

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 11 décembre 2015 à POITIERS
par Madame CHESNEL SANTURETTE Catherine
née le 15 avril 1985

Impact du don de cellules souches hématopoïétiques
chez le donneur
Voies d'amélioration du suivi du donneur et de la promotion du don

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Professeur en toxicologie

Membres : Mme BARRA Anne, Maître de Conférences, Immunologie-Hématologie

Directeur de thèse : Mme GIRAUD Christine. PH service d'oncologie hématologie et thérapie cellulaire (CHU Poitiers)- PH laboratoire de thérapie cellulaire (EFS CA site de Poitiers)

Co-directeur de thèse : Madame THEVENOT Sarah, MCU PH Unité d'hygiène hospitalière (CHU Poitiers)



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2015-2016

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAUD Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Remerciements

A mon Président de thèse,
Monsieur Bernard Fauconneau
Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

A mes directrices de thèse,
Mesdames Christine Giraud et Sarah Thevenot
Un grand merci d'avoir accepté de me suivre et de m'encadrer dans ce travail.

A Mme Anne Barra,
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Mme Sabine Accorsini
Pour m'avoir guidée dans le versant psychologique de ma thèse. Un grand merci de m'avoir accordé du temps.

A Mme Sylvie Kocon, de l'Agence de la biomédecine
Pour m'avoir fourni divers renseignements.

Aux donateurs, aux étudiants
Un grand merci pour leurs témoignages

A ma famille

A mon mari, pour son soutien sans failles et sa patience dans ma reprise d'études. Un grand merci, du plus profond de mon cœur de m'avoir permis de réaliser mon rêve, de pouvoir exercer ce métier passionnant.

A mon fils Hugo, qui a été une force, encore dans mon ventre, lors de ma fin d'études.

A mes parents, à qui je dois beaucoup, toujours là pour me soutenir et qui ont toujours cru en moi. Je ne vous remercierai jamais assez.

A mes amis

A Noémie, Gwendoline, Marion, Mathilde, Maelle, Anne Fleur, Marina, Véronique, etc. pour m'avoir accueillie lors de mon arrivée en 3^{ème} année par la passerelle. Pour votre soutien et pour toutes ces belles années passées ensemble.

Table des matières

Table des illustrations.....	7
Liste des tableaux	8
Liste des graphiques	9
Liste des annexes.....	10
Liste des abréviations	11
Introduction	13
1 Le don de cellules souches hématopoïétiques et la problématique du donneur [1] [2] [3]	15
1.1 Pré-requis: les cellules souches et l'hématopoïèse.....	15
1.2 Place des cellules souches dans la thérapeutique anti-cancéreuse	16
1.3 Choix du donneur : compatibilité HLA.....	17
1.4 Choix du type de don pour le receveur.....	18
1.4.1 Conditionnement du receveur	18
1.4.2 Don de moelle osseuse	19
1.4.3 Don de cellules souches périphériques mobilisées par facteur de croissance	19
1.5 Parcours du donneur	22
1.5.1 Le donneur familial	22
1.5.2 Le donneur non apparenté	22
1.6 Problématique du donneur de CSH.....	26
1.6.1 Impact somatique	26
1.6.2 Impact psychologique	26
2 Impact du don de CSH chez le donneur - Revue de la littérature	27
2.1 Organisation du suivi du donneur en France et dans le monde.....	27
2.1.1 Suivi du donneur non apparenté par France Greffe de Moelle	27
2.1.2 Suivi du donneur familial par les centres préleveurs en France.....	30

2.1.3	Organisation du suivi dans les autres pays.....	31
2.2	Impact somatique et psychologique	31
2.2.1	Impact psychologique	31
2.2.2	Impact clinique.....	36
2.2.3	Impact biologique : don de CSP.....	36
2.2.4	Neupogen® et Granocyte® sont-ils vraiment équivalents ?.....	42
2.2.5	Cas des biosimilaires.....	43
3	Etude à Poitiers – amélioration du suivi du donneur et de la promotion du don	44
3.1	Amélioration du suivi du donneur.....	44
3.1.1	Amélioration du suivi du donneur familial par le CHU.....	44
3.1.2	Amélioration du suivi du donneur d’un point de vue psychologique	49
3.1.3	Amélioration du suivi du donneur d’un point de vue clinique.....	52
3.2	Amélioration de la promotion du don de CSH.....	54
3.2.1	Enquête réalisée à la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers.....	54
3.2.2	Témoignages	64
3.2.3	Nouveaux moyens de promotion du don.....	65
	Conclusion.....	66
	Bibliographie.....	67
	Annexes.....	75
	Serment de Galien.....	82

Table des illustrations

Figure 1: L'hématopoïèse	15
Figure 2 : Transmission HLA [4]	18
Figure 3- Choix du type de donneur.....	22
Figure 4 : Parcours du donneur non apparenté.....	25
Figure 5 : Suivi du donneur non apparenté	29
Figure 6 : Suivi du donneur familial dans Telemaque	45
Figure 7 : Bilan pré-don du donneur familial.....	46
Figure 8: Suivi don de CSP	47
Figure 9 : Suivi pré-don de MO	47
Figure 10 : Suivi post don MO et CSP (hémogramme/ferritinémie)	47
Figure 11 : Suivi post don MO et CSP (contact à 1 mois/information médecin traitant)	48
Figure 12 : Prise de contact avec le donneur.....	48
Figure 13 : Questionnaire (questions 1 à 3)	56
Figure 14 : Questionnaire (questions 4 à 6)	57

Liste des tableaux

Tableau 1: Les facteurs de croissance hématopoïétiques [6]	21
Tableau 2 : Effectifs de la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers	55

Liste des graphiques

Graphique 1 : Nombre de participants au questionnaire	58
Graphique 2 : Nombre de réponses par tranches d'âge	58
Graphique 3 : Nombre d'inscrits sur le registre parmi les participants au questionnaire	59
Graphique 4 : Moyens d'information	59
Graphique 5 : Critères d'inscription tout sexe confondu	60
Graphique 6 : Critères d'inscription chez les hommes	61
Graphique 7 : Critères d'inscription chez les femmes	61
Graphique 8 : Critères de non inscription tout sexe confondu	62
Graphique 9 : Critères de non inscription chez les hommes	62
Graphique 10 : Critères de non inscription chez les femmes	63

Liste des annexes

Annexe 1 – Don de CSP/ Formulaire de suivi immédiatement après le don	75
Annexe 1 (suite) - Don de CSP/ Formulaire de suivi immédiatement après le don.....	76
Annexe 2 - Don de CSP/ Formulaire de suivi 1 mois après le don.....	77
Annexe 2 (suite) - Don de CSP/ Formulaire de suivi 1 mois après le don.....	78
Annexe 3 - Don de CSP/ Formulaire de suivi x années après le don.....	79
Annexe 3 (suite) - Don de CSP/ Formulaire de suivi x années après le don.....	80

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARTHIQS : Assisted Reproductive Technologies and Haematopoietic stem cells
Improvements for Quality and Safety throughout Europe

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CSH : Cellule souche hématopoïétique

CSP : Cellule souche périphérique

DVMO : Donneur volontaire de moelle osseuse

EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation

E. coli : Escherichia coli

EFS : Etablissement Français du Sang

FCH : Facteur de croissance hématopoïétique

FGM : France Greffe de Moelle

G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor

GvH : Graft versus Host

GvL : Graft versus Leukemia

HLA : Human Leucocyte Antigen

HvG : Host versus Graft

IDE : Infirmier diplômé d'Etat

IL : Interleukine

IV : Intraveineux

JACIE : Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : Leucémie aiguë myéloblastique

NFS : Numération formule sanguine

NK : Natural Killer

PACES : Première année commune aux études de santé

PNN : Polynucléaire neutrophile

PPI : Pour préparation injectable

RCP : Résumé caractéristique produit

RFGM : registre France Greffe de Moelle

SC : Sous-cutané

SFGM-TC : Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire

TGI : Tribunal de Grande Instance

TRM : Transplant-related mortality

WMDA : World Marrow Donor Association

Introduction

Le don de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est nécessaire pour le traitement d'un certain nombre de pathologies, telles que les leucémies, l'aplasie médullaire, l'anémie de Fanconi, la drépanocytose, les déficits immunitaires et la β -thalassémie. Les indications d'allogreffes de CSH sont plus fréquentes pour la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) (18.1 %) et la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) (34 %). On retrouve également une augmentation de leur utilisation pour des myélodysplasies secondaires à des traitements anti-cancéreux ou à d'autres maladies.

Chaque année, des milliers de patients ont besoin d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, qui est parfois leur dernier recours. Le registre France Greffe de Moelle recense environ 240 000 donneurs inscrits mais ce nombre est encore faible sachant qu'un receveur a une chance sur un million d'être compatible avec un donneur non familial. C'est pourquoi, les greffons proviennent assez fréquemment de l'étranger. En Allemagne, le nombre de donneurs inscrits est 15 fois supérieur à celui de la France. La promotion du don de CSH en France doit continuer et s'intensifier.

S'il est souvent question du malade nécessitant une greffe, le cas du donneur est moins souvent évoqué. Et pourtant, dans le monde, plus de 25 millions de donneurs sont inscrits sur les fichiers. Normalement, le don ne doit pas avoir de conséquences pour le donneur, excepté quelques désagréments sans gravité. Les éventuels effets indésirables diffèrent selon le type de don de CSH. Il en existe trois : le don de moelle osseuse, de cellules souches périphériques, et de sang de cordon. Ce dernier étant moins fréquent, nous nous intéresserons uniquement aux deux autres types de don.

Les effets indésirables à court terme sont actuellement bien connus et maîtrisés mais les conséquences au long terme restent encore sujettes à des interrogations. La première allogreffe de moelle osseuse a été réalisée en 1957 mais la première greffe de cellules souches périphériques mobilisées par un facteur de croissance date seulement de 1995. On peut alors s'interroger sur les effets au long terme de ce type de don. De même, l'apparition des médicaments biosimilaires sur le marché soulève de nouvelles questions de sécurité.

L'impact psychologique chez le donneur est également à considérer, notamment chez le donneur familial, car le patient receveur et le donneur ne sont pas protégés par l'anonymat.

Cette thèse a pour objectif d'étudier l'impact du don de CSH chez le donneur, aussi bien d'un point de vue somatique que psychologique, et de proposer des axes d'amélioration du suivi du donneur ainsi que de la promotion du don.

Ainsi notre étude se divisera selon trois grands axes. Dans un premier temps, nous présenterons le don de cellules souches hématopoïétiques ainsi que la problématique du donneur. Puis, nous aborderons les études de la littérature concernant le suivi du donneur après le don et les éventuels effets indésirables chez ce dernier, notamment au long terme. Nous nous intéresserons principalement aux effets du G-CSF. Enfin, nous exposerons les résultats d'un travail réalisé à Poitiers, en deux parties. La première partie concerne l'amélioration du suivi du donneur. La seconde partie porte sur l'amélioration de la promotion du don de CSH.

1 LE DON DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES ET LA PROBLEMATIQUE DU DONNEUR [1] [2] [3]

1.1 Pré-requis: les cellules souches et l'hématopoïèse

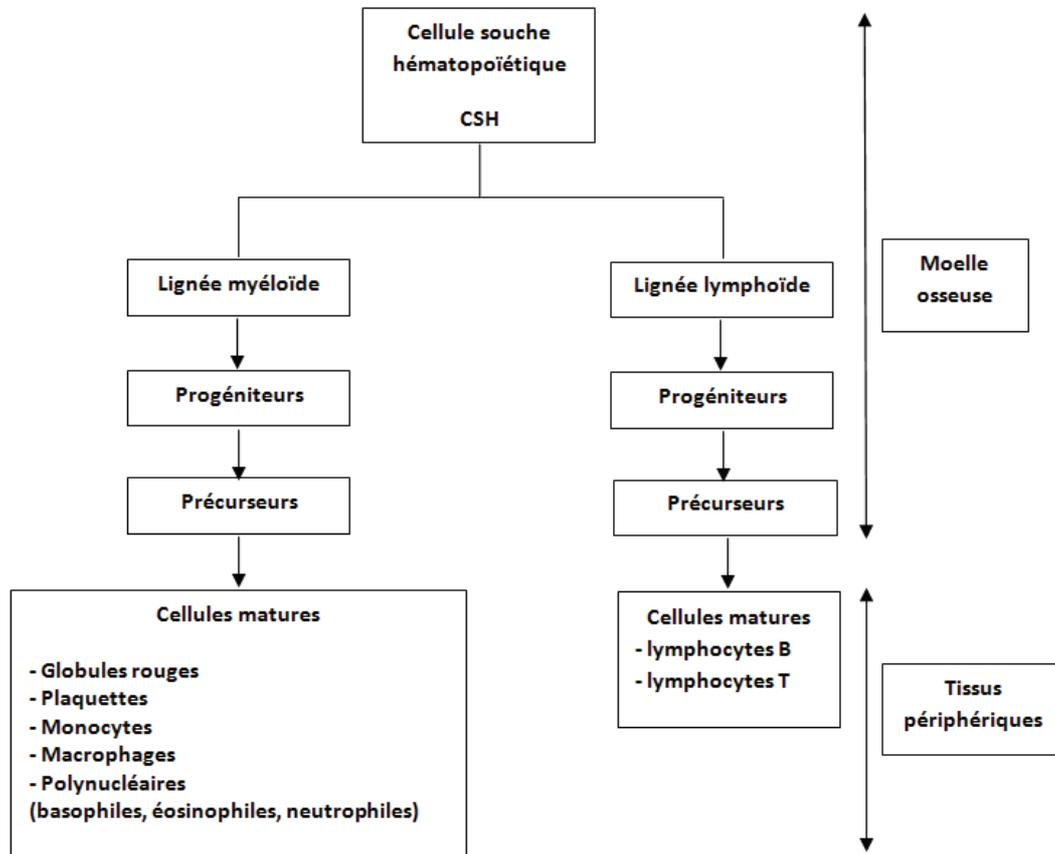


FIGURE 1: L'HEMATOPOÏÈSE

Les cellules souches hématopoïétiques se situent dans la moelle osseuse et donnent naissance à deux lignées distinctes : la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde.

Dans chaque lignée, la maturation des cellules passe par le stade progéniteur puis précurseur.

La lignée myéloïde donne naissance aux globules rouges, plaquettes, monocytes, macrophages et polynucléaires et la lignée lymphoïde aux lymphocytes B et T. Ces cellules matures circulent ensuite dans les tissus périphériques.

1.2 Place des cellules souches dans la thérapeutique anti-cancéreuse

Les leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques, pathologies pour lesquelles les cellules souches hématopoïétiques sont le plus utilisées, sont des hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale au niveau de la moelle osseuse de cellules immatures (les blastes) appartenant à la lignée myéloïde ou lymphoïde.

Les atteintes peuvent survenir à différents stades de maturation de la cellule, ce qui donne lieu à une classification des différents types de leucémies.

La thérapeutique utilisée vise à détruire les cellules blastiques de la moelle osseuse. Elle se répartit généralement en 4 phases successives : induction, consolidation, intensification, entretien. Le traitement se compose de polychimiothérapie et/ou de greffes de cellules souches hématopoïétiques selon le type de leucémie.

La greffe de cellule souche hématopoïétique intervient généralement dans l'étape de consolidation et/ou d'entretien.

1.3 Choix du donneur : compatibilité HLA

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est une région génétique située sur le bras court du chromosome 6, appelée HLA (Human Leucocyte Antigen) chez l'homme. Elle code pour des molécules situées à la surface des cellules qui sont impliquées dans la compatibilité tissulaire.

En présence d'un agent étranger, tel qu'une bactérie ou un virus, le CMH présente l'antigène aux lymphocytes T, qui sont éduqués à reconnaître le CMH du soi. Une réponse immunitaire va s'en suivre afin d'éliminer l'agent étranger.

En revanche, dans le cas d'allogreffes, si les CMH entre donneurs et receveurs ont une grande disparité, le système immunitaire du receveur entre en conflit avec celui du donneur. En effet, les lymphocytes T immunocompétents contenus dans le greffon peuvent reconnaître les CMH du receveur comme un antigène du non soi et l'éliminer, de même que les lymphocytes T du receveur peuvent attaquer les cellules du greffon. On parle d'alloréactivité, qui peut aboutir à une réaction de greffon contre l'hôte (GvH) ou bien à une réaction de l'hôte contre le greffon, c'est-à-dire à un rejet. Néanmoins, l'alloréactivité peut présenter quelques avantages tels que l'effet du greffon contre la leucémie (GvL) où les lymphocytes T du donneur détruisent les cellules tumorales résiduelles chez le receveur.

Ainsi, dans le cas d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, le système HLA intervient dans la recherche d'un donneur compatible. Il peut être déterminé sur un échantillon sanguin ou salivaire et être étudié par technique de biologie moléculaire au sein du laboratoire HLA.

L'ensemble des gènes de cette région chromosomique sur le bras court du chromosome constitue un haplotype. La transmission parentale des haplotypes se fait en bloc (cf. Figure 2) et 4 combinaisons possibles entre les haplotypes de la mère et ceux du père peuvent être transmises. Chez les donneurs familiaux la compatibilité dans une fratrie est donc de 25%.

La majorité des greffes sont réalisées en situation HLA identiques pour les antigènes HLA A, B, C, DR, DQ.

Il existe actuellement un développement de greffes haploidentiques 10/10 quand aucun donneur familial 10/10 ne peut être trouvé.

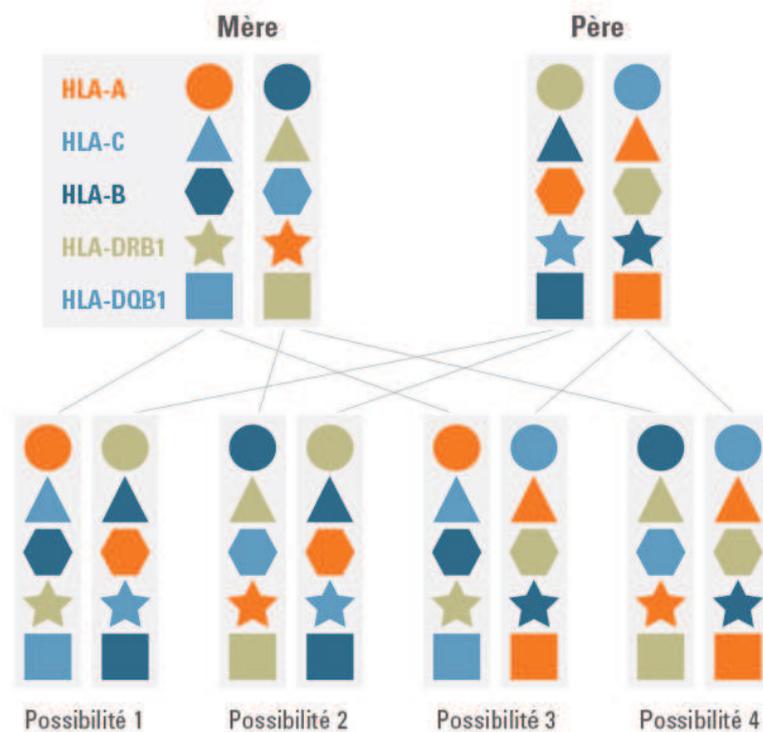


FIGURE 2 : TRANSMISSION HLA [4]

1.4 Choix du type de don pour le receveur

Les CSH peuvent être prélevées au niveau de la moelle osseuse ou bien dans le sang périphérique après mobilisation par un facteur de croissance. Dans ce dernier cas, on parle de cellules souches périphériques (CSP). Le choix du type de don que reçoit le patient dépend du conditionnement réalisé pour le préparer à la greffe ou du choix du donneur.

1.4.1 Conditionnement du receveur

Pour recevoir la greffe, le patient doit être conditionné par un traitement myéloablatif qui a une action anti-tumorale et qui assure une vacuité médullaire permettant de recevoir le greffon. Mais dans certains cas, le conditionnement ne peut pas être myéloablatif, il est atténué.

Le choix du type de conditionnement dépend de l'âge du patient, mais aussi de ses antécédents et des caractéristiques de sa maladie.

Le conditionnement myéloablatif, qui comprend de fortes doses de chimiothérapies et/ou une irradiation corporelle du patient à 12 Gray, conduit à une aplasie médullaire. Il est fréquemment utilisé chez les personnes de moins de 45 ans car on considère que le risque que des infections latentes resurgissent est plus faible que chez les plus de 45 ans. Le patient reçoit

également un traitement immunosuppresseur afin de prévenir la réaction de l'Hôte contre le Greffon (HvG), c'est-à-dire le rejet mais également la réaction du Greffon contre l'Hôte (GvH).

Le conditionnement non myéloablatif ou atténué quant à lui est constitué d'immunosuppresseurs associé ou non à une irradiation complète de faible intensité. Il est en général indiqué chez les plus de 45 ans qui sont susceptibles d'héberger un certain nombre de germes latents et donc de développer des infections plus facilement s'ils se retrouvent en aplasie médullaire.

Selon le type de greffe, le conditionnement dure de 5 à 10 jours.

1.4.2 Don de moelle osseuse

Il en général effectué pour les patients ayant reçu un conditionnement myéloablatif. Le risque de maladie de greffon contre l'hôte chronique est plus faible qu'avec un don de cellules souches périphériques qui contiennent plus de cellules immunocompétentes du receveur.

Le prélèvement de moelle osseuse chez le donneur est réalisé au niveau des crêtes iliaques postérieures. Il dure environ 1h30 et nécessite une anesthésie générale ainsi qu'une hospitalisation de 48h de la veille du prélèvement jusqu'à 24 h après le don. Toutefois, certains centres réalisent ce type de prélèvement en ambulatoire. Suite au don une semaine d'arrêt de travail est généralement prescrite

La quantité de cellules souches à prélever n'est pas officiellement déterminée mais s'exprime en poids du receveur. Cela représenterait entre 1 et 5 millions de cellules CD34+ par kilogramme de poids corporel. La quantité maximale que l'on peut prélever est de 20 ml/kg.

1.4.3 Don de cellules souches périphériques mobilisées par facteur de croissance

Il est indiqué, la plupart du temps, pour des patients n'ayant pas reçu de traitement myéloablatif. Les cellules immunocompétentes du greffon, dont les lymphocytes T, assurent progressivement la prise de greffe, en détruisant les cellules hématopoïétiques du receveur.

Le prélèvement des CSH chez le donneur s'effectue au niveau du sang périphérique, dans lequel les cellules ont été mobilisées depuis la moelle osseuse, avec un facteur de croissance.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) sont des cytokines, qui physiologiquement, régulent la différenciation et la croissance cellulaire. Dans l'industrie

pharmaceutique, ils sont produits par génie génétique. Ce sont des facteurs recombinant du G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) humain. Chez le donneur, leur mécanisme d'action consiste à augmenter la croissance des cellules souches hématopoïétiques au niveau de la moelle osseuse à raison d'une cellule par seconde au lieu d'une par minute. Le nombre de cellules est donc supérieur à la normal et cela va provoquer leur passage dans le sang.

Il existe plusieurs facteurs de croissance mais actuellement, seulement deux d'entre eux ont l'indication pour mobiliser les CSH dans le sang périphérique chez le donneur sain, le lenograstim et le filgrastim (cf. tableau 1). La tolérance et l'efficacité de pegfilgrastim pour la mobilisation de cellules souches périphériques (CSP) dans le sang circulant chez des patients ou des donneurs sains n'ont pas été suffisamment évaluées [5].

Le donneur reçoit ce traitement pendant 4 à 5 jours précédant le prélèvement, à raison de 2 injections en sous-cutané par jour. Généralement, cet acte est pratiqué à domicile, par une IDE (infirmier diplômé d'Etat). Il peut être réalisé à l'hôpital dans quelques cas particuliers (ex : risque allergique).

Après mobilisation des cellules souches dans le sang, le donneur est prélevé par cytophérèse dans un centre de prélèvement qui est, soit l'EFS, soit le CHU, soit un établissement privé, pour une durée moyenne 4 heures. Cette technique permet d'extraire les cellules d'intérêt et de restituer au donneur les autres éléments sanguins. Le principe repose sur la différence de poids entre les différentes cellules sanguines qui sont séparées par centrifugation. Le donneur est prélevé au niveau du pli du coude à un bras, le sang suit une circulation extracorporelle puis est centrifugé dans une poche. Ensuite, la couche de globules blancs est prélevée à l'aide d'un capteur et le reste du sang est redonné par l'autre bras.

Selon la quantité de cellules souches obtenue, deux prélèvements peuvent être nécessaires, à 24 heures d'intervalle. La quantité de cellules nécessaire s'exprime en poids du receveur.

En dehors du traitement par facteur de croissance, le donneur reçoit par la voie sanguine de retour du calcium afin de prévenir l'effet du citrate, utilisé comme anticoagulant du circuit. En effet, ce dernier peut être retrouvé chez le donneur et faire baisser le calcium sanguin et provoquer ainsi des fourmillements des extrémités.

DCI	Lenograstim (G-CSF glycosylé)	Filgrastim (G-CSF)	Pegfilgrastim (G-CSF pégylé)
Spécialités	Granocyte®13 Granocyte®34	Neupogen®30 ou 48 Tevagrastim® 30 ou 48 Zarzio® 30 ou 48	Neulasta®
Fabrication	Produit sur cellules eucaryotes de lignée ovarienne de hamster chinois (introduction du gène G-CSF humain) → technique de l'ADN recombinant	Produit sur E. Coli (introduction du gène G-CSF humain) → technique de l'ADN recombinant	Produit sur E. Coli (introduction du gène G-CSF humain) → technique de l'ADN recombinant
Forme pharmaceutique	Poudre (flacons) et solvant (seringue préremplie 1 ml) pour solution injectable SC ou pour perfusion IV	Seringue préremplie 0.5 ml (SC ou IV) ou flacons 1 ml pour solution injectable en SC ou perfusion IV	Seringue préremplie (SC)
Dosage	13.4 millions UI/ml : flacon 105 µg 33.6 millions UI/ml : flacon 263 µg	30 MUI : 300 µg/0.5 ml 48 MUI : 480 µg/0.5 ml	6 mg
Excipients	Arginine Phénylalanine (excipient à effet notoire) Méthionine Mannitol (E421) Polysorbate 20 Acide chlorhydrique dilué Eau ppi	Acétate de sodium Sorbitol (E420) (excipient à effet notoire) Polysorbate 80 Eau ppi	Acétate de sodium, (excipient à effet notoire) Sorbitol (E420) (excipient à effet notoire) Polysorbate 20 Eau ppi
Indication chez le donneur sain	Oui	oui	Non
Posologies chez le donneur	10µg/kg/j 5 à 6 jours consécutifs	10 µg/kg/j 4 à 5 jours consécutifs	-
Conservation	2 ans T _{amb} (< 30 °C)	Au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C, 30 mois) 7 jours max 37°C	Au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C, 30 mois) 72 h max 30°C
Conditions prescriptions/délivrance	Liste I, PIH 3 mois	Liste I, PIH 3 mois	Liste I, PIH 3 mois

TABLEAU 1: LES FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOÏETIQUES [6]

1.5 Parcours du donneur

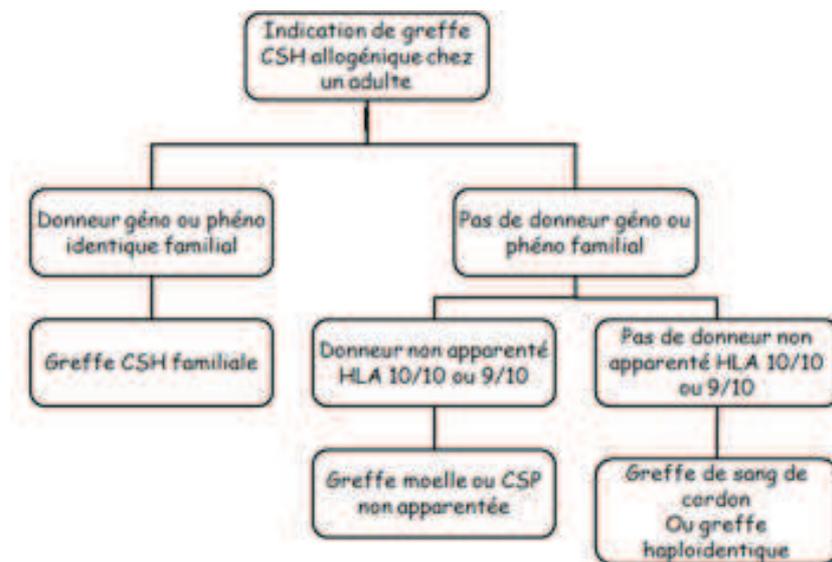


FIGURE 3- CHOIX DU TYPE DE DONNEUR

1.5.1 Le donneur familial

Lorsqu'un patient reçoit l'indication pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques, le médecin recherche en priorité un donneur familial, car les chances de trouver quelqu'un de compatible sont beaucoup plus élevées qu'avec un donneur non apparenté. Il existe une chance sur 4 pour que le patient soit compatible avec un membre de sa fratrie.

Les démarches administratives et les différents examens un mois avant le don sont globalement semblables à ceux du donneur non apparenté (cf. 1.5.2 Le donneur non apparenté).

Néanmoins quelques différences existent entre ces deux types de donneurs, telles que certains aspects réglementaires et la proposition d'un entretien psychologique pré-don uniquement chez le donneur familial, dans certains centres. Le don familial est le seul cas où un mineur peut être donneur, avec accords des parents et d'un comité d'experts.

1.5.2 Le donneur non apparenté

(cf. Figure 4)

Dans le cas où le médecin n'a pas trouvé de donneur familial compatible, un donneur non apparenté est recherché au niveau national, voire international, par l'intermédiaire du registre France Greffe de Moelle (RFGM).

La démarche d'inscription en tant que donneur non apparenté peut être issue d'une campagne de sensibilisation sur le don de moelle osseuse, réalisée chaque année dans différentes villes de France, ou bien suite à d'autres moyens d'information.

1.5.2.1 L'inscription

L'inscription sur le fichier national est réalisable de 18 à 50 ans révolus. Le don de CSP est possible jusqu'à 50 ans et de moelle osseuse jusqu'à 60 ans.

Dans un premier temps, il s'agit de remplir un dossier administratif et de répondre à un questionnaire d'aptitude médicale au don de CSH afin de garantir la sécurité du patient receveur mais également celle du donneur. Ce dernier doit être en parfaite santé physique et psychique et ne présenter aucune contre-indication.

A l'issue de ce questionnaire, le donneur signe un engagement pour les 2 types de dons possibles ou seulement pour le don de moelle osseuse. Puis, il signe également un formulaire de consentement à l'usage de prélèvements pour le laboratoire ou la recherche. Une mesure de sa tension artérielle est réalisée, et 2 tubes de sang sont prélevés afin de déterminer le groupe HLA. Le donneur est alors inscrit sur le registre France Greffe de Moelle des Donneurs Volontaires de Moelle Osseuse (DVMO) s'il n'existe aucune contre-indication. Ensuite, il reçoit dans les semaines qui suivent sa carte de donneur.

Il est important que le donneur reste joignable et informe France Greffe de Moelle ou le centre dans lequel il s'est inscrit de tout changement de coordonnées.

Le donneur peut renoncer à son engagement à tout moment et demander son annulation du registre (Loi Bioéthique du 29/07/94) mais doit prendre conscience que lorsque le patient rentre en conditionnement, il est vital que la greffe soit réalisée.

La loi de Bioéthique du 29/07/94 garantit le respect de l'anonymat entre le donneur et le receveur (Anonymat respecté = code FRFXX . . .). Aucune information d'ordre personnel n'est donnée au centre receveur sans l'accord du donneur.

Il n'est pas autorisé de donner plusieurs fois, excepté pour le même malade et dans le cas de dons intrafamiliaux. De même, il est interdit de redonner des CSP. Dans ce cas, le donneur pourra faire don de moelle osseuse ou bien de lymphocytes.

1.5.2.2 Examens complémentaires

Le donneur peut être sollicité quelques semaines, voire quelques années après son inscription pour un don potentiel. Suite à la consultation du fichier, s'il est susceptible d'être compatible avec un patient, le centre donneur dont il dépend le contacte afin d'affiner le typage HLA et de réaliser un entretien médical. Cette démarche est réalisée avec plusieurs donneurs potentiels et celui qui s'avère le plus compatible est choisi pour le don. Les autres donneurs restent inscrits pour une éventuelle sollicitation ultérieure.

1.5.2.3 Le moment du don

Après affinage du typage HLA, si le donneur est compatible avec le receveur et qu'il ne présente pas de contre-indications, le centre donneur l'informe de ces résultats et une date pour le don est fixée.

Un mois avant le don, différentes démarches, administratives et médicales doivent être entreprises par le donneur, accompagné par une tierce personne. D'une part, d'un point de vue médical, le donneur se rend à différents examens complémentaires (ex : bilan infectieux) et doit déposer le consentement signé au Tribunal de Grande Instance (TGI). Le président du TGI vérifie, d'une part, que le donneur n'a subi aucune pression ni de l'équipe médicale, ni de la famille pour donner et d'autre part, qu'il est averti que le receveur peut décéder lors de l'allogreffe. Il s'agit de la mortalité liée au traitement (TRM : Transplant-related mortality).

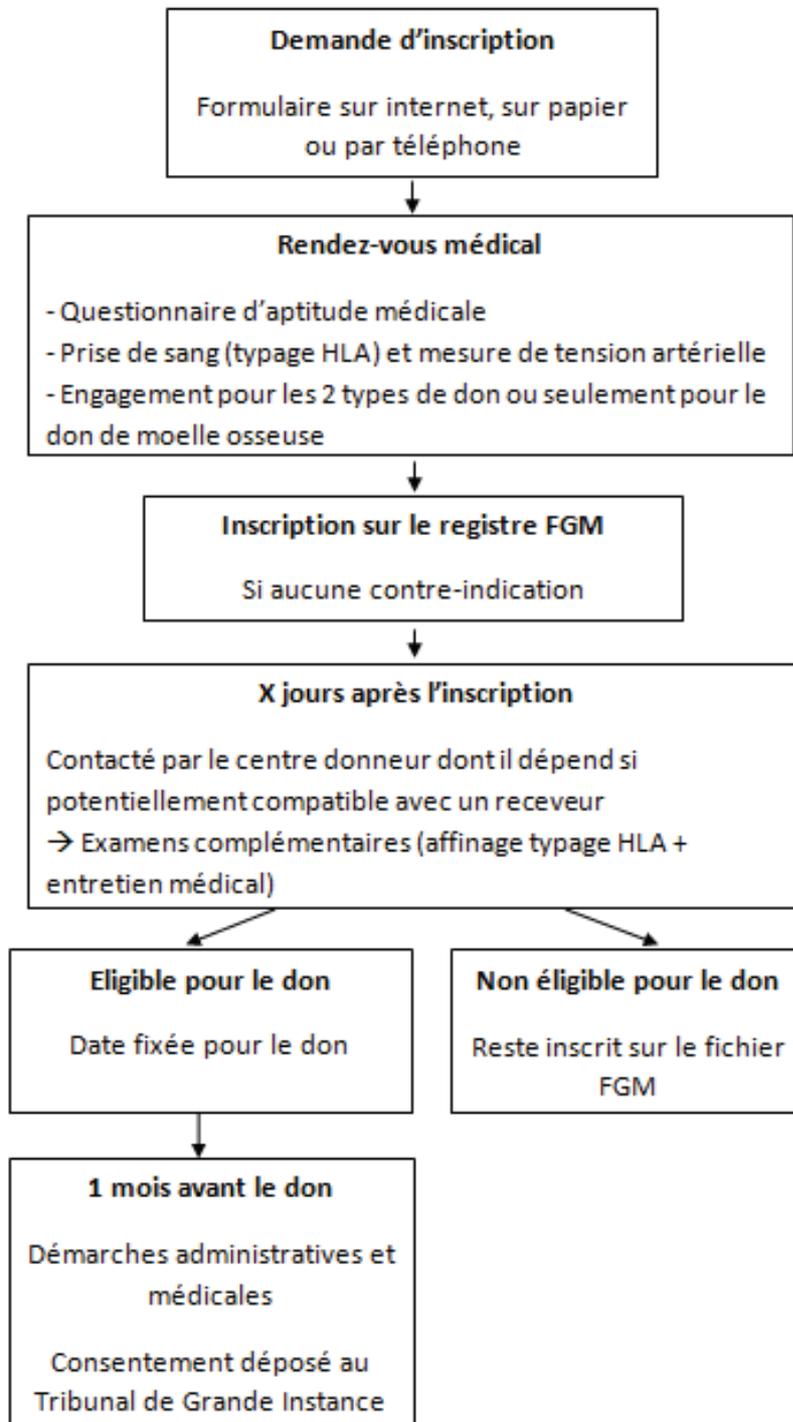


FIGURE 4 : PARCOURS DU DONNEUR NON APPARENTE

1.6 Problématique du donneur de CSH

1.6.1 Impact somatique

Le don de CSH peut entraîner certains effets indésirables chez le donneur, familial ou non apparenté, généralement connus à court terme. Cela concerne aussi bien le prélèvement au niveau de la moelle osseuse que celui de cellules souches périphériques.

Dans le cas du don de moelle osseuse, les effets secondaires les plus fréquents peuvent être ceux associés à l'anesthésie générale, et plus rarement à des infections et hématomes au point de ponction.

Le don de CSP quant à lui, peut entraîner des effets secondaires à différents niveaux, suite à la prise de facteurs de croissance et/ou suite au prélèvement par technique de cytophérèse.

A court terme, les potentiels effets secondaires sont généralement bien connus mais il ne faut pas négliger l'incidence au long terme, à laquelle nous nous intéresserons principalement dans cette thèse.

1.6.2 Impact psychologique

Bien que deux individus soient HLA identiques, un frère ou une sœur, par exemple, le conflit immunologique demeure. Cela est dû aux antigènes mineurs d'histocompatibilité qui sont des peptides polymorphes d'un individu à l'autre. Dans le cas d'allogreffes de CSH, les antigènes du receveur peuvent être reconnus par les lymphocytes du donneur, ce qui entraîne une GvH et les antigènes du donneur peuvent être reconnus par les lymphocytes du receveur ce qui entraîne un rejet.

Ainsi, des complications peuvent alors survenir suite à une greffe de cellules souches hématopoïétiques chez le receveur. Le donneur peut également présenter des effets indésirables suite au prélèvement et/ou à la prise de facteurs de croissance.

Le cas du don familial est complexe car le donneur et le receveur ne sont pas protégés par l'anonymat. Des conflits affectifs peuvent alors intervenir et nécessitent parfois un suivi psychologique. Cette problématique sera également développée au cours de cette étude.

2 IMPACT DU DON DE CSH CHEZ LE DONNEUR - REVUE DE LA LITTERATURE

2.1 Organisation du suivi du donneur en France et dans le monde

2.1.1 Suivi du donneur non apparenté par France Greffe de Moelle

(cf. Figure 5)

Le registre France Greffe de Moelle est sollicité par les médecins lorsqu'une greffe intrafamiliale est impossible. Un donneur non apparenté compatible est alors recherché.

Créé en 1986, il rassemble dans un fichier informatique national, les données des donneurs volontaires non apparentés de CSH. En collaboration avec les centres donneurs (31 en France) et les médecins greffeurs, il permet une recherche rapide d'un donneur potentiel. En moyenne, 80 % des patients reçoivent une greffe dans les 6 mois après leur inscription en tant que demandeur [7].

Le registre France Greffe de Moelle est géré par l'Agence de la biomédecine qui relève elle-même du ministère de la Santé.

Il a reçu l'accréditation de la World Marrow Donor Association (WMDA), dont il est membre. Cette association de plus de 50 registres internationaux garantit la qualité et la transparence des registres nationaux. Pour cela, elle établit des recommandations et des standards Qualité spécifiques aux registres.

Seuls les donneurs non apparentés sont suivis par FGM. Ce dernier a établi différents questionnaires, formulaires de renseignements en pré- et post-don concernant le suivi du donneur.

Dans le cas d'un don de CSP, le donneur doit remplir un formulaire en pré-don, chaque jour, sur les effets ressentis lors de la prise de facteur de croissance. De même, suite au don de CSP ou de moelle osseuse, le médecin préleveur remplit un compte rendu d'hospitalisation. A J+8, le centre préleveur appelle le donneur pour évaluer son état de santé.

Trois questionnaires sont donnés aux donneurs, un à remplir immédiatement après le don (cf. annexe 1 et annexe 1 (suite)), puis 1 mois après (cf. annexe 2 et annexe 2 (suite)) et enfin tous les ans pendant 10 ans (cf. annexe 3 et annexe 3 (suite)), indépendamment du type de don. Nous avons pris l'exemple, ici, du don de CSP.

Chaque année, le secrétariat du laboratoire HLA est averti de la date anniversaire du don, via le logiciel Syrenad géré par FGM, et doit envoyer le questionnaire à remplir et rappeler le donneur pour faire le point sur son état de santé. Les réponses au questionnaire sont saisies dans Syrenad dans le dossier du donneur et faxées à FGM.

Le registre FGM assure le donneur de moelle osseuse pour tous les risques liés au don pour une durée de 3 ans post-prélèvement.

Dans le cas du don de CSP, l'assurance dure 10 ans post prélèvement.

Au niveau biologique, une numération formule sanguine (NFS) est réalisée à J+8 du don, puis une par mois jusqu'à normalisation puis à 6 mois systématiquement.

Le médecin traitant du donneur est informé par le centre préleveur du type de don réalisé. La personne effectuant le don doit informer le centre donneur s'il rencontre un grave problème de santé même à une date éloignée du don.

Dans le cadre du plan greffe 2012-2016, tous les centres de greffe devront en 2019 être accrédités JACIE (Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT). Cette accréditation sera la preuve de la bonne prise en charge des donneurs selon des critères définis par la communauté européenne.

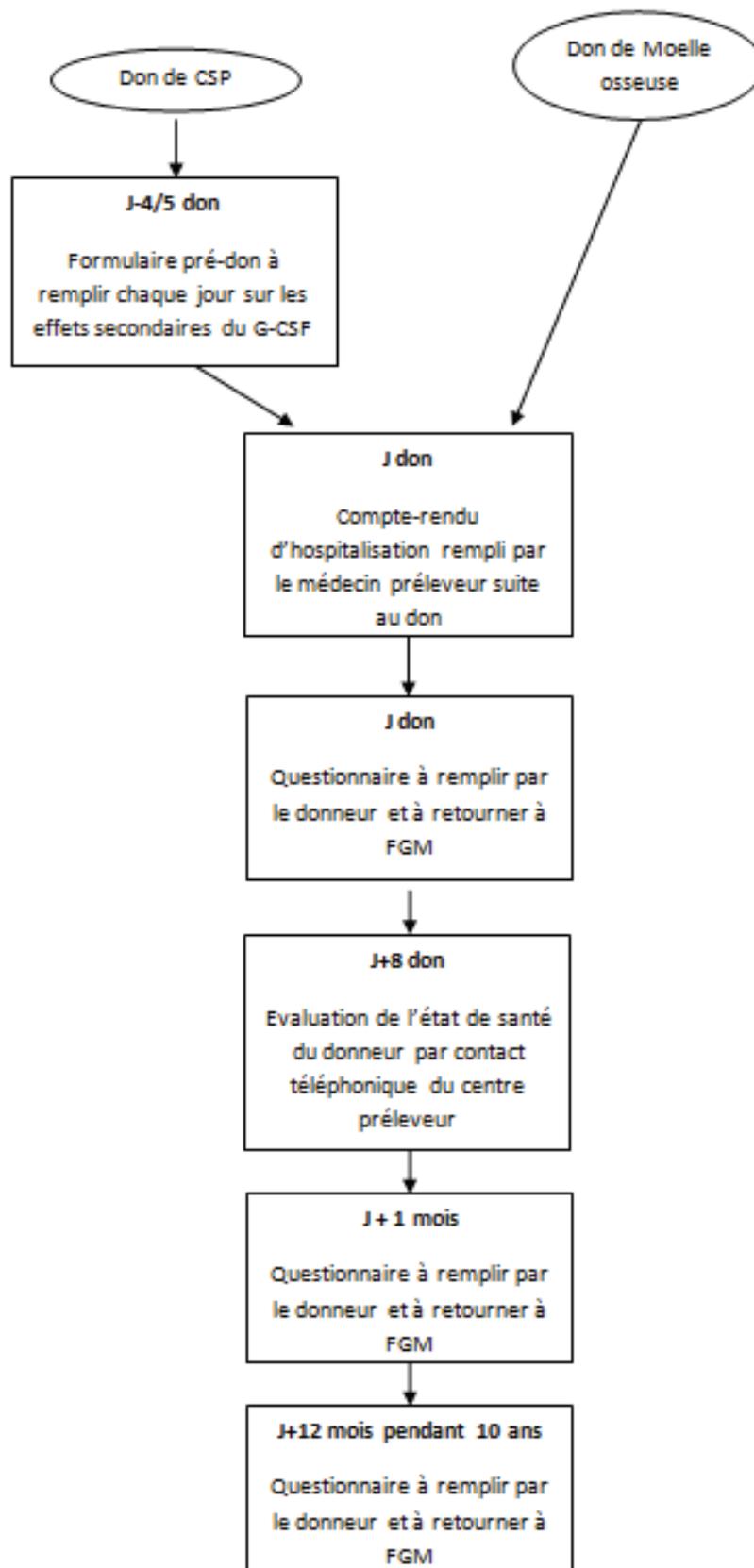


FIGURE 5 : SUIVI DU DONNEUR NON APPARENTE

2.1.2 Suivi du donneur familial par les centres préleveurs en France

La société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) est une association qui a pour but de « développer les connaissances scientifiques sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques et sur les nouvelles approches de la thérapie cellulaire impliquant ces cellules et leurs dérivés, et d'en améliorer les résultats » [8]. Des recommandations concernant le suivi du donneur de CSH ont été publiées en 2011 par cette société [9].

La SFGM-TC signale que le nombre de donneurs de greffons de CSP croît suite à l'augmentation des indications d'allogreffes. Ainsi, de plus en plus de donneurs sont exposés au G-CSF. La Société recommande un suivi systématique proposé pendant au minimum 5 à 10 ans. Le suivi au long terme est souvent incomplet.

De plus, elle met en évidence un manque de suivi du donneur familial par rapport au donneur non apparenté. Il n'existe pas de suivi standardisé comme pour les donneurs non apparentés, suivis par les fichiers. Les donneurs familiaux sont suivis uniquement par les centres préleveurs. De plus, il n'existe aucune harmonisation entre les différents centres français. Plusieurs obstacles rendent le suivi du donneur familial complexe. D'une part, il est souvent géographiquement éloigné du centre préleveur. D'autre part, selon la charge de travail et le nombre de donneurs familiaux, en général assez important pour un centre donneur/greffeur, il peut être difficile de suivre correctement le donneur. Notamment, en cas de décès du receveur, c'est le médecin traitant qui est souvent sollicité pour poursuivre le suivi. De même, d'après JACIE, le médecin qui suit le receveur n'est pas autorisé à suivre le donneur.

La SFGMTC a alors émis des suggestions concernant le suivi du donneur familial, en se basant sur le modèle de suivi du donneur non apparenté à savoir :

- ✓ Une ferritinémie à 1 mois dans le cas d'un don de moelle
- ✓ Le médecin traitant doit être informé du type de don et du suivi nécessaire
- ✓ A un mois : consultation ou contact téléphonique
- ✓ Trois questionnaires à remplir par le donneur :
 - uniquement le jour du prélèvement
 - à un mois, puis tous les ans, qu'il est libre de renvoyer ou non, s'il en ressent le besoin (le centre donneur n'a pas besoin de le contacter).

2.1.3 Organisation du suivi dans les autres pays

Actuellement, seul le registre suisse assure le suivi des donneurs familiaux et non apparentés. Les autres registres assurent seulement le suivi des donneurs non apparentés.

Afin d'améliorer et d'homogénéiser le suivi des donneurs, des projets sont en cours et initiés par (données de l'Agence de la biomédecine) :

- ✓ La WMDA,
- ✓ l'EBMT,
- ✓ Le projet européen ARTHIQS (ART and HSC Improvements for Quality and Safety throughout Europe)
- ✓ L'agence de la biomédecine.

2.2 Impact somatique et psychologique

2.2.1 Impact psychologique

2.2.1.1 Donneur familial

Le cas du donneur familial est complexe car donneur et receveur ne sont pas protégés par l'anonymat. Dans certains cas, le don peut alors bouleverser les relations familiales.

Une revue de la littérature intitulée « Enjeux psychiques du don de moelle osseuse » a été publiée en 2002 afin de mieux comprendre l'impact psychologique chez le donneur et d'améliorer sa prise en charge [10]. Plusieurs points importants peuvent être retenus de cette publication.

Tout d'abord, il s'agit de l'acte « intrusif » qu'est le typage HLA. En réalisant la « carte d'identité » génétique des membres de la famille, des secrets peuvent être révélés où le père n'est pas le père biologique de l'enfant par exemple. De plus, le fait d'être génétiquement « proche » du receveur suscite des craintes chez le donneur d'être malade à son tour, notamment chez les enfants. D'autres angoisses peuvent surgir selon l'âge, aussi bien chez le donneur que chez le receveur. Particulièrement chez le jeune enfant, dans le cas de sexe différent, le donneur et le receveur peuvent ressentir la peur d'un changement de sexe. De même, les relations entre donneur et receveur peuvent se modifier et des relations de dépendance peuvent se développer.

Des complications pouvant survenir chez le patient greffé ont aussi un impact chez le donneur. Dans le cas de la maladie du greffon contre l'hôte, où le système immunitaire du donneur attaque le « corps » du receveur, cela peut engendrer des idées de culpabilité chez le donneur. De même, en cas de décès du patient greffé, certains donneurs ont vécu le « don de vie » comme un « don de mort » et ont exprimé la crainte de disparaître eux aussi [11].

Ensuite, un point important du don familial concerne la rivalité fraternelle mais également parents-enfants. D'une part, l'enfant donneur peut se sentir délaissé par sa famille mais aussi par l'équipe médicale car toute l'attention est dirigée vers son frère ou sa sœur malade. Dans ce sens, l'étude de Pujol et al, concernant 109 enfants de 6 à 15 ans [11], montre chez de nombreux donneurs le sentiment d'être « oubliés » par les parents voire même d'être juste « utilisés ». Ce sentiment s'avère bien réel dans certains cas, lorsqu'en l'absence de donneur dans la fratrie, les parents décident, plus ou moins consciemment, de concevoir un enfant qui pourra être potentiellement donneur [12]. De même, s'il existe des rivalités dans la fratrie, Danion-Grilliat et al. [13] [14], montrent dans une étude rétrospective sur 10 familles que les parents peuvent se sentir lésés et éprouver des difficultés dans le fait de ne pas être donneurs voire même de ne pas pouvoir choisir le donneur parmi leurs enfants. Face à ces liens « du sang » renforcés entre le donneur et le receveur, certains parents ont ressenti le besoin de faire des « dons » à leur échelle, tels que des cadeaux, du temps passer à l'hôpital, etc. A l'inverse, certains parents ont même développé une certaine agressivité contre leur enfant malade car bien que cela soit indépendant de sa volonté, la nécessité d'une greffe fait rentrer un autre de leur enfant dans un processus thérapeutique.

Le cas du don familial est aussi complexe car le membre de la fratrie compatible est presque « dans l'obligation » de donner, il est quasi-impossible pour lui de refuser, malgré la liberté de consentement qui lui appartient. La plupart des publications insistent sur ce point ([12] [14], etc.).

Afin de montrer le retentissement du don familial sur l'ensemble de la fratrie, Packman et al. [15] [16] ont réalisé une étude comparant 21 enfants donneurs et 23 enfants non donneurs ayant un membre de leur fratrie greffé, en moyenne 3 ans auparavant (allogreffe ou autogreffe). Des symptômes de stress post-traumatique ont été observés dans les deux groupes, ce qui montre que l'ensemble de la fratrie est impacté par la greffe.

Dans l'idée de comparer l'impact psychologique du don chez le donneur apparenté et non apparenté, Chang et. al [17] ont évalué leur état psychologique selon différents critères, la dépression, le fonctionnement familial et la psychopathologie générale. L'étude s'est déroulée de façon longitudinale, avant la greffe et deux semaines après, avec 41 donneurs adultes non apparentés et 36 donneurs adultes apparentés ayant les mêmes caractéristiques socio-démographiques. Les donneurs apparentés ont obtenu des scores de dépression plus élevés avant et après la greffe. Concernant les autres paramètres, les deux groupes ont obtenu des scores similaires.

Une étude rétrospective sur 210 donneurs à leur fratrie, tous âgés de plus de 18 ans au moment du don et avec un recul d'un an à plus de 20 ans après la greffe, a permis de tracer 5 portraits de donneurs [18] : « le silencieux », « le solidaire », le donneur en « position parentale », « en miroir » et le « réticent ». Cette étude a pour objectif d'évaluer le comportement des donneurs familiaux face au don, leur positionnement. Les portraits ont été établis suite à un questionnaire. Le donneur « silencieux » l'a brièvement complété rendant son exploitation difficile. Pour le donneur « solidaire » l'acte de faire don de sa moelle osseuse est nécessaire, une certitude. Selon lui, il contribue à la guérison de son frère ou de sa sœur et ne se place pas en position de sauveur. Le donneur « en position parentale » se positionne comme la personne qui redonne la vie au malade. Le donneur « réticent » quant à lui n'est pas dans une démarche volontaire de donner, il a subi le don et ne se sent pas considéré mais plutôt abandonné. Enfin, le donneur « en miroir » se sent lié au receveur, avec un sentiment de gémellité. Comme il a été cité précédemment, ce sentiment de proximité peut susciter des craintes chez le donneur de ne pas se différencier du receveur. L'intérêt ici est d'essayer de prédire l'impact psychique du don chez les donneurs en fonction de leur portrait afin de proposer de façon précoce une psychothérapie pour ceux qui rencontrent le plus de difficultés. Par exemple, le donneur « réticent » est celui qui a le plus ressenti d'effets secondaires et de manière prolongée dans le temps.

Ainsi, d'après ces différentes études, on constate que le processus thérapeutique du don peut impacter les différents membres de la famille du malade. En conséquence, il est important de bien encadrer le donneur et d'être vigilant aux conséquences intrafamiliales afin de proposer une psychothérapie si besoin.

2.2.1.2 Donneur non apparenté

Dans « Enjeux psychiques du don de moelle osseuse » [10], on retrouve également des études portant sur l'impact psychologique du don chez le donneur non apparenté. Certaines études ont une approche différente de celles concernant le donneur familial. L'objectif principal étant de comprendre le retentissement psychologique du don sur le donneur afin de s'en servir pour l'élaboration de programmes de recrutement. Cependant, au détour de ces études, il a été découvert chez un certain nombre de donneurs une souffrance psychique importante non prise en considération par l'équipe médicale.

Dans la majorité des cas, les différentes études mettent en valeur une perception positive du don par les donneurs non apparentés après le prélèvement. Une étude prospective avec plus de 400 donneurs non apparentés inscrits sur le registre national américain débutée en 1991, montre que les donneurs gardent une bonne image du don un an plus tard, de même que ceux ayant ressenti plus de douleur ou d'effets secondaires. Parmi les donneurs, 91 % seraient d'accord pour un second don de moelle [19].

Une autre approche a consisté à identifier les donneurs à différents groupes de motivation et à étudier leur état psychologique avant et après le don [20]. L'objectif étant de voir s'il est possible de prédire le comportement des donneurs après le don en fonction de leur motivation initiale. Pour cela, Switzer et al. ont réalisé une étude sur 343 donneurs non apparentés inscrits sur le registre national américain. Les donneurs ont été interrogés trois fois, une à trois semaines avant le don, une à deux semaines après et un an après. Six groupes de motivation ont été mis en évidence, un même donneur pouvant appartenir à plusieurs groupes. On retrouve la motivation où il existe une idéalisation du don (« idealized helping motives »), celle où il s'agit de donner pour le plaisir (« positive feeling motives »), une autre pour laquelle le donneur s'identifie au malade, il ressent de l'empathie (« empathy-related motives »). Certaines motivations ont été basées sur l'obligation sociale ou religieuse de donner. D'autres sont issues d'une expérience du don de sang ou d'une implication dans une autre situation sociale (« past experiences-based motives »). Et enfin, pour certains donneurs, leur motivation a été fondée sur l'évaluation bénéfices/risques du don chez eux-mêmes mais également pour le receveur ou sur une comparaison de leur état de santé à celui du receveur (« exchange-related »). Après avoir défini ces différents groupes, les auteurs ont montré que selon la motivation avant le prélèvement, certains groupes ont vécu différemment le don. Par exemple, les donneurs exprimant avant le don la motivation de type « exchange-related » ou

« idealized helping » ont semblé avoir moins bien vécu le don un an après que ceux ayant eu une motivation de type « positive feeling » ou « empathy-related ». De même, les auteurs ont mis en évidence des comportements ambivalents concernant la motivation avant le don [21]. Il s'avère que les donateurs présentant cette caractéristique sont ceux qui ont eu une moins bonne expérience du don, rapportant des plaintes somatiques témoignant d'une souffrance psychique, encore un an après le don. Bien que chaque donneur soit unique, et que le processus de décision de donner « une partie de soi » soit complexe, cette étude montre qu'il est possible d'identifier vers quel type de groupe de motivation le donneur peut s'orienter afin de mieux l'accompagner. Il ne s'agit pas de cataloguer les donateurs dans des groupes bien définis mais d'essayer de cerner leur motivation afin d'être plus attentif à certains d'entre eux qui seraient susceptibles de souffrir psychiquement suite au don.

Afin de comparer l'impact du don de moelle osseuse avec celui du don de CSP, un essai randomisé sur 69 donateurs a été réalisé [22]. Aucune différence sur le plan psychique n'a été mise en évidence.

Une étude rétrospective sur 70 donateurs de Switzer et al. a permis de comparer le vécu du don de moelle osseuse et de CSP chez un même donneur [23]. En effet, 70 donateurs ont été amenés à redonner une seconde fois au même receveur suite à une mauvaise prise de greffe. Tous prélevés la première fois au niveau de la moelle osseuse, certains ont été prélevés par cytophérèse après mobilisation des CSH dans le sang périphérique pour le second don. Les auteurs les ont interrogés sur le vécu des deux types de don et c'est le prélèvement des CSH à partir du sang périphérique qui a nettement été préféré.

De manière générale, on constate que le don est bien vécu chez le donneur non apparenté. Mais dans certains cas, aussi rares soient-ils, il faut rester attentif aux donateurs qui présentent des difficultés suite au don, une souffrance psychique. Selon Switzer et al. [20], « L'évaluation précise du type de motivations avant le don permettrait d'éviter à certains donateurs d'en avoir une mauvaise perception longtemps après, en leur proposant précocement une prise en charge adaptée. » La question se pose alors de prévoir systématiquement la proposition d'un entretien pré-don et post-don.

2.2.2 Impact clinique

2.2.2.1 Prélèvement de CSP

Le traitement par facteurs de croissance est susceptible de provoquer une fatigue, des douleurs musculaires, osseuses, des céphalées. Pour pallier à ces désagréments, un antalgique tel que le paracétamol est généralement prescrit avec les facteurs de croissance. Des événements plus rares sont survenus, tels que des hématomes, ruptures de la rate [24]. Quelques cas de réactions allergiques ont été décelés, il est alors recommandé d'être accompagné les 4 premières heures suivant l'injection et de ne pas effectuer la 1^{ère} injection le soir [25].

La technique de cytophérèse quant à elle, est susceptible d'effets secondaires liés aux complications de la circulation extracorporelle et de l'anticoagulation du circuit [26] [27] [28]. Notamment, la présence de citrate, utilisé comme anticoagulant du circuit, peut provoquer une baisse de calcium momentanée chez le donneur. C'est pourquoi le patient reçoit du calcium lors de la mobilisation par cytophérèse. D'autre part, le G-CSF lui-même peut contribuer à rajouter des effets secondaires qui lui sont propres, tels qu'inhibition de la thrombopoïèse, activation plaquettaire et endothéliale, etc.

2.2.2.2 Prélèvement au niveau de la moelle osseuse

Suite au prélèvement de CSH au niveau des crêtes iliaques, des hématomes ainsi que des douleurs au niveau du bassin peuvent apparaître.

2.2.3 Impact biologique : don de CSP

Dans cette partie, nous nous intéresserons uniquement au don de cellules souches périphériques mobilisées par G-CSF.

Depuis l'utilisation en 1995 des facteurs de croissance pour les greffes de CSH, les scientifiques se sont intéressés aux éventuels effets indésirables du G-CSF chez le donneur. De nombreuses publications concernant les effets à court terme sont parues mais les effets secondaires au long terme restent encore peu documentés. Néanmoins, depuis quelques années on constate une augmentation du nombre de publications sur le sujet.

Après une revue de la littérature, le G-CSF serait susceptible d'entraîner des modifications de la numération de la formule sanguine, des altérations fonctionnelles et des instabilités

génétiques avec un risque de transformation leucémique chez le donneur au long terme. Afin de mettre en valeur ces modifications, nous nous sommes principalement appuyés sur la thèse de doctorat (2008) « Etude de l'impact de la mobilisation des Cellules Souches Périphériques (CSP) mobilisés par le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF) sur les donneurs sains et les receveurs après allogreffe de CSP à conditionnement non myélo-ablatif » [29] . Seuls les principaux effets seront cités.

2.2.3.1 **Modification de la numération des cellules sanguines**

Parmi les études réalisées sur le sujet, il a été établi que la numération des cellules sanguines et celles des sous-populations lymphocytaires augmente lors de la mobilisation et diminue un mois après le prélèvement de CSP [30] [31] [32] [33] [34].

Cependant, on constate une divergence au niveau des résultats à propos de la durée de ces altérations. Certains groupes d'étude, ont mis en évidence un retour à des valeurs normales des numérations 6 à 12 mois après le don de CSP [31], alors que d'autres montrent que les numérations monocytaires restent anormales un an après le don [35]. Un paramètre important qui peut faire varier les résultats est le nombre de donneurs impliqués dans l'étude, ainsi que le nombre de cytophères réalisées. Une étude portant sur un nombre de donneurs plus conséquent (1125) a été réalisée, et on a observé que les numérations des cellules nucléées totales, des neutrophiles et des lymphocytes sont toujours anormales un an après le don. Les résultats concernant les lymphocytes B et les cellules NK sont également contradictoires, avec une augmentation pour certaines publications ou pas pour d'autres, voire même une éventuelle diminution [36]. Le nombre de lymphocytes T quant à lui est augmenté [33].

Des résultats sont également contradictoires concernant les variations du taux d'hémoglobine. Il serait diminué et restauré un mois après le don alors que certains montrent que la normalisation n'est obtenue qu'un an post don [31].

Suite à ces résultats controversés et encore peu documentés, une étude prospective clinico-biologique intitulée « Biovigilance des donneurs sains de CSP mobilisées par G-CSF » a souhaité approfondir l'étude de la durée de ces altérations. Elle a été réalisée sur 24 donneurs pendant une année, au cours de la thèse de doctorat « Etude de l'impact de la mobilisation des Cellules Souches périphériques (CSP) mobilisés par le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF) sur les donneurs sains et les receveurs après allogreffe de CSP à conditionnement non myélo-ablatif » [29].

Dans un premier temps, certains résultats de cette thèse ont confirmé ce que d'autres études avaient mis en évidence. Notamment, une augmentation de la numération des globules blancs, des polynucléaires neutrophiles, de monocytes et de lymphocytes circulants au moment de la mobilisation, ainsi qu'une lymphopénie suite au don de CSP qui n'est plus significative après un mois en post don. Cependant, concernant la majorité des donneurs, les numérations **leucocytaires**, monocytaires et lymphocytaires reviennent à des valeurs normales seulement un an après le don. De même, chez certains donneurs, l'impact du don de CSP peut durer plusieurs années. Une neutropénie [37], une monocytopenie [35] ou une lymphopénie [37] peut persister un an voire même trois ans.

Concernant les sous populations lymphocytaires, les résultats obtenus au cours de cette thèse vont dans le sens d'un retour à la normale des numérations durant les trois premiers mois, pour la majorité. Ce qui à priori n'aurait pas de conséquences au long terme. Néanmoins, à 6 mois après le don les numérations des cellules NK sont encore faibles, de même que les numérations des lymphocytes T à 12 mois après le don.

Suite à ces différents résultats le G-CSF semble avoir un réel impact sur les cellules hématopoïétiques. On pourrait alors s'interroger sur des éventuelles manifestations cliniques, telles qu'une augmentation de la sensibilité aux infections, qui traduiraient l'effet sur la numération des cellules sanguines. Cependant, aucun cas n'a été rapporté dans la littérature. Il semblerait que les effets hématologiques du G-CSF soient cliniquement acceptables [38].

2.2.3.2 Modifications fonctionnelles des cellules

Certaines études se sont également intéressées à la nature et la durée des altérations fonctionnelles des cellules des différentes sous populations lymphocytaires.

Dans un premier temps, l'étude d'Hernandez et al. (2005), a observé des perturbations au niveau du transcriptome (tout ce qui est issu de la transcription du génome) qui reviennent à la normale 2 mois après la mobilisation par G-CSF [39].

De même, la capacité des lymphocytes à produire des cytokines peut être altérée suite à la prise de G-CSF. Plusieurs études, dont celle de Boneberg et al (2002), ont mis en évidence que la production des cytokines pro-inflammatoires, telles que IFN- γ , TNF- α ou IL-2, par les lymphocytes T et NK, est sévèrement altérée [40]. De façon opposée, certains auteurs ont

montré une augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires [41] [32] [42]. Néanmoins, les résultats concernant la synthèse d'IL-4 sont controversés [36] [43] [44] [45] [33].

Dans le cadre de l'étude « Biovigilance des donneurs sains de CSP mobilisées par G-CSF », des variations au niveau de la production des cytokines ont également été montrées, mais tout revient à la normale un mois après le traitement. Notamment, une diminution de la sécrétion d'IL-2 et l'augmentation d'IL-8. Une diminution de la sécrétion d'IL-10 a également été mise en évidence alors que certaines études ont montré que le G-CSF augmente sa synthèse par les monocytes et les cellules T [41] [46]. L'auteur de la thèse suggère que cela pourrait provenir d'une différence de protocole d'activation des cellules ou de technique de détection des molécules.

2.2.3.3 G-CSF et potentiel inducteur d'hémopathie

2.2.3.3.1 Survenue d'hémopathie suite au don

L'objectif de la mobilisation par facteur de croissance G-CSF étant d'augmenter le nombre de CSH chez le donneur pour leur recueil, l'hématopoïèse est transitoirement accélérée chez ce dernier. Le nombre de divisions cellulaires étant augmenté, on peut alors s'interroger sur le risque d'un développement leucémique. Quelques études ont été réalisées sur le sujet.

Parmi les premières publications sur les effets au long terme du G-CSF, aucune n'a démontré de relation directe entre la transformation leucémique et la mobilisation par G-CSF (Cavallaro et al, 2000 [47] ; Anderlini et al, 2002 [48]). L'étude de Cavallaro et al s'est déroulée sur 3.7 ans post don avec 101 donneurs.

En 2004, une étude publiée par Makita suggère une éventuelle relation entre la survenue de LAM et la prise de G-CSF pour un don de CSH, car les cellules blastiques myéloïdes retrouvées exprimaient le récepteur pour le G-CSF [49].

En 2006, l'étude RADAR, réalisée avec 200 donneurs familiaux met en évidence la survenue de deux cas de LAM moins de 5 ans après le don de CSP [50]. Cependant les résultats sont discutables car le risque d'hémopathie est augmenté dans la fratrie d'un malade atteint d'hémopathie maligne.

En 1996, Hasenclever a écrit que pour évaluer le lien entre la survenue d'une hémopathie maligne au long terme et la prise de G-CSF, il faudrait une étude avec plusieurs milliers de

donneurs, sur une durée minimum de 10 ans. Et pour mettre en évidence une augmentation du risque de 10 % par rapport à une population standard.

D'autres études, avec un nombre plus important de donneurs et sur une durée plus longue ont été publiées.

Notamment, l'étude EBMT (European Group for Blood & Marrow Transplantation) a été réalisée avec 51 024 donneurs, sur une période de 12 ans, entre 1993 et 2005. Premièrement, les résultats montrent l'apparition de 20 hémopathies malignes mais dont l'incidence est inférieure à celle attendue dans une population générale après ajustement à l'âge et au sexe. Ensuite, seulement une hémopathie est survenue chez un donneur non apparenté. Cela rejoint l'idée que le risque d'hémopathie est spontanément plus élevé pour les donneurs familiaux. Enfin, l'étude ne met pas en évidence de différence significative entre donneur de moelle osseuse et donneur de CSP. La mobilisation par G-CSF ne semble donc pas impacter sur les effets secondaires.

Plus récemment, une étude publiée en 2009, a réalisé pendant 12 années un suivi de 3928 donneurs non apparentés, sur un unique centre. De ce fait, les méthodes de travail sont les mêmes et les résultats plus facilement comparables. Suite à cette étude, il s'avère que la majorité des donneurs est en bonne voire très bonne santé. Statistiquement, 0.3 % des donneurs ont développé une hémopathie maligne avec un cas de leucémie aiguë myéloïde, un cas de leucémie lymphoïde chronique et deux cas de maladie de Hodgkin. Après avoir normalisé les taux d'incidence pour l'âge, seul celui du lymphome de Hodgkin est significatif. A l'issue de ces résultats, les auteurs suggèrent que 7.5 µg/kg/j de lenograstim semble être sans danger pour le donneur tout en étant efficace pour mobiliser les cellules souches [51].

En 2013, une étude allemande a publié ses résultats portant sur 8290 prélèvements de CSP de 1996 à mai 2012 à l'hôpital universitaire de Dresden [38]. Il n'existe pas de suivi standardisé pour les donneurs familiaux au niveau international comme pour les donneurs non apparentés. Ainsi, les auteurs de cette étude mettent en évidence l'existence d'un biais dû à un certain nombre de cas non rapportés. Au final, pour cette publication le suivi réalisé porte sur 16 242,3 donneur-année. Des cas de cancers sont apparus chez 28 donneurs dont 8 hémopathies malignes. Seule l'incidence de la leucémie aiguë et celle de la maladie de Hodgkin a montré une différence significative avec l'incidence naturelle de la population allemande.

2.2.3.3.2 *Modifications géniques*

Le GCS-F induit à différents niveaux, des modifications géniques, dont certaines peuvent être retrouvées dans des hémopathies malignes. Différents types de cellules peuvent être touchées. Il induit une réplication génique asynchrone ainsi qu'une aneuploïdie dans les lymphocytes, une tétraploïdie dans les cellules granuleuses matures et une déstabilisation transitoire de l'ADN dans les leucocytes.

❖ Réplication asynchrone

Des études ont mis en évidence une réplication asynchrone induite par le G-CSF qui dure moins de 285 jours [52] [53].

❖ Aneuploïdie

L'aneuploïdie correspond à l'« état d'une cellule ou d'un individu dont le lot chromosomique est caractérisé par la présence ou la perte d'un ou de plusieurs chromosomes entiers » [54].

Le phénomène d'aneuploïdie a été retrouvé chez les donneurs de CSP mobilisés par le G-CSF [52] [53]. Des études ont mis en évidence des cellules aneuploïdes pour les chromosomes 8 [29], 15 [52] [53] et 17 [29], [55], [52] [53].

Concernant le chromosome 17, une aneuploïdie a été démontrée dans 16.8 +/- 2.2 % des lymphocytes, ce qui est plus élevé que celle observée chez la population témoin (7 +/- 1.7 %) [52] [53]. Pour le chromosome 15, 12 +/- 2.8 % des lymphocytes sont touchés par l'aneuploïdie contre 5.0 +/- 2.6% chez la population témoin [52] [53]. Quant au chromosome 8, l'étude clinico-biologique de « Biovigilance des donneurs sains de CSP mobilisés par G-CSF » a montré une augmentation significative du nombre de cellules aneuploïdes.

Globalement, quel que soit le type de chromosome atteint, ces aneuploïdies sont durables et observées au-delà de 268 jours après le don pour le chromosome 17 [52] [53] et jusqu'à 6 mois après le don de manière significative pour les chromosomes 8 et 17 [29]. D'après l'étude de « Biovigilance des donneurs sains de CSP mobilisés par G-CSF », il semblerait qu'après un an, le nombre de cellules aneuploïdes ne soit plus significativement élevé par rapport aux valeurs de référence [29]. Les auteurs ont émis l'hypothèse que ce retour à la normale pourrait être dû au remplacement des cellules aneuploïdes par des cellules jeunes et normales. De même, ils suggèrent que les cellules pourraient devenir aneuploïdes lors de division, sous

l'effet du G-CSF. Mais que cela pourrait aussi bien provenir de cellules aneuploïdes spontanément préexistantes dans la moelle osseuse et que ces cellules passeraient dans le sang sous l'effet du G-CSF. Il est donc difficile de conclure quant à l'impact du G-CSF à ce niveau.

❖ Tétraploïdie granuleuse

Le nombre normal de chromosomes dans une cellule correspond à $2n$ chromosome, il s'agit d'un état diploïde. La tétraploïdie est observée dans les cellules matures de la lignée granuleuse, qui ont $4n$ chromosomes dans leur cellule [52] [53]. Elle est retrouvée dans 0.6 % des cellules différenciées de la lignée myéloïde (PNN (polynucléaire neutrophile) et métamyélocytes) et concerne les chromosomes 8, 22, 9 et le chromosome sexuel.

2.2.4 Neupogen® et Granocyte® sont-ils vraiment équivalents ?

Dans la pratique, le filgrastim (Neupogen®) et le lénograstim (Granocyte®) sont utilisés de façon équivalente pour la mobilisation des CSP. Cependant ce sont des molécules différentes, l'une étant glycosylée. De plus, les excipients utilisés ne sont pas identiques (cf. tableau 1).

Concernant leur efficacité, les résultats sont controversés, certaines équipes n'ont montré aucune différence dans la mobilisation alors que d'autres ont mis en évidence un nombre de globules blancs différent suivant le facteur de croissance choisi [29].

On peut d'autant plus s'interroger sur leur degré de similitude en termes de sécurité. Notamment, le 6 septembre 2013, une lettre de l'ANSM a été envoyée aux professionnels de santé signalant un syndrome de fuite capillaire (SFC) chez les personnes recevant du filgrastim (ou du pegfilgrastim) et notamment chez un donneur sain recevant du filgrastim dans le cadre d'un don de CSP [56]. Ces événements sont à prendre au sérieux car ils peuvent être « d'évolution fatale » selon la lettre de l'ANSM qui a recommandé de surveiller l'apparition de symptômes de SFC (hypotension, hypoalbuminémie, œdème et hémococoncentration). Toutefois, une lettre de l'ANSM fait part aux professionnels de santé, le 28 mars 2014, d'un incident similaire avec le lénograstim. Il n'y aurait donc pas, a priori, de différence à ce niveau là entre Neupogen® et Granocyte® [57].

De même, après revue de la littérature, nous n'avons pas relevé de différences entre le Granocyte® et le Neupogen® concernant les effets secondaires [29].

2.2.5 Cas des biosimilaires

L'apparition des médicaments biosimilaires dans l'Union Européenne en 2006 fait suite à la perte de brevets de médicaments biologiques. Depuis, 14 médicaments représentant 4 substances actives différentes sont commercialisés dont 7 spécialités en France [58] [59]. Cela concerne notamment le filgrastim (Neupogen®), facteur de croissance utilisé dans la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques chez le donneur volontaire. Actuellement,, Zarzio®/Filgrastim hexal® (Sandoz Biopharmaceuticals), Tevagrastim®/Ratiograstim® (Teva), Nivestim® (Hospira), et Grastofil® (Stada) sont les biosimilaires du filgrastim approuvés par l'Agence européenne des médicaments.

Ces « copies légales » des médicaments biologiques sont soumises à une législation spécifique et plus stricte que les génériques des médicaments chimiques. Cela est principalement dû au fait que les médicaments biologiques sont produits par des organismes vivants. En conséquence, il est plus difficile de contrôler la production et les procédures de purification que pour un médicament chimique, qui peuvent avoir une influence sur les propriétés cliniques des produits. Contrairement aux génériques chimiques, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est pas uniquement obtenue en se basant sur le principe de bioéquivalence, mais aussi sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques. Cela implique de nouveaux essais précliniques et cliniques. Des précautions particulières, telles que la surveillance de la réponse immunologique lors de l'administration du produit, sont également à prendre.

Actuellement, peu de données existent sur l'utilisation du biosimilaire filgrastim chez le donneur sain mais quelques études commencent à paraître.

Bonig et al. rappellent qu'en tant que protéine, le G-CSF a le potentiel d'induire la production d'anticorps neutralisants et de provoquer une profonde neutropénie suite à une neutralisation du G-CSF endogène. Jusqu'à aujourd'hui, de tels effets n'ont pas été observés. Cependant, un incident est survenu avec un autre médicament biologique, l'Epex® (epoetin alfa), qui suite à un changement dans sa production, a entraîné le développement d'anticorps et des aplasies de globules rouges chez certains patients [60]. Ceci met bien en évidence le risque que l'on peut encourir avec les biosimilaires, et conforte l'idée d'une législation plus stricte qu'avec les génériques.

Concernant les effets à court terme, des douleurs osseuses et musculaires ont été rapportées, sans différence significative avec la référence filgrastim [61] [62].

Quant aux effets secondaires au long terme, il est difficile de porter un jugement car les biosimilaires sont sur le marché depuis peu de temps. Cependant, jusqu'à aujourd'hui, les différentes études n'ont pas mis en évidence de différence avec la référence filgrastim dans la fréquence, le type ou la sévérité des effets secondaires [63] [64]. Et une étude récente a conclu que le biosimilaire et leur référence filgrastim avaient le même profil de sécurité et donc qu'aucune différence majeure concernant les effets au long terme n'était attendue [64].

Toutefois, l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) recommande de ne pas utiliser les biosimilaires chez les donneurs sains, jusqu'à ce que l'on ait rassemblé plus de données concernant leur efficacité et leur sécurité [65]. Dans le même sens, la WMDA a statué qu'ils ne devraient être utilisés chez les donneurs sains que dans le cadre d'études cliniques, notamment concernant les effets au long terme [66]. A l'inverse, certains régulateurs européens, tels que « Working Party on Similar Biological Medicinal products » ont mis en évidence la rigueur des contrôles avant d'autoriser la mise sur le marché d'un biosimilaire et qu'ils pouvaient être considérés, en toute sécurité, comme biologiquement similaires [67].

Ainsi, les biosimilaires des facteurs de croissance utilisés chez le donneur sain ne semblent pas présenter aujourd'hui des effets secondaires différents de ceux attendus avec les molécules originales. Néanmoins, il est nécessaire d'effectuer des études pour conclure sur les effets au long terme.

3 ETUDE A POITIERS – AMELIORATION DU SUIVI DU DONNEUR ET DE LA PROMOTION DU DON

3.1 Amélioration du suivi du donneur

3.1.1 Amélioration du suivi du donneur familial par le CHU

A Poitiers, pour les greffes réalisées entre 2010 et 2014, les donneurs familiaux ont représenté entre 16 % et 32 % des donneurs (statistiques CHU de Poitiers, 2010-2014).

Précédemment (cf. 2.1.2 Suivi du donneur familial par les centres préleveurs en France) nous avons évoqué le manque d'encadrement pour le suivi des donneurs familiaux contrairement au suivi du donneur non apparenté.

A Poitiers, jusqu'à aujourd'hui, les donneurs familiaux étaient suivis par le centre préleveur, le CHU, mais sans moyen de traçabilité informatique et sans réel cadre de suivi.

En se basant sur les recommandations de la SFGM-TC (cf. 2.1.2 Suivi du donneur familial par les centres préleveurs en France), nous avons entrepris avec la responsable des greffes de CSH du CHU de Poitiers d'améliorer le suivi du donneur familial.

Pour ce faire, une page dédiée au donneur familial a été créée dans le logiciel de l'hôpital « Télémaque », qui permet le suivi des patients de manière générale. Ce travail a été réalisé avec le service d'informatique de l'hôpital.

La page informatique, décrite ci-dessous (cf. Figure 6), se décline en 3 parties :

- le bilan pré-don
- le suivi du donneur
- la prise de contact

Suivi du donneur

Bilan pré-don 

0 élément trouvé

Date	Commentaire
------	-------------

Suivi 

0 élément trouvé

Date du don	Type de don
-------------	-------------

Prise de contact 

0 élément trouvé

Date contact	Objet
--------------	-------

FIGURE 6 : SUIVI DU DONNEUR FAMILIAL DANS TELEMAQUE

3.1.1.1 Le « bilan pré-don »

Il permet d'émettre d'éventuels commentaires concernant les examens et l'entretien psychologique réalisés un mois avant le don (cf. Figure 7).

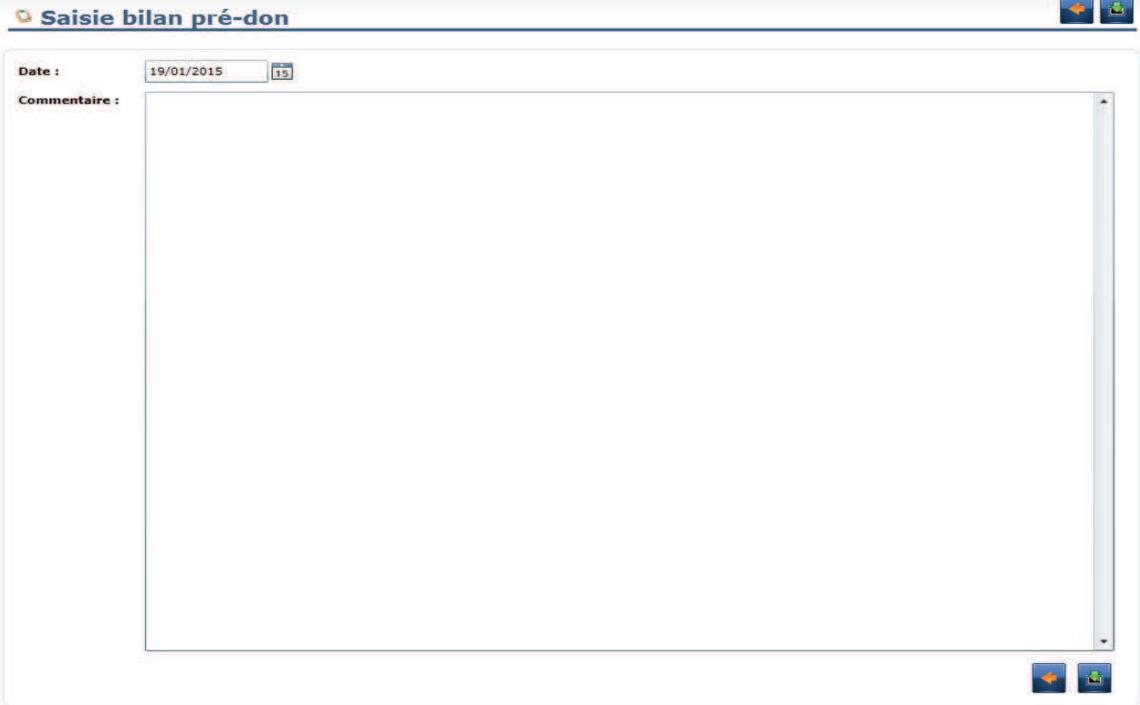
The image shows a screenshot of a web application window. The title bar at the top reads "Saisie bilan pré-don". Below the title bar, there is a "Date" field containing the text "19/01/2015" and a small calendar icon to its right. Below the date field is a "Commentaire" label followed by a large, empty text area for entering comments. In the bottom right corner of the window, there are two small icons: a blue arrow pointing left and a green icon with a white symbol.

FIGURE 7 : BILAN PRE-DON DU DONNEUR FAMILIAL

3.1.1.2 Le « suivi du donneur »

Il se présente de différentes façons suivant le type de don (CSP, MO ou CNN). Ici, nous nous intéressons uniquement au don de CSP et MO.

- **Don de CSP (cf. Figure 8)**

On s'intéresse au nombre de prélèvements ainsi qu'au type de facteur de croissance utilisé et s'il y a eu des réactions suite à ce traitement. Le contrôle du taux de globules blancs à J3 figure également dans le suivi.

Saisie suivi du donneur

Date du don (ou prévision) :* <dd/MM/yyyy> 15

Don annulé :

Type de don : CSP MO CMN

Nombre prélèvement :

Facteur de croissance :

Tolérance au traitement par FCH :

Taux globules blancs (13) :

Commentaire :

FIGURE 8: SUIVI DON DE CSP

- **Don de MO (cf. Figure 9)**

Les champs à renseigner concernent la prescription de fer oral et le taux d'hémoglobine au bilan pré-don.

Type de don : CSP MO CMN

Prescription de fer oral : Oui Non

Taux hémoglobine au bilan pré don :

Commentaire :

FIGURE 9 : SUIVI PRE-DON DE MO

Ensuite, quel que soit le type de don, les résultats des hémogrammes à J8, 1 mois et à 6 mois sont mentionnés. De même, sont également indiqués les résultats de la ferritinémie à 1 mois (cf. Figure 10).

Hémogramme post don

A J8 - Date : <dd/MM/yyyy> 15 Résultat : Commentaire :

A 1 mois - Date : <dd/MM/yyyy> 15 Résultat : Commentaire :

A 6 mois - Date : <dd/MM/yyyy> 15 Résultat : Commentaire :

Ferritinémie à 1 mois

Date : <dd/MM/yyyy> 15 Résultat : Commentaire :

FIGURE 10 : SUIVI POST DON MO ET CSP (HEMOGRAMME/FERRITINEMIE)

De plus, à un mois, un appel du donneur est réalisé afin de connaître son état de santé global. On note également si le médecin traitant a été informé du type de don (cf. Figure 11).

Consultation ou contact téléphonique à 1 mois

Consultation Contact téléphonique Praticien :

Date : 15 Résultat : Commentaire :

Information du médecin traitant du type de don

Information transmise : Oui Non Médecin traitant :

FIGURE 11 : SUIVI POST DON MO ET CSP (CONTACT A 1 MOIS/INFORMATION MEDECIN TRAITANT)

3.1.1.3 La « prise de contact donneur »

Elle permet d'avoir une traçabilité d'un contact avec le donneur, qu'il s'agisse d'une prise de contact spontanée par le donneur pour faire part d'une anomalie, par exemple, ou de l'appel annuel du centre préleveur pour faire le point sur l'état de santé du donneur (cf. Figure 12).

Saisie prise de contact donneur

Date du contact : 15

Type de contact : Spontanée par le donneur Appel annuel

Contacté par :

Objet :

Commentaire :

FIGURE 12 : PRISE DE CONTACT AVEC LE DONNEUR

3.1.2 Amélioration du suivi du donneur d'un point de vue psychologique

Dans le processus thérapeutique du don, au CHU de Poitiers, un entretien psychologique pré-don est systématiquement proposé au donneur familial et s'avère obligatoire pour le donneur mineur. Il s'agit d'une conversation d'environ une demi-heure à quarante minutes entre le donneur et une psychologue habilitée à réaliser ces entretiens. Aujourd'hui, il n'existe pas officiellement d'entretien post-don pour le donneur familial et aucun entretien pré- ou post-don pour le donneur non apparenté.

Or, d'après la littérature, (cf. 2.2.1.2 Donneur non apparenté) certains donneurs pourraient avoir une mauvaise expérience du don et nécessiter un suivi psychologique post-don. De même, un suivi pré-don pourrait s'avérer nécessaire pour évaluer leur état psychologique et essayer de dresser leur profil. Ceci, dans un but de reconnaissance du donneur mais également pour qu'il garde une image positive du don et participe indirectement à la promotion du don.

Ainsi, afin d'avoir le point de vue de quelques donneurs, nous avons pu recueillir deux témoignages de donneurs non apparentés.

Dans un premier temps, nous ferons part du contenu de l'entretien psychologique pré-don réalisé par la psychologue du CHU de Poitiers, Mme Sabine Accorsini, avec le donneur familial. Puis, nous exposerons les témoignages recueillis.

3.1.2.1 Entretien psychologique pré-don entre le donneur familial et la psychologue (Interview de Mme Sabine Accorsini, psychologue du CHU de Poitiers rattachée au don de CSH)

Le premier objectif est de se rendre compte de la motivation du donneur compatible et de lui laisser la liberté de consentement. Cet entretien est aussi l'occasion d'une prise en considération du donneur en lui donnant la parole. Ceci permet de ne pas le réduire à un simple « médicament » et de le laisser exprimer ses craintes, ses doutes. Car ces sentiments peuvent être difficiles à exprimer ailleurs, notamment dans sa famille où il est généralement perçu comme le seul espoir de guérison pour son frère ou sa sœur malade. Très souvent, les donneurs ne savent pas quoi dire car pour eux le don « va sans dire » mais cet entretien signifie qu'il y a justement quelque chose à dire. Il participe à une forme de reconnaissance par la société, en faisant abstraction de la famille.

Le deuxième objectif est de responsabiliser le donneur lorsqu'il consent au don en lui faisant prendre conscience qu'il ne faut pas attendre quelque chose en retour de la part de son frère ou de sa sœur à qui il fait le don.

Ensuite, différents points sont abordés au cours de la conversation. La psychologue questionne le donneur sur son lien avec ses frères et sœurs, sa position dans la fratrie. Des relations de jalousie, des tensions imaginaires peuvent resurgir lors du processus de greffe. Il peut être judicieux de les connaître afin de maîtriser au mieux le don. Cela permet de faire passer par le « filtre de la parole » ce qu'il va donner afin de faire la part entre le fantasme et la réalité. Il s'agit de donner des « cellules » et non un « sentiment », qui pourrait être de haine par exemple dans les relations conflictuelles. La psychologue cherche également à savoir si le donneur et le receveur parlent de la greffe entre eux et comment réagissent les autres membres de la famille qui étaient aussi compatibles mais non retenus par les médecins.

Le rôle qu'a le donneur est également évoqué. On lui explique qu'il n'est ni en position de « sauveur », ni en position de « coupable » si la greffe se passe mal. Mais qu'il s'agit plutôt d'une contribution à la guérison d'un membre de sa fratrie, l'équipe médicale prenant également part au processus thérapeutique.

Enfin, chez le donneur adulte, on évoquera également sa vie personnelle afin de voir si son environnement familial est en accord ou désaccord avec le don.

3.1.2.2 Témoignages

Deux donneurs non apparentés ont accepté de faire part de leur expérience du don.

Appartenant tous les deux au corps médical, il peut y avoir un biais au niveau de l'interprétation.

Néanmoins, cette enquête permet d'avoir un bref aperçu du vécu du don et éventuellement de donner des pistes pour une enquête ultérieure plus approfondie.

3.1.2.2.1 Méthode

Les donneurs ont été sélectionnés par le Dr Giraud du CHU de Poitiers, responsable Donneur de CSH dans le cadre de l'accréditation JACIE (Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT)

Les points suivants ont été abordés, sous forme de questions ouvertes, par téléphone :

- ✓ Profession, âge?
- ✓ Type de don, date et raisons du don ?
- ✓ Etat d'esprit avant et après le don ?
- ✓ Nécessité d'un entretien pré-don, post-don ?
- ✓ Un suivi post-don a-t-il été réalisé par FGM ? (formulaire)

3.1.2.2.2 Résultats

- Donneur 1

Le premier donneur, infirmier coordinateur de don d'organes, 40 ans, a réalisé un don de CSP en avril 2011. Ce choix a été motivé d'une part, du fait de son métier mais également parce qu'il ne voulait pas être un « consommateur », c'est-à-dire qu'en tant que père, il serait content d'avoir un donneur pour son fils. Avant le don, il était dans un bon état d'esprit, surtout qu'il a été contacté rapidement (4 mois) après son inscription et de ce fait il était encore dans la démarche. De plus, il ne s'est pas senti un « vrai » donneur, dans le sens où il n'a pas eu de ponction au niveau de la moelle osseuse. Après le don, le receveur a écrit une lettre qui a été transmise au donneur par l'intermédiaire de l'Agence de la biomédecine. Le donneur, satisfait d'avoir reçu de bonnes nouvelles ne ressent pas le besoin aujourd'hui d'avoir des nouvelles du receveur mais s'interroge parfois sur son état de santé.

Concernant la nécessité d'un entretien pré- ou post-don, il n'en a pas ressenti le besoin.

Le suivi post don (appel téléphonique) a été effectué pendant les deux premières années seulement.

- Donneur 2

Le second donneur, une interne en médecine générale, 25 ans, a également réalisé un don de CSP, en 2013. Elle a choisi de donner par empathie mais également par expérience du don du sang. Avant et après le don, elle était dans un bon état d'esprit.

Selon elle, un entretien post-don pourrait être utile dans le sens où elle a comparé le don à « un accouchement », c'est-à-dire qu'on est très entouré avant et beaucoup moins après.

A l'instar du premier donneur, elle n'a pas reçu d'appel chaque année pour évaluer son état de santé physique et psychologique suite au don.

3.1.2.2.3 Discussion

De ces deux témoignages nous pouvons retenir plusieurs points :

- le ressenti du don est différent dans chaque cas
- il est possible de se sentir moins entouré après le don et donc de ressentir le besoin de parler à un psychologue suivant le vécu du don
- le suivi annuel par les centres donneurs du RFGM n'est pas correctement effectué

Concernant la mise en place d'un entretien post-don, nous avons demandé le point de vue de la psychologue, Mme Sabine Accorsini. Selon elle, la notion de temporalité intervient dans le sens où il n'existe pas de psychothérapie préventive. C'est-à-dire qu'on ne peut pas anticiper l'évolution psychologique du patient de façon précise dans le temps. Il serait donc plus judicieux d'informer le patient sur la possibilité de réaliser un entretien en post-don lorsqu'il en ressentira le besoin. De plus, il ne faut pas tomber dans une sorte de « service après vente » où certains patients pensent que c'est un devoir de les écouter, quel que soit le nombre de séances nécessaires. Il faut faire la part des choses entre les effets psychologiques du don en lui-même et la problématique personnelle qui sort du processus du don et nécessite une réorientation vers un confrère spécialisé.

De même, on peut s'interroger sur la motivation de proposer une prise en charge psychologique. Serait-ce parce que l'équipe médicale « doit » quelque chose au donneur ? Est-ce une reconnaissance symbolique pour le donneur ? En allant plus loin, cela pourrait également avoir un impact de santé publique car selon le vécu du don, le donneur peut promulguer aussi bien une image positive que négative du don dans son entourage.

3.1.3 Amélioration du suivi du donneur d'un point de vue clinique

Suite aux effets secondaires précédemment décrits dans la littérature, une procédure avec des examens complémentaires pré-don chez le donneur a été mise en place au CHU de Poitiers en 2010 :

- une échographie de la rate dans le cas de prélèvement après mobilisation par GCS-F

- une radio pulmonaire et un bilan cardiaque pour les donneurs âgés de plus de 50 ans dans le cas de don de prélèvement de moelle osseuse.

L'échographie de la rate a également permis de découvrir chez certains patients des tumeurs bénignes aux ovaires, qui ont été enlevées avant le processus du don.

Dans les deux cas, un bilan infectieux élargi par prise de sang est réalisé, ainsi qu'une consultation de pré-anesthésie.

Dans le cadre d'un prélèvement au niveau de la moelle osseuse, un système de compression avec des pansements a été mis en place afin de limiter au maximum les hématomes au niveau de la zone de prélèvement. Avec pour conséquences, une réduction très nette des douleurs et du mauvais ressenti du don de moelle.

3.2 Amélioration de la promotion du don de CSH

3.2.1 Enquête réalisée à la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers

3.2.1.1 Objectifs

Une campagne de promotion et de recrutement pour le don de CSH a été réalisée à la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers le 18 septembre 2014. Suite à cela, 65.0% de femmes se sont inscrites contre 34.5 % d'hommes. Ces résultats peuvent aussi s'expliquer par la proportion de femmes plus importante à la faculté (cf. tableau 2). Mais sur le fichier national FGM on constate également que les femmes s'inscrivent plus que les hommes. En effet, en 2013 les femmes (13234 soit 65%) sont presque deux fois plus nombreuses à s'inscrire que les hommes (7118 soit 35 %) (Statistiques de l'Agence de la biomédecine).

Cependant le donneur idéal serait un homme jeune. On recherche un sujet de sexe masculin car contrairement aux femmes, les hommes ne développent pas d'anticorps anti-HLA suite à une grossesse ou à un début de grossesse. En effet, cet état constitue une « demi-greffe » pour la mère puisque l'enfant à naître porte une partie du patrimoine génétique du père. Ensuite, le fait d'être jeune limite les risques d'avoir été exposé à différents pathogènes ainsi que le risque de comorbidités.

Ainsi, suite à la campagne de promotion, le premier objectif de l'enquête est d'essayer de mettre en évidence les raisons pour lesquelles les hommes s'inscrivent moins que les femmes. Ceci dans le but de proposer des axes d'amélioration pour recruter plus d'hommes.

Le second objectif est de rechercher les critères de refus à l'inscription tout sexe confondu afin d'améliorer les campagnes de communication pour le recrutement de manière générale.

3.2.1.2 Méthode

3.2.1.2.1 Questionnaire

Un questionnaire à 6 questions rapides a été élaboré (cf. Figure 13, Figure 14)

3.2.1.2.2 Cible

Le questionnaire a été soumis aux étudiants de la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers des filières mentionnées dans le tableau ci-dessous (cf. Tableau 2). D'après les statistiques de la faculté, on compte 40% d'hommes pour 60 % de femmes.

Inscrits médecine-pharmacie (inscription administrative principale) 2014-2015, au 26/01/2015

		Femmes	Hommes
Pharmacie	DFGSP2	64	34
	DFGSP3	43	29
	DFASP1	57	23
	DFASP2	34	28
	PH6	82	39
	Total pharmacie	280	153
Médecine	DFGSM2	108	98
	DFGSM3	138	73
	DFASM1	132	81
	DFASM2	132	99
	DCEM4	125	104
	Total médecine	635	455
Total faculté		915	608

TABLEAU 2 : EFFECTIFS DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE POITIERS

3.2.1.2.3 Moyens de diffusion

Le questionnaire (cf. Figure 13 et Figure 14) a été réalisé en ligne, sur le site www.ze-questionnaire.com.

La diffusion du questionnaire a été effectuée via les administrateurs des groupes Facebook des différentes promotions de médecine et de pharmacie.

Une première diffusion a eu lieu au mois de décembre 2014 puis une seconde diffusion au mois de février 2015.

Débriefing de la journée de promotion/recrutement de donneurs volontaires de moelle osseuse du 18 septembre 2014, à la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers

Dans le cadre de ma thèse de pharmacie j'ai un questionnaire très rapide (3 questions) concernant le don de moelle osseuse à vous soumettre.

Question 1

Vous êtes...

un homme
 une femme

Décocher

Question 2

Vous avez...

entre 16 et 18 ans
 entre 19 et 25 ans
 entre 26 et 35 ans
 Autre

Décocher

Question 3

Êtes-vous inscrit(e) sur le registre de donneur volontaire de moelle osseuse ?

Oui
 Non

Décocher

FIGURE 13 : QUESTIONNAIRE (QUESTIONS 1 À 3)

Question 4

Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

- Par devoir
- Par empathie
- Pour sauver une vie
- Par obligation sociale ou religieuse
- Je connais quelqu'un qui a été greffé ou qui a besoin d'une greffe
- Par expérience du don du sang ou implication dans une autre situation sociale
- C'est valorisant
- En tant que futur professionnel de santé
- Autre

Question 5

Si oui, j'ai été informé(e) par

- L'enquête faite auprès des 4000 étudiants de la faculté de médecine et pharmacie sur la connaissance du don de moelle osseuse
- Les actions menées au niveau de la faculté de médecine et pharmacie en lien avec l'agence de la biomédecine : sensibilisation des futurs professionnels de santé au don de moelle osseuse
- Autre

Question 6

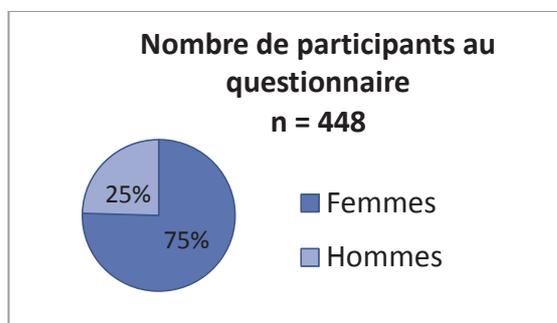
Si non, pour quelle(s) raison(s) ?

- Je ne me sens pas concerné(e)
- Pas assez informé(e)
- Par manque de temps
- Appréhension du prélèvement et/ou des effets secondaires suite au don
- Je ne remplis pas tous les critères pour l'inscription
- Autre

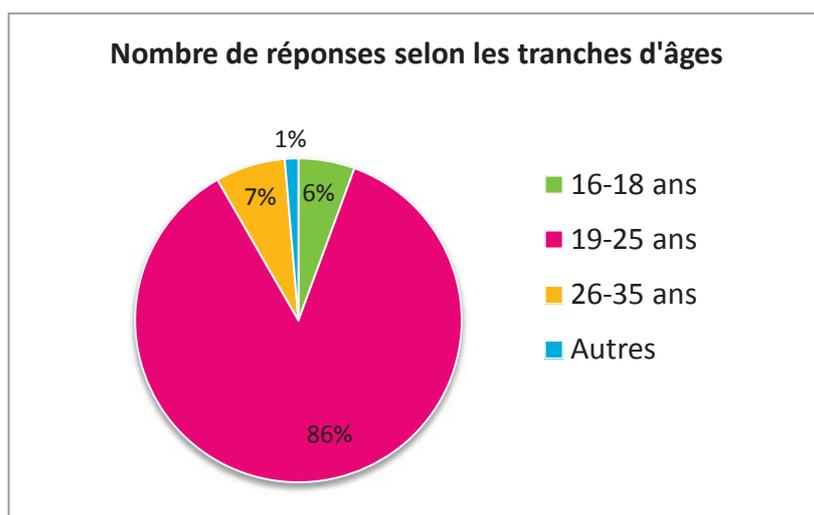
FIGURE 14 : QUESTIONNAIRE (QUESTIONS 4 À 6)

3.2.1.3 Résultats

3.2.1.3.1 Profil des étudiants



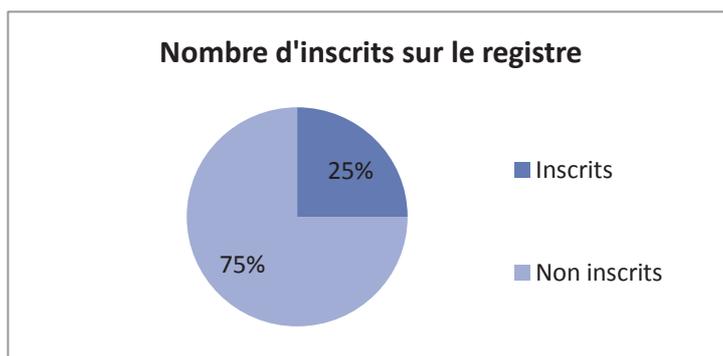
GRAPHIQUE 1 : NOMBRE DE PARTICIPANTS AU QUESTIONNAIRE



GRAPHIQUE 2 : NOMBRE DE REPONSES PAR TRANCHES D'AGE

A l'issue du questionnaire, 448 étudiants ont répondu dont 75 % de femmes (cf. Graphique 1) et 86 % d'entre eux se situent dans la tranche d'âge 19-25 ans (cf. Graphique 2).

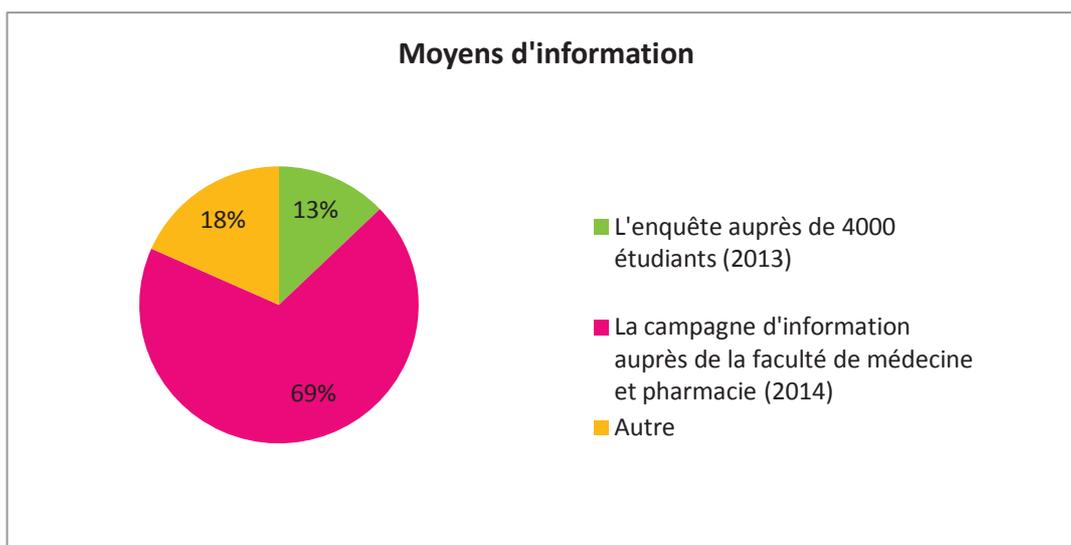
3.2.1.3.2 Nombre d'inscrits sur le registre parmi les participants au questionnaire



GRAPHIQUE 3 : NOMBRE D'INSCRITS SUR LE REGISTRE PARMI LES PARTICIPANTS AU QUESTIONNAIRE

Parmi les participants au questionnaire, 25 % d'entre eux sont déjà inscrits sur le registre de don de moelle osseuse (cf. Graphique 3).

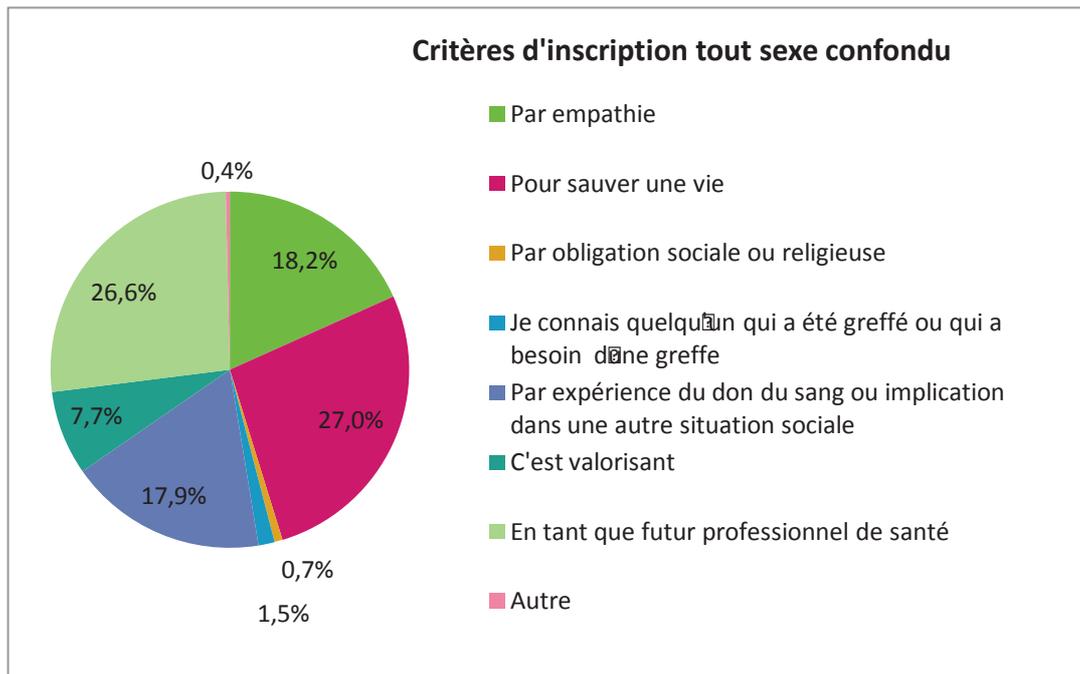
3.2.1.3.3 Moyens d'information sur le don de moelle osseuse



GRAPHIQUE 4 : MOYENS D'INFORMATION

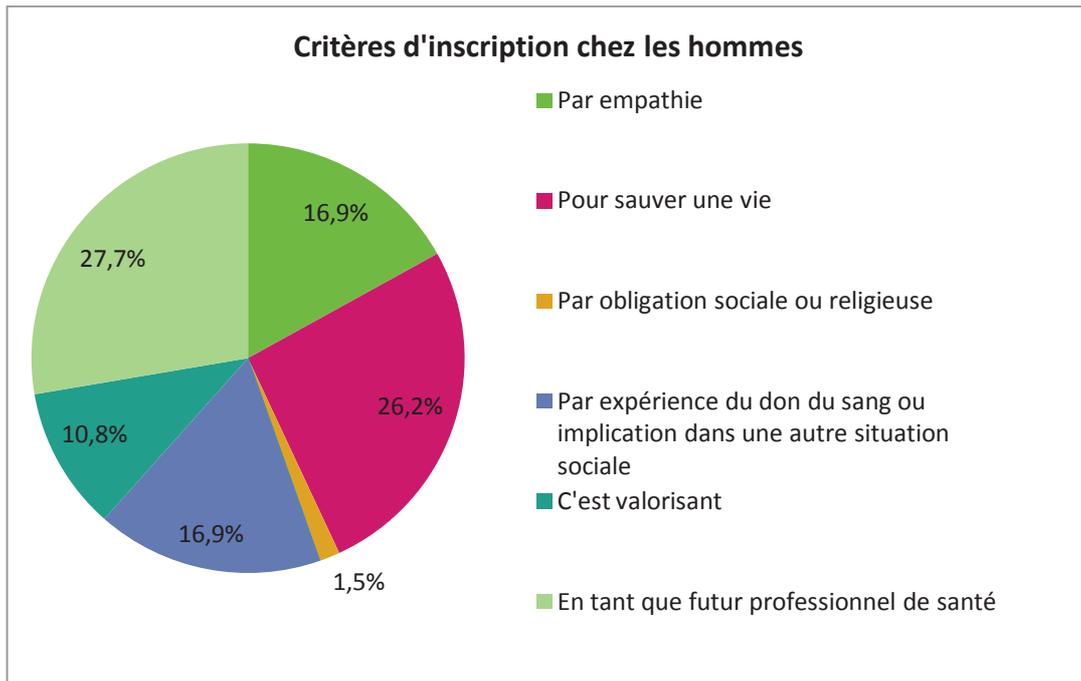
Les 25 % d'étudiants déjà inscrits sur le registre de don de moelle osseuse ont principalement été informés par la campagne réalisée en septembre 2014 à la faculté de médecine et de pharmacie (69 %) (cf. Graphique 4). Ce moyen de communication reste donc à privilégier.

3.2.1.3.4 Critères d'inscription tout sexe confondu

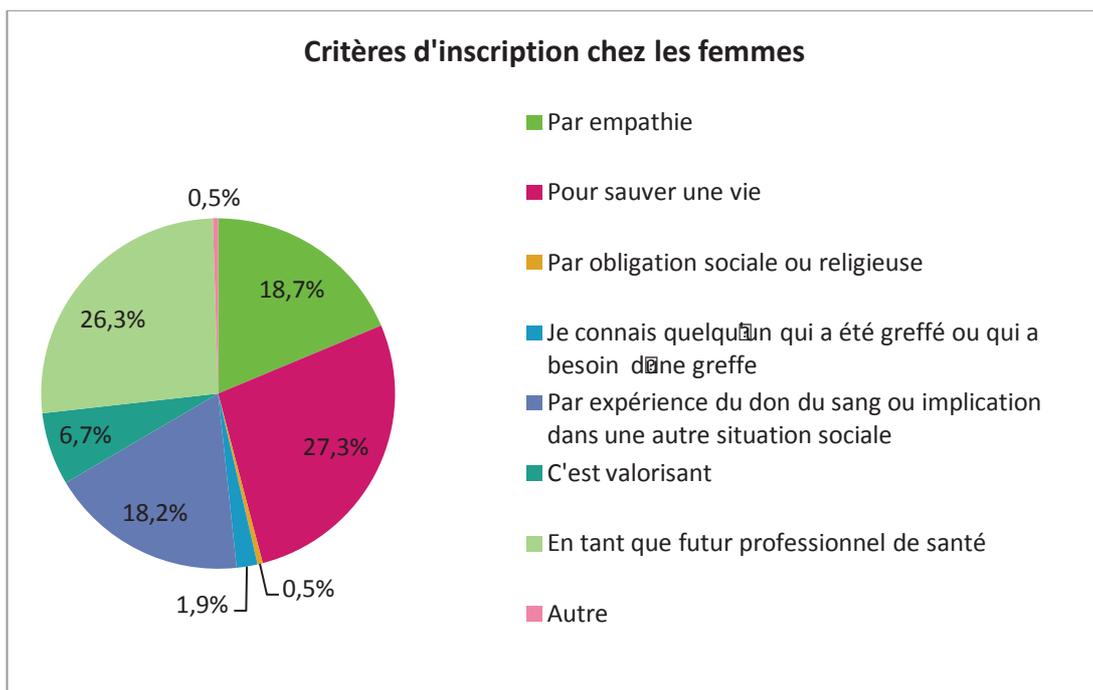


GRAPHIQUE 5 : CRITERES D'INSCRIPTION TOUT SEXE CONFONDU

Les principales raisons qui motivent l'inscription sur le registre, tout sexe confondu, sont le fait de sauver une vie (27%) et d'être un futur professionnel de santé (26.6 %), puis l'empathie (18.2 %) et l'expérience du don du sang ou implication dans une autre situation sociale (17.9 %) (cf. Graphique 5).



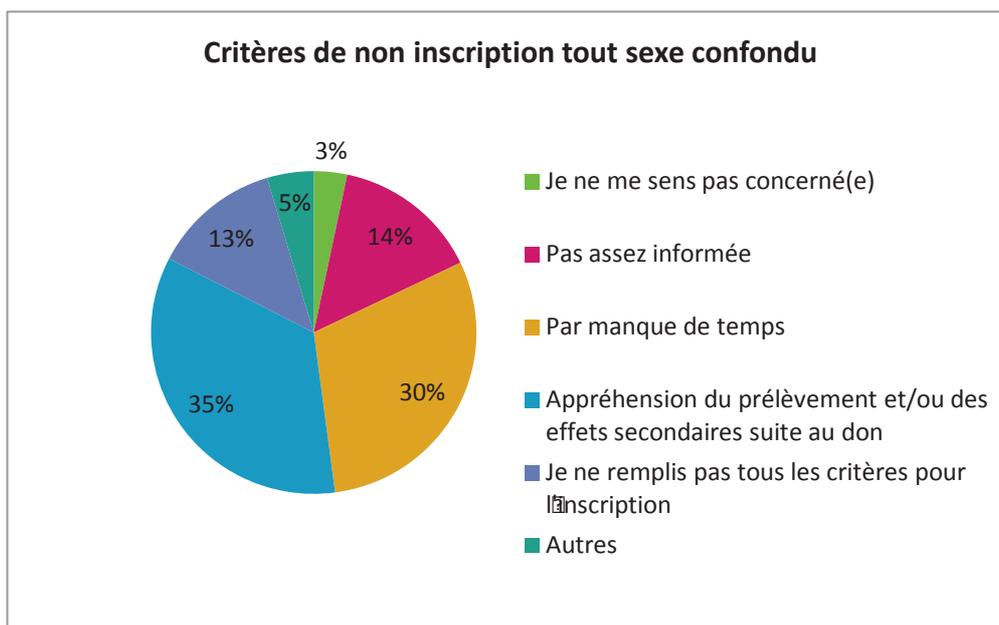
GRAPHIQUE 6 : CRITERES D'INSCRIPTION CHEZ LES HOMMES



GRAPHIQUE 7 : CRITERES D'INSCRIPTION CHEZ LES FEMMES

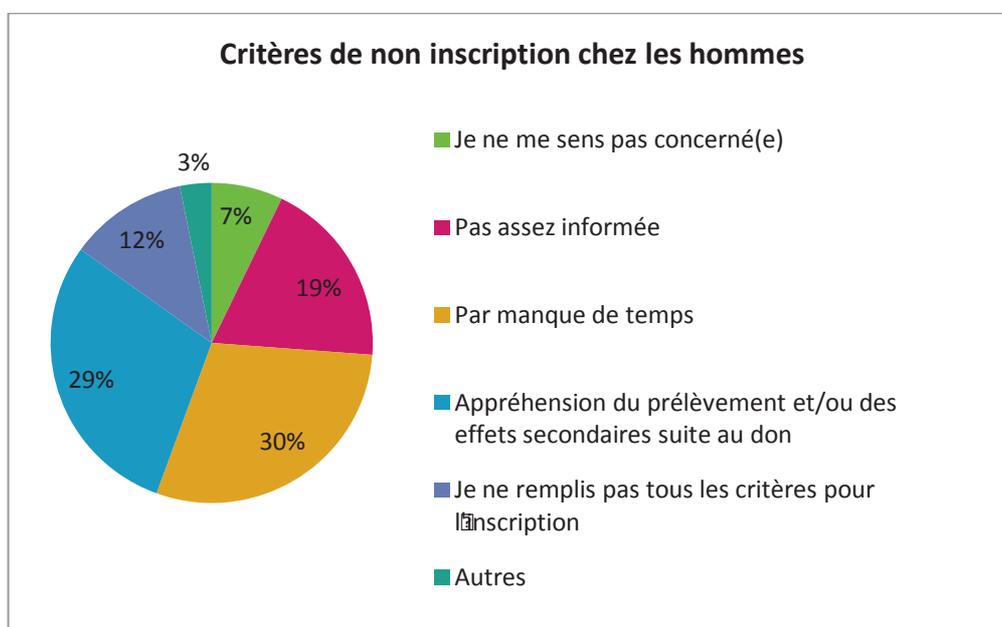
Entre l'homme et la femme, on observe très peu de différences en termes de motivations, excepté au niveau de l'empathie et de l'aspect valorisant, mis légèrement plus en avant respectivement chez la femme (18.7 %) et chez l'homme (10.8 %) (cf. Graphique 6 et Graphique 7).

3.2.1.3.5 Critères de non inscription tout sexe confondu

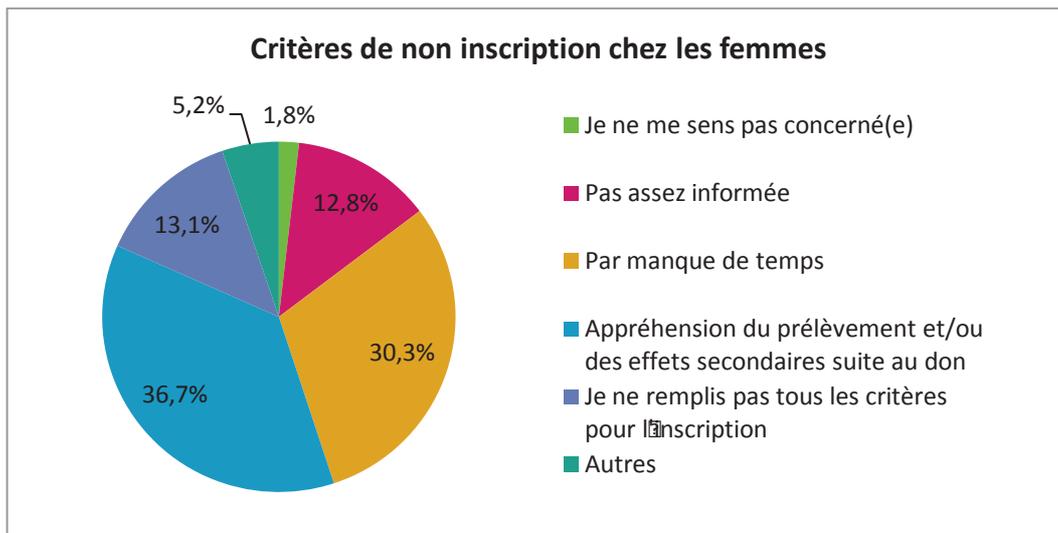


GRAPHIQUE 8 : CRITERES DE NON INSCRIPTION TOUT SEXE CONFONDU

Concernant les critères de non inscription, tout sexe confondu, c'est l'appréhension du prélèvement et/ou des effets secondaires suite au don qui domine (35 %) avec le manque de temps (30 %) (cf. Graphique 8).



GRAPHIQUE 9 : CRITERES DE NON INSCRIPTION CHEZ LES HOMMES



GRAPHIQUE 10 : CRITERES DE NON INSCRIPTION CHEZ LES FEMMES

Globalement, le manque de temps et l'appréhension du prélèvement et/ou des effets secondaires suite au don restent les deux principaux critères de non inscription, que ce soit chez les hommes ou chez les femmes, avec cependant une appréhension plus élevée chez les femmes (36.7%). Le critère « je ne me sens pas concerné(e) » est un peu plus important chez les hommes (7 % pour les hommes contre 1.8 % pour les femmes). De même, le troisième critère de non inscription chez les hommes est le manque d'information (19 %) alors que chez les femmes c'est le fait de ne pas remplir tous les critères pour l'inscription (13.1 %) (cf. Graphique 9 et Graphique 10).

3.2.1.4 Discussion

Ainsi, de ce questionnaire nous pouvons retenir les points suivants.

En premier lieu, bien qu'aucune différence significative n'ait été mise en évidence entre les hommes et les femmes, on peut retenir que les hommes pourraient se sentir un peu moins concernés que les femmes, d'où la nécessité d'attirer un peu plus leur attention sur le don tout en insistant sur l'aspect valorisant de l'acte de don. Il faut davantage cibler les hommes. Ceci a été mis en application lors de la nouvelle campagne de promotion de 2015, à la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers, et le pourcentage d'hommes inscrits est légèrement supérieur à celui de 2014 (40 % en 2015 contre 34.5 % en 2014).

Chez les femmes, le troisième critère de non inscription est le fait de ne pas remplir tous les critères pour l'inscription. Il existe parfois une méconnaissance sur les « critères à remplir » pour l'inscription qui sont confondus avec ceux pour donner son sang. Par exemple, certains

pensent qu'ils ne peuvent pas donner si leur poids est inférieur à 50 kg ou parce qu'ils ont été transfusés. Il est donc important de rappeler les critères à remplir pour l'inscription qui sont différents de ceux pour le don du sang.

Ensuite, cette enquête révèle qu'être donneur de sang n'est pas obligatoirement le premier critère d'inscription. Ainsi, la promotion du don de CSH ne doit pas se concentrer majoritairement sur les donneurs de sang mais continuer de s'élargir à un autre public.

Enfin, nous avons mis en évidence les deux principaux critères de refus d'inscription sur le registre, qui sont le manque de temps et l'appréhension du prélèvement et/ou des effets secondaires suite au don sur lesquels il faut s'appuyer pour toucher le maximum de donneurs potentiels lors des campagnes de promotion du don. Toutefois, le pourcentage élevé du critère « manque de temps » peut se justifier en partie par le stress du concours PACES.

3.2.2 Témoignages

Des témoignages de deux étudiants en médecine qui ont passé 3 mois dans le service d'hématologie ont également été recueillis. Ils ont choisi de ne pas s'inscrire sur la liste de donneurs car selon eux :

- Risques liés à l'anesthésie générale non négligeables
- Nécessité d'une certaine stabilité dans la vie au moment du don
→ Risque d'éprouver des regrets si refus de donner à un moment donné
- Compatibilité intra - familiale fréquente
- Nécessité d'être lié directement au receveur (« nous serions volontaire pour un membre de notre famille plus que pour un inconnu »)
- Suivi du don non réalisé : « le donneur a-t-il sauvé une vie ou pas? »

De même, ils ont ajoutés :

« Nous sommes conscients de la perte de chance que nous provoquons en refusant d'être sur cette liste, mais nous sommes aussi conscients qu'il ne s'agit pas d'un don aussi anodin qu'une prise de sang. Nous sommes d'ailleurs donneurs de sang.

Une diffusion de l'information plus large serait nécessaire pour augmenter le nombre de donneurs (politiques, musiciens).

De manière générale, nous avons besoin d'être touchés plus directement pour le don, car les associations en attente de don sont nombreuses, pouvons nous donner tout à tout le monde? »

Ces deux témoignages confirment encore les craintes suite au prélèvement/effets secondaires suite au don, de même que le manque d'information.

3.2.3 Nouveaux moyens de promotion du don

Afin de sensibiliser le public sur le don de moelle osseuse, le groupe français d'électro-pop Jabberwocky a décidé de s'engager dans la promotion du don. Notamment, en mixant lors de la promotion du don en 2014 à la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers et en offrant des disques de leur futur album pour la tombola organisée lors de la promotion du don en 2015.

Conclusion

Le don de cellules souches hématopoïétiques chez le donneur peut être à l'origine d'un impact somatique et/ou psychologique.

D'un point de vue somatique, les publications sont rassurantes et les conséquences au long terme semblent limitées bien que des études soient encore nécessaires pour conclure. De même, les biosimilaires doivent encore faire leurs preuves en termes d'innocuité avant d'être utilisés chez le donneur sain.

D'un point de vue psychologique, il ne faut pas négliger l'influence que peut avoir le don, aussi bien chez le donneur familial que chez le donneur non apparenté. Une prise en charge pourrait alors être proposée en post-don aussi bien au donneur familial qu'au donneur non apparenté s'il en ressent le besoin, de manière plus formelle, sans toutefois tomber dans l'excès.

De manière générale, le seul point à retenir de toutes ces études est que la balance bénéfice/risque penche plus en faveur du don. Peu d'impact pour une vie sauvée!

Concernant le suivi du donneur, nous avons pu proposer des améliorations pour le donneur familial au CHU de Poitiers. Globalement, il est nécessaire de suivre les effets chez le donneur au long terme de façon systématique, notamment pour enrichir les banques de données. Une bonne prise en charge du donneur est une forme de reconnaissance mais contribue également à la promotion du don de cellules souches hématopoïétiques.

L'enquête réalisée à la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers, révèle que des plans d'action sont encore indispensables pour faire connaître le don et surtout diminuer les craintes que peuvent encore susciter le prélèvement et/ou les effets secondaires.

Bibliographie

- [1] C. Giraud, *Cours : Le don de cellules souches hématopoïétiques*, Poitiers, 2015.
- [2] C. Giraud, *Cours : Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Déroulement et résultats*, Poitiers, 2015.
- [3] A. Barra, *Cours d'hématologie et d'immunologie*, Poitiers.
- [4] Swiss Blood Stem Cells, [En ligne]. Available: http://www.blutspende.ch/fr/cellules_souches_du_sang/connaissances/connaissances_hla. [Accès le 2015].
- [5] [En ligne]. Available: http://www.amgen.fr/pdfs/NEULA_MLL_080801_INTERNET.pdf.
- [6] *Résumé Caractéristique des Produits (RCP)*.
- [7] «Signalement des incidents et effets indésirables après greffe de cellules souches hématopoïétiques,» *Hématologie*, vol. 18, n° %1supplément 3, pp. 44-9, septembre 2012.
- [8] "LA SOCIETE FRANCAISE DE GREFFE DE MOELLE ET DE THERAPIE CELLULAIRE (SFGM-TC)," [Online]. Available: <http://www.sfgm-tc.com/>.
- [9] I. Yakoub-Agha, *Hématologie*, vol. 17, n° %1supplément 3, Septembre 2011.
- [10] O. Taïeb, B. Dutray et al., «Enjeux psychiques du don de moelle osseuse,» *Evol Psychiatr*, vol. 67, n° %13, pp. 480-95, 2002.
- [11] M. Pujol, G. Souillet et al., «Les aspects psychologiques du don de moelle chez les frères et soeurs donneurs dans la transplantation de moelle osseuse.,» *Pédiatrie*, vol. 48, pp. 337-41, 1993.

- [12] N. Alby, «The child conceived to give life,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 9, n° 1suppl.1, pp. 95-6, 1992.
- [13] A. Danion-Grilliat, C. Bursztejn et al., «Don de moelle osseuse intrafamilial : la place des parents,» *Ann Méd Psychol*, vol. 152, pp. 149-60, 1994.
- [14] A. Danion-Grilliat, A. Gras-Vincedon et al., «Don fraternel de moelle osseuse : l'anxiété du donneur,» *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, vol. 44, pp. 262-7, 1996.
- [15] W. Packman, M. Crittenden et al., «Psychosocial consequences of bone marrow transplantation in donor and nondonor siblings,» *J Dev Behav Pediatr*, vol. 10, pp. 244-53, 1997.
- [16] W. Packman, "Psychosocial impact of pediatric BMT on siblings," *Bone Marrow Transplant*, vol. 24, pp. 701-6, 1999.
- [17] G. Chang, C. McGarigle et al., «A comparison of related and unrelated marrow donors,» *Psychosom Med*, vol. 60, pp. 163-7, 1998.
- [18] F. Topall-Rabanes, «Cinq positions subjectives chez les donneurs de moelle adultes de la fratrie,» *Certitudes éthiques : du don de soi à la tolérance de l'autre*, pp. 445-66, 2000.
- [19] V. Butterworth, R. Simmons et al., «Psychosocial effects of unrelated bone marrow donation : experiences of the National Marrow donor program,» *Blood*, vol. 81, pp. 1947-59, 1993.
- [20] G. Switzer, M. Dew et al., «Understanding donors' motivations : a study of unrelated bone marrow donors,» *Soc Sci Med*, vol. 45, pp. 137-47, 1997.
- [21] G. Switzer, M. Dew et al., «Donor ambivalence and postdonation outcomes : implications for living donation,» *Transplant Proc*, vol. 29, p. 1476, 1997.
- [22] S. Rowley, G. Donaldson et al., «Experiences of donors enrolled in a randomized study of allogenic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation,» *Blood*, vol. 97, pp. 2541-8,

2011.

- [23] G. Switzer, J. Goycoolea et al., «Donating stimulated peripheral blood stem cells vs. bone marrow : do donors experience the procedures differently ?,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 27, pp. 917-23, 2001.
- [24] N. Nuama, H. Goker et al., «Spontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor - g-csf). A case report and review of the literature,» *Haematologica*, vol. 91, pp. 26-8, 2006.
- [25] I. yakoub-Agha, *Hématologie*, vol. 17, p. 11, 2011.
- [26] I. Bojanic, B. Cepulic et al., «Collection of hematopoietic progenitor cells from healthy donors,» *Acta Med Croatica*, vol. 63, pp. 237-44, 2009.
- [27] I. Majolino, A. Cavallaro et al., «Mobilization and collection of PBSC in healthy donors : a retrospective analysis of the italian Bone Marrow Transplantation Group (GITMO),» *haematologica*, vol. 82, pp. 47-52, 1997.
- [28] D. Stroncek, M. Clay et al., «Blood counts in healthy donors 1 year after the collection of granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized progenitor cells and the results of a second mobilization and collection,» *Transfusion*, vol. 37, pp. 304-8, 1997.
- [29] C. Marmier-Savet, «Etude de l'impact de la mobilisation des Cellules Souches Périphériques (CSP) mobilisées par le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF) sur les donneurs sains et les receveurs après allogreffe de CSP à conditionnement non myélo-ablatif,» 2008.
- [30] S. Sica, S. Rutella et al., «rhG-CSF in healthy donors : mobilization of peripheral hemopoietic progenitors ans effect on peripheral blood leukocytes,» *J Hematother*, vol. 5, n° %14, pp. 391-7, 1996.
- [31] R. Ordemann, K. Holig et al., «Acceptance and feasibility of peripheral stem cell mobilisation compared to bone marrow collection from healthy unrelated donors,» *Bone Marrow Transplant*,

vol. 21, pp. S25-8, 1998.

- [32] T. Hartung, W. Doecke et al., «Effect of filgrastim treatment on inflammatory cytokines and lymphocyte functions,» *Clin Pharmacol Ther*, vol. 66, n° 14, pp. 415-24, 1999.
- [33] H. Tayebi, F. Kuttler et al., «Effect of granulocyte colony-stimulating factor mobilisation on phenotypical and functional properties of immune cells,» *Exp Hematol*, vol. 29, n° 14, pp. 458-70, 2001.
- [34] D. Heldal, L. Brinch et al., «Donation of stem cells from blood or bone marrow : results of a randomised study of safety and complaints,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 29, n° 16, pp. 479-86, 2002.
- [35] J. Storek, M. Dawson et al., «Normal T, B and NK cell counts in healthy donors at 1 year after blood stem cell harvesting,» *Blood*, vol. 95, n° 19, pp. 2993-4, 2000.
- [36] D. Rondelli, D. Raspadori et al., «Alloantigen presenting capacity, T cell alloreactivity and Nk function of G-CSF-mobilized peripheral blood cells,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 22, n° 17, pp. 631-7, 1998.
- [37] C. Tassi, P. Tazzari et al., «Short- and long-term haematological surveillance of healthy donors of allogeneic peripheral haematopoietic progenitors mobilized with G-CSF : a single institution prospective study,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 36, n° 14, pp. 289-94, 2005.
- [38] K. Holig, «G-CSF in Healthy Allogeneic Stem Cell Donors,» *Transfus Med Hemother*, vol. 40, pp. 225-235, 2013.
- [39] J. Hernandez, C. Castilla et al., «Mobilisation with G-CSF in healthy donors promotes a high but temporal deregulation of genes,» *Leukemia*, vol. 19, n° 16, pp. 1088-91, 2005.
- [40] E. Boneberg et T. Hartung, «Granulocyte colony-stimulating factor attenuates LPS-stimulated IL-1 beta release via suppressed processing of proIL-1beta, whereas TNF-alpha release is inhibited

on the level of proTNF-alpha formation,» *Eur J Immunol*, vol. 32, n° 16, pp. 1717-25, 2002.

- [41] M. Mielcarek, L. Graf et al., «production of interleukin-10 by granulocyte colony-stimulating factor-mobilized blood products : a mechanism for monocyte-mediated suppression of T-cell proliferation,» *Blood*, vol. 92, n° 11, pp. 215-22, 1998.
- [42] E. Reyes, I. Garcia-Castro et al., «Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) transiently suppresses mitogen-stimulated T-cell proliferative response,» *Br J Cancer*, vol. 80, n° 11-2, pp. 229-35, 1999.
- [43] R. K. Singh, k. Ino et al., «Immunoregulatory cytokines in bone marrow and peripheral blood stem cell products,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 23, n° 11, pp. 53-62, 1999.
- [44] Y. Nawa, T. Teshima et al., «G-CSF reduces IFN-gamma and IL-4 production by T cells after allogeneic stimulation by indirectly modulating monocyte function,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 25, n° 110, pp. 1035-40, 2000.
- [45] E. Sloand, S. Kim et al., «Pharmacologic doses of granulocyte colony-stimulating factor affect cytokine production by lymphocytes in vitro and in vivo,» *Blood*, vol. 95, n° 17, pp. 2269-74, 2000.
- [46] A. Fraser, G. Cook et al., «Immature monocytes from G-CSF-mobilized peripheral blood stem cell collections carry surface-bound IL-10 and have the potential to modulate alloreactivity,» *J Leukoc Biol*, vol. 80, n° 14, pp. 862-9, 2006.
- [47] A. Cavallaro, K. Lilleby et al., «Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 25, n° 11, pp. 85-9, 2000.
- [48] P. Anderlini, F. Chan et al., «Long-term follow-up of normal peripheral blood progenitor cell donors treated with filgrastim : no evidence of increased risk of leukemia development,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 30, n° 110, pp. 661-3, 2002.

- [49] K. Makita, K. Ohta et al., «Acute myelogenous leukemia in a donor after granulocyte colony-stimulating factor-primed peripheral blood stem cell harvest,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 33, pp. 661-5, 2004.
- [50] C. Bennett, A. Evens et al., «haematological malignancies developing in previously healthy individuals who received haematopoietic growth factors : report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project,» *Br J Haematol* , vol. 135, pp. 642-50, 2006.
- [51] K. Hölig, M. Kramer et al., «Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers : 12 years of single-center experience in 3928 donors,» *Blood*, vol. 114, n° 118, pp. 3757-3763, 2009.
- [52] P. Anderlini et R. Champlin, «Biologic and molecular effects of granulocyte colony-stimulating factor in healthy individuals : recent findings and current challenges,» *Blood*, vol. 111, pp. 1767-72, 2008.
- [53] C. Tigue, J. McKoy et al., «Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer : an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports projects,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 40, pp. 185-92, 2007.
- [54] «Larousse,» [En ligne]. Available: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/aneuplo%C3%AFdie/3443>.
- [55] A. Nagler, A. Korenstein-Ilan et al., «granulocyte colony-stimulating factor generates epigenetic and genetic alterations in lymphocytes of normal volunteer donors of stem cells,» *Exp hematol*, vol. 32, n° 11, pp. 122-30, 2004.
- [56] ANSM, «Filgrastim (Neupogen®) et Pegfilgrastim (Neulasta®) : risque de syndrome de fuite capillaire chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains – Lettre aux professionnels de santé,» 6 septembre 2013. [En ligne]. Available: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Filgrastim-Neupogen-R-et-Pegfilgrastim-Neulasta-R-risque-de-syndrome-de-fuite-capillaire-chez-les-patients-atteints-d->

un-cancer-et-chez-les-donneurs-sains-Lettre-. [Accès le 2013].

- [57] ANSM, «Risque de syndrome de fuite capillaire associé au lenograstim (Granocyte®) chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains - Lettre aux professionnels de santé,» 28 mars 2014. [En ligne]. Available: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-de-syndrome-de-fuite-capillaire-associe-au-lenograstim-Granocyte-R-chez-les-patients-atteints-d-un-cancer-et-chez-les-donneurs-sains-Lettre-aux-professionn>. [Accès le 2015].
- [58] 13 05 2011. [En ligne]. Available: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-biosimilaires-Point-d-information>. [Accès le 2015].
- [59] C. Coq Chodorge, «Débat, la substitution par les biosimilaires,» *Le Moniteur des pharmacies*, pp. 23-27, 5 juillet 2014.
- [60] H. Bonig, P. Becker et al., «Biosimilar granulocyte-colony-stimulating factor for healthy donor stem cell mobilization : need we be afraid?,» *Transfusion*.
- [61] N. Azar, S. Choquet et al., «Use of a biosimilar G-CSF in allogeneic stem cell mobilisation,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 47, n° %1suppl 1, p. S316 (P727), 2012.
- [62] M. Schmitt, X. XU et al., «Mobilization of PBSC for allogeneic transplantation by the use of the G-CSF biosimilar XM02 in healthy donors,» *Bone Marrow Transplant*, vol. 48, pp. 922-5, 2013.
- [63] M. McCamish et G. Woollett, «The continuum of comparability extends to biosimilarity : how much is enough and what clinical data are necessary?,» *Clin Pharmacol Ther*, vol. 93, n° %1315-7, 2013.
- [64] I. Abraham, S. Tharmarajah et al., «Clinical safety of biosimilar recombinant human granulocyte colony-stimulating factors,» *Expert Opin Drug Saf*, vol. 12, pp. 235-46, 2013.
- [65] EBMT, «Position statement : biosimilar granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for stem cell mobilization in related and unrelated donors,» 2009. [En ligne]. Available:

http://www.worldmarrow.org/fileadmin/Committees/CLWG/Biosimilars/Biosimilars_9Jan09.pdf.

- [66] B. Shaw, D. Confer et al., «Concerns about the use of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors for the mobilization of stem cells in normal donors : position of the World Marrow Donor Association,» *Haematologica* , vol. 96, pp. 942-7, 2011.
- [67] M. Weise, M. Bielsky et al., «Biosimilars : what clinicians should know,» *Blood*, vol. 120, pp. 5111-7, 2012.

Annexe 1 (suite) - Don de CSP/ Formulaire de suivi immédiatement après le don

Code donneur :

11. Conditions d'accueil :

a. Avez-vous le sentiment d'avoir été bien entouré durant votre prélèvement ?

oui non

(précisez)

.....

b. Avez-vous eu un bon contact avec le personnel du service ?

oui non

(précisez)

.....

c. Des événements particuliers sont-ils survenus au cours de votre prélèvement ?

oui non

(Si oui, précisez)

12. Quelles sont vos suggestions pour améliorer la prise en charge des futurs donneurs ?

- Avant le prélèvement :

.....

.....

.....

.....

- Après le prélèvement :

.....

.....

.....

Fait à le / /

Signature :

DOCUMENT A ADRESSER A
REGISTRE FRANCE GREFFE DE MOELLE
PAR LE CENTRE DONNEUR

Annexe 2 (suite) - Don de CSP/ Formulaire de suivi 1 mois après le don

Code donneur : FR _ _ _ _ _

14. Avez-vous des suggestions à faire, après cette expérience personnelle?

oui non

(précisez)

.....

.....

.....

.....

.....

15. Pour nous permettre de mieux vous connaître, accepteriez-vous de répondre à ces questions (facultatif) :

a. Situation familiale :

célibataire marié autre

nombre d'enfants :

b. Situation professionnelle :

salarié non salarié libéral

type d'activité : santé commerce agriculture
 banque industrie enseignement
 administration autre :

c. Par quels moyens avez-vous été informé sur ce type de don ?

famille entreprise
 association services hospitaliers
 presse / télévision Etablissement Français du Sang

d. Origine géographique :

i. Département ou pays de naissance :

ii. Département ou pays de naissance de votre père :

iii. Département ou pays de naissance de votre mère :

Fait à le / /

Signature :

DOCUMENT A ADRESSER A :
REGISTRE FRANCE GREFFE DE MOELLE
PAR LE CENTRE DONNEUR

Annexe 3 (suite) - Don de CSP/ Formulaire de suivi x années après le don

Code : _____

9. Etes-vous suivi régulièrement par un médecin traitant? oui non
Si oui, pourquoi :
.....
.....

10. Prenez-vous actuellement des médicaments ? Si oui, précisez lesquels :
.....
.....

11. Avez-vous eu un bilan sanguin (numération-formule sanguine et plaquettes) dans l'année écoulee ? oui non
Si oui, pourriez-vous joindre une copie à ce questionnaire?

12. Avez-vous des suggestions ou des remarques à faire, après cette expérience personnelle ?
 oui non
Précisez :
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Fait à le / /

Signature :

DOCUMENT A ADRESSER A :
REGISTRE FRANCE GREFFE DE MOELLE
PAR LE CENTRE DONNEUR

FGM 10/10 v4 suividvmcsp.annuel 2/2

FACULTE DE PHARMACIE

Nom-Prénoms : CHESNEL SANTURETTE Catherine

Titre de la thèse : Impact du don de cellules souches hématopoïétiques chez le donneur. Voies d'amélioration du suivi du donneur et de la promotion du don

Résumé de la thèse :

Le don de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est indispensable pour permettre la guérison de milliers de patients atteints de certaines pathologies telles que les leucémies. Deux types de donneurs existent : le donneur familial et le donneur volontaire ou non apparenté. Actuellement, 240 000 donneurs volontaires sont inscrits en France et un peu plus de 25 millions dans le monde.

L'objectif de cette thèse est de se placer du côté du donneur et d'évaluer l'impact du don de CSH, d'un point de vue somatique mais également psychologique. Puis, de proposer des voies d'amélioration du suivi du donneur et de la promotion du don.

Nous nous sommes principalement intéressés aux effets au long terme du G-CSF, facteur de croissance utilisé pour mobiliser les cellules souches dans le sang périphérique, ainsi qu'à l'utilisation des biosimilaires chez le donneur.

Dans un premier temps, une revue de la littérature nous a permis de constater que l'impact du don restait faible par rapport au bénéfice apporté. Puis, nous avons proposé des axes d'amélioration du suivi du donneur familial par le CHU de Poitiers, notamment au niveau de la traçabilité. De même, des suggestions ont été émises concernant le suivi psychologique du donneur.

Enfin, nous avons mené une enquête auprès des étudiants de la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers suite à la campagne de sensibilisation au don de moelle osseuse. Ainsi, différents points sur lesquels insister pour la promotion du don ont été mis en évidence. Notamment, l'appréhension du prélèvement et/ou des effets secondaires reste la principale préoccupation.

Mots clés : leucémies, moelle osseuse, cellules souches hématopoïétiques, G-CSF, donneur familial, DVMO, biosimilaires



Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples:

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.