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet d'obtenir la guérison d'enfants et adolescents atteints d'hémopathies malignes sévères ou de pathologies bénignes mettant le pronostic vital en jeu. Ces procédures font appel à des traitements et des soins intensifs, demandent une expertise particulière et sont très chargées émotionnellement. Un nombre non négligeable de patients décèdent encore après leur greffe, soit de rechute de leur maladie maligne, soit de toxicité liée au traitement. Il n'existe quasiment pas de données à propos de ces enfants et force est de constater que la démarche d'accompagnement et de soins palliatifs n'était pas vraiment intégrée dans les parcours de greffe à la symbolique toute particulière. Le risque est de persister dans le « tout curatif » et de ne pas saisir le moment opportun pour soulager et accompagner le patient, ses proches et les soignants dans des situations difficiles. Nous essayons d'établir un score qui permettrait la prise de conscience qu'un parcours de soins devient inquiétant afin de se donner l'opportunité d'en réfléchir le sens et les priorités. Cent quinze enfants ont été allogreffés en 2013 et 2014 dans le service d'Hématologie et Immunologie Pédiatrique de l'hôpital Robert Debré - APHP à Paris. Leurs histoires médicales ont été étudiées rétrospectivement au regard de facteurs pronostiques pré-, per- et post-allogreffe reconnus comme à risque. Chaque facteur a été compté comme un événement. En première analyse, les médianes semblaient plus importantes pour les 13 patients décédés de toxicité que pour les 90 vivants ou les 12 décédés de leur maladie. L'analyse statistique plus fine retrouve les caractéristiques habituelles et les résultats de séries d'enfants allogreffés. Elle permet de dégager un score à risque d'évolution rapidement défavorable permettant de mettre en place des démarches palliatives pour certains enfants allogreffés bien plus précocement qu'à la phase de fin vie.

MOTS-CLE : allogreffe, iatrogénie, soins palliatifs, enfants

1. Introduction

Le service d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique de l'hôpital Robert Debré, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), a ouvert en février 2010. L'objectif était de mutualiser les moyens humains et financiers sur un seul site à la place de deux services proches géographiquement. Cela permettait en outre de regrouper tous les enfants concernés par des hémopathies dans un hôpital à la seule vocation pédiatrique, dans le même secteur nord-est de la capitale. L'activité du service dans 38 lits dédiés est montée en charge très vite pour dépasser la somme des 2 activités antérieures :

- 60 à 65 allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) par an (avec une projection de 10 à 12 annuelles supplémentaires à partir de 2017-2018) pour des hémopathies malignes dès la première ligne thérapeutique lorsqu'elles sont à très haut risque de rechute ou en rechute précoce (il s'agit en très grande majorité de leucémies aiguës, plus les rares leucémies myélomonocytaires juvéniles et quelques leucémies myéloïdes chroniques ne répondant pas ou échappant aux inhibiteurs de tyrosine kinase) ; des hémopathies bénignes mais mettant en jeu le pronostic vital à court et moyen terme (aplasies médullaires sévères constitutionnelles ou acquises, drépanocytose avec vasculopathie cérébrale ou autres complications malgré toutes les autres approches thérapeutiques, thalassémies homozygotes sévères) ; mais aussi des maladies non hématologiques chroniques dégénératives (neuro-métaboliques principalement) ;
- 80 à 90 hémopathies malignes par an (leucémies aiguës et chroniques, lymphomes) ;
- 10 à 15 hémopathies bénignes mais sévères par an sans indication d'allogreffe de CSH de prime abord (aplasies médullaires ou myélodysplasies) ;

- 8 à 10 patients inclus par an dans des essais pédiatriques précoces de phase I-II.

Une telle activité concentrée sur un seul site (une des premières d'Europe) s'accompagne proportionnellement d'un nombre de décès importants : entre 20 et 25 par an. Plus de la moitié de ces décès font suite à une procédure d'allogreffe de CSH, et autant par échec vis-à-vis de la maladie sous-jacente que du fait des toxicités de cette approche (mortalité par toxicité ou TRM Toxicity Related Mortality). Cette TRM est connue et chiffrée, elle dépend de plusieurs facteurs liés au patient et sa maladie avant l'allogreffe, le type de greffon choisi, la teneur et l'intensité du conditionnement, la force de l'immunosuppression nécessaire pour éviter les rejets mais surtout les réactions du greffon contre l'hôte (graft versus host disease, GvH) et les infections gravissimes qui peuvent en découler. Des avancées significatives dans les techniques de greffe ont permis d'augmenter les taux de survie et d'étendre les possibilités de guérison d'enfants atteints d'hémopathies sévères (1-3). Des progrès importants ont été faits dans les soins de support et une attention plus grande a été portée à la qualité de vie (4-9). Mortalité et morbidité après allogreffe de CSH ont reculé.

Depuis 3 années et en particulier en 2014, du fait de l'augmentation du périmètre de ce nouveau service, l'équipe a été confrontée à une TRM en augmentation avec des enfants et adolescents présentant plusieurs complications post-allogreffes sévères intriquées les unes aux autres. Chacune de ces complications a pu amener à des escalades thérapeutiques et des examens complémentaires aboutissant à l'interrogation de certains personnels soignants sur leur intérêt, une sensation de perte de vue de la feuille de route, comme une fuite en avant, jusqu'à aller pour certains patients à une issue fatale après plusieurs jours de réanimation pédiatrique de haute technicité.

Durant la dernière décennie, plusieurs études ont permis d'avancer dans la compréhension de l'expérience que vivent les enfants atteints de cancers en fin de vie : reconnaissance et prise

en charge des symptômes particuliers à cette période de la vie, perception et compréhension des parents et des soignants de ce que ces enfants peuvent vivre et ressentir et les actions à mettre en place qui en découlent (10-20) . L'expérience de fin de vie est souvent évaluée selon les facteurs suivants : type de cancer pédiatrique (10, 12, 15, 16, 18), âge (11, 17), endroit géographique de la prise en charge (18), décès par progression de la maladie ou par complications liées au traitement (10, 18). Certaines études se sont focalisées uniquement sur les enfants décédés dans le cadre d'un cancer en progression (12, 15).

La procédure d'allogreffe de CSH est toujours réalisée dans une intention curative. Elle fait appel à des traitements médicamenteux potentiellement très toxiques, mettant la vie du receveur en danger, et surtout à l'introduction de CSH prélevées chez un « étranger » et sur lesquelles reposent tous les espoirs d'une réponse immunitaire anti-tumorale salvatrice. Ces dimensions extraordinaires pourraient faire ressentir l'expérience de fin de vie post-allogreffe comme un échec insupportable après tant de souffrance et d'effort. Très peu de données sont disponibles à propos d'enfants recevant une allogreffe de CSH mais ne survivant pas. Les études des années 2000 portant sur des enfants atteints de cancer ont parfois inclus des receveurs de CSH (10, 13, 14) mais une seule décrivait vraiment les caractéristiques particulières de ce sous-groupe (13). Tout au plus savait-on qu'ils mourraient plus souvent de complications cardio-pulmonaires, bien moins souvent à leur domicile et que des consignes de non-réanimation ou de limitation ou arrêt des thérapeutiques (LAT) curatives étaient rarement formulées avant les dernières heures de la prise en charge.

Plus récemment, l'interrogatoire des parents et des soignants ayant été confrontés au décès d'enfants ayant reçu une allogreffe de CSH pour une maladie maligne a permis de décrire plus précisément les caractéristiques de leur de fin de vie (21), notamment en les comparant à des groupes d'enfants décédant de progression de leur cancer et n'ayant pas été allogreffés :

différences dans les intentions d'administrer encore un traitement anti-cancéreux ou prolongeant la vie, dans les buts de la prise en charge de symptômes gênants ou réfractaires, du moment tardif de la prise de conscience que le pronostic est effroyable et l'issue fatale quasi-inéluctable, dans la réflexion sur le lieu du décès à venir et les conditions qui l'entourent.

Ces constats émergeant, il est aujourd'hui nécessaire de définir comment améliorer la prise de charge de ces enfants qui vont aller très mal en situation post-allogreffe de CSH. Ceci pose le problème de l'iatrogénie versus les soins palliatifs dans cette population. L'introduction d'une démarche palliative précocement dans un contexte aussi curatif, sans opposer les deux approches n'est pas toujours bien vécue ni aisée. Une démarche palliative menée en parallèle ne devrait pas signifier échec de la greffe dans les esprits. Certains proposent d'ouvrir leur unité précocement à des équipes mobiles d'accompagnement et de soins palliatifs dans le parcours de l'allogreffe et ont tenté de démontrer l'acceptabilité et la faisabilité de cette démarche locale (22,23). Mais si elle ne peut pas être exhaustive par manque de disponibilité d'esprit, de temps et de moyens humains, quels enfants et leur famille faut-il cibler ?

Ce travail part de 2 histoires pédiatriques de fin de vie après allogreffe de CSH réalisées dans l'unité de greffe du service d'Hématologie et Immunologie Pédiatrique de l'hôpital Robert Debré - APHP. Ces 2 cas cliniques ont été présentés lors de la journée régionale du 22 mars 2016 organisée par l'Equipe Ressource Régionale de Soins Palliatifs Pédiatriques (ERRSPP) d'Ile de France PALIPED (Cf annexe 1). Puis il s'attache à trouver un score d'alerte de situations « à risque d'aller mal rapidement », score qui serait tenu à jour de manière prospective et qui permettrait le déclenchement d'un temps de réflexion pluridisciplinaire sur la pertinence des soins à poursuivre pour ne plus arriver à des situations de perte de repères de l'enfant, de sa famille et des soignants au quotidien. Ceci a été mené avec l'aide de l'analyse

de l'ensemble des dossiers d'enfants ayant été allogreffés pour une maladie maligne ou mettant en jeu le pronostic vital à court ou moyen terme dans l'unité de greffe sur une période de 2 années consécutives (2013 et 2014).

2. Objectifs

2.1. Principal

Définir un score de gravité post-allogreffe de CSH en tenant compte de facteurs pré-, per- et post-allogreffe et déterminer à partir de quand le décès est plus que plausible quoique l'on tenterait.

2.2. Secondaires

- Calculer ce score au fur et à mesure de la prise en charge des allogreffés « au fil de l'eau » pour identifier ceux qui sont à haut risque d'aller très mal ;
- Déclencher des réunions pluridisciplinaires pour les patients identifiés afin d'expliquer les démarches entreprises jusque-là, discuter de ce que l'on fera et ce que l'on ne fera pas (soins raisonnables, obstination déraisonnable, démarche palliative) ;
- Réévaluer régulièrement les décisions prises pour chacun des enfants concernés et leur compréhension par les personnels ;
- Alerter les parents au meilleur moment ;
- Mettre en place diverses actions de soins palliatifs plus tôt, même si beaucoup de ces enfants garderont malgré tous des soins de support et de confort trop intensifs pour un retour à domicile ou dans un centre soins de suite et réadaptation habilité pour les allogreffés.

3. deux cas cliniques illustratifs de la problématique

Les 2 cas cliniques racontés ci-après ont été présentés lors de la journée régionale du 22 mars 2016 organisée par l'ERRSPP d'Ile de France PALIPED. Le diaporama est disponible en *annexe 1*.

3.1. Cas clinique n°1 : Lucie 14 ans

Lucie est une adolescente de 14 ans, scolarisée en classe de 5^{ème}. Elle n'a pas d'antécédent médical particulier. Elle vit en Guadeloupe. Elle a une petite sœur de 9 ans en bonne santé et 3 demi-frères et demi-sœurs du côté paternel. Ces parents vivent séparément. Sa mère est auxiliaire de vie et intervient au domicile de personnes âgées en Guadeloupe. Son père est conducteur d'engins de chantier et vit sur l'île de Saint Martin.

Lucie est adressée en métropole accompagnée de sa mère pour la prise en charge d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM). Sa sœur est restée aux Antilles chez la grand-mère maternelle. La LAM se présente sous une forme hyperleucocytaire avec une atteinte neuro-méningée infra-clinique. La biologie intrinsèque des cellules leucémiques n'est pas rassurante à cause d'une trisomie du chromosome 8 mais surtout une duplication en tandem du gène FLT3 qui laisse présager une chimiorésistance future. Ceci s'avère juste puisqu'après 2 mois de polychimiothérapie intensive en hospitalisation continue, la moelle osseuse est toujours massivement envahie par la maladie. Deux mois plus tard, après 2 tentatives d'administration de médicaments dit « ciblés » contre les myéloblastes et le récepteur FLT3 associés à de la chimiothérapie, la moelle reste partiellement envahie.

La décision d'une allogreffe de CSH de sauvetage avec un donneur volontaire 9/10^{ème} HLA identique est prise et est réalisée le 4 juillet 2014 après un conditionnement chimiothérapique myélo-ablatif. Au jour 17, Lucie est transférée en réanimation pédiatrique pour une détresse respiratoire aiguë et une insuffisance rénale aiguë anurique. Elle est intubée et ventilée

pendant 8 jours et hémodialysée pendant 20 jours à l'aide d'un cathéter fémoral. Les causes de sa dégradation sont multiples, faite d'infection pulmonaire et de toxicités médicamenteuses. Son risque vital étant engagé, les services sociaux s'organisent pour une arrivée rapide de son père et sa sœur. Ils ne resteront que quelques jours et n'auront pas l'occasion de communiquer avec Lucie qui est intubée et sédatée. Par la suite, Lucie souffre de multiples problèmes : une constipation et des hémorroïdes, une sonde urinaire qui gêne, des soins de nursing intensifs du fait du décubitus prolongé, une intimité et une image corporelle brisées à un âge charnière où une adolescente se cherche. Lucie est envahie par de l'anxiété, des éléments dépressifs dont des angoisses de mort verbalisées, elle a mal, elle tremble, elle se sent fatiguée. Un suivi pédopsychiatrique se met en place en réanimation.

Au 45^{ème} jour post-greffe, Lucie réintègre l'unité de greffe. Elle en sortira non sans être passée par une réactivation des virus EBV et HHV6, une poussée cutanée de GvH jugulée par des corticoïdes mais au prix d'un diabète cortico-induit, et une cellulite de la face d'origine dentaire. Elle est transférée au jour 68 post-greffe dans un centre de soins de suite et réadaptation (SSR) avec sa mère. Elle a 16 médicaments à prendre quotidiennement dont 15 par voie orale. Elle est toujours bien en rémission hématologique complète de son hémopathie maligne.

A 4 mois post-greffe, Lucie est admise à nouveau en hématologie pour une poussée aiguë de GvH digestive (grade IV, le maximum). Elle a des douleurs abdominales chroniques avec des paroxysmes spastiques, une diarrhée profuse, des ténesmes et épreintes. Elle émet des bouts de muqueuse intestinale, bariolés de sang et malodorants. Une chaise percée est positionnée juste à côté de son lit. Elle a besoin d'aide pour s'y positionner, pour s'essuyer et se recoucher. Elle a pour consigne de rester à jeun, et cela dure, avec des obsessions alimentaires et une sensation de manque aiguisé par les corticoïdes à forte dose. Ces vergetures

s'agrandissent et se creusent, elles deviennent source d'inconfort et nécessitent des soins infirmiers pluriquotidiens. Afin de juguler cette poussée sévère de GvH, 4 lignes successives d'immunosuppresseurs vont être administrées sans efficacité pérenne. Certains nécessitent une surveillance paramédicale attentive durant leur administration car ils peuvent être très mal tolérés. Plusieurs fibroscopies digestives sous anesthésie générale sont programmées afin de prouver la GvH histologiquement, d'en suivre l'évolution et d'être certain qu'il n'y a pas de participation infectieuse virale aux symptômes digestifs. Des approches non médicamenteuses sont explorées : réaliser une injection de cellules souches mésenchymateuses générées à partir d'un échantillon de moelle de la mère afin de changer l'environnement des CSH du donneur dans le corps de Lucie ; enclencher un programme de photothérapie extracorporelle des lymphocytes circulants 2 à 3 fois par semaine en espérant les rendre plus immunotolérants et de ce fait diminuer les poids des immunosuppresseurs systémiques et des corticoïdes. Pour se faire, un cathéter central de gros calibre à double voie est mis en place. La pose est suivie d'hématomes de la paroi thoracique volumineux et douloureux. Chaque séance est précédée de transfusions sanguines dans la nuit avec son cortège de surveillance. Lucie doit être transférée dans l'unité de cytophérèse en fauteuil pour quelques heures, aux aurores, cathéter central débranché, les médicaments antalgiques de palier III intraveineux et kétamine stoppés et relayés tant bien que mal par voie orale. Jusqu'au dernier moment, la séance peut être annulée (fièvre, cathéter non fonctionnel, bilan sanguin inadéquat). Lucie est en perte complète d'autonomie, elle n'a plus aucune intimité, ses douleurs sont mal maîtrisées, elle a toujours des angoisses de mort, elle s'inquiète au sujet de sa petite sœur qui a des difficultés scolaires. Sa mère fait le ménage de la chambre, s'occupe de la toilette, elle a donné ses cellules mésenchymateuses, prélevées dans les os de son bassin sous anesthésie générale, elle est fatiguée ! La famille maternelle de passage vient les voir et un répit est organisé pour la

mère en Bretagne. Elle va aussi s'autoriser à visiter Paris en compagnie d'une autre mère. La grand-mère maternelle et la sœur viennent passer Noël en métropole. Un parrainage est organisé pour Lucie mais elle ne s'empare pas vraiment de cette opportunité.

Lucie est toujours en hématologie et en isolement à 8 mois post-greffe lorsque une douleur thoracique et une hémoptysie révèle une inquiétante masse intrathoracique. Une ponction pleurale ne permet pas d'étayer efficacement le diagnostic et Lucie est transférée dans un autre hôpital pour la réalisation d'une biopsie trans-thoracique sous anesthésie locale. Un syndrome lympho-prolifératif EBV-induit est prouvé, témoin ultime de la forte immunosuppression engendrée chez Lucie. Des ponctions pleurales évacuatrices successives sont pratiquées dans sa chambre pour essayer d'améliorer la mécanique ventilatoire et il est décidé de reprendre des corticoïdes à fortes doses avec de la chimiothérapie. Ces nouvelles procédures engendrent encore de la douleur, de l'anxiété vis-à-vis des gestes invasifs, partagée par les soignants qui n'en ont pas l'habitude. La détresse respiratoire est source d'angoisse, Lucie cherche son air. L'isolement protecteur anti-infectieux est maintenu. Lucie pourra quand même fêter son anniversaire dans sa chambre avec l'intervention d'une socio-esthéticienne et la venue de 2 cuisiniers stars de la télévision.

Force est de constater que les choses ne s'améliorent pas cliniquement pour Lucie un mois après le diagnostic du syndrome lympho-prolifératif, soit 9 mois après la greffe. Une réunion collégiale est pour la première fois organisée et aboutie à une décision d'arrêt des thérapeutiques curatives et du début d'une démarche palliative. Il devient subitement pressant de proposer un retour de Lucie en Guadeloupe pour qu'elle se rapproche des siens. Son état clinique empire vite, elle voudrait bien voyager mais elle se sent si faible et a peur que cela se passe mal. Elle exprime son désir de ne pas partir alors que tout a été mis en branle pour le faire. Le médecin missionné pour l'accompagner durant son transfert et qui la découvre

cliniquement contre-indique finalement le voyage.

Lucie décède dans le service seulement 4 jours après la réunion collégiale de l'arrêt des thérapeutiques curatives, en présence de sa mère. Son père convoqué en urgence arrivera après son décès. Le service social accompagnera les 2 parents pour organiser le transfert du corps en Guadeloupe et fera le lien avec l'équipe sociale de Guadeloupe.

A la lecture de cette histoire clinique, nous pouvons prendre aisément conscience de la lente descente « aux enfers » de Lucie tant sur le plan physique que psychique. Mais ceci est bien plus facile *a posteriori*. Les complications se sont enchaînées quasiment sans temps mort, s'ajoutant les unes aux autres sans que la précédente ne se soit parfaitement réglée. Chacune d'entre elles a fait appel à des médications et des techniques intensives et sophistiquées. Le corps de Lucie a beaucoup souffert avec une déchéance insupportable pour elle, sa mère et les soignants au quotidien. La fuite en avant des soins médicaux n'a pas permis d'ouverture à une réflexion du bien-fondé des actions menées jusqu'au dernier moment. Ce n'est qu'à 4 jours du décès qu'une réunion collégiale se met en place et qu'une tentative de projet de retour aux Antilles voit le jour. Mais il est trop tard, en inadéquation avec les forces physiques et psychiques restantes de Lucie.

3.2. Cas clinique n°2 : Mohamed 5 ans

Mohamed est âgé de 5 ans. Il vit en région parisienne et est scolarisé en maternelle. Il n'a pas d'antécédent médical particulier. Son père est d'origine tunisienne et travaille dans le tourisme. Sa mère d'origine turque a arrêté ses activités professionnelles pour s'occuper du frère aîné qui a jusqu'à maintenant focalisé beaucoup d'attentions. Il a été opéré d'une tumeur cérébrale bénigne, un astrocytome pilocytique. A un âge de 8 ans, ce frère garde des séquelles neuro-cognitives notables qui nécessitent des séances pluri-hebdomadaires d'ergothérapie, de

kinésithérapie, d'orthophonie et d'orthoptie.

Mohamed est pris en charge dans le service d'hématologie pour une LAM avec une délétion d'un morceau du chromosome 7 dans les cellules leucémiques associée à une mutation du gène FLT3. Ceci confère à sa leucémie un haut risque de chimiorésistance. Après l'obtention d'une rémission complète grâce à 2 cures de chimiothérapie intensive, il est validé de réaliser une allogreffe de CSH. Cela tombe plutôt bien, son frère est HLA-identique. Mais il est handicapé ! Des discussions ont eu lieu à ce sujet, les parents ont vécu quelque temps dans l'incertitude du choix ou pas de l'allogreffe dans ce contexte. Finalement, les experts en neurologie pédiatrique et le comité d'éthique ont pu valider la pertinence du don. La procédure de cette allogreffe de CSH n'a pas souffert de complication sévère, tout au plus une poussée de GvH cutanée rapidement jugulée.

Malheureusement, la leucémie rechute à seulement 11 mois post-greffe ce qui confirme sa dangerosité déjà pressentie. Grâce à un anticorps monoclonal et de la chimiothérapie intensive, Mohamed se trouve à nouveau en rémission complète. N'ayant aucune séquelle connue jusque-là, et la première allogreffe datant de plus d'un an, il est décidé réaliser une 2^{ème} allogreffe de CSH mais avec un autre donneur. Après un conditionnement à base de chimiothérapie dit atténué (car il a déjà reçu beaucoup de traitements jusque-là), il reçoit une unité de sang placentaire 5/6 identique, peu riche pour son poids. La procédure prévoit une prévention de la GvH et des conséquences de la toxicité hépatique cumulative.

A 20 jours de la 2^{ème} greffe, une insuffisance rénale aiguë oligurique dans un contexte de défaillance hémodynamique et neurologique provoque un transfert en réanimation de 13 jours. Mohamed est intubé et ventilé pendant 4 jours, hémodialysé pendant 5 jours à l'aide d'un cathéter fémoral de gros calibre, un soutien hémodynamique est mis en place par des remplissages vasculaires et des amines vasopressives. La cause de ces défaillances est

multifactorielle, avec au premier plan un syndrome hépato-rénal reflet des toxicités accumulées, mais aussi une cystite hémorragique caillotante et douloureuse due au virus BK. Plusieurs ponctions d'ascite sont subies par Mohamed, il est nourri artificiellement par sonde naso-gastrique, il est en aplasie sans cellule leucémique visible, le cytomégalovirus s'est réactivé. Et pourtant il a une poussée de GvH cutanée de grade IV nécessitant une montée en charge des immunosuppresseurs. Le risque vital est engagé ce qui met cet enfant et ses parents dans une anxiété majeure. Les soins de réanimation ont été intenses auxquels il a fallu adjoindre des soins cutanés réguliers proches de ceux d'une personne brûlée du fait de décollements profus liés à la GvH.

Mohamed fait de plus en plus de cauchemars. Il a pris 7 kilogrammes, il est œdématié. Il est revenu dans le service d'hématologie mais les soins restent compliqués : une sonde urinaire qui fait mal par laquelle des lavages vésicaux incessants sont pratiqués, un diabète cortico-induit difficile à équilibrer avec des glycémies capillaires répétitives, une inflammation buccale post-conditionnement (mucite) qui nécessite des antalgiques de palier III et co-antalgiques majeurs. L'ensemble de cette prise en charge ne lui permet pas de rentrer à son domicile.

A 4 mois post-greffe, un état de choc septique renvoie Mohamed en réanimation dont il ne ressortira jamais vivant. Il est intubé quasi-immédiatement et le restera pendant 22 jours avec les sédatifs qui en découlent. Il est très difficile de communiquer avec lui. Il est à nouveau hémodialysé et ne pourra pas en être sevré. La cystite à BK virus ne cède pas et les lavages vésicaux se poursuivent en permanence. Une nouvelle organisation est pensée et mise en place pour les parents afin qu'ils puissent gérer le grand-frère et leur présence en réanimation. Les parents deviennent de plus en plus distants avec les soignants, ils ne s'emparent plus des aides psycho-sociales proposées régulièrement. Une colère sourde apparaît ; ils trouvent

Mohamed inconfortable, peut-être à cause de la sonde urinaire. On accède à leur demande (discutable) de la remplacer par une autre de diamètre inférieur. Cette nouvelle sonde se bouche régulièrement, des urines sanglantes sont émises autour de la sonde et souillent les draps. Cette sonde urinaire cristallise les problèmes de prise en charge et elle ne sera jamais remplacée.

Cinq réunions en 15 jours vont être organisées durant ce séjour de réanimation, entre réanimateurs pédiatres et hématopédiatres, seuls puis avec l'appui de membres du comité d'éthique local et avec des avis spécialisés pris auprès de collègues hématologues extérieurs à l'hôpital. Les parents sont tenus au courant de chacune de ces rencontres et de leur conclusion. Ils campent sur une position de refus de l'augmentation de la sédation et même d'une désescalade de celle-ci : est-ce pour communiquer avec Mohamed ? Parce qu'ils pensent que cette sédation précipite leur garçon vers la mort ? Cela ne sera pas exprimé de façon aussi claire. Une décision d'injecter des CSH restantes congelées du frère est prise lors de la 3^{ème} réunion pour essayer de corriger l'aplasie profonde qui persiste, la leucémie n'étant pas visible et n'en étant donc pas responsable. C'est une 3^{ème} allogreffe de CSH ! C'est la 4^{ème} réunion (8 jours plus tard) qui décide de la non-escalade des soins, puis la 5^{ème} de leur limitation et de l'augmentation de la sédation. Mohamed décède d'un arrêt cardiaque brutal alors que les parents viennent d'accepter l'absence de nouvelles manœuvres réanimatoires. Ce décès survient à 13 jours de la 3^{ème} allogreffe.

Cette histoire clinique montre le calvaire de cet enfant qui enchaîne des complications post-allogreffe sévères et pour lequel le désir de guérison parental et médical est tel que les mesures de mise en place de soins raisonnables ne trouvent pas leur place. Et même, leur discussion répétée devient source de conflits entre les parents et les équipes soignantes et au sein de celles-ci. On peut s'interroger *a posteriori* sur le bien-fondé d'une 3^{ème} greffe chez un

enfant en réanimation avec au moins 3 défaillances d'organes vitaux.

4. Matériel & Méthodes

4.1. Population & Facteurs étudiés

Cent quinze dossiers d'enfants allogreffés dans le service d'Hématologie et Immunologie Pédiatrique de l'hôpital Robert Debré – APHP à Paris en 2013 et 2014 ont été étudiés rétrospectivement, 77 pour une hémopathie maligne, 38 pour une pathologie bénigne. Des facteurs pré-, per- et post-allogreffe connus pour avoir un impact sur l'évolution finale ont été recherchés chez chaque patient. A chaque fois qu'un facteur pertinent est identifié, il est compté comme un évènement *a priori* avec un code couleur :

- 7 facteurs pré-greffe « **vert** », en comptant la **non réponse**, le **nombre de lignes thérapeutiques** préalables à la greffe supérieures à 2, la prise de l'anticorps monoclonal anti-CD33 **gemtuzumab ozogamicin** (GO) pourvoyeur de maladie veino-occlusive (MVO) hépatique, d'anticorps monoclonal bispécifique anti-CD19 **blinatumomab** assez immunosuppresseur, une **ferritinémie > 1000 ng/mL**, des **ATCD d'infections fongiques et virales** ;
- 8 facteurs per-greffe ou post-greffe « **jaune** », en comptant les **greffons mismatch**, les greffons avec **2 unités de sang placentaire (USP)**, les greffons **haplo-identiques**, la **richesse insuffisante**, l'administration de **sérum anti-lymphocytaire (SAL)**, une cystite à **BK virus** ou une infection à **virus respiratoire** et un **délai de récupération de lymphocytes CD4 > 0.2 G/L de plus de 6 mois** ;
- 16 facteurs post-greffe « **rouge** », en comptant **l'absence de prise de neutrophiles** ou **des plaquettes** dans les 100 jours, un **chimérisme incomplet**, **un rejet**, une **GvH aiguë de grades 3 et 4**, **plus de 2 lignes d'immunosuppresseurs**, une **photothérapie extracorporelle**, une **GvH**

chronique extensive, une défaillance pulmonaire, cardiaque, rénale, une MVO, une infection fongique invasive, à *Herpes viridae*, à adénovirus, une dysimmunité hématologique.

4.2. Méthodes statistiques

Les données tabulées sont des statistiques résumées, soit des pourcentages pour les données qualitatives, soit la médiane et les quartiles pour les données continues. Nous avons comparé les caractéristiques selon les pathologies malignes / bénignes par des tests exacts de Fisher ou des tests de rang de Wilcoxon. L'influence des caractéristiques sur le devenir des enfants en termes d'état vivant / décédé (globalement ou en distinguant les causes de décès) a tout d'abord ignoré le délai de survie. Dans un second temps, nous avons comparé les courbes de survie selon les facteurs potentiellement différents entre les enfants selon leur état final par des tests du log-rank (pour la survie globale) ou des tests de Gray (pour les incidences cumulées des différentes mortalités liées à la maladie ou relative au traitement). Le modèle pronostique de la TRM est un modèle de Cox cause-spécifique avec sélection des variables en pas à pas descendant. Tous les tests statistiques ont utilisé une formulation bilatérale et ont été effectués au seuil de 5%. L'analyse a utilisé le logiciel libre R 3.2.2 (<http://www.R-project.org/>).

5. Résultats

5.1. Description des Patients

5.1.1. *avant allogreffe*

Un total de 115 enfants a été allogreffé à l'hôpital Robert Debré – APHP entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2014. La distribution pour âge est illustrée sur la figure 1. Les caractéristiques avant greffe sont tabulées globalement (tableau 1) puis selon la pathologie

(bénigne ou maligne) sous-jacente (tableau 2). Les enfants atteints de pathologie maligne avaient des ferritinémies plus élevées que ceux atteints de pathologie bénigne.

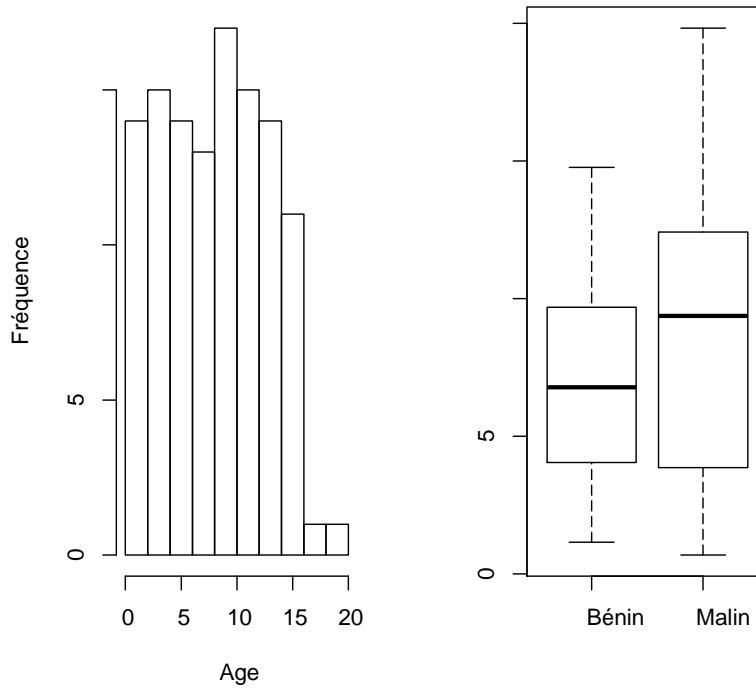


Figure 1: Age à l'allogreffe

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*
Age		115	
Type d'hémopathie	Bénigne	38	33.04 %
	Maligne	77	66.96 %
Réponse complète	Oui	17	22.37 %
	non	59	77.63 %
	NA	39	
Nombre de lignes de traitement	1	23	37.7 %
	2	34	55.74 %
	3	4	6.56 %
	NA	54	
Nombre d'allogreffes	1	102	88.7 %
	2	13	11.3 %
Gemtuzumab ozogamicin	Non	106	92.17 %
	Oui	9	7.83 %
Blinatumomab	Non	113	98.26 %
	Oui	2	1.74 %
Ferritine >1000 ng/mL	Non	41	37.96 %
	Oui	67	62.04 %
	NA	7	
ATCD fongique invasif	Non	101	87.83 %
	Oui	14	12.17 %
ATCD viral	Non	97	84.35 %
	Oui	18	15.65 %

Tableau 1 : description pré-greffe des enfants. ATCD, antécédent ; NA, non applicable

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*	p-value
		38	Bénin	77	Malin	
Age		38	6.783 [4.077;9.653]	77	9.377 [3.866;12.42]	0.077
Réponse complète	Oui	0		17	22.37 %	1.00
	Non	0		59	77.63 %	
	NA	38		1		
Nombre lignes de traitement	1	3	100 %	20	34.48 %	0.087
	2	0	0 %	34	58.62 %	
	3	0	0 %	4	6.9 %	
	NA	35		19		
Nombre d'allogreffes	1	35	92.11 %	67	87.01 %	0.54
	2	3	7.89 %	10	12.99 %	
Gemtuzumab ozogamicin	Non	38	100 %	68	88.31 %	0.029
	Oui	0	0 %	9	11.69 %	
Blinatumomab	Non	38	100 %	75	97.4 %	1.00
	Oui	0	0 %	2	2.6 %	
Ferritine >1000 ng/mL	Non	22	59.46 %	19	26.76 %	0.002
	Oui	15	40.54 %	52	73.24 %	
	NA	1		6		
ATCD fongique invasif	Non	36	94.74 %	65	84.42 %	0.14
	Oui	2	5.26 %	12	15.58 %	
ATCD viral	Non	34	89.47 %	63	81.82 %	0.41
	Oui	4	10.53 %	14	18.18 %	

Tableau 2 : description pré-greffe des enfants selon la maladie. ATCD, antécédent ; NA, non applicable

5.1.2. au moment de l'allogreffe

Les tableaux 3 et 4 décrivent les caractéristiques des greffes réalisées chez ces enfants, respectivement globalement et selon leur pathologie. La greffe était plus fréquemment mismatch et avec une administration moins fréquente de SAL chez les enfants ayant une pathologie maligne.

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*
		115	
Type de conditionnement	Myélo-ablatif avec ICT	25	21.74 %
	Myélo-ablatif sans ICT	60	52.17 %
	Atténué	25	21.74 %
	2 conditionnements	5	4.35 %
Type de greffon	CSP	8	6.96 %
	Moelle	71	61.74 %
	USP	36	31.31 %
Greffe match	Oui	38	34.86 %
	Non	71	65.14 %
	NA	6	
Greffe 2 USP		111	96.52 %
	Oui	4	3.48 %
Haplo-identique		112	97.39 %
	Oui	3	2.61 %
Richesse suffisante	Non	18	15.65 %
	Oui	97	84.35 %
SAL reçu	Non	32	27.83 %
	Oui	83	72.17 %

Tableau 3 : description des allogreffes. ICT, irradiation corporelle totale ; CSP, cellules souches périphériques ; USP, unité de sang placentaire ; NA, non applicable

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*	p-value
Type de conditionnement	Myélo-ablatif avec ICT	0	0 %	25	32.47 %	<0.0001
	Myélo-ablatif sans ICT	18	47.37 %	42	54.55 %	
	Atténué	19	50 %	6	7.79 %	
	2 conditionnements	1	2.63 %	4	5.19 %	
Type de greffon	CSP	0	0 %	8	10.39 %	
	Moelle	31	81.58 %	40	51.95 %	
	USP	7	18.42 %	29	37.66 %	
Grefte match	Oui	7	18.92 %	31	43.06 %	
	Non	30	81.08 %	41	56.94 %	
	NA	1		5		
Grefte 2 USP		38	100 %	73	94.81 %	0.30
	Oui	0	0 %	4	5.19 %	
Grefte haplo-identique		37	97.37 %	75	97.4 %	1.00
	Oui	1	2.63 %	2	2.6 %	
Richesse suffisante	Non	4	10.53 %	14	18.18 %	0.41
	Oui	34	89.47 %	63	81.82 %	
SAL reçu	Non	3	7.89 %	29	37.66 %	0.0007
	Oui	35	92.11 %	48	62.34 %	

Tableau 4 : description des allogreffes selon la maladie. ICT, irradiation corporelle totale ; CSP, cellules souches périphériques ; USP, unité de sang placentaire ; NA, non applicable ; SAL, sérum anti-lymphocytaire

5.1.3. Après l'allogreffe

Les tableaux 5 et 6 décrivent les évolutions post-greffe des enfants globalement et selon leur pathologie. Les différences entre pathologies malignes et bénignes concernent le **chimérisme complet** (plus fréquemment obtenu dans les pathologies malignes), la survenue de **GvH aiguë de grades 3 et 4** (uniquement observée dans les pathologies malignes) et le **nombre de lignes de traitement immunosuppresseurs** (supérieur en cas de pathologie maligne).

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*
Neutrophiles > 0.5 G/L en moins de 100 jours	Oui	115	98.26 %
	Non	2	1.74 %
Plaquettes > 50 G/L en moins de 100 jours	Oui	103	89.57 %
	Non	12	10.43 %
Chimérisme complet à un mois	Non	32	27.83 %
	Oui	83	72.17 %
Rejet	Non	110	95.65 %
	Oui	5	4.35 %
GvH aiguë de grades 3 et 4	Non	98	85.22 %
	Oui	17	14.78 %
Nombre de lignes d'immunosuppresseurs	1	59	51.3 %
	2	38	33.04 %
	3	18	15.65 %
GvH chronique extensive	Non	102	88.7 %
	Oui	13	11.3 %
Défaillance pulmonaire	Non	107	93.04 %
	Oui	8	6.96 %
Défaillance cardiaque	Non	111	96.52 %
	Oui	4	3.48 %
Défaillance rénale	Non	79	68.7 %
	Oui	36	31.3 %
Maladie veino-occlusive hépatique	Non	104	90.43 %

	Oui	11	9.57 %
Infection fongique invasive	Non	100	86.96 %
	Oui	15	13.04 %
Infection à <i>Herpes viridae</i>	Non	53	46.09 %
	Oui	62	53.91 %
Infection à adénovirus	Non	96	83.48 %
	Oui	19	16.52 %
Cystite hématurique à BK virus	Non	91	79.13 %
	Oui	24	20.87 %
Infection à virus respiratoire	Non	97	84.35 %
	Oui	18	15.65 %
Dysimmunité	Non	111	96.52 %
	Oui	4	3.48 %
Lymphocytes CD4 > 0.2 G/L avant 6 mois	Non	14	14.29 %
	Oui	84	85.71 %
	NA	17	

Tableau 5 : description post-allogreffes des enfants. NA, non applicable

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*	p-value
		38	B	77	M	
Neutrophiles > 0.5 G/L en moins de 100 jours	Oui	37	97.37 %	76	98.7 %	1.00
	Non	1	2.63 %	1	1.3 %	
Plaquettes > 50 G/L en moins de 100 jours	Oui	35	92.11 %	68	88.31 %	0.75
	Non	3	7.89 %	9	11.69 %	
Chimérisme complet à un mois	Non	17	44.74 %	15	19.48 %	0.007
	Oui	21	55.26 %	62	80.52 %	
Rejet	Non	37	97.37 %	73	94.81 %	1.00
	Oui	1	2.63 %	4	5.19 %	
GvH aiguë de grades 3 et 4	Non	38	100 %	60	77.92 %	0.0007
	Oui	0	0 %	17	22.08 %	
Nombre de lignes d'immunosuppresseurs	1	28	73.68 %	31	40.26 %	0.003
	2	8	21.05 %	30	38.96 %	
	3	2	5.26 %	16	20.78 %	
GvH chronique extensive	Non	36	94.74 %	66	85.71 %	0.21
	Oui	2	5.26 %	11	14.29 %	
Défaillance pulmonaire	Non	37	97.37 %	70	90.91 %	0.27
	Oui	1	2.63 %	7	9.09 %	
Défaillance cardiaque	Non	38	100 %	73	94.81 %	0.30
	Oui	0	0 %	4	5.19 %	
Défaillance rénale	Non	28	73.68 %	51	66.23 %	0.52
	Oui	10	26.32 %	26	33.77 %	
Maladie veino-occlusive hépatique	Non	36	94.74 %	68	88.31 %	0.33
	Oui	2	5.26 %	9	11.69 %	
Infection fongique invasive	Non	33	86.84 %	67	87.01 %	1.00
	Oui	5	13.16 %	10	12.99 %	
Infection à <i>Herpes viridae</i>	Non	15	39.47 %	38	49.35 %	0.33
	Oui	23	60.53 %	39	50.65 %	
Infection à adénovirus	Non	32	84.21 %	64	83.12 %	1.00
	Oui	6	15.79 %	13	16.88 %	
Cystite hématurique à BK/JV virus	Non	33	86.84 %	58	75.32 %	0.22
	Oui	5	13.16 %	19	24.68 %	
Infection à virus respiratoire	Non	33	86.84 %	64	83.12 %	0.79
	Oui	5	13.16 %	13	16.88 %	
Dysimmunité	Non	36	94.74 %	75	97.4 %	0.60
	Oui	2	5.26 %	2	2.6 %	
Lymphocytes CD4 >0.2 G/L avant 6 mois	Non	1	3.12 %	13	19.7 %	0.032
	Oui	31	96.88 %	53	80.3 %	
	NA	6		11		

Tableau 6 : description post-allogreffes selon la maladie. NA, non applicable

La figure 2 décrit les incidences cumulées de prises de neutrophiles > 0.5 G/L et de plaquettes > 50 G/L. Cette dernière est plus rapide en cas de pathologie bénigne.

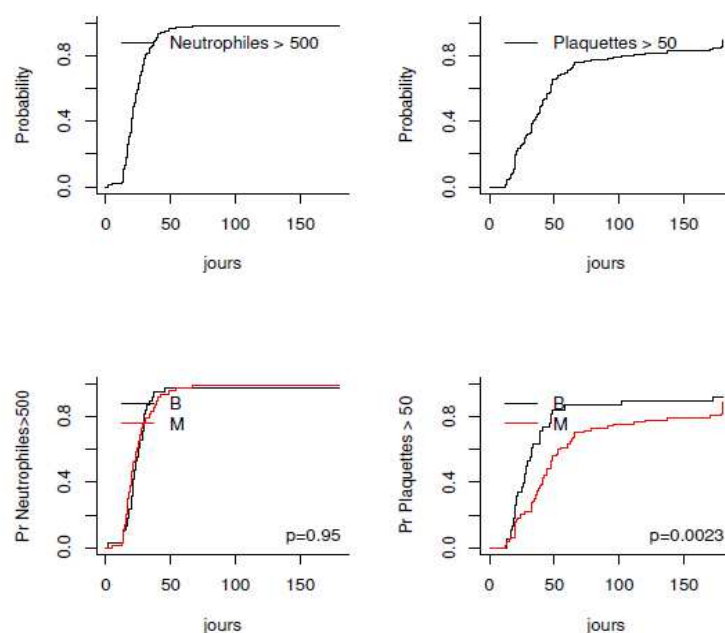


Figure 2: Incidences des prises de neutrophiles et plaquettes post-allogreffe. B, bénin ; M, malin

5.2. Mortalité

5.2.1. Description

Au total, nous avons observé 25 décès, dont 12 liés à l'hémopathie et 13 à la TRM. Le tableau 7 décrit ces 25 décès globalement.

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	
Décès	Non	25		
	Oui	0	0 %	
Cause décès	Hémopathie	25	100 %	
	TRM	12	48 %	
Cause décès TRM	adénovirose disséminée	13	52 %	
	Anémie hémolytique auto-immune	4	16 %	
	choc septique	1	4 %	
	Cytomegalovirus	1	4 %	
	GvH, pancréatite et aspergillose	1	4 %	
	Insuffisance rénale aiguë / acidose métabolique	1	4 %	
	lymphoprolifération EBV / GvH de grade 4	1	4 %	
	Maladie veino-occlusive hépatique	1	4 %	
	Activation macrophagique / hémorragie cérébrale	2	8 %	
	Lieu du décès	Hors Hématologie	1	16 %
		Hématologie	4	16 %
Réanimation		14	56 %	
		7	28 %	

Tableau 7 : description des décès

La figure 3 décrit la survie globale puis les incidences cumulées de décès selon la cause. De façon attendue, la mortalité liée à la maladie est plus élevée dans les pathologies malignes

($p=0.044$) alors que la TRM n'est pas significativement différente (figure 4).

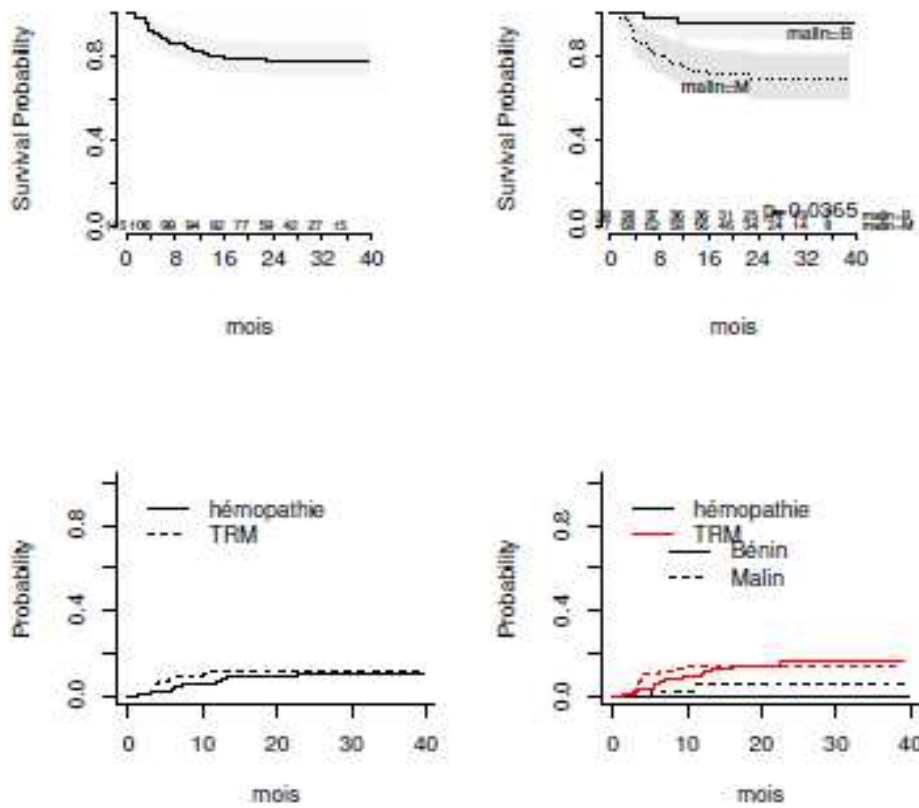


Figure 3: Survie globale et incidences par cause post-allogreffe

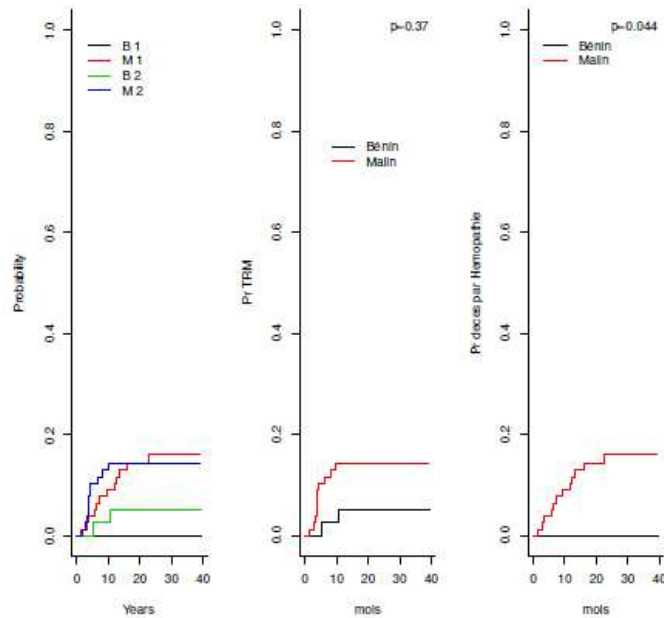


Figure 4: Incidence de décès par cause selon la pathologie. B1, décès si maladie bénigne ; M1, décès si maladie maligne ; B2, décès par TRM si maladie bénigne ; M2, décès si maladie maligne.

5.2.2. Analyse prédictive de la TRM

Les tableaux 8, 9 et 10 décrivent selon l'issue (vivant, décès lié à la maladie et décès par TRM) les caractéristiques avant greffe, de la greffe et après la greffe. Sur les facteurs pré-greffe, nous observons, en ignorant les dates de survenue des évènements, une différence entre ces groupes en termes de pathologie, de **nombre d'allogreffes reçues** et **d'administration de GO**. Quand nous prenons en compte les incidences cumulées au cours du temps, seul l'effet du nombre d'allogreffes persiste significativement (figure 5). Sur les caractéristiques de la greffe, nous notons une fréquence plus élevée de **greffe de sang placentaire**, **mismatch** et de **richesse moindre** chez les malades décédés de TRM. Quand nous prenons en compte les incidences cumulées au cours du temps, les 3 facteurs conservent un effet significatif (figure 6).

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*	N	Statistiques*	p-value
		90	vivant	12	décès maladie	13	TRM	
Age		90	8.591 [4.194;11.21]	12	9.843 [3.812;13.04]	13	7.759 [2.245;11.24]	0.74
Hémopathie	Bénigne	36	40 %	0	0 %	2	15.38 %	0.005
	Maligne	54	60 %	12	100 %	11	84.62 %	
Réponse complète	Non	10	18.87 %	5	41.67 %	2	18.18 %	0.26
	Oui	43	81.13 %	7	58.33 %	9	81.82 %	
	NA	37		0		2		
Nombre de lignes thérapeutiques	1	16	37.21 %	3	42.86 %	4	36.36 %	1.00
	2	24	55.81 %	4	57.14 %	6	54.55 %	
	3	3	6.98 %	0	0 %	1	9.09 %	
	NA	47		5		2		
Nombre allogreffes	1	84	93.33 %	10	83.33 %	8	61.54 %	0.004
	2	6	6.67 %	2	16.67 %	5	38.46 %	
Gentuzumab Ozogamicin	Non	86	95.56 %	9	75 %	11	84.62 %	0.023
	Oui	4	4.44 %	3	25 %	2	15.38 %	
Blinatumomab	Non	89	98.89 %	11	91.67 %	13	100 %	0.21
	Oui	1	1.11 %	1	8.33 %	0	0 %	
Ferritine >1000 ng/mL	Non	35	41.18 %	2	20 %	4	30.77 %	0.35
	Oui	50	58.82 %	8	80 %	9	69.23 %	
	NA	5		2		0		
ATCD fongique	Non	80	88.89 %	9	75 %	12	92.31 %	0.31
	Oui	10	11.11 %	3	25 %	1	7.69 %	
ATCD viral	Non	78	86.67 %	9	75 %	10	76.92 %	0.41
	Oui	12	13.33 %	3	25 %	3	23.08 %	

Tableau 8 : description pré-greffe selon l'issue. ATCD, antécédent ; NA, non applicable

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*	N	Statistiques	p-value
Type conditionnement	Myélo-ablatif ICT	21	23.33 %	2	16.67 %	2	15.38 %	0.55
	Myélo-ablatif	49	54.45 %	7	58.33 %	9	69.24 %	
	Atténué	20	22.22 %	3	25 %	2	15.38 %	
Type de greffon	CSP	7	7.78 %	0	0 %	1	7.69 %	
	Moelle	60	66.67 %	8	66.67 %	3	23.08 %	
	USP	23	25.55 %	4	33.33 %	9	69.23 %	
USP	Non	67	74.44 %	8	66.67 %	4	30.77 %	0.007
	Oui	23	25.56 %	4	33.33 %	9	69.23 %	
Grefte match	Oui	25	28.74 %	4	36.36 %	9	81.82 %	
	Non	62	71.26 %	7	63.64 %	2	18.18 %	
Grefte mismatch	Oui	3		1		2		0.003
	Non	62	71.26 %	7	63.64 %	2	18.18 %	
Grefte 2 USP	Oui	2	2.22 %	1	8.33 %	1	7.69 %	0.21
	Non	88	97.78 %	11	91.67 %	12	92.31 %	
Grefte haplo-identique	Oui	1	1.11 %	1	8.33 %	1	7.69 %	0.12
	Non	89	98.89 %	11	91.67 %	12	92.31 %	
Richesse suffisante	Oui	11	12.22 %	1	8.33 %	6	46.15 %	0.011
	Non	79	87.78 %	11	91.67 %	7	53.85 %	
SAL reçu	Non	27	30 %	3	25 %	2	15.38 %	0.62
	Oui	63	70 %	9	75 %	11	84.62 %	

Tableau 9 : description des allogreffes selon l'issue. ICT, irradiation corporelle totale ; CSP, cellules souches périphériques ; USP, unité de sang placentaire ; NA, non applicable ; SAL, sérum anti-lymphocytaire

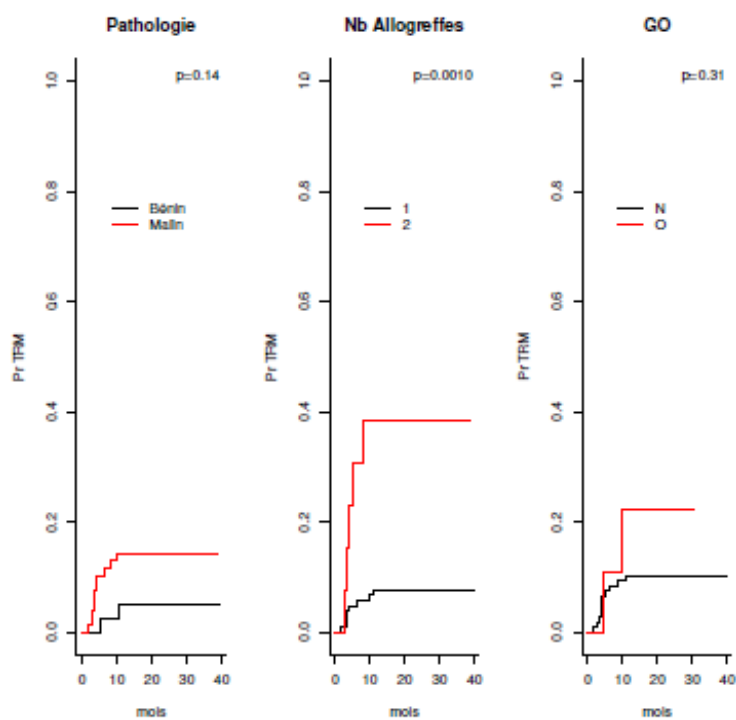


Figure 5 : Incidence de décès lié à la greffe selon la pathologie, le nombre d'allogreffes et la prise de GO

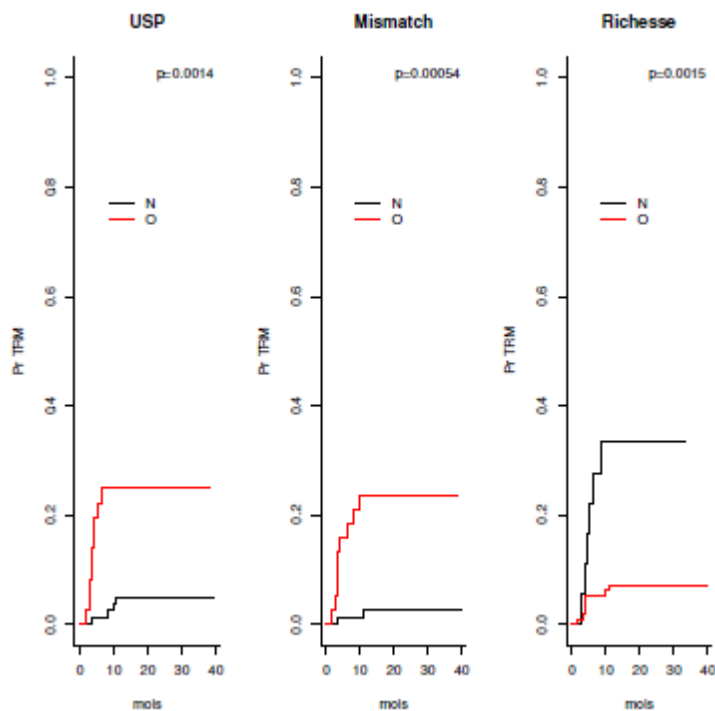


Figure 6: Incidence de décès lié à la greffe selon le greffon, son identité au receveur et la richesse

Enfin, le tableau 10 décrit les complications après greffe selon l'issue. De façon attendue, on note des différences selon l'issue en termes de **non prise** (neutrophiles ou plaquettes), de **rejet**, de **GvH aiguë de grades 3 et 4**, de **défaillances pulmonaire / cardiaque / rénale** et d'**infection fongique invasive**. L'absence de dates de ces événements ne permet pas leur analyse en termes d'incidence cumulée de TRM.

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*	N	Statistiques*	p-value
			vivant	12	décès maladie	13	TRM	
Neutrophiles >0.5 G/L en moins 100 j	Oui	90	100 %	12	100 %	11	84.62 %	0.022
	Non	0	0 %	0	0 %	2	15.38 %	
Plaquettes > 50 G/L en moins 100 j	Oui	86	95.56 %	10	83.33 %	7	53.85 %	0.0001
	Non	4	4.44 %	2	16.67 %	6	46.15 %	
Chimérisme complet M1	Non	29	32.22 %	2	16.67 %	1	7.69 %	0.12
	Oui	61	67.78 %	10	83.33 %	12	92.31 %	
Rejet	Non	88	97.78 %	10	83.33 %	12	92.31 %	0.043
	Oui	2	2.22 %	2	16.67 %	1	7.69 %	
GvH aiguë grades 3 et 4	Non	81	90 %	8	66.67 %	9	69.23 %	0.017
	Oui	9	10 %	4	33.33 %	4	30.77 %	
Nombre lignes immunosuppresseurs	1	49	54.44 %	5	41.67 %	5	38.46 %	0.15
	2	31	34.44 %	3	25 %	4	30.77 %	
	3	10	11.11 %	4	33.33 %	4	30.77 %	
GvH chronique extensive	Non	81	90 %	10	83.33 %	11	84.62 %	0.66
	Oui	9	10 %	2	16.67 %	2	15.38 %	

Défaillance pulmonaire	Non	88	97.78 %	9	75 %	10	76.92 %	0.002
	Oui	2	2.22 %	3	25 %	3	23.08 %	
Défaillance cardiaque	Non	89	98.89 %	12	100 %	10	76.92 %	0.008
	Oui	1	1.11 %	0	0 %	3	23.08 %	
Défaillance rénale	Non	64	71.11 %	10	83.33 %	5	38.46 %	0.039
	Oui	26	28.89 %	2	16.67 %	8	61.54 %	
Maladie veino-occlusive	Non	82	91.11 %	11	91.67 %	11	84.62 %	0.74
	Oui	8	8.89 %	1	8.33 %	2	15.38 %	
Infection fongique invasive	N	83	92.22 %	11	91.67 %	6	46.15 %	0.0003
	O	7	7.78 %	1	8.33 %	7	53.85 %	
Infection Herpes viridae	N	43	47.78 %	5	41.67 %	5	38.46 %	0.80
	O	47	52.22 %	7	58.33 %	8	61.54 %	
Infection adénovirus	N	77	85.56 %	10	83.33 %	9	69.23 %	0.39
	O	13	14.44 %	2	16.67 %	4	30.77 %	
Cystite hématurique BK	N	73	81.11 %	10	83.33 %	8	61.54 %	0.27
	O	17	18.89 %	2	16.67 %	5	38.46 %	
Infection virus respiratoire	N	75	83.33 %	10	83.33 %	12	92.31 %	0.81
	O	15	16.67 %	2	16.67 %	1	7.69 %	
Dysimmunité	N	88	97.78 %	12	100 %	11	84.62 %	0.12
	O	2	2.22 %	0	0 %	2	15.38 %	
Lymphocytes CD4 >0.2 Avant 6 mois	0	2	2.5 %	3	37.5 %	9	90 %	<0.0001
	1	78	97.5 %	5	62.5 %	1	10 %	
	NA	10		4		3		

Tableau 10 : description post-allogreffes selon l'issue. NA, non applicable

Le tableau 11 décrit les scores proposés selon l'issue, tous (sauf le jaune) significativement plus élevés en cas de TRM.

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*	N	Statistiques*	p-value
nbre.cases.verts		90	vivant	12	décès maladie	13	TRM	
		90	2 [1;3]	12	3 [2;5]	13	3 [3;3]	0.002
nbre.cases.jaunes		90	2 [1;3]	12	2 [1;2.25]	13	2 [2;4]	0.060
nbre.cases.rouges		90	2 [1;3]	12	2 [1.75;3]	13	4 [2;6]	<0.0001
nbre.total.cases		90	5 [3.25;8]	12	8 [7;8.25]	13	10 [7;12]	<0.0001

Tableau 11 : description des critères retenus selon l'issue

5.3. Modèle multivarié pour la TRM

Nous avons évalué les facteurs pré-greffe et de la greffe dans la survenue d'un décès lié à la greffe (tableau 12). Les facteurs isolés sont le nombre d'allogreffes reçues, les greffons de sang placentaires, les greffons mismatch et la richesse. Introduits simultanément dans un modèle multivarié, seul le greffon mismatch reste associé (mais non significativement) au risque de TRM (tableau 13). En sélection pas à pas, nous retenons le greffon mismatch comme seul facteur associé à la TRM (tableau 14).

Variable	HR	IC	pval
Age	0.97	[0.86 - 1.1]	0.61
Hémopathie maligne	3.08	[0.68 - 13.89]	0.14
Nombre d'allogreffes reçues	5.86	[1.91 - 18]	0.002
Gemtuzumab ozogamicin	2.37	[0.53 - 10.72]	0.26
Ferritinémie > 1000 ng/mL	1.39	[0.43 - 4.52]	0.58
ATCD infection fongique invasive	0.61	[0.08 - 4.71]	0.64
ATCD infection virale	1.77	[0.49 - 6.45]	0.38
USP	5.83	[1.79 - 18.95]	0.003
Mismatch	10.13	[2.19 - 46.94]	0.003
Richesse suffisante	0.20	[0.07 - 0.6]	0.004
SAL reçu	2.22	[0.49 - 10.04]	0.30

Tableau 12 : Analyses univariées – recherche de facteurs associés au risque de décès lié à la greffe.
ATCD, antécédent ; USP, unité de sang placentaire ; SAL, sérum anti-lymphocytaire

Variable	HR	IC	pval
Nombre d'allogreffes reçues	2.67	[0.72 - 9.96]	0.14
USP	1.48	[0.31 - 7.05]	0.62
Mismatch	5.45	[0.78 - 37.92]	0.086
Richesse suffisante	0.70	[0.18 - 2.66]	0.60

Tableau 13 : Analyses multivariées – recherche de facteurs associés au risque de décès lié à la greffe.
USP, unité de sang placentaire

Variable	HR	IC	pval
Mismatch	10.13	[2.19 - 46.94]	0.003

Tableau 14 : Analyses multivariés après sélection – recherche de facteurs associés au risque de décès lié à la greffe

5.4. Modèle proposé par ce travail

Nous avons recalculé le nombre de facteurs *a priori* associés à la TRM en distinguant :

- le nombre de facteurs pré-greffe « vert », variant théoriquement de 0 à 7 ;
- le nombre de facteurs per-greffe ou post-greffe « jaune », variant en théorie de 0 à 8 ;
- le nombre de facteurs post-greffe « rouge », variant en théorie de 0 à 16.

Le tableau 15 décrit les scores calculés par rapport aux scores du fichier reçu. En règle, les scores sont concordants (figure 7). On observe une valeur surestimée dans le fichier fourni.

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*
vert		115	
nbre.cases.verts		115	1.435(0;4)
jaune		115	2.148(0;5)
nbre.cases.jaunes		115	1.887(0;5)
rouge		115	2(0;5)
nbre.cases.rouges		115	2.278(0;8)
score		115	2.2(0;8)
nbre.total.cases		115	5.6(0;15)
score r		115	6.348(1;16)
			3.322(0;9)

Tableau 15 : score *a priori* ; moyennes (écart-type)

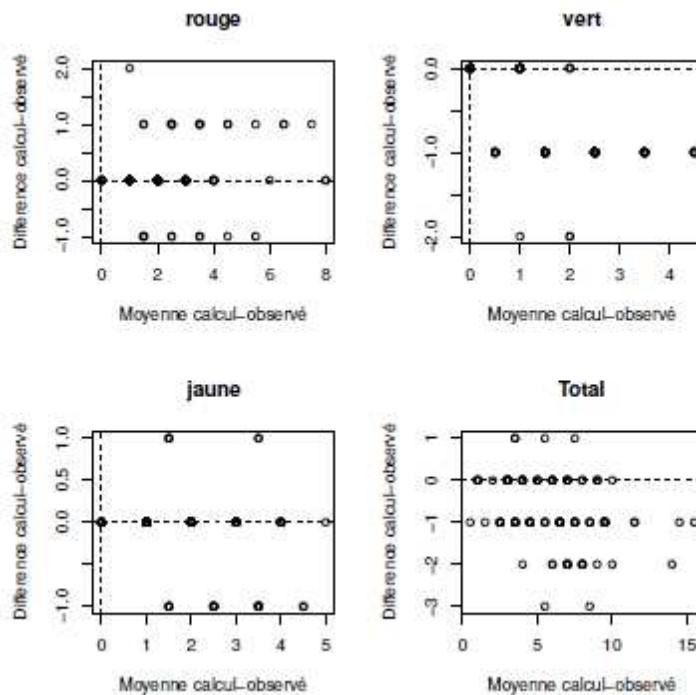


Figure 7: Evaluation de la concordance des scores calculés et rapportés dans le fichier
(méthode de Bland et Altman)

Nous avons comparé les valeurs des scores *a priori* selon l'issue (tableau 16) et retrouvé sur les scores calculés les différences précédentes (tableau 11). Nous retrouvons un effet significatif sur le risque de mortalité lié à la greffe de tous les scores sauf le jaune (tableau 17). La valeur pronostique du score total persiste en ajustant sur le mismatch du greffon (tableau 18). Cependant la part du score post-greffe (rouge) semble la plus importante dans la prédiction de la TRM. Ceci s'explique aisément car le score rouge mesure les complications post-greffe, pourvoyeuses principales de la morbidité. La valeur pronostique du score excluant les cases rouges disparaît si on prend en compte le facteur mismatch isolé précédemment (tableau 19).

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*	N	Statistiques*	p-value
vert		90	vivant	12	décès maladie	13	TRM	
nbre.cases.verts		90	1.267(0;4)	12	2.25(0;4)	13	1.846(0;4)	0.026
jaune		90	1.889(0;5)	12	3.333(1;5)	13	2.846(0;5)	0.002
nbre.cases.jaunes		90	1.811(0;5)	12	1.667(0;3)	13	2.615(1;4)	0.11
rouge		90	1.911(0;5)	12	1.75(0;3)	13	2.846(1;5)	0.060
nbre.cases.rouges		90	1.911(0;7)	12	2.667(1;7)	13	4.462(1;8)	0.0009
score		90	1.811(0;6)	12	2.5(1;6)	13	4.615(2;8)	<0.0001
nbre.total.cases		90	4.989(0;11)	12	6.583(3;10)	13	8.923(5;15)	0.0001
score r		90	5.611(1;12)	12	7.583(4;10)	13	10.31(5;16)	<0.0001
		90	3.078(0;9)	12	3.917(1;6)	13	4.462(1;7)	0.018

Tableau 16 : scores a priori calculés ; moyennes (écart-types) selon l'issue

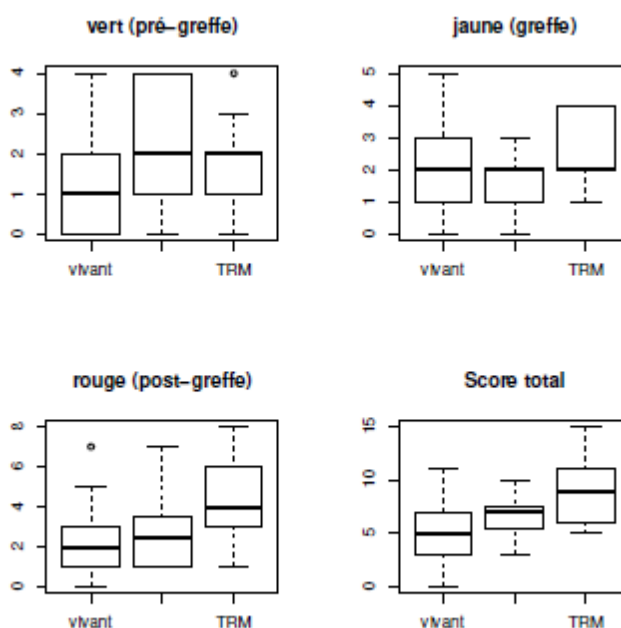


Figure 8: distribution des scores selon l'issue

Variable	HR	IC	pval
vert	1.36	[0.88 - 2.1]	0.16
jaune	1.69	[1.08 - 2.65]	0.021
rouge	1.72	[1.37 - 2.15]	<0.0001
score	1.50	[1.27 - 1.78]	<0.0001
score r	1.41	[1.07 - 1.86]	0.014

Tableau 17 : Effet des scores a priori calculés sur le risque de TRM

Variable	HR	IC	pval
mismatch	4.47	[0.84 - 23.86]	0.079
score	1.36	[1.12 - 1.66]	0.002

Tableau 18 : Modèle multivarié de la TRM intégrant le score total

Variable	HR	IC	pval
mismatch	8.26	[1.49 - 45.8]	0.016
score r	1.11	[0.74 - 1.67]	0.60

Tableau 19 : Modèle multivarié de la TRM intégrant le score en excluant le sous-score post-greffe

6. Synthèse des résultats & Discussion

Les dossiers de 115 enfants âgés 3 ans à 12 ans allogreffés en 2013 et en 2014 dans le service d'Hématologie et Immunologie Pédiatrique de l'hôpital Robert Debré - APHP à Paris ont été étudiés rétrospectivement. Les indications thérapeutiques de l'allogreffes étaient classiques : 77 pour hémopathies malignes sévères, 38 pour une maladie bénigne mettant en jeu le pronostic vital dans un laps de temps assez court. Les choix pour la procédure de greffe (indications, réponse thérapeutique pré-greffe, comorbidités et intensité de traitement déjà reçue, choix du donneur, conditionnement, prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte, prophylaxie anti-infectieuse) se sont faits selon les connaissances et recommandations nationales validées les plus récentes ou en cours et d'études internationales. Vingt-cinq décès ont été observés, dont 12 liés à la rechute de l'hémopathie maligne et 13 liés à la TRM. La survie globale (78%) est conforme aux résultats connus tant pour les maladies malignes que bénignes (Faucher et al, soumis ; 38). Pour chaque enfant, 7 facteurs de risque ont été colligés pour la période pré-greffe (vert), 5 per-greffe (jaune) et 19 post-greffe (rouge). Chaque enfant a ainsi un total de cases pour chaque couleur et un total toutes cases. L'analyse statistique montre qu'il y a un score statistiquement plus élevé chez les enfants décédés de TRM et que seuls les facteurs de risque post-greffe (score total rouge) ont un impact sur cette TRM. La valeur seuil d'alerte qui pourrait être retenue comme préoccupante serait de 5 items post-greffe. L'analyse statistique pourra peut-être s'étoffer et gagner de la puissance en réduisant le nombre de facteurs de risque post-greffe pertinents et/ou en pondérant chacun des items en fonction de leur valeur pronostique reconnue. Dans ce travail, chaque item a eu le même

poids, un item retenu valant pour un point (une couleur). Le score que nous proposons est purement quantitatif. Sa valeur devra être testée pendant une année dans la même unité d'allogreffe de CSH pédiatrique. Puis, si son utilité se confirme, il devra ensuite être mis en place pour validation dans les 3 autres plus grandes unités de greffe pédiatrique françaises, à l'hôpital Necker Enfants Malades – APHP à Paris, à Marseille et à Lyon.

Si les patients d'hématologie meurent globalement moins ou de plus en plus tardivement, c'est au prix de trajectoires de soins aussi imprévisibles qu'éprouvantes sur les plans physique, psycho-social et spirituel. Y. Beussant décrit parfaitement bien les spécificités et complexités de la prise en charge palliative en hématologie adulte (24). L'accès des patients d'hématologie aux équipes ressources de soins palliatifs semblent moins fréquent et plus tardif qu'en oncologie médicale. La prévalence des symptômes physiques est élevée et s'accroît chez des patients en cours de traitement prolongé, ayant un *performance status* faible, hospitalisés et à un stade avancé (25). Les hémopathies sont source d'un stress et d'une souffrance psychiques majeurs, induits tant par la crainte des maladies du sang elles-mêmes que par la lourdeur des traitements. Un syndrome de stress post-traumatique est fréquemment rencontré et s'associe à d'avantage de symptômes physiques, d'angoisse et de difficultés à communiquer avec les soignants, et à un bien-être spirituel moindre. L'allogreffe de CSH entraîne également des troubles psychiques chez près de la moitié des patients, notamment une angoisse envahissante, entraînant des conduites d'évitement dans environ un tiers des cas (26). En hématologie, les pathologies sont souvent chimiosensibles et un nombre croissant d'options thérapeutiques s'offrent au médecin et au patient, susceptibles d'être efficaces voire curatives même après l'échec de lignes antérieures. Les objectifs curatifs ou de survie à long terme peuvent durer, la relation médecin-patient s'étale dans le temps dans une

perspective de traitement curatif ce qui ne favorise pas l'anticipation d'une évolution défavorable (27). Un autre aspect soulevé est la rapidité et l'imprévisibilité de l'amélioration ou de l'aggravation des hémopathies : il n'y a pas d'outils pronostiques précis pour les décisions de passage en réanimation, la décision fait appel à une évaluation clinique et une démarche éthique rigoureuses. En cas d'échappement thérapeutique, la phase palliative est alors notoirement brève, patients et familles voire soignants peuvent difficilement anticiper une mort aussi brutale. Il peut être perçu comme plus confortable d'éviter des échanges potentiellement anxiogènes en lien avec la faible probabilité d'amélioration clinique et la fin de vie, et de poursuivre des traitements de suppléance par défaut, au risque de ne pas prendre le soin de réexaminer les souhaits des patients et leur famille. En hématologie intensive et d'autant plus lors des situations d'allogreffe de CSH, l'intensité de l'investissement médical et relationnel, ainsi que l'espoir placé par les patients dans la procédure rendent les situations d'échec particulièrement difficiles, notamment lorsque la fin de vie est lié à la iatrogénie. Plusieurs enjeux particulièrement présents en soins intensifs ont été identifiés, tous pouvant justifier et bénéficier de l'expertise des soins palliatifs (28) :

- des attentes irréalistes des patients et des familles,
- un patient en incapacité de participer aux décisions,
- une formation insuffisante de l'équipe à la communication,
- des exigences contradictoires dans les décisions médicales,
- un manque de directives anticipées,
- des désaccords au sein d'une famille,
- une communication inadéquate entre l'équipe et la patient/la famille,
- la crainte de la responsabilité légale,
- des attentes irréalistes du clinicien,

- un espace insuffisant pour les rencontres des familles.

Devant ce constat aujourd'hui bien documenté que les soins palliatifs ne sont pas encore bien intégrés de façon appropriée en hématologie, les équipes australiennes (les plus en pointe sur le sujet) proposent une trilogie faite de modèles *opérationnel*, *transitionnel* et *réfractaire* (Cf *annexe 2*). Cette trilogie a émergé de la réflexion pluri-professionnelle (médecins et soignants para-médicaux issus de services d'hématologie dans des institutions publiques ou privées, de services de soins palliatifs, d'hospices et de réseaux de soins de support) sous l'égide du fond de recherche australien *National Health and Medical Council* (NHMRC), enrichie par le témoignage de personnes ayant pris soins d'un proche décédé d'une hémopathie (29-31). Les bonnes pratiques sont illustrées par le *modèle opérationnel* qui décrit les expériences et les pratiques témoignant d'une intégration appropriée des soins palliatifs au sein du contexte aigu de l'hématologie :

- reconnaissance de l'impact positif des soins palliatifs par les responsables des services d'hématologie et des administrations,
- existence de cultures de service pro-actives,
- participation croissante de tous les membres de l'équipe aux processus décisionnels,
- présence de membres d'équipes de soins palliatifs accompagnant la mise en place de démarches palliatives fructueuses,
- nouveaux membres ou diplômés dans l'équipe amenant des connaissances et des pratiques de la discipline,
- formation professionnelle continue sur les bonnes pratiques,
- expériences satisfaisantes par l'équipe de collaboration avec les membres de l'équipe de soins palliatifs.

De l'autre côté, le *modèle réfractaire* détaille les facteurs qui entravent une orientation appropriée vers les soins palliatifs. Les hôpitaux et équipes résistent à l'intégration de soins palliatifs conduits selon les bonnes pratiques actuelles, avec des conséquences négatives majeurs pour les patients, leurs familles et tous les soignants. Le *modèle transitionnel* décrit les facteurs qui créent les conditions d'un changement soit vers le modèle opérationnel, soit vers le modèle réfractaire.

Des spécificités concernant la mise en place de soins palliatifs en hématologie doivent être intégrées au sein de cette trilogie ; circonstances particulières dans le développement des stratégies de soins plus que des obstacles insurmontables : nombre considérable d'entités diagnostiques, aux pronostics et options thérapeutiques variés ; traitements intensifs voire invasifs et hautement techniques avec des effets secondaires importants susceptibles d'affecter la qualité de vie ; développement de relations étroites entre le patient et les soignants sur la durée ; amélioration clinique inattendue ou « lune de miel » avant la mort ; optimisme clinique en hématologie grâce à des myriades d'options thérapeutiques et médicaments innovants ; fréquence des prélèvements sanguins et besoin de produits sanguins ; rapidité inattendue d'évolution vers un évènement terminal ; éventualité de saignements cataclysmiques ; distinctions souvent floues entre phase curative et phase palliative.

La compréhension de l'expérience que vivent les enfants atteints de cancers en fin de vie a été mieux cernée durant les 15 dernières années (10-20). Certaines études se sont focalisées uniquement sur les enfants décédés dans le cadre d'un cancer en progression (12,15). Comme chez les adultes, la procédure d'allogreffe de CSH représente la procédure la plus intensive en hématologie. Elle fait appel à des traitements médicamenteux intensifs parfois associés à une

irradiation corporelle totale et surtout à l'introduction de CSH allogéniques sur lesquelles reposent tous les espoirs d'une réponse immunitaire anti-leucémique salvatrice. Autant que chez l'adulte voire plus, l'expérience de fin de vie après une allogreffe est vécue comme un échec insupportable après tant de souffrance et d'effort surtout quand l'hémopathie sous-jacente est toujours en rémission. Très peu de données sont disponibles à propos d'enfants recevant une allogreffe de CSH mais ne survivant pas. Les études des années 2000 portant sur des enfants atteints de cancer ont parfois inclus des receveurs de CSH (10,13,14) mais une seule décrivait vraiment les caractéristiques particulières de ce sous-groupe (13).

Parmi les 115 enfants allogreffés décrits, 25 décès sont survenus, dont 12 liés à l'hémopathie maligne et 13 de TRM (2 avaient été greffés pour une hémopathie bénigne, 11 pour une hémopathie maligne). Tous ceux décédés de TRM (n=13) sont morts à l'hôpital Robert Debré, dont 7 d'entre eux en réanimation pédiatrique. La très grande majorité était toujours dans un processus de soins curateurs avec un nombre d'actes médicamenteux très importants, des soins de support pro-actifs et du nursing intensif. Cette constatation est bien rapportée pour la première fois à large échelle dans une étude très récente (21). Il s'agit d'une analyse secondaire se proposant de focaliser la méthodologie des seuls cas d'enfants ayant eu une allogreffe de CSH parmi l'ensemble des enfants décédant d'une hémopathie maligne décrits précédemment (10,20). Cent quarante et un parents d'enfants décédés d'un cancer (un parent par famille désigné par les autres membres, 64% de réponses pour participer à l'étude) ont été interrogés entre 1997 et 2001, au moins un an après le décès. L'analyse a comparé les 31 enfants pour lesquels l'allogreffe de CSH était le dernier traitement curateur (groupe greffe, 22% ; autogreffe n=9, allogreffe n=22) *versus* 110 enfants n'ayant pas reçu d'allogreffe dans la dernière ligne thérapeutique (groupe non-greffe, 78%). A chaque fois qu'un parent participait, un médecin ayant été en charge de l'enfant était interrogé. Les données

démographiques et les caractéristiques cliniques étaient superposables entre les 2 groupes. Les enfants du groupe greffe étaient plus souvent pris en charge pour une hémopathie maligne. La plupart des enfants du groupe greffe sont décédés de TRM (25/31 soit 81%), bien plus que dans le groupe non-greffe (7/110, 6%). Deux tiers des parents expriment le sentiment que leur enfant n'a pas bénéficié du dernier traitement à visée curatrice, et ils étaient bien plus nombreux dans le groupe greffe (5/17, 29% vs 1/50, 2%). L'intervalle de temps entre la prise de conscience que leur enfant n'avait plus de chance de survivre et le jour du décès était significativement bien plus court dans le groupe greffe (16 jours) que dans le groupe non-greffe (84 jours). Parallèlement, la prise de conscience médicale de cet état de fait notifiée dans le dossier est bien plus courte encore : 4 jours contre 84 jours. Ni les parents ni le médecin ne réalisent qu'il n'y a plus de chance de guérir dans les 7 derniers jours de vie dans 45% des cas (14/31). Les enfants du groupe greffe ont passé bien plus de jours à l'hôpital que les autres durant leur dernier mois de vie, ont plus souvent été intubés dans les dernières 24 heures, mourant plus en unité de soins intensifs, ayant eu moins l'opportunité d'anticiper la survenue du décès à leur domicile ou dans une structure dédiée. *A posteriori*, plus de parents du groupe greffe auraient préféré que leur enfant ne décède pas là où cela s'est effectivement passé (15/29, 52% vs 9/107, 8%). Les enfants du groupe greffe sont décrits comme ayant bien plus soufferts physiquement et psychiquement. En outre, il a été bien démontré ailleurs que les parents d'enfants ayant eu un cancer et décédés après greffe avaient plus de problèmes de dépression, d'anxiété et de stress que les parents ayant perdu leur enfant de cancer sans passer par une procédure de greffe (33).

Il existe peu de facteurs prédictifs fiables de mortalité après les complications post-greffe nécessitant une admission en soins intensifs : besoin de ventilation mécanique, défaillance

cardiovasculaire, hépatique ou neurologique, ou antécédent d'intubation durant les 6 derniers mois (34-36). Puisque les patients qui rechutent ont une durée de vie qui s'allonge, certains allant être allogreffés une seconde fois, il est tentant pour les parents et leur médecin de penser que chaque complication pourra être dépassée pour continuer à aller de l'avant, et d'autant plus si la complication provient du traitement et pas de la pathologie sous-jacente. Attendre que les conditions soient réunies pour qu'une véritable discussion entre les parents et les soignants puisse s'initier quant aux soins de support et palliatifs a été décrite comme essentielle mais cette attitude ne semble pas cadrer avec le temps de l'hématologie intensive post-greffe. En pédiatrie, il faudrait donc créer des stratégies alternatives de discussion autour des buts, des options et des évolutions possibles, bonnes ou mauvaises, tout en poursuivant la prise en charge curative de l'enfant.

Cette problématique est discutée de façon similaire chez les enfants qui ont reçu une transplantation d'organes (37). De nombreuses équipes de transplantation d'organes n'impliquent pas les équipes de soins palliatifs avant la transplantation, souvent ressenties comme les messagères de la mort. Ici aussi, les enfants, leur famille et les soignants peuvent vivre comme une contradiction une démarche palliative avec l'arrivée d'un transplant reçu comme don de vie. Cependant, en plus de prévenir des complications après transplantation, il faudrait en aborder la prise en charge tant pour les symptômes physiques futurs potentiellement réfractaires, que la diminution de la qualité de vie (insuffisance respiratoire chronique dans les transplantations pulmonaires par exemple) et les dimensions psychiques de vivre avec les menaces permanentes de rejet. Soixante et onze pourcents des soignants interrogés pensent que les discussions de soins de fin de vie arrivent bien trop tard, quand l'enfant est déjà en soins intensifs. Les barrières semblent les mêmes qu'en hématologie et

allogreffe de CSH : incompréhension du pronostic, attentes parentales irréalistes, manque d'outils pour la lecture de la situation et la mise en place de soins d'accompagnement.

Certains proposent de faire rentrer les équipes d'accompagnement et de soins palliatifs très tôt dans les unités d'hématologie intensive et plus particulièrement dans les parcours d'allogreffe. Ceci est proposé systématiquement à chaque patient adulte et sa famille dès le début de la procédure dans certains centres américains (12). Le gain semble net en termes de meilleur contrôle de la douleur, nombre de discussions sur les objectifs de soin, nombre de transferts dans des unités d'aval pour accompagnement, non obstination par diminution du transfert en unité de soins intensifs et gestes de ressuscitation. La faisabilité d'une telle approche a aussi été montrée en pédiatrie (22) entre 37 enfants et leur famille ayant eu des consultations avec les équipes d'accompagnement et soins palliatifs (groupe pediatric palliative care PPC) et 110 enfants/famille n'ayant pas bénéficié de cette approche (groupe non-PPC). Les enfants allogreffés et qui ne survivaient pas décédaient le plus souvent à l'hôpital quel que soit le groupe, mais le groupe PPC a reçu moins de soins agressifs et disproportionnés, la communication sur la qualité de fin de leur vie a été mieux favorisée et anticipée. Il semble en outre qu'aucune des 37 paires enfant/famille n'ait ressenti un effet défavorable de cette approche.

Cet idéal, quoique discuté encore, d'introduire une consultation systématique avec une équipe d'accompagnement et de soins palliatifs pour chaque enfant/famille le plus précocement dans le parcours de greffe ne résiste pas à la réalité dans les unités effectuant de nombreuses allogreffes par année ; manque de moyens humains, de compétences, de temps tout simplement. Ce travail de mémoire a cherché à mettre au point un outil qui permettrait *in fine* de détecter assez tôt des trajectoires personnelles post-allogreffe pédiatriques susceptibles de

mal se finir dans un temps assez proche. Un score cumulatif sur des données les plus objectives possibles pourrait-il donner un seuil d'alerte à partir duquel les soignants, les familles voire un grand enfant devraient prendre conscience de la situation dramatique où ils se trouvent ? Le but est de trouver le temps de se poser, d'échanger, d'organiser une réunion pluridisciplinaire de limitation et arrêt des thérapeutiques actives ou pas, d'introduire l'expertise de membres d'une équipe de soins palliatifs suffisamment tôt pour que cela ait un sens et pas seulement en fin de vie.

Le score que nous proposons ne prend pas en compte de facteurs qualitatifs humains et relationnels. Un autre modèle a été proposé en pédiatrie : modèle personnalisé de planning et coordination de soins (Individualized Care Planning and Coordination model, ICPC) (39). Le concept ICPC repose sur l'attention simultanée portée aux soins dirigés contre la maladie (plan médical) et aux relations interhumaines et à la qualité de vie (plan de vie). Il repose sur les 5 fondations suivantes : compassion, empathie, communication, qualité et compétence. La première étape serait celle du lien, de la relation : comprendre les expériences de la maladie vécue par l'enfant et son entourage, échanger toutes les informations pertinentes de la situation, établir et prioriser les besoins principaux dans l'interdisciplinarité. La 2^{ème} étape est appelée négociation : discuter des objectifs des soins en fonction du pronostic, le partager honnêtement, mettre à jour toutes les options thérapeutiques afin de créer un plan de soins compréhensible pour tous, soignés et soignants. Cette étape requiert beaucoup de sincérité et de tact clinique. Le rôle du soignant est de s'assurer que l'enfant et sa famille ont bien reçu toutes les informations nécessaires à la compréhension du pronostic, comprendre leurs espoirs et comment ils vont utiliser ces données pour participer à des décisions de soin. Les objectifs de soin doivent être pesés dans leur objectif primaire mais aussi dans l'évolution de la

situation médicale ; de vaincre la maladie avec tous les moyens possibles à protéger des souffrances terminales en passant par se battre avec des moyens raisonnables pour prolonger une bonne qualité de vie. La troisième étape est d'établir un plan de route distinctement compréhensible par tous.

7. conclusion

Peu d'informations sont disponibles au sujet des personnes qui meurent dans leur parcours de soin d'hématologie intensive, en particulier après allogreffe de CSH, et encore moins en pédiatrie que chez l'adulte. La dimension extraordinaire de cette procédure avec tout ce qu'elle véhicule d'espoirs et de fantasmes, et l'insupportable sentiment d'échec quand le patient en décède « nu » de la maladie sous-jacente, n'ont pas permis de mettre facilement en place des stratégies alternatives au « tout faire » pour vaincre et gérer les complications avec un risque de fuite en avant parfois à l'évidence déraisonnable, au moins pour certains. Les équipes australiennes d'hématologie sont les plus en pointe pour avoir d'abord cerné le problème et essayé ensuite d'y apporter des premières solutions. Il semble vraiment nécessaire qu'une approche, une culture de soins d'accompagnement et de soins palliatifs soit proposée le plus précocement possible tant la vie du patient est mise en danger, en parallèle du plan médical visant à vaincre la maladie et prévenir ou gérer les complications graves. L'exhaustivité n'étant pas possible quand une unité réalise plus d'une allogreffe de CSH par semaine (pas assez de temps d'esprit, de personnels formés aux soins palliatifs, de temps tout court), ce travail s'est attelé à dégager un score ou signal d'alerte, qui permettrait de cibler cette réflexion palliative sur certains parcours plus inquiétants que les autres. Ce score quantitatif mériterait d'être affiné et probablement couplé à d'autres critères, relationnels interhumains, culturels et psycho-sociaux comme certains tentent de le développer dans

d'autres modèles. Cela permettrait de mieux cerner et prendre en compte individuellement les problématiques de chaque parcours de soins après allogreffe de CSH.

REFERENCES

1. **Eapen M**, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, Loberiza FR, Champlin RE, Klein JP, Horowitz MM, Wagner JE. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet*. **2007**; 369: 1947-54.
2. **Storb R**, Deeg HJ, Pepe M, Appelbaum F, Anasetti C, Beatty P, Bensinger W, Berenson R, Buckner CD, Clift R, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood*. **1989**; 73: 1729-34.
3. **Gluckman E**, Horowitz MM, Champlin RE, Hows JM, Bacigalupo A, Biggs JC, Camitta BM, Gale RP, Gordon-Smith EC, Marmont AM, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood*. **1992**; 79: 269-75.
4. **Petersen FB**, Buckner CD, Clift RA, Lee S, Nelson N, Counts GW, Meyers JD, Sanders JE, Stewart PS, Bensinger WI, et al. Laminar air flow isolation and decontamination: a prospective randomized study of the effects of prophylactic systemic antibiotics in bone marrow transplant patients. *Infection*. **1986**; 14: 115-21.
5. **Dunbar PJ**, Buckley P, Gavrin JR, Sanders JE, Chapman CR. Use of patient-controlled analgesia for pain control for children receiving bone marrow transplant. *J Pain Symptom Manage*. **1995**; 10: 604-11.
6. **Andrykowski MA**, Bishop MM, Hahn EA, Cella DF, Beaumont JL, Brady MJ, Horowitz MM, Sobocinski KA, Rizzo JD, Wingard JR. Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. **2005**; 23: 599-608.

7. **Barrera M**, Atenafu E, Hancock K. Longitudinal health-related quality of life outcomes and related factors after pediatric SCT. *Bone Marrow Transplant.* **2009**; 44: 249-56.
8. **Phipps S**, Dunavant M, Lensing S, Rai SN. Acute health-related quality of life in children undergoing stem cell transplant: II. Medical and demographic determinants. *Bone Marrow Transplant.* **2002**; 29: 435-42.
9. **Felder-Puig R**, di Gallo A, Waldenmair M, Norden P, Winter A, Gadner H, Topf R. Health-related quality of life of pediatric patients receiving allogeneic stem cell or bone marrow transplantation: results of a longitudinal, multicenter study. *Bone Marrow Transplant.* **2006**; 38: 119-126.
10. **Wolfe J**, Grier HE, Klar N, Levin SB, Ellenbogen JM, Salem-Schatz S, Emanuel EJ, Weeks JC. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med.* **2000**; 342: 326-33.
11. **Jalmsell L**, Kreicbergs U, Onelov E, Steineck G, Henter JI. Symptoms affecting children with malignancies during the last month of life: a nationwide follow-up. *Pediatrics.* **2006**; 117: 1314-20.
12. **Goldman A**, Hewitt M, Collins GS, Childs M, Hain R. Symptoms in children/young people with progressive malignant disease: United Kingdom Children's Cancer Study Group/Paediatric Oncology Nurses Forum survey. *Pediatrics.* **2006**; 117: e1179-86.
13. **Bradshaw G**, Hinds PS, Lensing S, Gattuso JS, Razzouk BI. Cancer-related deaths in children and adolescents. *J Palliat Med.* **2005**; 8: 86-95.
14. **Fujii Y**, Watanabe C, Okada S, Inoue N, Endoh A, Yajima S, Hongo T, Ohzeki T, Suzuki E. Analysis of the circumstances at the end of life in children with cancer: a single institution's experience in Japan. *Pediatr Int.* **2003**; 45: 54-59.

15. **Sirkiä K**, Hovi L, Pouttu J, Saarinen-Pihkala UM. Pain medication during terminal care of children with cancer. *J Pain Symptom Manage.* **1998**; 15: 220-26.
16. **Pritchard M**, Burghen E, Srivastava DK, Okuma J, Anderson L, Powell B, Furman WL, Hinds PS. Cancer-related symptoms most concerning to parents during the last week and last day of their child's life. *Pediatrics.* **2008**; 121: e1301-09.
17. **Theunissen JM**, Hoogerbrugge PM, van Achterberg T, Prins JB, Vernooij-Dassen MJ, van den Ende CH. Symptoms in the palliative phase of children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* **2007**; 49: 160-65.
18. **Klopfenstein KJ**, Hutchison C, Clark C, Young D, Ruymann FB. Variables influencing end-of-life care in children and adolescents with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* **2001**; 23: 481-86.
19. **Kreicbergs U**, Valdimarsdottir U, Onelov E, Henter JI, Steineck G. Talking about death with children who have severe malignant disease. *N Engl J Med.* **2004**; 351: 1175-86.
20. **Mack JW**, Wolfe J, Cook EF, Grier HE, Cleary PD, Weeks JC. Hope and prognostic disclosure. *J Clin Oncol.* **2007**; 25: 5636-42.
21. **Ullrich CK**, Dussel V, Hilden JM, Sheaffer JW, Lehmann L, Wolfe J. End-Of-Life experience of children undergoing stem cell transplantation for malignancy: parent and provider perspectives and patterns of care. *Blood.* **2010**; 115: 3879-85.
22. **Lafond DA**, Kelly KP, Hinds PS, Sill A, Michael M. Establishing feasibility of early palliative care consultation in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Oncol Nurse.* **2015**; 32: 265-77.
23. **Selvaggi KJ**, Vick JB, Jessell SA, Lister J, Abrahm JL, Bernacki R. Bridging the gap: a palliative care consultation service in a hematological malignancy-bone marrow transplant unit. *J Community Support Oncol.* **2014**; 12: 50-55.

24. **Beaussant Y.** Spécificités et complexités de la prise en charge palliative en hématologie. *Hématologie* **2103**; 19: 388-95.
25. **Mannita V**, Zordan R, Cole-Sinclair M, Nandurkar H, Philip J. The symptom burden of patients with hemalotogical malignancy: a cross-sectional observational study. *J Pain Symptom Manage* **2011**; 42: 432-42.
26. **Rodin G**, Yuen D, Mischitelle A et al. Traumatic stress in acute leukemia. *Psychooncology* **2013**; 22: 299-307.
27. **Mannita VJ**, Philip JAM, Cole-Sinclair MF. Palliative care and the hemato-oncological patients: can we live together?A review of the literature. *J Palliat Med* **2010**; 13: 1021-5.
28. **Nelson JE**, Angus DC, Weissfeld LA, Puntillo KA, Danis M, Deal D, Levy MM, Cook DJ; Critical Care Peer Workgroup of the Promoting Excellence in End-of-Life Care Project. End-of-life care for the critically ill: a national intensive care unit survey. *Crit Care Med* **2006**; 34: 2547-53.
29. **McGrath P.** Qualitative findings on the experience of end-of-life care for hemalogical malignancies. *Am J Hosp Palliat Care* **2002**; 19: 11.
30. **McGrath P**, Holewa H. Missed opportunities: nursing insights on end-of-life care for haematology patients. *Int J Nur Pract* **2006**; 12: 295-301.
31. **McGrath P.** End-of-life care in hematology: update from Australia. *J Soc Work End-life Palliat Care* **2013**; 9: 96-110.
32. **Mack JW**, Joffe S, Hilden JM, Watterson J, Moore C, Weeks JC, Wolfe J. Parents' views of cancer-directed therapy for children with no realistic chance for cure. *J Clin Oncol* **2008**; 26: 4759-64.
33. **Drew D**, Goodenough B, Maurice L, Foreman T, Willis L. Parental grieving after a child dies from cancer: is stress from stem cell transplant a factor? *Intern J Palliat Nurs* **2005**;

11: 266-73.

34. **van Gestel JP**, Bollen CW, van der Tweel I, Boelens JJ, van Vught AJ. Intensive care unit mortality trends in children after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-regression analysis. *Crit Care Med* **2008**; 36: 2898-2904.
35. **Tamburro RF**, Barfield RC, Shaffer ML, Rajasekaran S, Woodard P, Morrison RR, Howard SC, Fiser RT, Schmidt JE, Sillos EM. Changes in outcome (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* **2008**; 9: 270-77.
36. **Jacobe SJ**, Hassan A, Veys P, Mok Q. Outcome of children requiring admission to an intensive care unit after bone marrow transplantation. *Crit Care Med* **2003**; 31: 1299-1305.
37. **Fowler A**, Freiburger D, Moonan M. Palliative and end-of-life care in pediatric solid organ transplant. *Pediatr Transplantation*. **2015**; 19: 11-17.
38. **Passweg JR**, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. **2016**; 51: 786-92.
39. **Baker JN**, Barfield R, Hinds PS, Kane JR. A process to facilitate decision making in pediatric stem cell transplantation: the individualized care planning and coordination model. *Biol Blood Marrow Transplant* **2007**; 13: 245-54.