

# EGMOS

## JOURNÉE D'INFORMATION MÉDICALE ET D'ÉCHANGES

10 octobre 2020 (visioconférence)

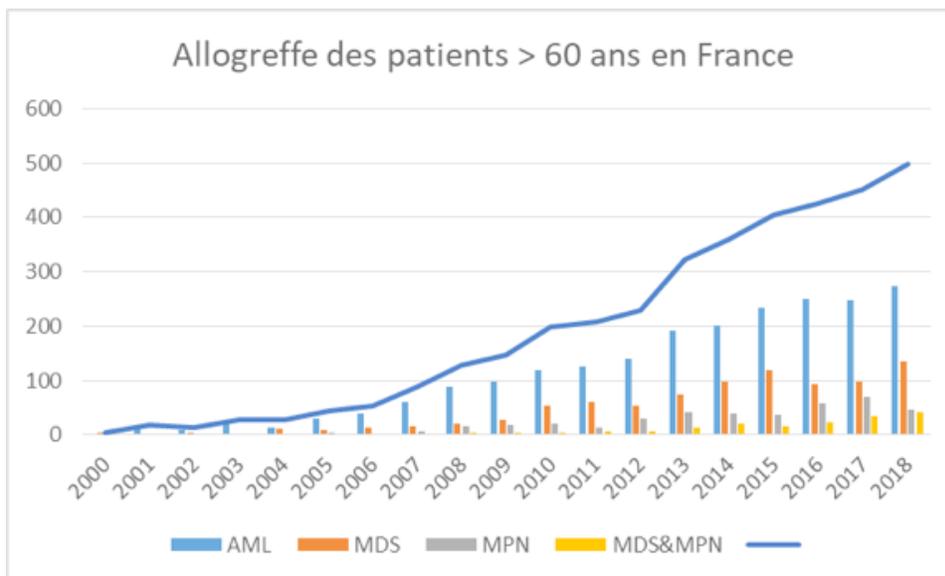
### *Synthèse des interventions et des échanges*

#### **Évaluation multidomaine des patients allogreffés**

*D'après les présentations des Dr Marie Robin, hématologue, et Amélie Aregui, gériatre*

#### **LES ALLOGREFFES APRÈS 60 ANS, UNE PRATIQUE RÉCENTE**

Depuis 20 ans, les techniques de greffe se sont améliorées et leur toxicité a diminué, ce qui a permis de les étendre aux personnes plus âgées. Le nombre de patients de plus de 60 ans greffés augmente constamment : il n'y en avait pas en 2000, ils étaient plus de 500 en 2018.



Ces patients, après 70 ans en particulier, étant plus sujets aux complications post-greffes, des outils ont été développés pour évaluer leurs capacités de tolérance aux traitements, et adapter

ces derniers aux fragilités de ces personnes dans différents domaines. Cependant, peu de données de ces évaluations chez les patients allogreffés sont disponibles pour ce raisonnement.

## L'ÉVALUATION ONCOGÉRIATRIQUE

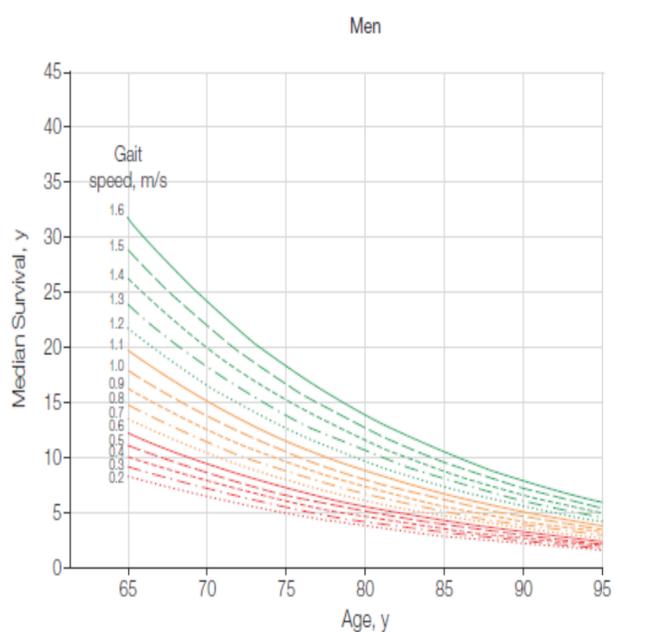
L'âge physiologique est différent de l'âge chronologique : on observe des vieillissements « réussis » ou « harmonieux », et des vieillissements pathologiques. La gériatrie s'intéresse aux patients de plus de 75 ans présentant plusieurs pathologies qui nécessitent une prise en charge médicale coordonnée. L'oncogériatrie répond à la nécessité d'adapter les traitements anticancéreux à la situation spécifique des patients âgés – les risques liés à leur âge, leurs pathologies, leur mode de vie. Pour cela, on réalise des évaluations oncogériatriques. La première consultation dure entre 1h et 1h30 : on y passe en revue de façon précise un ensemble d'éléments : les comorbidités et autres maladies et leur pronostic, les traitements médicamenteux en cours et leurs interactions, mais également l'autonomie (pour les courses, l'alimentation, les soins, les démarches administratives...), le mode de vie, l'environnement psychosocial (présence d'un entourage, isolement, suivi infirmier...). Dans un second temps, on s'intéresse aux « syndromes gériatriques » : troubles cognitifs, moral (influe sur la capacité à supporter les traitements), nutrition (perte de poids pouvant justifier le recours à une diététicienne), réserve fonctionnelle et musculaire (force de préhension d'un objet, vitesse de marche), évaluation sensorielle (vision, audition). Les patients allogreffés font face à des problématiques similaires, indépendamment de leur âge.

Dépistage	
<b>A</b> Le patient a-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition? 0 = sévère baisse de l'alimentation 1 = légère baisse de l'alimentation 2 = pas de baisse de l'alimentation	<input type="checkbox"/>
<b>B</b> Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	<input type="checkbox"/>
<b>C</b> Motricité 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<input type="checkbox"/>
<b>D</b> Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois? 0 = oui    2 = non	<input type="checkbox"/>
<b>E</b> Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence modérée 2 = pas de problème psychologique	<input type="checkbox"/>
<b>F1</b> Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) <sup>2</sup> en kg/m <sup>2</sup> ) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>
SI L'IMC N'EST PAS DISPONIBLE, REMPLACER LA QUESTION F1 PAR LA QUESTION F2. MERCI DE NE PAS RÉPONDRE À LA QUESTION F2 SI LA QUESTION F1 A ÉTÉ COMPLÉTÉE.	
<b>F2</b> Circonférence du mollet (CM) en cm 0 = CM < 31 3 = CM ≥ 31	<input type="checkbox"/>
<b>Score de dépistage</b> (max. 14 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>12-14 points:</b> état nutritionnel normal <b>8-11 points:</b> risque de malnutrition <b>0-7 points:</b> malnutrition avérée	

## LA VALEUR PRONOSTIQUE DES TESTS GÉRIATRIQUES

Une grande étude sur la population générale a révélé que la vitesse de marche était corrélée à l'espérance de vie et à la fragilité des personnes (risques de complications). En gériatrie, les paramètres médicaux ont des valeurs de prédiction : en oncologie notamment, marcher vite reflète un état de santé global (bon fonctionnement des muscles, du cœur et des poumons) qui « prédit » la survie.

**Figure 2.** Predicted Median Life Expectancy by Age and Gait Speed



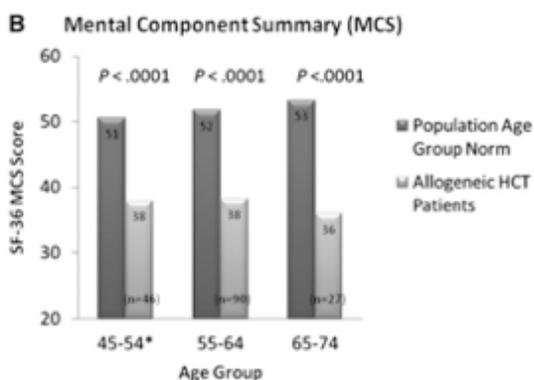
A PDF of enlarged graphs is available at <http://www.jama.com>.

Le score G8 permet de savoir s'il est nécessaire d'associer un gériatre à la prise en charge oncologique. Ce score prédit également la survie future ainsi que le risque de toxicité de la chimiothérapie (complications induites par le traitement).

L'évaluation oncogériatrique permet de dépister ce que l'on appelle la fragilité, c'est-à-dire une diminution des réserves physiologiques qui rend vulnérable face à un stress induit par une maladie ou un traitement. On s'efforcera ensuite de traiter ce qui peut l'être, et de mettre en place des aides adaptées pour pallier ce qui ne peut être traité. Les tests de mémoire et d'autonomie peuvent ainsi déboucher sur la mise en place d'une aide pour que la chimiothérapie se passe le mieux possible (dispositif d'alerte). D'autres tests permettent de dépister un risque de mortalité à six mois : dans de tels cas, plutôt qu'un traitement lourd et sans effet, on privilégiera des soins permettant la meilleure qualité de vie possible. L'oncogériatrie permet donc d'adapter collégialement les traitements hémato-oncologiques pour qu'ils se passent de la meilleure manière possible.

## L'APPLICATION À L'ALLOGREFFE

Un score développé au début des années 2000 a mis en évidence le fait que les comorbidités, c'est-à-dire l'existence chez un patient d'autres maladies (diabète, hypertension...) à côté de la maladie hématologique, jouaient un rôle dans la réussite de greffe. Ainsi, un patient jeune présentant des comorbidités sévères présente un risque de complications post-greffe aussi élevé qu'un patient plus âgé sans comorbidité. Il est donc essentiel de connaître précisément ces comorbidités avant de réaliser la greffe, afin de les traiter mais aussi d'éviter les traitements qui pourraient les aggraver. Or, ce score évalue certains aspects seulement de l'état de santé des patients. D'autres outils ont donc été développés pour essayer d'évaluer le maximum de domaines pouvant influencer le devenir des personnes fragiles ou âgées. Leur pertinence se révèle d'autant plus importante que ces tests sont loin d'être normaux dans 100 % des cas. Lorsque l'on compare des personnes greffées et non-greffées, on constate ainsi des scores d'évaluation mentale plus faibles chez la personne greffée, du fait de l'impact des traitements. Cela démontre l'intérêt majeur du suivi psychologique ou psychiatrique des patients et, au-delà, la nécessité de considérer l'état du patient dans sa globalité.



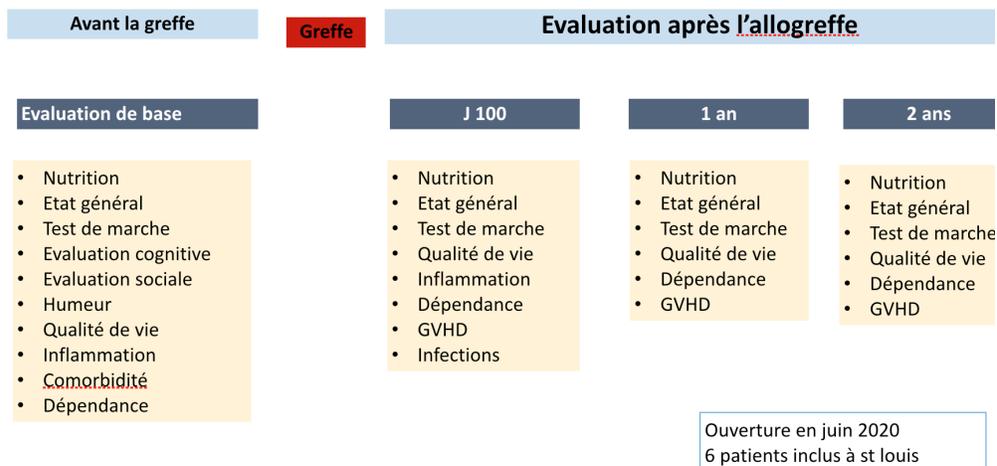
Une étude incluant 148 patients a mis en évidence une corrélation entre la réussite de la greffe et différentes variables être femme, être marié, avoir un bon état général et une bonne qualité de vie, avoir une bonne capacité de mémoire et de concentration, ou encore ne pas être dépendant, sont des facteurs de réussite de la greffe.

## TESTS ET ÉTUDES RÉALISÉ EN HÉMATOLOGIE À L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

Depuis deux ans, les équipes de Saint-Louis pratiquent tous les tests possibles, incluant un certain nombre de mesures (circonférence de mollet, des bras, marche sur 4 mètres, paramètres sanguins, auto-évaluation quantitative des habitudes nutritionnelles...). On soumet aussi au patient un questionnaire de qualité de vie composé de 30 questions. Disposer de ces paramètres permet de prédire les complications et d'améliorer la situation des patients (nutrition, exercices physiques...) pour qu'ils soient dans le meilleur état de santé possible avant la greffe.

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4

L'hôpital Saint-Louis a lancé l'étude Elder-Graf afin de déterminer si les outils d'évaluation multi-domaine sont prédictifs de mortalité à un an. Elle inclut des patients de plus de 60 ans hospitalisés en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'étude est innovante à plusieurs titres : elle est prospective, associe un grand nombre de centres et de patients en France, comprend des tests multiples englobant de nombreux paramètres, et prévoit la réalisation des tests avant et après la greffe.



## CONCLUSION

Entamé il y a une vingtaine d'années, le travail en coopération avec les gériatres et les oncologues a contribué à améliorer la prise en charge des patients âgés, et permis de greffer des patients de plus en plus âgés. Selon les médecins, ces tests pourraient aujourd'hui être appliqués à des personnes beaucoup plus jeunes.

## QUESTIONS-RÉPONSES

*Comment explique-t-on les facteurs de bon pronostic pour les femmes et les personnes mariées ?*

Quelle que soit la maladie, le pronostic féminin est meilleur. Elles ont moins de comorbidités (risques cardio-vasculaires plus faibles, par exemple) et auraient moins de conduites à risques. Les femmes ont également une culture de prise en charge médicale plus forte que les hommes du fait du suivi gynécologique et de la maternité, et ont donc tendance à consulter plus tôt. S'agissant des patients mariés (ou, plus largement, ne vivant pas seuls), ils se nourrissent mieux, sont plus actifs, et ont à leur côté une personne pouvant donner l'alerte si nécessaire. Cela assure donc un support global.

*Peut-on envisager de mettre en place des visites virtuelles (Skype, Whatsapp...) pour les personnes hospitalisées en hématologie-greffe ?*

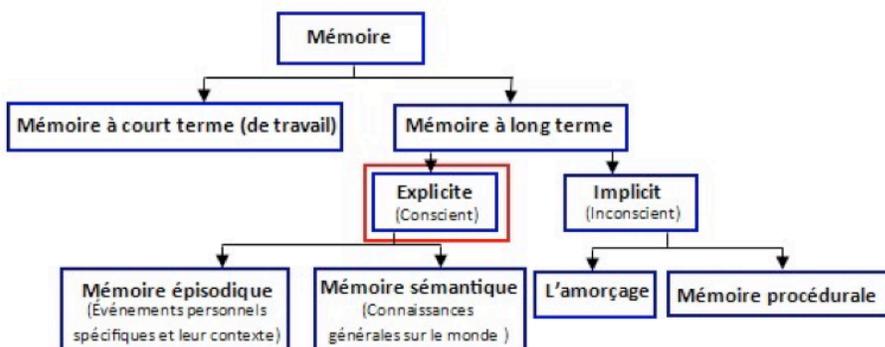
Les équipes médicales y sont favorables. Egmos précise avoir fait le nécessaire, en lien avec la cadre infirmière du service d'hématologie-greffe. Des affichettes informatives plastifiées ont été distribuées à cette fin. Les choses ont un peu tardé en raison d'une organisation bousculée dans le service, mais cela devrait pouvoir s'organiser sous peu.

## Suivi cognitif des patients allogreffés et pathologies neurologiques post-greffes

D'après la présentation du Dr Julien Dumurgier, neurologue

### COGNITION ET MÉMOIRE

Historiquement, la cognition a d'abord revêtu une dimension strictement philosophique autour de la pensée : c'est le fameux « *cogito ergo sum* » (« Je pense donc je suis ») de Descartes. Les choses ont commencé à évoluer avec la découverte par Paul Broca, en 1861, de la zone cérébrale du langage, puis avec le développement de la physiologie au 20<sup>e</sup> siècle, qui a amené à comprendre que le cerveau contrôlait certaines fonctions du corps. À partir des années 1950, le développement de la neuropsychologie moderne a permis d'identifier des processus mentaux en lien avec les fonctions cognitives (la mémoire, le langage, la résolution de problèmes, la prise de décision, l'attention) ainsi que les circuits cérébraux sous-tendant ces différentes fonctions.



On distingue deux grands types de mémoire : la mémoire de travail qui permet de mémoriser une information un court instant, et la mémoire à long terme qui favorise la mémorisation de connaissances. Cette dernière se répartit entre une mémoire explicite ou consciente, et une mémoire implicite ou inconsciente. Dans la mémoire explicite, la mémoire épisodique (dite aussi autobiographique) est particulièrement importante pour les individus, puisqu'elle permet de se rappeler des épisodes de vie (souvenirs de vacances, naissance des enfants, etc. Elle mobilise trois processus successifs : l'encodage, le stockage et la récupération de ce souvenir.

### L'ALTÉRATION COGNITIVE POST-OPÉRATOIRE

La cognition est un processus fragile pouvant subir une altération. Celle-ci peut être définitive ou transitoire ; isolée (pas d'anomalie lors des tests neuropsychologiques objectifs), légère (anomalies objectives lors des tests neuropsychologiques, mais sans retentissement sur la vie quotidienne) ou majeure (retentissement sur la vie quotidienne, avec des troubles cognitifs affectant la vie sociale, la vie professionnelle, les activités de la vie quotidienne). Les causes de l'altération cognitive sont diverses : troubles du sommeil, dépression, infections chroniques, maladies neurodégénératives, déclin cognitif post opératoire ou post-anesthésie générale. Il a par exemple été établi qu'une difficulté à se repérer dans l'espace pouvait survenir à la suite d'une opération du cœur. De tels effets peuvent être mesurés plus d'un an après l'intervention.

C Sensitivity Analysis with Duration of Delirium

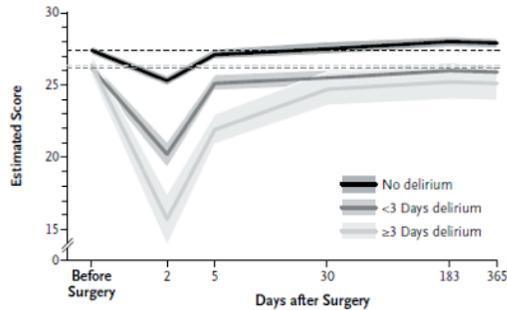


TABLE 3  
Subjective Cognitive Problems in Daily Life Routine<sup>a</sup>

	Memory (%)	Attention (%)
No problems	37.5	50
Mild problems	35	32.5
Moderate problems	25	17.5
Severe problems	2.5	—

<sup>a</sup> Information based on a short pretest interview and rated on a scale by the neuropsychologist.

L'impact des troubles cognitifs sur la vie quotidienne est parfois important, d'où la nécessité de bien les identifier. Il existe plusieurs possibilités de prise en charge : traitement de la cause si possible, rééducation cognitive avec l'aide d'un orthophoniste, aménagement du poste de travail, éventuellement reconnaissance du handicap.

### LA SURVEILLANCE COGNITIVE DES PATIENTS GREFFÉS À SAINT-LOUIS

Les aspects cognitifs ont été intégrés au protocole Elder-Graf en septembre 2020. Il y a dix ans, une étude révélait une altération des fonctions cognitives jusqu'à 12 mois après la greffe. Toutefois, les médecins hématologues manquent toujours d'outils pour évaluer les difficultés cognitives post-greffe, s'agissant en particulier des personnes âgées. Il a donc été décidé de mettre en place une évaluation cognitive à destination des patients âgés de 60 ans et plus. Celle-ci est réalisée en amont du traitement par greffe, puis réévaluée 3 mois après la greffe. Elle a pour objectifs d'évaluer l'impact de la procédure de greffe sur le plan cognitif, d'évaluer les facteurs associés aux difficultés cognitives, d'ouvrir la possibilité d'explorations complémentaires au Centre de Neurologie Cognitive et Comportementale, et de proposer une rééducation aux personnes concernées.

### L'ÉVALUATION DE LA PLAINTÉ COGNITIVE

Différents tests sont réalisés auprès des patients afin d'évaluer leur « plainte cognitive ». En premier lieu, on leur soumet un questionnaire comprenant des questions subjectives.

**QUESTIONNAIRE de Plainte Cognitive (QPC)**

A . Avez-vous ressenti un **changement** de votre mémoire dans les six derniers mois écoulés :

OUI            NON

B . Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne **moins bien** que celle des sujets de votre âge :

OUI            NON

**Avez-vous ces six derniers mois (et ce, de façon plus importante qu'avant)**  
**(question que l'on repose avant chaque item)**

1. **RESSENTI** l'impression d'**enregistrer moins bien** les événements et/ou entendu plus souvent vos proches dire " je te l'ai déjà dit "...

OUI            NON

2. **OUBLIE** un **rendez-vous important**

OUI            NON

3. **PERDU** vos **affaires** plus souvent et/ou plus longtemps que d'habitude

OUI            NON

Il leur est également proposé un questionnaire destiné à évaluer leur degré d'anxiété et de symptomatologie dépressive, dont l'impact sur le fonctionnement du cerveau au plan cognitif est très important.

Lisez chaque série de questions et cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

A1	<b>Je me sens tendu ou énervé :</b>	D8	<b>J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :</b>
3	<input type="checkbox"/> La plupart du temps	3	<input type="checkbox"/> Presque toujours
2	<input type="checkbox"/> Souvent	2	<input type="checkbox"/> Très souvent
1	<input type="checkbox"/> De temps en temps	1	<input type="checkbox"/> Parfois
0	<input type="checkbox"/> Jamais	0	<input type="checkbox"/> Jamais
D2	<b>Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :</b>	A9	<b>J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :</b>
0	<input type="checkbox"/> Oui, tout autant	0	<input type="checkbox"/> Jamais
1	<input type="checkbox"/> Pas autant	1	<input type="checkbox"/> Parfois
2	<input type="checkbox"/> Un peu seulement	2	<input type="checkbox"/> Assez souvent
3	<input type="checkbox"/> Presque plus du tout	3	<input type="checkbox"/> Très souvent
A3	<b>J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :</b>	D10	<b>Je ne m'intéresse plus à mon apparence :</b>
3	<input type="checkbox"/> Oui, très nettement	3	<input type="checkbox"/> Plus du tout
2	<input type="checkbox"/> Oui, mais ce n'est pas trop grave	2	<input type="checkbox"/> Je n'y accorde pas autant d'attention

Deux tests, le score MMSE et le Score Moca, permettent de réaliser une évaluation cognitive globale.

**MMSE**

Date : \_\_\_\_\_

Nom/Prénom : \_\_\_\_\_

**ORIENTATION**

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant.

**Temporelle**

- En quelle année sommes-nous ? [..]
- En quelle saison ? [..]
- En quel mois ? [..]
- Quel jour du mois ? [..]
- Quel jour de la semaine ? [..]

Sous total /5

Je vais vous poser maintenant des questions sur l'endroit où nous nous trouvons

**Spatiale**

- Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? [..]
- Dans quelle ville se trouve-t-il ? [..]
- Quel est le nom du département dans lequel est situé ce département ? [..]
- Dans quelle province ou région est situé ce département ? [..]
- A quel étage sommes-nous ici ? [..]

Sous total /5

**APPRENTISSAGE**

Je vais vous dire 3 mots : je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir, car je vous demanderai tout à l'heure.

11. Cigare [..]

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**

Version 7.1 NOM : \_\_\_\_\_  
 FRANÇAIS Scalotité : \_\_\_\_\_  
Date de naissance : \_\_\_\_\_  
Sexe : \_\_\_\_\_  
DATE : \_\_\_\_\_

**VISUOSPATIAL / EXECUTIF**

Fin (E) → A → 2 → 3 → 4 → B → 1 → Début (D) → C

Copier le cube

Dissecter HORLOGE (11 à 10 min) (points)

Contour [ ] Chiffres [ ] Algueilles [ ]

**DENOMINATION**

Lion [ ] Rhinocéros [ ] Chèvre [ ]

Les épreuves d'empans directs et indirects sont utilisées pour évaluer la mémoire de travail, c'est-à-dire la capacité du cerveau à retenir et manipuler à court terme une information.

**Ordre Inverse**

Arrêt après 2 notes 0 aux deux essais d'un même item.

	Item	Essai	Réponse correcte	Réponse	Note d'essai	Note d'item
→	Ex	7-1	1-7			
		3-4	4-3			
→	1.	3-1	1-3		0 1	0 1 2
		2-4	4-2		0 1	0 1 2
	2.	4-6	6-4		0 1	0 1 2
		5-7	7-5		0 1	0 1 2
	3.	6-2-9	9-2-6		0 1	0 1 2
		4-7-5	5-7-4		0 1	0 1 2
	4.	8-2-7-9	9-7-2-8		0 1	0 1 2
		4-9-6-8	8-6-9-4		0 1	0 1 2
	5.	6-5-8-4-3	3-4-8-5-6		0 1	0 1 2
		1-5-4-8-6	6-8-4-5-1		0 1	0 1 2
	6.	5-3-7-4-1-8	8-1-4-7-3-5		0 1	0 1 2
		7-2-4-8-5-6	6-5-8-4-2-7		0 1	0 1 2

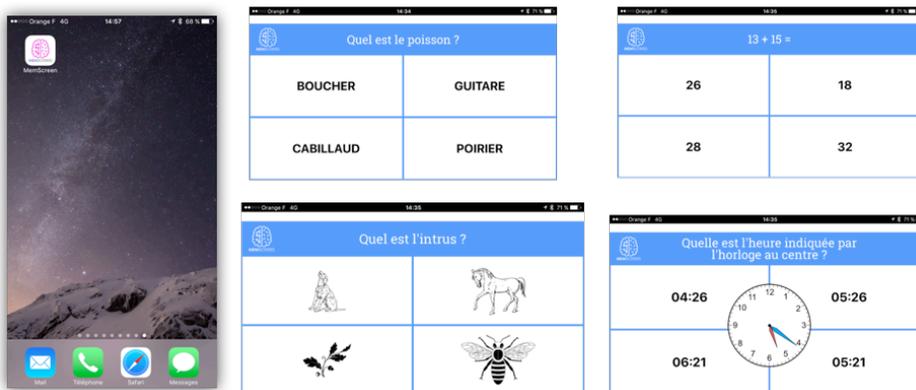
Le test des codes de la WAISS mesure la capacité du cerveau à se concentrer et réaliser une tâche rapidement.

Démo.									Exemple								
6	8	3	9	5	4	1	7	2	1	4	8	2	7	6	9	3	5
8	3	1	9	2	5	6	4	3	7	2	9	8	1	4	7	6	5
9	1	2	4	7	2	5	6	9	5	8	6	4	3	1	7	8	5

À travers le test de la mémoire épisodique verbale, on évalue la capacité à mémoriser des mots sur une courte période de temps.

**MUSÉE**  
**LIMONADE**  
**SAUTERELLE**  
**PASSOIRE**  
**CAMION**

Le Centre de Neurologie Cognitive et Comportementale a développé le test MemScreen pour tablette ou Smartphone, qui permet une évaluation cognitive globale (comme les scores MSSE et Moca) et une mesure de la mémoire épisodique.



## CONCLUSION

On observe un intérêt croissant pour les troubles cognitifs post-greffe qui peuvent entraîner une altération importante de la qualité de vie. L'enjeu aujourd'hui est de mieux comprendre les déterminants associés à la survenue de difficultés cognitives, en particulier chez les patients de 60 ans et plus.

## QUESTIONS-RÉPONSES

*Les troubles cognitifs sont-ils causés par la greffe ou par les traitements ?*

Certaines fonctions cognitives comme la concentration sont parmi les premières impactées quand une personne, en particulier âgée, fait face à un problème de santé ou à un stress physique (anesthésie générale, par exemple). Les troubles cognitifs induits par ce stress peuvent être observés longtemps après l'intervention. Les quelques études qui ont été menées démontrent toutes que l'allogreffe peut causer des difficultés cognitives, mais de nombreux autres paramètres impactent le fonctionnement cognitif.

*Ces tests vont-ils se généraliser pour tous les patients, quel que soit leur âge ?*

On reconnaît depuis peu l'importance de s'intéresser à ce fonctionnement cognitif, car il peut avoir un impact important sur la vie quotidienne. Si une personne éprouve des difficultés pour travailler après une greffe, il est nécessaire de la prendre en charge. Il faut donc dépister les troubles éventuels et les prévenir autant que possible. Il y a un intérêt à développer les tests semi-automatisés comme MemScreen, accessibles à des médecins non spécialistes. Il est surtout important de répéter les tests avant et après la greffe, pour détecter les anomalies au regard du fonctionnement antérieur du patient.

*Fait-on appel uniquement à l'orthophonie pour la rééducation ?*

Les orthophonistes sont un peu les « kinés de la mémoire ». Ils permettent de rééduquer, d'améliorer certaines fonctions cognitives. Mais pour les altérations légères, on peut pratiquer l'auto-rééducation grâce à des logiciels permettant de « remuscler » les circuits cérébraux.

*Les moins de 60 ans peuvent-ils accéder à vos consultations ?*

Les bilans neuro-psychologiques durent 2h ou 2h30, on ne peut donc pas les proposer à toute la population. Ils s'adressent aux personnes ayant des difficultés cognitives, dans l'optique de mettre en place une rééducation adaptée. Il faut d'abord en parler au médecin qui vous suit.

*Quel est l'impact des traitements sur la mémoire ?*

Cette question a été peu étudiée. Une étude menée en 2012 a conclu que certaines modalités de traitement semblaient associées avec la survenue de difficultés cognitives. En cancérologie, il certaines chimiothérapies sont plus ou moins agressives pour le système nerveux en général et le fonctionnement cognitif particulier. Dans le cas d'une pathologie aiguë, la priorité est de trouver un traitement efficace au plan de la survie. S'agissant du VIH, la première préoccupation a longtemps été de traiter le virus de la manière la plus énergique possible afin de restaurer l'immunité. Aujourd'hui, on se rend compte des complications cognitives. Celles-ci sont multifactorielles : comorbidités, toxicité du traitement, et du virus lui-même.

*Comment traiter la grande fatigue, y compris mentale, dont se plaignent les patients ?*

Si, professionnellement, on arrive à faire ce que l'on attend de nous, on n'a pas besoin d'un bilan

et d'une rééducation particuliers. Si l'on est en échec, il faut solliciter de l'aide à son médecin. On mesurera les difficultés neurologiques, puis on envisagera différentes solutions : aménagement du travail, changement de poste, etc.

*Les antidépresseurs et les anxiolytiques ont-ils des incidences sur les fonctions cognitives ?*

Les psychotropes, antidépresseurs et benzodiazépines ont un impact sur le fonctionnement du cerveau : le Xanax par exemple diminue l'activité cérébrale pour diminuer l'anxiété, ce qui influe sur la capacité de concentration. Mais il ne faut pas avoir peur de ces traitements. Les fonctions cognitives étant très liées au niveau du moral, il est très important de dépister l'anxiété et la symptomatologie dépressive et de les traiter.

---

## **Infection à virus respiratoires après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

*Dr Inès Bousset, hématologue infectiologue*

### **LE RÔLE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE**

Le rôle du système immunitaire est de coordonner des cellules pour différencier le « soi » du « non-soi ». L'objectif de la réponse immunitaire est d'activer des mécanismes du système immunitaire pour reconnaître le « non-soi », tels que les microbes, les éléments « étrangers », les cellules cancéreuses ou la greffe. Ces cellules immunitaires sont présentes et circulantes dans tout le corps, et plus particulièrement dans les organes de l'immunité (ganglions, amygdales, rate...). Parmi ces cellules de l'immunité, les polynucléaires éliminent les cellules infectées par des virus et des organismes en les phagocytant, c'est-à-dire en les « absorbant ». Les macrophages attaquent et détruisent également les corps étrangers en les phagocytant. Les lymphocytes T<sub>4</sub> coordonnent les différentes réactions immunitaires. Les lymphocytes CD8 s'attaquent aux cellules infectées et les éliminent. Les lymphocytes B fabriquent des anticorps qui vont se fixer sur les micro-organismes pour les neutraliser puis les éliminer.

On distingue trois types de réponses immunitaires :

- La phagocytose : non spécifique, c'est-à-dire non liée à un antigène en particulier, elle est orchestrée principalement par les polynucléaires et les macrophages.
- L'immunité humorale : spécifique d'un micro-organisme donné, elle est dirigée par les anticorps (immunoglobulines).
- L'immunité cellulaire : spécifique elle aussi, elle implique des interactions entre plusieurs cellules immunitaires.

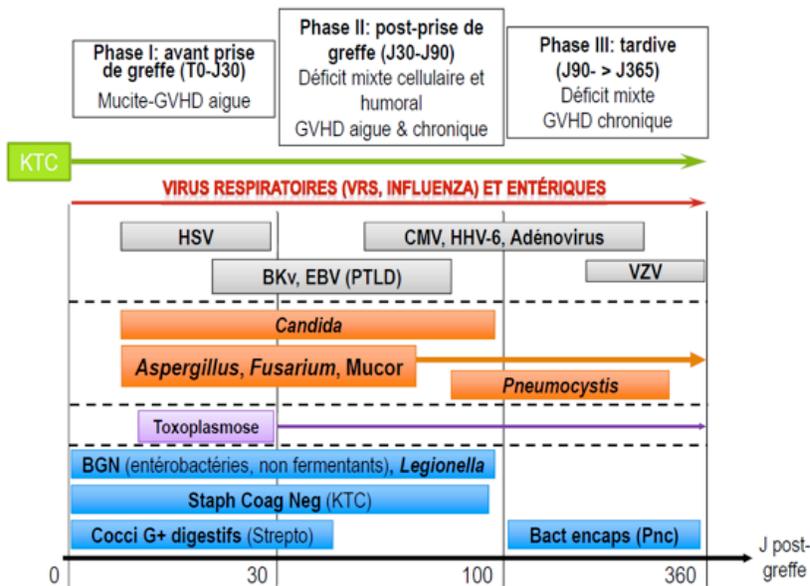
### **LE CAS DE L'ALLOGREFFE DE MOELLE**

Selon le type de déficit que présente un patient, les infections auxquelles il est exposé sont différentes : une personne souffrant d'un déficit de phagocytose fera plutôt des infections bactériennes, alors qu'une autre ayant un déficit de l'immunité cellulaire fera plutôt des infections virales ou parasitaires. L'allogreffe de moelle associe tous ces déficits immunitaires à des délais

différents : le déficit de phagocytose est présent pendant la greffe, tandis que le déficit de l'immunité humorale persiste longtemps, comme le déficit de l'immunité cellulaire (effet des immunosuppresseurs et des corticoïdes). L'association de ces déficits expose les patients greffés à un haut risque infectieux.

On distingue trois phases en matière de risque infectieux :

- Une phase précoce, pendant la greffe : elle s'étend du début du conditionnement jusqu'à la sortie de l'aplasie. Le risque est surtout lié à des bactéries que l'on porte en soi, à des virus qui peuvent par exemple profiter d'une inflammation dans la bouche pour donner de l'herpès, et à des champignons qui vont profiter d'une aplasie longue – raison pour laquelle les patients sont placés dans des atmosphères protégées.
- Une seconde phase, après que la greffe ait pris : il n'y a plus d'aplasie mais il y a des immunosuppresseurs et le conditionnement a altéré le système immunitaire. Il y a donc un risque d'infection virale, notamment la réactivation de certains virus qui étaient restés dormants dans l'organisme (cytomégalovirus), ainsi que des risques de bactéries et de champignons.
- Une phase tardive, après trois mois et/ou l'arrêt des immunosuppresseurs. Une GVH chronique peut aussi altérer la réponse immunitaire, avec un risque d'infection virale, à champignons et à bactéries (pneumocoque) – d'où l'administration de certains vaccins ou traitements.



D'après Biol Blood Marrow Transplant. 2009 15(10): 1143-1238.

## LES PNEUMOPATHIES VIRALES LIÉES AUX VIRUS RESPIRATOIRES

Les personnes affectées par des virus respiratoires, mais ayant des défenses immunitaires respiratoires correctes, vont dans la majorité des cas développer un rhume (nez qui coule, mal de gorge, fièvre). Chez les patients allogreffés, ces virus peuvent avoir une présentation clinique identique (rhinorrhée,odynophagie, mal de gorge sinusite...), mais évoluer vers une atteinte des voies respiratoires inférieures et une pneumonie (toux, essoufflement, douleur thoracique, fièvre).

Ces infections peuvent avoir des conséquences significatives, notamment des dégradations prolongées de la fonction respiratoire. C'est d'autant plus vrai quand le virus apparaît précocement pendant la greffe (trois premiers mois).

- Le virus respiratoire syncytial

L'un des virus les plus importants est le virus respiratoire syncytial (VRS), agent de la bronchiolite du nourrisson, qui agit surtout pendant l'hiver : en période épidémique, il est nosocomial dans 30 à 50 % des cas. Le VRS présente un risque d'évolution vers la pneumonie, et peut entraîner le décès dans les formes sévères. Cette infection touche jusqu'à 12 % des patients allogreffés adultes. L'atteinte des voies respiratoires est d'abord haute, puis basse, en particulier dans le cas de patients très lymphopéniques et/ou âgés et/ou greffés récemment (moins d'un mois) et/ou greffés depuis un donneur non-apparenté et/ou en cas de neutropénie et/ou en absence de traitement par ribavirine. Le VRS présente deux risques : la transformation en pneumonie (30 à 40 % des cas), et des séquelles telles que le trouble ventilatoire obstructif.

**Table 2. Risk Factors of Respiratory Syncytial Virus–Associated Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients**

Progression to LRTID
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lymphopenia <math>&lt;0.2 \times 10^9/L</math></li><li>• Older age</li><li>• Mismatched/unrelated donor</li><li>• Allogeneic HSCT <math>&lt;1</math> mo</li><li>• Neutropenia <math>&lt;500/\mu L</math></li><li>• No therapy with aerosolized ribavirin + IVIG</li></ul>
Mortality
<ul style="list-style-type: none"><li>• Preengraftment</li><li>• Lymphopenia <math>&lt;0.2 \times 10^9/L</math></li><li>• Allogeneic HSCT <math>&lt;1</math> mo</li><li>• Severe immunodeficiency</li><li>• Older age (<math>&gt;65</math> y)</li></ul>

Les recommandations en termes de traitement sont difficiles à établir, faute de pouvoir mener des études avec placebos auprès de patients allogreffés et donc fragiles. Actuellement, les patients sont traités par ribavirine, un antiviral administré idéalement par aérosol. On administrera des antibiotiques si l'on pense qu'il y a infection, ainsi que des anticorps par voie intraveineuse afin de booster les défenses immunitaires. Dans tous les cas, le traitement doit commencer rapidement pour éviter l'évolution vers une pneumonie grave.

- La grippe

Cet agent viral majeur en période épidémique est parfois nosocomial, imposant de se protéger de façon assez stricte en période hivernale. Chez les patients greffés, l'excrétion virale (période de contagiosité) est prolongée par rapport à une personne immunocompétente. D'après une étude européenne réalisée en 2009, un tiers environ des pneumonies sont liées à la grippe. Si une personne greffée a été en contact avec une personne infectée par la grippe, on mettra en place un traitement préventif afin de réduire le risque d'infection. Si la grippe est prouvée, on optera pour un traitement curatif par oseltamivir.

- Les autres virus respiratoires

Ils sont nombreux : le métapneumovirus, le parainfluenzae, le coronavirus, le rhinovirus, et d'autres plus rares. Dans ces différents cas, l'atteinte basse (pneumonie) est observée dans 15 à 20 % des cas, avec risque de formes graves (sans traitement ayant fait l'objet d'études).

## RECOMMANDATIONS

Dès l'apparition de symptômes hauts (nez qui coule, rhume, sinusite, fièvre, toux, essoufflement), un médecin devra diagnostiquer l'atteinte respiratoire. En cas d'atteinte haute, on effectuera un prélèvement nasopharyngé. À l'heure actuelle, la plupart des centres hospitaliers recherchent un panel de 22 germes, dont la grippe, le VRS et le parainfluenza. En cas d'atteinte plutôt basse et si le résultat du prélèvement est négatif, on pratiquera un lavage broncho-alvéolaire (fibroscopie bronchique) pour récupérer du liquide pulmonaire. Dans la mesure où les traitements ne sont ni prouvés, ni systématiquement efficaces, les personnes greffées doivent avant tout miser sur la prévention : hygiène des mains, hygiène des surfaces, mouchoirs à usage unique, et surtout éviction (éviter les contacts avec une personne touchée par un virus même mineur, mettre un masque et conserver une certaine distance). À titre préventif toujours, on administre fréquemment des anticorps (immunoglobuline) pour booster les défenses immunitaires, et l'on recommande fortement la vaccination contre la grippe (pour soi-même, son entourage et le personnel de santé). La vaccination peut être proposée avant le conditionnement en hiver, et sera pratiquée assez fréquemment après trois mois, mais son efficacité n'est pas totale (notamment en cas de traitement immunosuppresseur).

## COVID-19 ET PATIENTS GREFFÉS

L'infection à SARS-CoV-2 est un nouveau coronavirus d'origine animale, dont l'incubation est de 2 à 14 jours (7 jours en moyenne). Elle touche actuellement 35 millions de personnes dans le monde et a causé 1 million de décès environ. La mortalité peut-être élevée chez certaines sous-populations fragiles : personnes de plus de 75 ans, patients avec des comorbidités (hypertension, pathologies cardiaques et pulmonaires, diabète). Les personnes asymptomatiques sont très nombreuses, et la symptomatologie est variable : atteinte des voies respiratoires, anosmie et agueusie (perte momentanée de l'odorat et du goût), diarrhées, pneumonie potentiellement sévère. Il est nécessaire de contacter son médecin traitant ou son hématologue en cas d'apparition d'un ou plusieurs de ces symptômes. Il n'existe pas de traitement prouvé à ce jour, mais certains (corticoïdes, remdesivir, plasma de sujets convalescents) peuvent raccourcir la durée des symptômes et limiter le risque d'évolution vers des formes graves. Aucune donnée ne permet d'affirmer que le patient allogreffé va à coup sûr développer une forme grave. Mais s'il développe une atteinte respiratoire basse, l'évolution peut être défavorable, comme avec les autres virus respiratoires. Les personnes greffées n'ont pas un risque accru d'attraper une infection à SARS-CoV-2, mais les formes développées pourraient être plus sévères si l'on est neutropénique, que l'on est à moins de trois mois de la greffe, et que l'état général est altéré (comorbidités). Le principal risque à l'heure actuelle est une désorganisation du système de soins, mais il ne faut pas pour autant renoncer, quand on est greffé, à se rendre à ses rendez-vous médicaux et à faire ses bilans. Le risque serait de méconnaître certains problèmes qui, faute de prise en charge dans des délais raisonnables, pourraient s'aggraver. S'agissant des difficultés de prise en charge des donneurs, les difficultés sont en voie d'amélioration.

## QUESTIONS-RÉPONSES

*Les personnes greffées sont-elles vulnérables à la Covid-19, et comment cette vulnérabilité évolue-t-elle à distance de la greffe ?*

Les études menées sont récentes, et les données peu robustes et parfois contradictoires. Toutefois, la prise d'immunosuppresseurs pourrait protéger de l'infection à SARS-CoV-2, grâce à l'effet possiblement protecteur des corticoïdes administrés pour éviter les lésions inflammatoires. L'essentiel, là encore, réside dans la prévention, en se protégeant (masque, distance) et en évitant les contacts avec les personnes malades. Plus on s'éloigne de la greffe et moins l'on prend d'immunosuppresseurs, plus on se rapproche du taux de risque des personnes non-greffées (sauf comorbidités). En cas de test positif, il faut mettre en place un isolement à domicile, surveiller l'évolution de la maladie, et prévenir le médecin même pour des symptômes mineurs (fièvre, perte de goût et d'odorat). En revanche, un essoufflement, une douleur à la poitrine ou une fatigue importante doit amener à consulter un médecin, voire à mettre en place une surveillance en milieu hospitalier.

*Doit on toujours faire la recherche par écouvillonnage ?*

L'écouvillonnage est recommandé pour toute personne présentant un symptôme même mineur. Il faut parfois demander au médecin une ordonnance permettant d'être prioritaire pour les tests en laboratoire. Il n'y a pas d'écouvillonnage si l'on est asymptomatique et que l'on n'a pas été en contact à risque. Si l'on a été en contact avec une personne positive sans protection suffisante, un test devra être pratiqué dans les sept jours. Aucun argument ne permet de dire qu'une hypogammaglobulinémie expose à un risque accru d'infection sévère. L'immunité qui aide à se défendre contre la Covid-19 est surtout cellulaire, plus marginalement humorale. Si l'on présente un essoufflement mais que l'on ne peut pas consulter son médecin dans un délai raisonnable, il est recommandé de se rendre aux urgences afin d'évaluer la saturation en oxygène.