

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 159

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de PNEUMOLOGIE

par

Stéphanie DIROU
née le 18/01/1986 à Versailles

Présentée et soutenue publiquement le 07/10/2014

**Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire :
Indications chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques**

Président : Monsieur le Professeur Antoine Magnan

Directeur de thèse : Madame le Professeur Patricia Lemarchand

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements s'adressent au Pr Patricia Lemarchand qui m'a fait l'honneur d'être ma directrice de thèse après avoir été ma directrice de Master 2.

Je la remercie pour sa patience, sa disponibilité, son écoute et ses précieux conseils. Merci pour vos encouragements qui m'ont permis de garder confiance, d'avancer dans mon travail et de faire aboutir cette thèse dans les délais impartis.

Je remercie le Professeur Magnan d'être le Président de Jury de cette thèse. Je le remercie de sa confiance et d'avoir permis que mon parcours continue ces deux prochaines années dans le service de Pneumologie.

Le Professeur Blanc m'a fait l'honneur d'être membre de mon Jury, je l'en remercie chaleureusement ainsi que pour son aide dans mes travaux d'écriture.

Je tiens à remercier chaleureusement le Docteur Germaud pour son apprentissage, pour sa présence et son soutien lors des congrès au cours desquels j'ai pu partager et profiter de sa compagnie.

Merci au Dr Chambellan de m'avoir initié à l'épreuve d'effort et pour toutes les réponses à mes nombreuses questions de dernière minute dans le cadre de ce travail.

Je remercie le Dr Chevallier de l'intérêt qu'il a porté à ce travail et de sa présence en tant que membre du Jury.

Merci à l'ensemble des médecins du service d'Hématologie Clinique et aux Dr Liberge, Dr Fau et Dr Arrigoni du service de Radiologie pour leur engagement et leur participation active dans cette étude.

Merci au Dr Lamirault et au Dr Guijarro pour leur aide dans la réalisation des échographies cardiaques.

Merci à Sophie pour son dynamisme et son efficacité en tant qu'ancienne coordinatrice de l'HDJ qui ont permis le bon départ des inclusions du protocole. Merci à Judith, Christine du secrétariat de Pneumologie et à Françoise et Solène de la cellule d'ordonnancement pour leur aide dans la programmation des patients.

Je remercie Béatrice Guyomarch pour l'élaboration du masque de la base de recueil de données. Je remercie Jean-Benoit Hardouin et Bastien Perrot pour leur aide et leur participation aux statistiques de ce travail et de l'étude qui se poursuit.

Un grand merci à Tania pour avoir été « ma marraine » lors de mon premier semestre en Pneumologie.

Merci à Agathe, Charlotte et Anne Laure pour les semestres passés ensemble, pour votre écoute et votre partage lors des situations difficiles. Que le futur continue à nous rapprocher, je suis très heureuse et très fière de partager mes 2 prochaines années à vos côtés.

Merci à Mathilde pour toutes ces gardes agitées partagées ensemble et tes précieux conseils qui m'ont fait avancer tout au long de cette dernière année d'internat.

Merci à tous les médecins du service qui m'ont donné l'envie d'être pneumologue et qui m'ont permis de m'épanouir dans cette belle spécialité qu'est la Pneumologie (et que j'ai préféré à la Médecine Interne).

Une dédicace toute particulière à Maxime Flori qui fut mon premier co-interne et qui m'a appris ma première ponction pleurale.

Merci à Flavie et à Margaux pour les amies indispensables qu'elles sont.

Enfin, il me reste à remercier tous mes proches et en particulier mes parents qui ont fait ce que je suis.

A ma mère qui fut mon « Coach » pendant ces longues années d'études et qui m'a appris à toujours être persévérante...Je la remercie pour les sacrifices qu'elle a dû faire et pour l'investissement incomparable qu'elle a engagé pour notre réussite, à moi, mon frère et ma sœur.

A mon père, toujours rassurant et apaisant dans les moments difficiles. Merci d'avoir accouru ce jour si difficile de P1 où rien ne me consolait. Tu m'as toujours répété de faire un métier que j'aime et je crois que tu peux être rassuré !

A mon frère et ma sœur qui ont toujours eu confiance en moi.

Je terminerais par Vincent qui est un de mes piliers. Merci pour ton soutien infaillible dans tous les projets que j'ai accompli, en cours ou que je souhaite réaliser. Merci de ta patience et de ton amour, merci d'être à mes côtés...

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	1
Introduction	2
Généralités et objectifs de l'étude.....	3
1) Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	3
2) Complications dans les suites de l'allogreffe	4
3) Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire	8
4) Allogreffe et données sur la réhabilitation	9
5) Objectifs de l'étude	10
Méthodologie	14
1) Type d'étude et population étudiée	14
2) Bilan à un an post allogreffe en hospitalisation de jour	14
3) Comité d'adjudication et prise de décision d'une réhabilitation	19
4) Statistiques	19
Résultats	20
1) Protocole et son évolution	20
2) Description de la cohorte	20
3) Etude de la capacité fonctionnelle à l'exercice.....	24
4) Etude de la fonction respiratoire, cardiaque et musculaire	24
5) Etude de la tolérance à l'effort et du déconditionnement	26
6) Etude des complications pulmonaires sur le TDM thoracique.....	27
7) Anomalies biologiques	29
8) Scores de qualité de vie et échelle de fatigue	29
9) Indication de réhabilitation et caractérisation des groupes	30
10) Evolution des patients du groupe intermédiaire	35
11) Evolution des patients du groupe « indication à une réhabilitation ».....	37
Discussion	41
A. Evolution du projet.....	41
B. Cohorte des patients allogreffés et données de la littérature	41
C. Intérêt de la réalisation du bilan à un an dans une structure de type hôpital de jour mutualisé.....	42
D. Intérêt de la réalisation systématique du scanner thoracique dans le bilan annuel	43
E. Intérêt de la réalisation du test de marche de 6 minutes	44
F. Intérêt de l'épreuve d'effort dans le bilan annuel des patients allogreffés.....	45
G. Evolution des patients allogreffés depuis l'HDJ	46
H. Limitations et biais.....	46
I. Score prédictif de l'indication d'une réhabilitation.....	47
Conclusion	48
BIBLIOGRAPHIE.....	98

TABLE DES TABLEAUX

- Tableau 1** : Indications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (p 3)
- Tableau 2** : Etudes explorant le bénéfice de la réhabilitation chez des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (p 11-13)
- Tableau 3** : Caractéristiques des patients allogreffés un an après l'allogreffe (p 23)
- Tableau 4** : Anomalies de la fonction respiratoire des patients allogreffés à un an post allogreffe (p 24)
- Tableau 5** : Anomalies au scanner thoracique chez les patients allogreffés un an après allogreffe (p 28)
- Tableau 6** : Evolution des patients allogreffés classés dans le groupe intermédiaire depuis l'hôpital de jour (p 36)
- Tableau 7** : Evolution des patients du groupe « indication à une réhabilitation » depuis l'hôpital de jour (p 38-40)

TABLE DES FIGURES

- Figure 1** : Proportions de patients allogreffés entre mai 2012 et mai 2013 n'ayant pas réalisé leur bilan annuel en hôpital de jour (exprimées en pourcentages) (p21)
- Figure 2** : Anomalies de l'exploration des muscles respiratoires des patients allogreffés un an après l'allogreffe (p25)
- Figure 3** : Comparaison des patients à un an post allogreffe à la population générale sur le score du SF-36 (données Insee 2002-2003) (p 30)
- Figure 4** : Hiérarchisation des critères ayant permis de poser l'indication d'une réhabilitation chez les patients allogreffés un an après l'allogreffe par le comité d'adjudication (p 31)
- Figure 5** : Evaluation de la tolérance à l'effort chez les patients allogreffés selon l'indication de réhabilitation (p 33)
- Figure 6** : Comparaison des groupes de patients allogreffés sur la tolérance à l'effort (p 34)
- Figure 7** : Comparaison des groupes de patients allogreffés selon le seuil ventilatoire à l'épreuve d'effort (p 34)

TABLE DES ANNEXES

- Annexe 1** : Grille de lecture de l'échographie cardiaque transthoracique (p 49-50)
- Annexe 2** : Grille de lecture du scanner thoracique (p 51-53)
- Annexe 3** : Questionnaire de santé SF-36 (p 54-58)
- Annexe 4** : Questionnaire Saint George's Respiratory Questionnaire (p 59-63)
- Annexe 5** : Questionnaire HAD (p 64)
- Annexe 6** : Activité physique et équivalent métabolique (p 65)
- Annexe 7** : Protocole Réhab-allogreffe (p 66-97)

LISTE DES ABREVIATIONS

ATG : Anti Thymocyte Globulin
BO : Bronchiolite oblitérante
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPT : Capacité pulmonaire totale
CRF : Case Report Form
CRP : Protéine C Réactive
CSH : Cellules souches hématopoïétiques
CVF : Capacité vitale forcée
DLCO : Diffusion libre du monoxyde de carbone
EFR : Explorations fonctionnelles et respiratoires
GVH : Graft versus host (maladie du greffon contre l'hôte)
GVL : Graft versus leukemia
HDJ : Hôpital de jour
IMC : Indice de masse corporelle
LIN : Limite inférieure de la normale
MET : Metabolic Equivalent of Task ou équivalent métabolique
MCS : Mental Component Summary
NFS : Numération formule sanguine
NT-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide
Pemax : Pression statique expiratoire maximale
Pimax : Pression statique inspiratoire maximale
PCS : Physical Component Summary
SGRQ : Saint George's Respiratory Questionnaire
SNIP : Sniff nasal inspiratory pressure
SPLF : Société Pneumologique de Langue Française
TBI : Total Body Irradiation
TCA : Temps de céphaline avec activateur
TDM : Tomodensitométrie
T4L : T4 libre
T6M : Test de marche de 6 minutes
TP : Taux de prothrombine
TSH : Thyroïd Stimulating Hormone
VEMS : Volume expiré maximal en une seconde
VEMS/CVF : rapport du volume expiré maximal en une seconde /capacité vitale forcée
VO2max : Consommation maximale d'oxygène

Introduction

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est la prise en charge thérapeutique de référence dans le traitement de maladies hématologiques malignes ou non malignes sévères. Les progrès récents, en particulier sur le type de greffon, l'utilisation de conditionnements d'intensité réduite [1] et la prophylaxie infectieuse ont permis d'augmenter de manière significative le nombre annuel d'allogreffes réalisées. Ainsi, en France, ce nombre est passé de 855 en 2001 à 1671 allogreffes en 2010 (Agence de Biomédecine).

Plusieurs facteurs tels que l'utilisation de chimiothérapie intensive, l'immunosuppression et l'apparition d'une maladie du greffon contre l'hôte peuvent engendrer des complications pulmonaires, cardiaques et musculaires et des séquelles chez les patients allogreffés. Ces complications peuvent survenir à plus ou moins long terme mais sont les plus fréquentes lors de la première année après la greffe et sont responsables d'une morbi-mortalité non négligeable et d'une altération de la qualité de vie chez les survivants. Ces patients sont souvent demandeurs de reprendre leur activité professionnelle, ce qui est souvent entravé par une diminution de leur capacité physique et une fatigue persistante.

La réhabilitation pourrait être un outil intéressant pour réentraîner le patient à réaliser les mêmes activités de la vie quotidienne qu'avant allogreffe et avec un niveau de tolérance à l'effort satisfaisant. En association à l'éducation thérapeutique, elle s'intégrerait dans une prise en charge globale du patient et aurait pour objectif une réintégration socioprofessionnelle et une amélioration de sa qualité de vie.

Aucune donnée dans la littérature ne fait état de la proportion de patients allogreffés justifiant d'une réhabilitation. L'objectif de cette étude est d'évaluer le pourcentage de patients qui aurait une indication à une réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire, un an après allogreffe. Si un nombre significatif de patients requiert cette prise en charge, un réseau de soins sera à développer pour proposer un projet de réhabilitation personnalisé à chaque patient allogreffé.

Généralités et objectifs de l'étude

1) Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La première allogreffe date de 1957 ; un patient atteint de leucémie a reçu une irradiation corporelle totale et la moelle osseuse de son jumeau homozygote lui a été réinjectée entraînant la rémission de la maladie. L'allogreffe est indiquée dans le traitement de pathologies hématologiques malignes et non malignes (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Indications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pathologies hématologiques malignes	Pathologies hématologiques non malignes
Lymphomes non Hodgkinien	Hémoglobinopathies
Maladie de Hodgkin	β thalassémie
Leucémie aiguë lymphoblastique	Drépanocytose
Leucémie aiguë myéloblastique	Aplasie médullaire acquise
Leucémie myéloïde chronique	Aplasie médullaire congénitale (maladie de Fanconi)
Myélodysplasies	Déficit immunitaire commun variable
Syndromes myéloprolifératifs	Maladies métaboliques
Myélome	
Leucémie lymphoïde chronique	

La procédure consiste en l'injection intraveineuse d'un greffon de cellules souches hématopoïétiques prélevé sur un donneur sain, à un receveur qui a reçu un conditionnement quelques jours auparavant. Le conditionnement de greffe est composé de chimiothérapies plus ou moins associées à une irradiation corporelle totale (TBI). Le conditionnement obéit à deux objectifs : l'immunosuppression de l'hôte nécessaire à la prise du greffon et la destruction de cellules souches hématopoïétiques de l'hôte permettant d'assurer la vacuité médullaire hématologique et la destruction des cellules malignes. Le patient présente un haut risque infectieux pendant cette période, raison pour laquelle il est hospitalisé en secteur stérile avec la nécessité d'être isolé dans une chambre seule. Il existe deux schémas : le conditionnement myéloablatif et le conditionnement atténué ou d'intensité réduite qui diffèrent par l'intensité des

traitements visant à détruire les cellules souches hématopoïétiques du receveur. Le conditionnement atténué est réservé aux personnes âgées ou ayant des comorbidités. L'utilisation de ce type de conditionnement a permis d'élargir l'accès à l'allogreffe et de diminuer la mortalité liée à la greffe.

Les cellules souches hématopoïétiques proviennent d'un donneur sain qui doit avoir une compatibilité HLA la plus proche possible du receveur. Le donneur peut être un membre de la famille du receveur, on parle alors de donneur apparenté et de greffe géno-identique. En l'absence de donneur familial, l'alternative principale est de rechercher un donneur non apparenté sur le fichier international, présentant un groupe HLA identique ou très proche de celui du receveur. On parle alors de greffe phéno-identique. La greffe de sang de cordon ombilical peut s'envisager s'il n'y a pas de donneur compatible sur le fichier international.

Les sources de cellules souches hématopoïétiques sont la moelle osseuse, le sang périphérique et le sang de cordon ombilical. La moelle osseuse est prélevée sous anesthésie générale par ponction osseuse le plus souvent au niveau de la crête iliaque. Les cellules souches du sang périphérique (CSP) sont des cellules souches de la moelle osseuse qui sont libérées dans la circulation sanguine. A l'état physiologique, le sang ne contient qu'une petite quantité de CSP. Afin d'avoir une quantité suffisante de CSP, elles sont récupérées par cytophérèse après mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques du donneur par injection de facteur de croissance (GCSF).

Le pouvoir curatif de l'allogreffe repose sur deux mécanismes:

- le conditionnement induit une cytoréduction importante des cellules malignes par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie.
- le contrôle antitumoral est assuré par les lymphocytes contenus dans le greffon du donneur. Ce dernier mécanisme est appelé effet GVL (graft versus leukemia ou effet du greffon contre la tumeur). Il est basé sur le conflit immunologique entre donneur et receveur entraînant la destruction des cellules malignes du receveur par les lymphocytes du greffon.

2) Complications dans les suites de l'allogreffe

La survie des patients allogreffés s'est allongée de par la mise en rémission de la maladie hématologique initiale et par les progrès et avancées récentes dans l'allogreffe. Néanmoins, des complications de différents ordres peuvent survenir, plus fréquemment la première année après la greffe. Elles peuvent atteindre plusieurs fonctions organiques et sont responsables d'une altération du bien-être général des patients allogreffés. Les symptômes les plus rapportés sont la fatigue, la dyspnée et les troubles

du sommeil qui peuvent être rattachés à des atteintes des fonctions respiratoire, cardiaque et musculaire [2].

a) Allogreffe et qualité de vie

Du fait d'un allongement de la survie post-allogreffe, le maintien d'une qualité de vie correcte est désormais au centre des préoccupations des médecins en charge des patients allogreffés. La qualité de vie est une notion complexe intégrant plusieurs paramètres qui sont eux même intriqués entre eux, incluant les fonctions physique et émotionnelle, le bien-être et l'intégration sociale [3]. Les études utilisent différents questionnaires de qualité de vie dont les plus fréquents sont le SF-36 et l'EORTC QLQ C30. Malgré la diversité des questionnaires utilisés, les données de la littérature sont homogènes et rapportent une altération des scores de qualité de vie dans les 100 premiers jours après l'allogreffe puis une amélioration « en plateau » entre 1 et 5 ans [4, 5]. Cependant, les limitations physiques persistent avec des taux pouvant atteindre 22% des patients allogreffés à 5 ans [4]. Le type de greffe, le conditionnement et la survenue d'une GVH chronique semblent être des facteurs déterminants de la qualité de vie des patients. En effet, l'allogreffe versus l'autogreffe, le conditionnement myéloablatif et la présence d'une GVH chronique sont associés à une qualité de vie plus altérée [6, 7]. La GVH chronique intervient aussi sur la santé mentale, de même que l'usage des corticoïdes associé de manière significative à une altération du bien-être psychologique [8].

b) Complications cardiaques

Les complications cardiaques liées à l'allogreffe sont définies comme étant aiguës ou chroniques selon qu'elles surviennent avant ou après un an suivant la greffe. Les plus décrites sont les valvulopathies, les cardiomyopathies, les anomalies de conduction et la péricardite [9]. L'insuffisance cardiaque chronique est favorisée par l'utilisation de conditionnements myéloablatifs et en particulier s'ils sont associés à une irradiation corporelle totale (TBI) ou si les patients ont reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline ou de cyclophosphamide [10]. Le cyclophosphamide est une molécule dont la cardiotoxicité potentielle sur la fonction diastolique ventriculaire gauche est reconnue [11]. La cardiotoxicité liée à la radiothérapie a été bien décrite chez les patients ayant un lymphome de Hodgkin qui recevaient une radiothérapie médiastinale. Sur le plan anatomopathologique, les lésions mises en évidence étaient une myocardite avec une fibrose interstitielle diffuse et une obstruction de la microcirculation capillaire, menant à terme à une dysfonction cardiaque diastolique ou systolique [12]. Par ailleurs, les patients allogreffés sont à risque de développer des facteurs de risque cardiovasculaires tels qu'une dyslipidémie, un diabète ou une hypertension artérielle,

dû en partie aux traitements immunosuppresseurs [13-15]. Sur une cohorte de 1491 patients comportant 53,6% de patients allogreffés, Chow et al. ont retrouvé une mortalité cardiovasculaire plus importante chez les greffés, d'autant plus qu'il s'agissait d'une autogreffe ou que le patient présentait une rechute de sa pathologie hématologique initiale [13]. La GVH chronique semble être un facteur de risque principal puisqu'elle est supposée augmenter l'athérosclérose et la dysfonction endothéliale [16, 17].

c) Fatigue liée au cancer

La fatigue liée au cancer est définie par le National Comprehensive Cancer Network comme un sentiment subjectif de fatigue persistante liée au cancer ou au traitement du cancer [18]. Cette fatigue entraîne une pénibilité plus importante que la fatigue de la vie quotidienne et peut avoir un retentissement sur les activités habituelles du patients.

Elle concerne entre 70 et 100% des patients atteints de cancers [19]. Elle peut persister plusieurs mois et années, même après la fin du traitement [20-22]. La fatigue liée au cancer affecte la personne sur différents plans : physique, émotionnel et mental. Ainsi, elle impacte de manière négative les activités quotidiennes des patients et leur qualité de vie avec une répercussion non négligeable sur le plan socio-professionnel [23]. Dimeo et al. ont décrit l'existence d'« un syndrome asthénique » associant un élément objectif qui est l'altération de la capacité physique et un élément subjectif qui est la fatigue ressentie [24]. Même s'il existe une relation étroite entre la perte de capacité physique et la fatigue, les discordances existent avec des patients se plaignant de fatigue mais n'ayant pas d'altération de leur performance physique [25]. La fatigue traduit alors la perception que le patient a de sa condition physique et de ce fait est souvent associé à un syndrome dépressif ou un état anxieux [26]. Même si certains traitements comme les psychostimulants ou les stéroïdes anabolisants ont été utilisés, il n'y a pas de traitement spécifique de la fatigue recommandé [27].

d) Complications respiratoires

Les complications respiratoires surviennent dans 30 à 60% des cas [28]. La bronchiolite oblitérante (BO) est une des causes de complications non infectieuses les plus fréquentes avec une prévalence estimée entre 6 et 27% selon les études [29-31]. Elle est considérée comme une forme pulmonaire de GVH chronique et est définie selon les recommandations du NIH, par la présence de trois critères : (1) un trouble ventilatoire irréversible associant un rapport VEMS/CVF inférieur à 70% et un le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) inférieur à 75% de la valeur théorique, (2) un trappage aérique ou un épaissement des petites voies aériennes ou des bronchectasies visibles sur un scanner thoracique haute résolution ou un aspect de bronchiolite constrictive sur l'histologie et (3) une absence d'infection respiratoire en

cours [32]. Dans plus de 95% des cas, il existe une atteinte extrapulmonaire de GVH chronique [33]. Les facteurs de risque associés à une BO sont des antécédents de GVH aiguë, un conditionnement myéloablatif à base de busulfan, le caractère non apparenté du donneur, une prophylaxie de la GVH par methotrexate, des infections pulmonaires survenues dans les 100 premiers jours après la greffe, une hypogammaglobulinémie et une altération de la fonction respiratoire en prégreffe [29, 31, 33-38]. Une étude récente a montré que l'utilisation de CSP augmentait le risque de BO avec une incidence à un an de 14,2% [39].

L'altération de la fonction respiratoire avec survenue d'un syndrome obstructif (sans BO associée) ou restrictif, et l'atteinte de la diffusion du monoxyde de carbone sont aussi parmi les complications pulmonaires tardives non infectieuses les plus décrites [28]. Avec la BO, elles sont responsables d'une morbi-mortalité non négligeable avec un taux de décès pouvant atteindre 50% [40]. Kelsey et al. ont montré que le nombre de chimiothérapies antérieures était associé à une toxicité pulmonaire [41]. Le type de molécules utilisées dans le conditionnement de la greffe est aussi un facteur déterminant dans la survenue des complications pulmonaires. Le busulfan est un agent alkylant qui favorise l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif, et cela même lorsqu'il est utilisé dans le cadre d'un conditionnement d'intensité réduite [33, 42]. La TBI est connu pour être pourvoyeur de complications pulmonaires [37]. L'utilisation d'un conditionnement d'intensité réduite et en particulier comprenant de l'ATG semble protecteur avec une diminution de l'incidence de la BO [43, 44]. Les travaux du GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) ont montré que les patients recevant de l'ATG avaient des valeurs de VEMS et de CVF stables pendant les 2 ans suivant l'allogreffe comparé au groupe n'ayant pas reçu d'ATG pour lequel il était constaté une aggravation significative des paramètres de la fonction respiratoire et une augmentation de prévalence de la GVH chronique [44]. Malgré l'amélioration technique visant à réduire la toxicité pulmonaire de la TBI, celle-ci reste un facteur de risque important de déclin de la fonction respiratoire [41].

e) Complications musculaires

Plusieurs facteurs peuvent entraîner une atteinte musculaire. 30% des patients présentent déjà une faiblesse musculaire avant allogreffe [45]. Le conditionnement de l'allogreffe comporte des lignes successives de chimiothérapies associées plus ou moins à une TBI qui peuvent avoir un impact sur le muscle [46]. Une corticothérapie à forte posologie instituée le plus souvent dans le cadre de la prévention et de la prise en charge d'une GVH peut être responsable d'une atrophie et d'une fatigue musculaire [47]. Lee et al. ont retrouvé une myopathie cortisonique chez 41% des patients à J100 post greffe [48]. Morishita et al. ont mis en évidence une corrélation entre la dose de corticoïdes et la diminution de force musculaire des membres supérieurs mesurée au hand-grip et une diminution de force du quadriceps [49]. L'isolement protecteur en pré et post allogreffe participe à la survenue d'une fatigue et d'une altération de la fonction

musculaire [50]. L'atteinte musculaire peut contribuer à la morbidité liée aux complications pulmonaires par le déficit qui peut affecter les muscles squelettiques thoraciques et les muscles respiratoires [51].

3) Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire

En 2006, l'ATS définissait la réhabilitation comme une intervention pluridisciplinaire fondée sur les preuves qui prend en charge dans leur globalité les patients atteints de maladies respiratoires chroniques qui sont symptomatiques et ont souvent une diminution des activités de la vie quotidienne. Intégrée dans le traitement individualisé du patient, la réhabilitation est conçue pour réduire les symptômes, optimiser l'état fonctionnel, accroître la participation, et réduire les coûts de soins de santé grâce à l'amélioration ou à la stabilisation des manifestations systémiques de la maladie [52]. L'ATS a fait évoluer la définition de la réhabilitation en la qualifiant d'intervention interdisciplinaire et non plus pluridisciplinaire et en intégrant la notion de changement de comportement du patient. Ainsi, d'après les recommandations de l'ATS de 2013, la réhabilitation est définie comme une prise en charge globale fondée sur une évaluation approfondie et personnalisée du patient, qui comprend un réentraînement à l'exercice, l'éducation thérapeutique et un changement de comportement, visant à améliorer la condition physique et psychologique des personnes souffrant de pathologies respiratoires chroniques et à promouvoir le maintien à long terme des changements de comportement favorable à la santé [53].

La réhabilitation a été le plus étudiée chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec des recommandations établies par la SPLF en 2005 [54]. Dans la BPCO, la réhabilitation a pour objectifs de réduire le handicap, réduire la dyspnée, d'améliorer la qualité de vie et d'accroître l'autonomie fonctionnelle des patients afin qu'ils puissent réintégrer une vie sociale acceptable. Chez les patients ayant une BPCO, la réhabilitation respiratoire est indiquée et est à proposer si le patient présente une dyspnée ou une intolérance à l'exercice, une limitation de l'activité ou une restriction de participation aux activités sociales, malgré une prise en charge optimale de la BPCO et des comorbidités [55]. Les contre-indications sont celles à de l'exercice comme un état général instable ou la présence de maladies cardiovasculaires non stabilisées (angor et insuffisance cardiaque instables, par exemple).

La réhabilitation est rattachée, comme les autres maladies chroniques au concept de handicap. Le handicap se définit, selon la Classification internationale du fonctionnement de 2001, du handicap et de la santé, comme un terme générique pour les déficiences, les limitations de l'activité et les restrictions à la participation (modèle de Wood). Les déficiences sont le dysfonctionnement ou la perte de diverses parties du corps et représentent l'expression clinique de la maladie. Les incapacités sont les

difficultés à réaliser des actes élémentaires de la vie. Elles sont l'expression fonctionnelle de la maladie. Enfin, les restrictions de participation ou « désavantages » désignent les difficultés que rencontre le patient à remplir les rôles sociaux auxquels il peut aspirer ou que la société attend de lui. Elles représentent l'expression sociale de la maladie.

La réhabilitation comprend un réentraînement à l'exercice et l'éducation thérapeutique [55]. Ses objectifs sont l'augmentation de la capacité fonctionnelle à l'effort du patient, le développement de changements de comportement nécessaires à une amélioration de sa santé et de sa qualité de vie et l'adhésion à long terme à ces comportements. Le programme de réhabilitation doit être personnalisé. En effet, le projet doit essayer de s'adapter au mieux aux contraintes du patient qui peuvent être l'éloignement du domicile par rapport à la structure de réhabilitation et les horaires de réalisation de la réhabilitation notamment si le patient poursuit une activité professionnelle. La réhabilitation peut avoir lieu dans des établissements de santé, en hospitalisation conventionnelle ou en ambulatoire, en hôpital de jour. Elle peut aussi être effectuée dans des cabinets de kinésithérapie ou dans des structures de réhabilitation coordonnées en réseaux. Une dernière possibilité est la réalisation de la réhabilitation à domicile. Le choix du lieu de la mise en place d'une réhabilitation respiratoire doit tenir compte des résultats de l'évaluation globale du patient, de sa motivation et des possibilités locales.

4) Allogreffe et données sur la réhabilitation

Pendant longtemps, il était conseillé aux patients ayant un cancer solide ou une hémopathie de « se reposer » et de limiter leurs activités quotidiennes habituelles, dans le but d'éviter d'aggraver la fatigue. Paradoxalement, le constat a été que ces mesures augmentaient le déconditionnement des patients. Dans les 30 dernières années, le nombre de patients atteints de cancer et ayant une survie prolongée est devenu significatif et les médecins ont alors été confrontés à la problématique du maintien du bien-être du patient. Il a été démontré qu'une diminution des activités physiques était corrélée à une altération de la qualité de vie [56]. L'exercice physique s'est alors imposé comme un soin à part entière dans la prise en charge oncologique dans le but de diminuer la fatigue et améliorer la qualité de vie des patients [57]. Par ailleurs, plusieurs travaux ont mis en évidence que l'activité physique était un bon moyen de prévention de certains cancers [58].

Les premiers travaux ayant étudié le rôle de l'exercice physique dans la prise en charge des patients atteints de cancers solides datent des années 1980 [59, 60]. Chez des patients souffrant de cancer du sein, une équipe allemande a montré les bienfaits de la réhabilitation sur l'état physique et psychique. Ces résultats ont par ailleurs été démontrés chez des patients atteints de cancer du colon, de la prostate ou encore de

l'endomètre [61-63].

En 1986, est publiée la première étude rapportant un bénéfice de l'exercice physique sur la fonction musculaire de patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques [64]. Par la suite, d'autres études ont évalué l'impact de programmes de réhabilitation chez ces patients et ont mis en évidence que le réentraînement à l'exercice apportait un bénéfice sur différents plans (**Tableau 2**). En premier lieu, l'exercice physique permet de conserver une bonne tolérance à l'effort ou d'augmenter sa capacité aérobie [65, 66]. Or Jarden et al. ont constaté que l'amélioration de la tolérance à l'effort était corrélée au bien-être du patient [65]. D'autres auteurs ont démontré que les patients bénéficiant d'un programme de réhabilitation avaient des meilleurs scores de qualité de vie [67-69]. Par ailleurs, le travail en résistance et en endurance est une stratégie thérapeutique efficace pour combattre la fatigue liée au cancer et aux traitements [19, 66, 68, 70, 71] et pour maintenir ou augmenter la force musculaire [72, 73]. Fréquente chez les patients ayant un cancer, la perte de poids est le plus souvent la conséquence de la réponse inflammatoire liée à la pathologie hématologique, l'inactivité, les chimiothérapies et les troubles digestifs associés. Il a été démontré dans une population de patients autogreffés que la réhabilitation permettait le maintien d'une composition corporelle normale avec une masse musculaire satisfaisante 3 mois après autogreffe [74].

Les patients sur lesquels portent ces études sont inclus le plus souvent sur le seul critère d'avoir reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, dans un délai variant du post allogreffe immédiat à 3 ans (**Tableau 2**). Aucune de ces études ne fait mention de critères permettant de poser une indication à une réhabilitation. La proportion de patients allogreffés justifiant d'une réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire n'est donc pas connue à ce jour.

5) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la proportion de patients allogreffés de CSH relevant d'une réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire un an après l'allogreffe. Dans ce but, un interrogatoire orienté sur l'activité physique, la fatigue et le handicap ressenti et plusieurs examens complémentaires visant à étudier la tolérance à l'effort et la force musculaire étaient ajoutés au bilan habituel des patients allogreffés à un an.

Dans un premier temps, nous ferons une description de la cohorte avec analyse des résultats des différents examens complémentaires du bilan annuel. Puis nous présenterons les groupes de patients pour lequel une indication à une réhabilitation à été ou non retenue et la démarche ayant abouti à cette décision. Enfin, nous évoquerons le devenir des patients après la réalisation du bilan à un an post allogreffe.

Tableau 2 : Etudes explorant le bénéfice de la réhabilitation chez des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques. * résultats significatifs.

Etude	Schéma de l'étude Nombre de patients	Intervention	Début de l'intervention Temps de mesure	Résultats
Dimeo 1996 [75]	Non randomisée non contrôlée N=20 (14 complets)	Exercice d'endurance sur tapis roulant 5 fois par semaine Durée : 6 semaines	Intervention 30 jours après allogreffe Mesures : avant et après réhabilitation	Augmentation de la distance maximale de marche, de la vitesse de marche, de l'équivalent en MET * Diminution de la fréquence cardiaque maximale à l'exercice et de la lactatémie *
Mello 2003 [72]	Randomisée contrôlée N = 32 allogreffés (18 complets) Groupe exercice = 9 Groupe contrôle = 9	Groupe exercice : renforcement musculaire et exercice d'endurance sur tapis roulant 40 minutes par jour, 5 jours sur 7 Groupe contrôle : soins courants Durée = 6 semaines	Intervention immédiatement après greffe	Amélioration de la force musculaire dans le groupe exercice *
Wilson 2005 [68]	Prospective non contrôlée N=17 (13 achevés) 13 autogreffes, 4 allogreffes	Exercice physique au domicile 20-30minutes 3 à 5 fois par semaine Durée= 12 semaines	Intervention 17 mois après greffe Mesures avant et après intervention	Augmentation de la VO2max * Amélioration de la fatigue * Amélioration sur les items « activité physique » et « limitations dues à l'activité physique » du SF36 *
Kim 2006 [76]	Randomisée contrôlée N=42 allogreffés (35 complets)	Groupe exercice : renforcement musculaire, étirements, relaxation respiratoire 30 min par jour tous les jours Durée= 6 semaines Groupe contrôle : soins courants	Intervention pendant hospitalisation Mesures : avant greffe et à la sortie d'hospitalisation	Groupe intervention : augmentation du taux de lymphocytes (+40,9c/μL) * Groupe contrôle : chute du taux de lymphocytes (-640c/μL) *
Carlson 2006 [66]	Non randomisée non contrôlée N=12 allogreffés	Exercice d'endurance sur cycloergomètre 3 fois par semaine Durée : 4 semaines d'initiation et 12 semaines	Intervention à 3 ans après greffe Mesures : avant et après réhabilitation	Diminution de la fatigue jusqu'à 12mois après intervention * Amélioration de la tolérance à l'effort *

Etude	Schéma de l'étude Nombre de patients	Intervention	Début de l'intervention Temps de mesure	Résultats
Jarden 2009 [65]	Randomisée contrôlée N=42 allogreffés avec un conditionnement myéloablatif Groupe exercice = 21 Groupe contrôle = 21	Groupe exercice : exercice physique sur cycloergomètre et étirements 1h par jour, 5 jours par semaine + relaxation 20 minutes 2 fois par semaine + éducation thérapeutique Groupe contrôle : soins courants et kinésithérapie	Intervention pendant l'hospitalisation Mesures : avant allogreffe, à 3 et 6 mois post allogreffe	Groupe intervention : maintien de la tolérance à l'effort (VO2max) et de la force musculaire des membres supérieurs et inférieurs comparé à la mesure pré allogreffe * Amélioration non significative des scores de qualité de vie et de fatigue. Groupe contrôle : chute de 27% de la tolérance à l'effort en post allogreffe
Shelton 2009 [77]	Randomisée N=61 allogreffés Groupe exercice supervisé =30 Groupe exercice autonome=31	Groupe supervisé : exercice d'endurance et en résistance 20-30minutes 3fois par semaine Groupe autonome : idem + 30 minutes de marche 3 fois par semaine Durée= 4 semaines	Intervention au moins 6 mois après greffe Mesure avant et après réhabilitation	Amélioration du T6M de 10% dans le groupe exercice autonome et de 12% dans le groupe exercice supervisé Diminution non significative de la fatigue
DeFor 2007 [67]	Randomisée contrôlée N=100 (75 complets) Groupe exercice = 51 Groupe contrôle = 49	Groupe exercice : marche sur un tapis roulant au moins 15 minutes 2 fois par jour (en hospitalisation) au moins 30 minutes par jour (sortie d'hospitalisation) Groupe contrôle : soins courants	Intervention: début d'hospitalisation jusqu'à 100 jours Mesures : avant et après réhabilitation	Chez patients ayant reçu un conditionnement d'intensité réduite : baisse du score de Karnofsky moins importante dans le groupe intervention * Amélioration du bien-être physique et émotionnel *

Etude	Schéma de l'étude Nombre de patients	Intervention	Début de l'intervention Temps de mesure	Résultats
Inoue 2010 [78]	Non randomisée N=26 allogreffés 13 conditionnement myéloablatif / 13 conditionnement d'intensité réduite	Exercice physique (vélo, marche, étirement, renforcement musculaire) 20-40 minutes par jour, 5jours sur 7	Intervention dès sortie de neutropénie jusqu'à sortie d'hospitalisation	Degré d'exercice corrélé à une hospitalisation plus courte chez les patients ayant eu un conditionnement myéloablatif
Knols 2011 [79]	Randomisée contrôlée Groupe exercice = 27 allogreffés/37 autogreffés Groupe contrôle = 24 allogreffés/43 autogreffés	Groupe exercice : exercice physique d'endurance et de résistance 2 séances par semaine Durée = 12 semaines	Intervention entre 3 semaines à 6 mois post greffe Mesures : début et fin de la réhabilitation puis à 3 mois	Amélioration de la distance parcourue (+ 84m), de la force musculaire du quadriceps et de la vitesse de marche *
Hacker 2011 [50]	Randomisée contrôlée N = 19 (13 autogreffés/6 allogreffés) Groupe exercice = 9 Groupe contrôle =10	Groupe exercice : exercice de résistance Groupe contrôle : activités usuelles Durée= 6 semaines	Intervention dès le début de l'hospitalisation Mesures : Début d'hospitalisation, 8 jours après greffe et 6 semaines après sortie d'hôpital	Augmentation de l'activité physique et de la force musculaire à 6 semaines dans les 2 groupes * Fatigue moins importante dans le groupe exercice * Amélioration du score de qualité de vie à 6 semaines dans les 2 groupes *
Baumann 2011 [80]	Randomisée contrôlée N=47 allogreffés (33 complets) Groupe exercice = 17 Groupe contrôle = 16	Groupe exercice : exercice physique en endurance sur cycloergomètre 10-20 minutes deux fois par jour (phase aplasie) puis 1 fois par jour 5jours/7 Groupe contrôle : physiothérapie	Intervention et mesures : 6 jours avant allogreffe jusqu'à sortie d'hospitalisation	Groupe intervention : Augmentation de la capacité aérobie * Amélioration de la qualité de vie Amélioration de la fatigue * Groupe contrôle : Diminution de la capacité aérobie * Diminution de la force musculaire *

Méthodologie

1) Type d'étude et population étudiée

Cette étude prospective a été réalisée, au sein du CHU de Nantes, dans le service de Pneumologie, en collaboration avec le service d'Hématologie Clinique.

Tous les patients majeurs ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le service d'Hématologie Clinique du CHU de Nantes ont été convoqués de façon systématique pour la réalisation de leur bilan à un an post allogreffe. Ils ont été informés par leur hématologue référent de la programmation du bilan lors de la dernière consultation précédant la date du bilan. Les patients ont poursuivi leur suivi hématologique habituel avec une consultation 3 à 4 semaines après le bilan annuel pour faire le point sur les résultats des différents examens réalisés. Les patients ont été inclus de juillet 2013 à juin 2014.

Le type de conditionnement utilisé en prégreffe ou la pathologie d'origine posant l'indication d'allogreffe ne sont pas intervenus dans les critères de sélection, ce qui a permis d'avoir une population étudiée représentative de l'ensemble des patients receveurs d'une allogreffe.

Le protocole de l'étude a fait l'objet d'une déclaration au CNIL et a eu l'approbation du Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé. Tous les patients ont été informés et ont signé un consentement écrit.

2) Bilan à un an post allogreffe en hospitalisation de jour

Le patient allogreffé est convoqué pour réaliser son bilan à un an post allogreffe en ambulatoire, en hôpital de jour mutualisé. Plusieurs examens dont la plupart habituellement réalisés dans le suivi des patients à un an comme les EFR, l'échographie cardiaque et le bilan sanguin complet sont regroupés sur une journée d'hospitalisation.

Ce bilan comprend un interrogatoire approfondi pour évaluer le patient dans sa globalité. Le niveau d'activité physique avant, pendant et au décours de l'allogreffe est noté. Le patient est interrogé sur le handicap ressenti et sa demande en termes de soins pour améliorer son état de santé et son quotidien. Les examens complémentaires programmés ont pour but d'apprécier la fonction respiratoire, cardiaque et musculaire du patient un an après allogreffe.

a) Evaluation de la qualité de vie

Les questionnaires, le Saint George's Respiratory Questionnaire, le SF-36 et le HAD sont remis au patient pour « autoévaluation » de leur état de santé et de leur qualité de vie (**Annexes 3, 4 et 5**).

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21). Un résultat entre 0 et 7 pour chacun des deux scores est considéré comme normal, entre 8 et 11 suggère la présence d'une anxiété et/ou d'une dépression et supérieur à 11 est fortement en faveur d'un ou des deux états [81].

Le questionnaire SF 36 s'organise autour de 36 questions explorant 8 dimensions de la qualité de vie. Les scores des 8 domaines sont cotés sur 100 dans chaque catégorie. Un algorithme permet de calculer un score global de santé physique (Physical Component Summary ou PCS) et un score global de santé mentale (Mental Component Summary ou MCS).

Le PCS comprend les catégories suivantes :

- Activité physique (PF) : mesure les limitations des activités physiques telles que marcher, monter les escaliers, se pencher en avant, soulever des objets et les efforts physiques importants et modérés.
- Limitations dues à l'état physique: mesure la gêne, due à l'état physique, dans les activités quotidiennes (difficultés à les réaliser).
- Douleurs physiques : mesure l'intensité de la douleur et la gêne occasionnée.
- Santé perçue : auto-évaluation de la vitalité, de l'énergie et de la fatigue.

Le MCS comprend les catégories suivantes :

- Vie et relation avec les autres : mesure les limitations des activités sociales dues aux problèmes de santé physique et psychique.
- Santé psychique : auto-évaluation de la santé psychique (anxiété, dépression, bien-être).
- Limitations dues à l'état psychique : mesure de la gêne due aux problèmes psychiques dans les activités quotidiennes (temps passé au travail moins important, travail baclé).
- Evolution de la santé perçue : évolution de la santé perçue comparée d'une année à l'autre.

Plus le score se rapproche de 100, moins les limitations physique ou psychique sont importantes. Les résultats peuvent être comparés à ceux de la population générale.

Pour le questionnaire SGRQ, trois scores sont calculés pour les composantes : symptômes, activités, impacts. Un score total est ensuite calculé, allant de 0 à 100%. Plus le score est élevé, plus les patients sont invalidés par les symptômes respiratoires et leur retentissement.

Par ailleurs, la fatigue a été évaluée sur une échelle numérique de 0 (aucune fatigue) à 10 (fatigue extrême).

b) Evaluation de la capacité fonctionnelle à l'exercice

La distance parcourue, la sensation de dyspnée à l'effort évaluée sur l'échelle de Borg, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène ont été rapportées au cours d'un test de marche de 6 minutes (T6M), effectué à l'aide du BlueNight® Screener, selon les recommandations internationales [82]. La distance parcourue a été comparée à la valeur théorique selon les équations de référence indexées selon le sexe, l'âge, la taille et le

poids. Nous avons considéré qu'il existait une altération de la capacité fonctionnelle à l'exercice lorsque la distance au T6M était inférieure à 80% de la valeur théorique. La désaturation a été définie comme une chute de la saturation en oxygène supérieure à 4% ou une saturation en oxygène inférieure à 90% [83].

c) Evaluation de la fonction respiratoire et des muscles respiratoires

Les patients réalisaient des EFR sur un appareil Masterscreen Body Jaeger®.

Les EFR ont permis de déterminer le VEMS, la capacité vitale forcée (CVF), le rapport de Tiffeneau VEMS/CVF, la capacité pulmonaire totale (CPT), les pressions inspiratoire et expiratoire maximales (Pimax, Pemax, SNIP), la mesure de la diffusion pulmonaire (DLCO) corrigée par rapport à la dernière mesure récente de l'hémoglobine.

Les valeurs de la pléthysmographie étaient considérées comme altérées si elles étaient inférieures à la limite inférieure de la normale (LIN) définie par :

$$\text{Equation de référence} - 1,64 \times \text{Déviation standard}$$

La LIN est la valeur seuil en dessous de laquelle les valeurs sont inférieures au 5^e percentile de la distribution observée dans la population de référence [84]. Ainsi, un trouble ventilatoire obstructif était défini par un rapport VEMS/CVF inférieur à la LIN. La diminution du VEMS était jugée légère si le VEMS était supérieure à 80%, modérée pour un VEMS entre 50 et 80% et sévère si le VEMS était inférieur à 50% de la valeur théorique. Un trouble ventilatoire restrictif était défini par une CPT inférieure à la LIN. Il était classé léger pour une CPT entre 70 et 79%, modéré entre 60 et 69%, sévère entre 50 et 59% et très sévère en dessous de 50% de la valeur théorique. La DLCO corrigée était anormalement abaissée en dessous de 80% de la valeur théorique. Entre 60 et 80%, la DLCO était légèrement altérée, entre 40 et 60% modérément altérée et en dessous de 40% sévèrement altérée.

La pression statique maximale inspiratoire (Pimax) et la pression statique maximale expiratoire (Pemax) sont des manœuvres permettant d'estimer la force inspiratoire et expiratoire des muscles respiratoires. Les sujets normaux peuvent activer théoriquement leurs muscles respiratoires lors d'effort volontaires. Ils peuvent rencontrer des difficultés à réaliser la manœuvre ou avoir un manque de motivation lors de sa réalisation. Il est alors difficile de conclure qu'une diminution de la Pimax ou de la Pemax correspond de manière certaine à un déficit de force des muscles respiratoires. Dans la pratique, un résultat normal permet d'éliminer une dysfonction musculaire respiratoire significative [85].

Les sniffs maximaux (SNIP) ont été largement utilisés et validés comme tests reproductibles et fiables de la fonction musculaire inspiratoire globale et de la fonction diaphragmatique. La pression transdiaphragmatique réalisée lors d'un reniflement maximal reflète la force du diaphragme. Plusieurs études dont celle de Miller et al. ont montré que le SNIP était une méthode robuste car plus facilement réalisable par les patients et reproductible. Les sujets normaux peuvent produire des pressions plus

élevées lors de reniflements maximaux que lors d'effort statiques inspiratoires maximaux, probablement parce que le SNIP permet de recruter les muscles inspiratoires de manière plus coordonnée [86].

Les valeurs des Pimax, Pemax et SNIP étaient considérées comme diminuées de manière significative en dessous de 60% de la valeur théorique. Dans le cas où la valeur de Pimax était abaissée en dessous de 60% de la valeur théorique et que la valeur du SNIP était normale, nous avons considéré que la force musculaire inspiratoire n'était pas altérée car le SNIP est une mesure plus robuste et reproductible.

d) Evaluation de la fonction cardiaque

L'échographie cardiaque a permis de rechercher l'existence d'une dysfonction cardiaque systolique ou diastolique. Le protocole de recueil des données échographiques dans le cadre d'une échographie de recherche est en **Annexe 1**.

Les paramètres mesurés étaient la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) jugée anormale si inférieure à 50%, les pressions de remplissage du ventricule gauche avec le rapport E/A anormal si supérieur à 2 lorsque la FEVG est basse ou le rapport E/e' en faveur de pressions de remplissage élevées s'il est supérieur à 13. La surface de l'oreillette gauche était jugée dilatée si elle est supérieure à 20 cm². La dysfonction du ventricule droit était attestée si l'excursion systolique de l'anneau tricuspide (TAPSE) est inférieure à 16mm. D'autres paramètres échographiques pouvaient être mesurés selon les habitudes de l'opérateur pour appuyer le diagnostic de dysfonction cardiaque.

e) Evaluation de la fonction musculaire

La force musculaire était mesurée par un dynamomètre au cours du «hand grip test». Trois mesures étaient effectuées avec la main dominante, coude fléchi à 90°, en position neutre. La moyenne de ces trois mesures était calculée et comparée à la valeur moyenne de référence définie sur une population de même âge et même sexe. Il existait une diminution de force musculaire si la moyenne des trois mesures était inférieure à 80% de la valeur théorique.

f) Exploration intégrée des fonctions cardiorespiratoire et musculaire

Une épreuve d'effort cardiorespiratoire était réalisée sur bicyclette ergométrique avec un protocole incrémentiel basé sur les normes de Wasserman. Après une phase de repos de 3 minutes, les patients débutaient le pédalage pendant une phase d'échauffement de 3 minutes avant l'augmentation progressive de la charge de 7 à 20W toutes les minutes déterminée en tenant compte de l'âge, du sexe, de la taille, et du poids du patient afin d'obtenir une phase d'exercice de 8 à 12 minutes. Ils devaient maintenir une cadence de pédalage de 60 tours par minute et étaient vivement encouragés à atteindre leur capacité d'exercice maximale. Le patient était interrogé toutes les 2 minutes pour

évaluer sur une échelle de Borg la dyspnée et la fatigue musculaire. La tension artérielle et la saturation en oxygène étaient régulièrement contrôlées. L'air expiré a été analysé en continu en utilisant un système MedGraphics cardio-diagnostic (Breeze suite 6.1, Médical Graphics Corporation; St Paul, MN, USA) pour évaluer les réponses physiologiques à l'exercice. L'épreuve d'effort était jugée maximale si les critères suivants étaient réunis : dyspnée et/ou fatigue musculaire intense, plateau de VO₂max, atteinte d'une fréquence cardiaque maximale à au moins 85% de la fréquence maximale théorique, absence de réserve ventilatoire et ratio d'échange respiratoire supérieur ou égal à 1,1.

L'épreuve d'effort cardiorespiratoire a évalué la consommation maximale d'oxygène (VO₂max), le premier seuil ventilatoire et la fréquence cardiaque cible. La VO₂max était comparée à la valeur de référence établie par l'équation de Wasserman [87]. La tolérance à l'effort était jugée normale quand la VO₂max était supérieure à 80% de la valeur de référence. L'altération de la tolérance à l'effort était considérée comme légère si la VO₂max se situait entre 71 et 80% de la valeur de référence, modérée entre 51 et 70%, et sévère si la VO₂max était en dessous de 51% de la valeur de référence. L'intensité de l'activité physique pouvait être appréciée par l'équivalent métabolique exprimé en MET et obtenu par le rapport de la VO₂max exprimée en mL/min/kg sur 3,5. Le seuil ventilatoire était jugé comme anormal, témoignant d'un déconditionnement en rapport avec une limitation périphérique si sa valeur était inférieure à 40% de la VO₂max. On parlait de limitation cardiaque s'il existait une réponse hyperkinétique (montée trop rapide de la fréquence cardiaque lors de l'effort) ou une insuffisance chronotrope (montée insuffisante de la fréquence cardiaque lors de l'effort) souvent en lien avec une médication telle que des bêtabloquants mais devant faire éliminer une cardiopathie ischémique. La limitation respiratoire pouvait être un lien avec une limitation de débit plus ou moins associée à une distension dynamique.

g) Analyses des lésions et séquelles pulmonaires

Un scanner thoracique (TDM) sans injection, de faible irradiation ("low dose") avec des coupes en haute résolution millimétriques en inspiration et expiration a été réalisé. L'injection de produit radio-opaque pouvait être faite sur demande spécifique du pneumologue ou de l'hématologue référent (ATCD d'embolie pulmonaire, de lymphome, etc.). Ce scanner n'était pas fait si le patient avait déjà effectué cet examen dans les 4 semaines précédant l'HDJ. Des anomalies au niveau du parenchyme pulmonaire (infiltrat, micronodule, verre dépoli...) ainsi qu'un piégeage aérique pouvant témoigner d'une atteinte bronchiolaire étaient recherchées. La grille de lecture de la TDM thoracique est jointe en **Annexe 2**.

h) Bilan biologique

Le bilan biologique comprenait une hémostase (NFS, plaquettes, TP, TCA), un bilan rénal (ionogramme sanguin, créatininémie), un bilan nutritionnel (Albumine, préAlbumine,

Calcémie totale, vitamine D), un NTproBNP (indicateur d'insuffisance cardiaque), l'étude de la fonction thyroïdienne (TSH, T4L), un bilan hépatique, des sérologies hépatiques, une électrophorèse des protéines sériques, une CRP, une beta microglobuline, les sous populations lymphocytaires, les anticorps antinucléaires, anticorps antithyroïdiens, le chimérisme, la ciclosporinémie (pour les patients sous ciclosporine).

3) Comité d'adjudication et prise de décision d'une réhabilitation

Le comité d'adjudication était composé de 2 pneumologues et d'un médecin physiologiste. Ces trois médecins participent de manière régulière à la prise en charge des patients allogreffés, dans leur exercice hospitalier courant. Les dossiers des patients allogreffés sont étudiés lors d'une réunion mensuelle. Après analyse des paramètres de l'interrogatoire et des examens complémentaires réalisés sans la prise en compte des questionnaires de qualité de vie, la décision d'indication ou non à une réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire était prise de manière collégiale. La décision était argumentée par écrit, en recueillant les données cliniques et/ou les résultats d'examens utilisés pour prendre la décision. Ces critères étaient hiérarchisés pour faire apparaître leur place dans la décision médicale. La conclusion de cette réunion était communiquée au médecin hématologue référent du patient, et la prise en charge de la réhabilitation était organisée (en dehors du champ de cette étude). Une proportion de plus de 30% de patients ayant besoin d'une réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire était jugée importante.

4) Statistiques

L'analyse statistique des données a porté sur l'ensemble des patients inclus. Une analyse descriptive de l'ensemble des patients a été réalisée. Pour les variables qualitatives, les effectifs et pourcentages de chaque modalité ont été présentés. Pour les variables quantitatives, la description a comporté le minimum, le maximum, la moyenne, l'écart-type et la médiane.

Les comparaisons des paramètres entre les différents groupes ont été réalisées avec le test de Kruskal Wallis, l'analyse de variance et le test du Chi². Les études de corrélations ont été réalisées avec le test de Spearman. Le coefficient rho de Spearman indique une corrélation positive avec une relation entre les données proportionnelle lorsque celui-ci est positif. La relation est inversement proportionnelle lorsque celui-ci est négatif.

Résultats

1) Protocole et son évolution

Le projet a pris naissance début avril 2013 avec l'écriture du protocole Réhab-allogreffe sous l'égide du Pr Lemarchand qui en est l'investigateur coordonnateur. L'idée est venue d'un constat fait par les médecins impliqués dans le suivi des patients après leur allogreffe : celui que plusieurs patients allogreffés, parfois jeunes, n'étaient plus en mesure de réaliser des activités de la vie de tous les jours qu'ils assumaient normalement avant allogreffe, tel que courir pour prendre le bus, jardiner, faire le ménage. Ainsi, il nous a semblé intéressant d'évaluer ces patients sur leur capacité à l'effort et de déterminer quelle proportion de patients nécessiterait un réentraînement à l'effort. Le protocole s'est intégré dans la recherche non interventionnelle de type « soins courants » car les examens complémentaires programmés pouvaient être réalisés de manière courante dans le suivi des patients allogreffés, ce qui était déjà le cas pour un grand nombre d'entre eux, dont les EFR et l'échographie cardiaque.

Le début des inclusions a débuté le 4 juillet 2013. Dans le cadre de ce travail de thèse, 37 patients ont été inclus dont le dernier le 26 juin 2014. Les inclusions dans le cadre du protocole se poursuivent actuellement.

2) Description de la cohorte

De mai 2012 à mai 2013, 82 patients ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le service d'Hématologie Clinique du CHU de Nantes. 34 de ces patients ont été vus en hospitalisation de jour pour bilan à un an post allogreffe, sur la période de juillet 2013 à juillet 2014. 3 patients allogreffés quelques jours avant mai 2012 et n'ayant pas encore eu leur bilan annuel ont aussi été convoqués.

47 patients (57%) n'ont pas eu leur bilan annuel en hôpital de jour : 25 patients sont décédés, 4 patients ont présenté une rechute de leur hémopathie, 3 patients ont poursuivi leur suivi médical dans un autre centre hospitalier, 5 patients ont été hospitalisés à la date de l'hospitalisation de jour ou ont présenté un évènement aigu intercurrent empêchant la réalisation du bilan, 9 patients ont eu leur bilan annuel dans le service d'Hématologie et 1 patient doit réaliser son bilan prochainement (**Figure 1**).

Cette cohorte comprenait 25 hommes (67,5%) et 12 femmes (32,4%) d'une moyenne d'âge de 55,7 ans.

Les patients habitaient pour 27% en Vendée (n=10), 16% dans le Morbihan (n=6) et 3% dans le Finistère (n=1). 54% des patients résidaient en Loire Atlantique (n=20).

Les caractéristiques des patients sont répertoriées dans le **Tableau 2**.

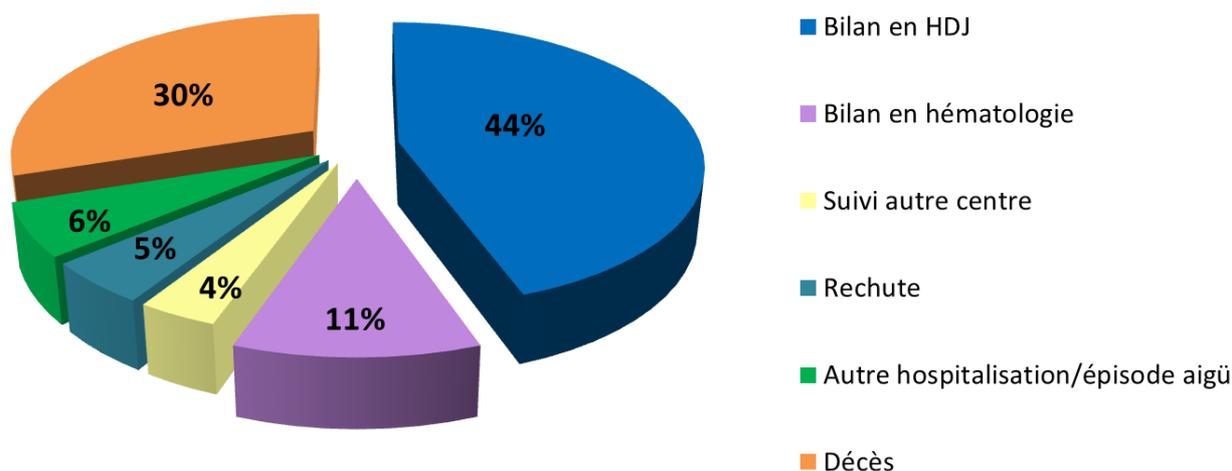


Figure 1 : Proportions de patients allogreffés entre mai 2012 et mai 2013 n'ayant pas réalisé leur bilan annuel en HDJ. Proportions exprimées en pourcentages.

a) Antécédents hématologiques et allogreffe

Les patients présentaient comme principales pathologies hématologiques initiales : 24,3% de lymphomes (n=9), 16,2% de leucémies aiguës lymphoblastiques (n=6), 29,7% de leucémies aiguës myéloblastiques (n=11), 10,8% de myélodysplasie (n=4).

Le conditionnement des allogreffes était d'intensité réduite dans 89,1% (n=33). 6 patients ont eu une irradiation corporelle totale (TBI). Dans la majorité des cas, le greffon était composé de cellules souches périphériques (84%, n=31). Le greffon provenait d'un donneur familial chez 14 patients (37,8%).

20 patients (54%) ont présenté une GVH aiguë : 8 patients ont eu une atteinte cutanée seule, 6 patients ont eu une atteinte cutanée et digestive, 1 patient a eu une atteinte cutanée et hépatique, 3 patients ont eu une atteinte cutanée et d'un autre organe, 2 patients ont eu une atteinte digestive seule.

36 patients (97,3%) ont eu au moins une chimiothérapie potentiellement toxique sur le poumon, qu'elle soit réalisée dans la prise en charge antérieure de l'allogreffe ou lors du conditionnement. Seulement trois patients n'ont pas reçu de chimiothérapie potentiellement cardiotoxique. Les autres patients ont reçu au moins une molécule parmi : cyclophosphamide, vinca-alcaloïdes (vincristine), anthracyclines (doxorubicine, idarubicine). Les données sont résumées dans le **Tableau 3**.

b) Autres antécédents médicaux

Concernant les données sur le tabagisme, 14 patients (37,9%) n'ont jamais fumé, 9 patients étaient des fumeurs sevrés avec une consommation moyenne de 25 paquets-années et 4 patients étaient des fumeurs actifs avec une consommation moyenne évaluée à 25 paquets-années. Des antécédents de BPCO étaient retrouvés chez 4 patients

(10,8%), de dilatation des bronches chez 2 patients (5,4%) et d'emphysème chez un patient (2,7%). 11 patients (29,7%) présentaient une HTA essentielle. Un patient présentait un antécédent de cardiopathie ischémique et un patient un antécédent de cardiopathie rythmique. 8 patients avaient des antécédents de pathologies ostéoarticulaires. 2 patients avaient des atteintes neurologiques liées à la toxicité neurologique de certaines chimiothérapies. 5 patients (13,5%) avaient un syndrome dépressif traité.

c) Contexte socioprofessionnel et familial

Concernant le mode de vie des patients, 24 patients (64,9%) vivaient en couple, 5 patients étaient divorcés et 8 patients étaient célibataires. Parmi les 37 patients, 11 (29,7%) vivaient seuls à leur domicile. Sur le niveau de diplôme des patients, 18 patients avaient un niveau « école élémentaire », 13 patients avaient le niveau « enseignement secondaire » et 6 patients avaient fait des études supérieures.

12 patients (32,4%) ont exercé ou exerçaient une profession sédentaire, 24 patients (64,9%) avaient une profession nécessitant une activité physique comme le port de charges lourdes ou la réalisation d'activités ménagères (une donnée manquante). 24 patients étaient actifs au moment du diagnostic de la pathologie hématologique initiale. 15 patients (40,5%) étaient à la retraite au moment de l'allogreffe. A la date de l'hospitalisation de jour, seulement 2 patients (5,4%) avaient repris une activité professionnelle dont un au même rythme qu'avant allogreffe. 11 patients (29,7%) ont rapporté ne pas se sentir capables de reprendre leur activité professionnelle à cause de la fatigue. 4 patients (10,8%) seulement ont rapporté n'avoir aucune gêne à la reprise professionnelle.

d) Traitement médicamenteux

6 patients (16,2%) étaient en cours de corticothérapie, pour la plupart dans le cadre du traitement d'une GVH chronique. 15 patients (40,5%) poursuivaient un traitement immunosuppresseur de types inhibiteurs de calcineurine. Parmi les traitements pouvant avoir interféré dans les résultats du T6M et de l'épreuve d'effort, il était retrouvé un traitement par bêta-bloquant chez 6 patients (16,2%). 5 patients (13,7%) recevaient un traitement antidépresseur.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients allogreffés un an après l'allogreffe.

Caractéristiques des patients	
37 patients	
Age (ans) moyenne+/- écart type médiane (rang)	55,7 +/- 10,4 59 (33 - 70)
Sexe (Homme/Femme)	25/12
Poids (kg) moyenne+/- écart type médiane (rang)	71,5 +/- 13,5 73 (50 - 107)
IMC (kg.m ²) moyenne+/- écart type médiane (rang)	24,9 +/- 4,3 24,1 (17,1 - 40,6)
Pathologies hématologiques	
Lymphome	9 (24,3%)
Leucémie aiguë lymphoblastique	6 (16,2%)
Leucémie aiguë myéloblastique	10 (27%)
Leucémie à cellules dendritiques	1
Leucémie lymphoïde chronique	3 (8,1%)
Myélodysplasie	4 (10,8%)
Myélome	2 (5,4%)
Myélofibrose	1
Aplasie médullaire idiopathique	1
Conditionnement	
Myéloablatif	4
Intensité réduite	33 (89,2%)
TBI	6 (16,2%)
Type de greffon	
Cellules souches périphériques	31 (83,8%)
Moelle osseuse	3
Sang de cordon placentaire	3
Donneur	
Apparenté	14 (37,8%)
De fichier	23 (62,2%)
GVH aiguë	20 (54%)
Cutanée	18 (90%)
Hépatique	1 (5%)
Digestive	8 (40%)
Autre	3 (8,1%)
Délai de réalisation du bilan (mois)	
moyenne+/- écart type	14 +/- 2,5
médiane (rang)	13 (11 - 24)

3) Etude de la capacité fonctionnelle à l'exercice

La capacité fonctionnelle à l'exercice a été évaluée par le T6M. Deux patients n'ont pas réalisé le T6M pour cause d'incapacité physique et d'impossibilité technique. La distance parcourue moyenne était de 452 +/- 90 mètres ou 78,7% pour la distance moyenne exprimée en pourcentage de la théorique. 21 patients (60%) ont parcouru une distance supérieure à 80% de la valeur théorique. 5 patients ont présenté une désaturation significative (supérieure à 4 points) et 2 patients ont désaturé en dessous de 90%.

4) Etude de la fonction respiratoire, cardiaque et musculaire

Un syndrome obstructif était retrouvé chez 3 patients dont un était sévère avec un VEMS à 1380mL soit 43,3% de la valeur théorique. 4 patients étaient porteurs d'un syndrome restrictif léger à modéré. 24 patients avaient des troubles de la DLCO légers à modérés (**Tableau 4**). La DLCO était significativement corrélée à la distance de marche parcourue au T6M ($p=0,0069$, $\rho=0,4486$).

Tableau 4 : Anomalies de la fonction respiratoire des patients allogreffés à un an post allogreffe.

Syndrome obstructif = VEMS/CVF < LIN	3 patients (8,1%)
VEMS > 80%th	1
VEMS [50 - 80%th]	1
VEMS < 50% th	1
Syndrome restrictif = CPT < LIN	4 patients (10,8%)
Léger [70 - 79%th]	2
Modéré [60 - 69%th]	2
Sévère [50 - 59%th]	0
Très sévère <50%th	0
Trouble de la diffusion du CO	24 patients (64,8%)
Léger [60 - 80%th]	15
Modéré [40 - 60%th]	8
Sévère < 40%th	1

Pour rappel, les valeurs des Pimax, Pemax et SNIP étaient considérées comme diminuées de manière significative en dessous de 60% de la valeur théorique. Dans le cas où la valeur de Pimax était abaissée en dessous de 60% de la valeur théorique et que

la valeur du SNIP était normale, on considérait que la force musculaire inspiratoire n'était pas altérée car le SNIP est une mesure plus robuste et reproductible.

8 patients avaient des valeurs de SNIP inférieures à 60% de la théorique dont 6 patients avaient aussi une Pimax inférieure à 60% de la théorique. 11 patients avaient une Pemax inférieure à 60% de la valeur théorique dont seulement 4 patients avaient de plus une Pimax et un SNIP inférieurs à 60% de la valeur théorique, ce qui signifie que 7 patients ont probablement des valeurs de Pemax anormales par difficulté de réalisation de la manœuvre (**Figure 2**).

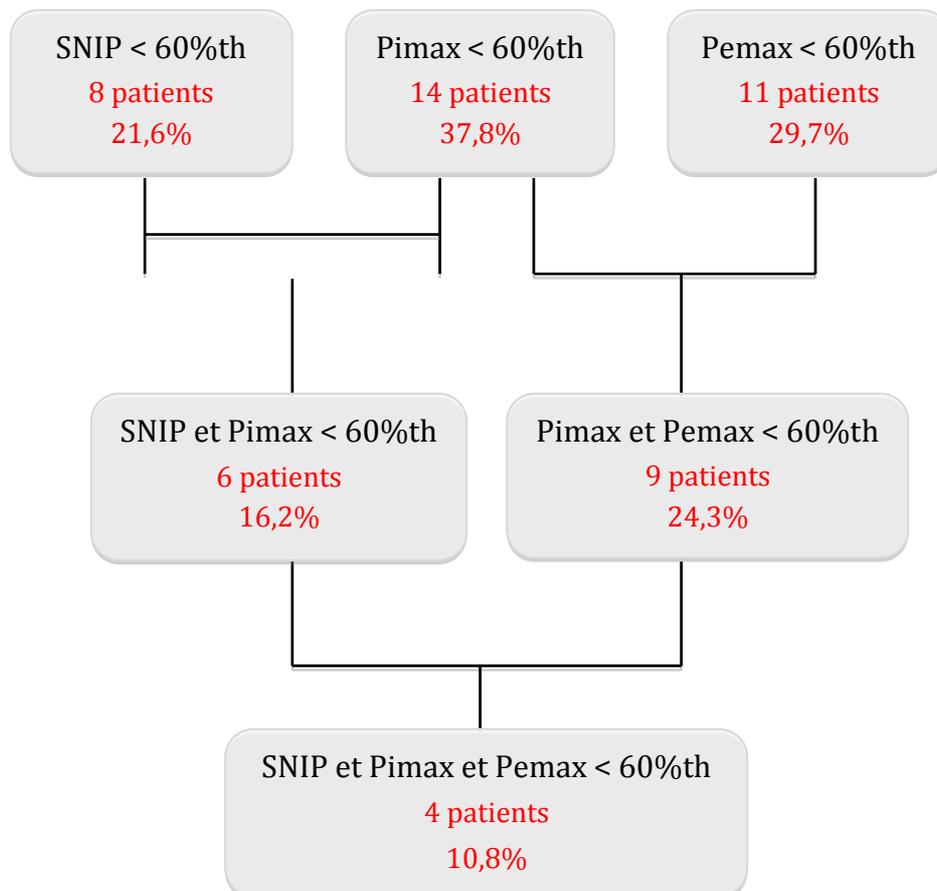


Figure 2 : Anomalies de l'exploration des muscles respiratoires des patients allogreffés un an après l'allogreffe. %th = pourcentage de la valeur théorique.

Une valeur élevée de la Pimax était corrélée à une meilleure distance de marche parcourue au T6M ($p=0,0093$, $\rho=0,4397$), à un seuil ventilatoire à l'épreuve d'effort plus élevé ($p=0,0087$, $\rho=0,4368$), à une meilleure $VO_2\max$ ($p=0,0234$, $\rho=0,3824$) et à une force musculaire plus élevée ($p=0,0267$, $\rho=0,3914$). Une valeur élevée de SNIP était corrélée à une meilleure distance de marche parcourue au T6M ($p=0,0444$, $\rho=0,3469$) et à une force musculaire plus importante ($p=0,0014$, $\rho=0,5399$).

Ainsi une bonne fonction des muscles respiratoires était reliée à une performance physique satisfaisante (T6M), à une meilleure tolérance à l'effort (VO₂max), à un moindre déconditionnement (seuil ventilatoire) et à une force musculaire plus importante.

Par ailleurs, les patients ayant pratiqué du vélo lors de leur hospitalisation avaient une valeur de Pimax significativement plus élevée ($p=0,0278$).

Le diagnostic de cardiopathie ischémique peu sévère avec une FEVG peu altérée a été posé chez une patiente (2,7%). Le reste des patients avait une échographie cardiaque dans les limites de la norme. Une limitation cardiaque lors de l'épreuve d'effort était observée chez 21 patients (56,8%). 14 patients (37,8%) ont présenté une réponse hyperkinétique (montée trop rapide de la fréquence cardiaque pendant l'effort) sans anomalie électrocardiographique dans 13 cas et des extrasystoles ventriculaires non soutenues dans un cas. 5 patients (13,5%) avaient une limitation chronotrope (montée trop lente de la fréquence cardiaque pendant l'effort). Ces patients prenaient un traitement par bêtabloquants pouvant intervenir dans cette limitation. Un patient a présenté une discrète baisse infracentimétrique du segment ST sur les dérivations précordiales V4 à V6 motivant la demande d'une scintigraphie myocardique d'effort qui est revenue normale.

33 patients ont réalisé une mesure de la force musculaire par hand grip test (4 données manquantes). Chez 21 patients (64%), la force musculaire était inférieure à 80% de la valeur moyenne théorique pour l'âge et le sexe, incluant 6 patients (18%) ayant une force musculaire abaissée à moins de 60% de la valeur moyenne théorique.

5) Etude de la tolérance à l'effort et du déconditionnement

Une altération de la tolérance à l'effort était observée chez la majorité des patients (89%). En effet, seulement 4 patients ont obtenu une VO₂max supérieure à 80% de la valeur théorique. 9 patients avaient une légère altération de leur tolérance à l'effort (VO₂max entre 70 et 80%th), 15 patients avaient une altération modérée (VO₂max entre 51 et 70%th) et 9 patients avaient une altération sévère de leur capacité aérobie (VO₂max inférieure à 51%th). 30 patients (81%) présentaient un déconditionnement lors de l'effort, que celui-ci soit à prédominance cardiaque, respiratoire, métabolique ou global.

En étudiant le niveau d'intensité de l'activité physique, l'équivalent métabolique moyen était de 4,9 MET. Les patients étaient donc capables de maintenir une activité physique d'intensité moyenne comme de la marche à un rythme normal à soutenu (cf. **Annexe 6**). Une VO₂max diminuée était significativement corrélée à une DLCO abaissée ($p=0,0011$, $\rho=0,5203$) et à une force musculaire moins importante ($p=0,0012$, $\rho=0,5391$). Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la VO₂max et la distance parcourue au T6M.

6) Etude des complications pulmonaires sur le TDM thoracique

Une prise en charge médicale a été instituée chez 12 patients (32,4%) présentant des anomalies au scanner thoracique. Chez 2 patients, le diagnostic de BO a été proposé par les radiologues après lecture du scanner thoracique. Après confrontation avec les données de l'interrogatoire et les signes cliniques, ce diagnostic n'a été retenu que chez un patient. L'autre patient présentait des signes de virose lors de la réalisation du scanner qui empêchaient de conclure de manière certaine à une BO. Il doit bénéficier d'un scanner thoracique de contrôle dans 3 mois.

Dans 3 cas (25%), une fibroscopie bronchique avec un LBA a été réalisée. Les prélèvements en particulier infectieux sont revenus négatifs et n'ont pas permis de poser un diagnostic étiologique. Dans 6 cas (50%) dont un des patients ayant eu une endoscopie bronchique, il a été décidé de contrôler le scanner thoracique dans un délai de 3 à 12 mois. Jusqu'à ce jour, 5 scanners sur 6 ont été effectués et la diminution voire la disparition des lésions était observée dans quasiment tous les cas. Une sanction thérapeutique n'a été envisagée que chez un patient : le scanner de contrôle à un an retrouvait une stabilité d'un nodule endobronchique évocateur d'aspergillome avec une indication chirurgicale théorique ; le patient n'a pas été opéré à cause d'un mauvais état général.

Les anomalies constatées au scanner thoracique sont répertoriées dans le **Tableau 5**.

Tableau 5 : Anomalies au scanner thoracique chez les patients allogreffés un an après allogreffe. Les chiffres représentent le nombre de patients ayant l'anomalie.

Anomalies retrouvées au TDM thoracique	
37 patients	
Perfusion en mosaïque	0
Bronchectasies	10
Micronodules centrolobulaires	4
Piégeage	25
Score de piégeage	
Moyenne+/- écart type	6+/-5
Médiane (rang)	5 (0-18)
Aspect de bronchiolite constrictive	
Oui	2
Non	31
Ne sait pas	3
Masse ou Nodule	10
Syndrome micronodulaire	3
Condensations	3
Verre dépoli	7
Signe de fibrose	
Oui	4
Non	29
Ne sait pas	3
Bronchectasies	12
Bronches épaissies	19
Epanchement	0
Epaississement plèvre	1
Adénomégalies	3
Emphysème	2
Arguments pour infection pulmonaire	8
Arguments pour aspergillose pulmonaire	2
Arguments pour séquelles d'aspergillose	2
Arguments pour séquelles de radiothérapie	0

7) Anomalies biologiques

10 patients (27%) présentaient une anémie définie par une hémoglobine inférieure à 13g/dL chez les hommes et 12g/dL chez les femmes. 7 patients (19%) avaient une leucopénie (taux de leucocytes < 4000/mm³). 3 patients souffraient de dénutrition modérée, définie par un taux d'albumine inférieur à 35g/dl. Aucun patient ne présentait de dénutrition sévère définie par une albumine en dessous de 30g/dL. 19 patients (51%) avaient une insuffisance en vitamine D, définie par un taux de vitamine D entre 10 et 30ng/mL. 14 patients présentaient une carence en vitamine D avec un taux inférieur à 10ng/ml. 7 patients (19%) avaient une TSH au dessus de la limite supérieure de la normale (4 µUI/mL), ce qui est en faveur d'une hypothyroïdie.

8) Scores de qualité de vie et échelle de fatigue

La moyenne du questionnaire HAD était de 10,4 +/- 5,3 points. La moyenne du score d'anxiété était de 6 +/- 3,9 points et la moyenne du score de dépression était de 4,4 +/- 3,4 points. Chacune des moyennes étant inférieure au seuil normal de 7 ; on pouvait donc conclure que les patients allogreffés ne présentaient pas de symptômes d'anxiété ou de dépression à un an post allogreffe.

Chez les patients ayant un score d'anxiété ou de dépression supérieur à 11, on notait 4 patients avec un état anxieux et 2 patients avec un état dépressif. Parmi ces deux derniers patients, un seul était connu pour avoir un syndrome dépressif traité. Les autres patients connus pour avoir des antécédents de dépression avaient un score de dépression au questionnaire inférieur ou égal à 7.

Nous avons comparé le score SF36 des patients allogreffés aux données du SF36 de la population générale (Insee 2002-2003) (**Figure 3**). Concernant les items du SF-36 intitulés « limitation dues à l'état physique » et « limitation dues à l'état psychique », les patients allogreffés présentaient un score plus bas comparé à la population générale. Ceci traduit la gêne ressentie par les patients allogreffés dans les activités quotidiennes due à leur état physique et psychique. Ils avaient par ailleurs un score de santé perçue qui représente l'auto-évaluation de la vitalité et de la fatigue, inférieur à celui de la population générale.

Une comparaison statistique du score du SF36 n'a pu être effectuée entre la population allogreffée et la population générale. Les scores varient selon l'âge et le sexe ; il aurait donc fallu ajuster selon ces variables, ce qui n'est pas réalisable sur un effectif de 37 patients.

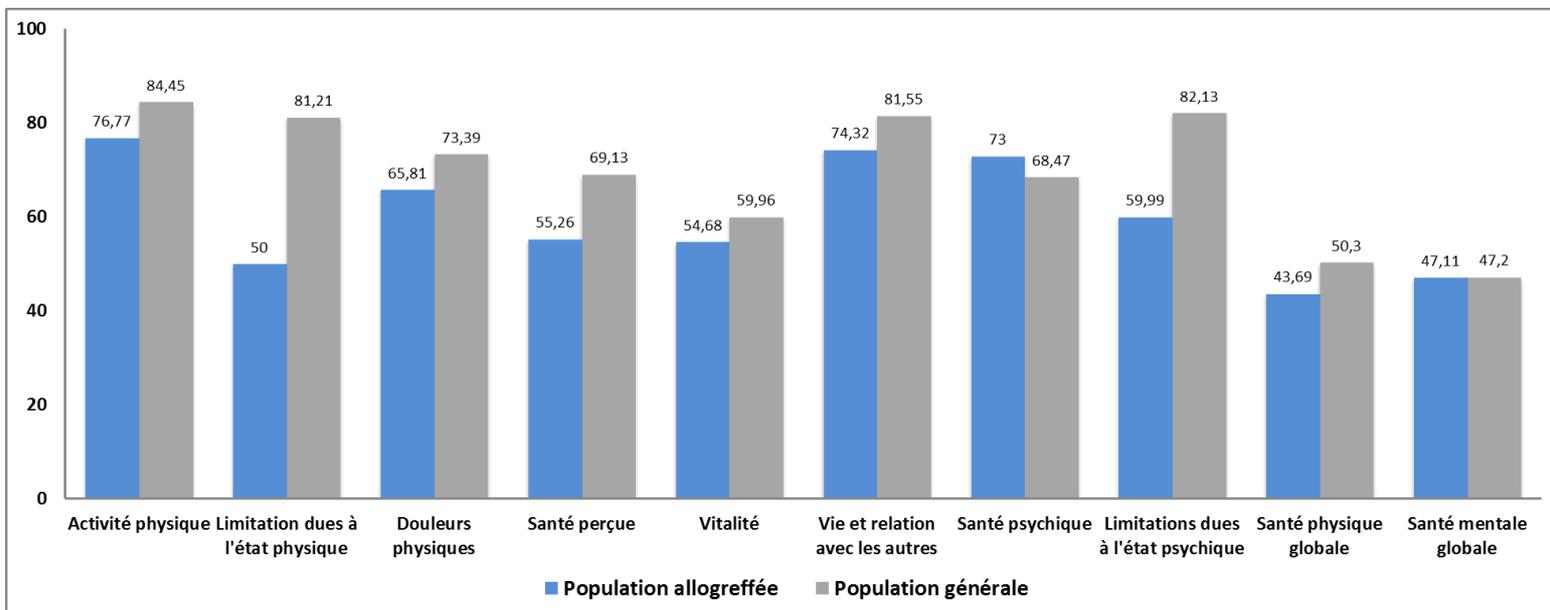


Figure 3 : Comparaison des patients à un an post allogreffe à la population générale sur le score du SF-36 (données Insee 2002-2003).

Le score moyen du SGRQ était de 15,7 +/- 10,6 dans la cohorte de patients allogreffés. Cela signifie qu'il n'y avait pas de plainte significative sur les symptômes respiratoires et pas de limitations en rapport ou de retentissement sur la qualité de vie des patients.

L'échelle de fatigue, intégrée secondairement dans l'étude, a été mesurée chez 19 patients. Le niveau de fatigue moyen des patients allogreffés était de 3 +/- 1 sur une échelle numérique allant de 0 à 10, ce qui correspond à une fatigue légère.

9) Indication de réhabilitation et caractérisation des groupes

a) Groupe « indication à une réhabilitation »

L'indication d'une réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire a été retenue chez 15 patients soit dans 40,5% des cas. Cette proportion est donc significative puisqu'elle est supérieure au taux de 30% proposé comme seuil du critère de jugement principal.

Chez 100% de ces patients, l'épreuve d'effort était anormale avec un déconditionnement et/ou une mauvaise tolérance à l'effort, et le patient exprimait une plainte concernant la fatigue ressentie, ses capacités et limitations physiques. Dans la hiérarchisation des critères utilisés par le comité d'adjudication pour poser l'indication, les résultats de l'épreuve d'effort et la plainte du patient étaient placés en premier dans la prise de décision (**Figure 4**). Les critères utilisés en second lieu ont été une dysfonction systolique mise en évidence sur l'échographie cardiaque du bilan annuel (1 cas), une diminution de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6 cas), un trouble ventilatoire obstructif sévère aux EFR (1 cas).

Parmi les patients pour lesquels une indication à une réhabilitation a été posée, nous avons relevé :

- un syndrome obstructif léger et modéré chez 2 patients,
- une altération légère de la DLCO chez 6 patients,
- des anomalies parenchymateuses au scanner thoracique chez 5 patients dont dans 2 cas, des arguments pour une infection pulmonaire en cours,
- une distance au T6M inférieure à 80% de la distance théorique chez 4 patients,
- une force musculaire inférieure à 80% de la valeur théorique chez 5 patients.

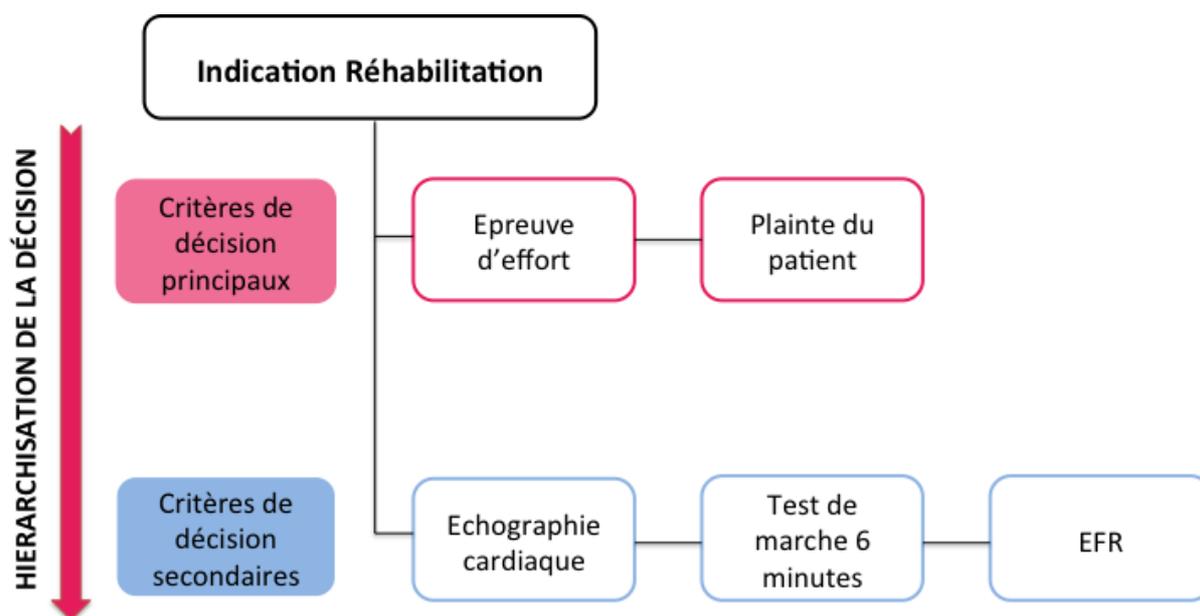


Figure 4 : Hiérarchisation des critères ayant permis de poser l'indication d'une réhabilitation chez les patients allogreffés un an après l'allogreffe par le comité d'adjudication.

b) Groupe intermédiaire

9 patients (24,3%) ont été classés dans le groupe intermédiaire. D'après les résultats de l'épreuve d'effort qui montraient une altération de la tolérance à l'effort et/ou un déconditionnement, il y avait une indication théorique pour une réhabilitation, mais soit il existait un facteur confondant ayant pu perturber les résultats de l'épreuve d'effort, soit le patient ne se plaignait d'aucune gêne ou handicap dans son quotidien. Les facteurs confondants étaient une corticothérapie en cours, une pathologie ostéoarticulaire active, des anomalies parenchymateuses au scanner thoracique évocatrices de pneumopathie infectieuse.

c) Groupe « pas d'indication à une réhabilitation »

L'indication d'une réhabilitation n'a pas été retenue chez 35,1% des patients (n=13). Chez un patient, le critère principal ayant participé à la décision était un état général instable avec suspicion de rechute de la maladie hématologique.

Sur les résultats de l'épreuve d'effort, 4 patients (30,8%) avaient une bonne tolérance à l'effort avec une VO₂ max supérieure à 80% de la valeur théorique. 7 patients (53,9%) avaient une altération légère de la capacité aérobie et 2 patients (15,4%) une altération modérée. 6 patients présentaient tout de même un déconditionnement : le patient suspect de rechute hématologique présentait un déconditionnement global : respiratoire avec un comportement d'hyperventilation, cardiaque avec une réponse hyperkinétique, métabolique avec un seuil précoce. Parmi les 5 autres patients, un patient présentait un déconditionnement avec une limitation respiratoire liée à une tendance à l'hyperventilation et 4 patients avaient une limitation cardiaque avec une réponse hyperkinétique. L'interprétation de la présence isolée d'une réponse hyperkinétique doit cependant être prudente car elle peut être liée à un facteur émotionnel en rapport avec l'effort maximal de l'exercice. Aucun des patients n'avait de seuil ventilatoire précoce, inférieur à 40% de la VO₂max, qui témoignerait d'un déconditionnement métabolique. 6 patients (46%) ont présenté une GVH aiguë. 9 patients pratiquaient une activité physique régulière avant allogreffe dont 5 patients plus de 120 minutes par semaine. 8 patients ont pratiqué du vélo lors de leur hospitalisation en isolement. 7 patients ont repris une activité physique en sortant de l'hôpital dont 4 pratiquaient une activité de plus de 120 minutes par semaine. 10 patients se considéraient actuellement actifs avec un niveau d'activités quotidiennes de plus de 4h par semaine pour 8 patients. 5 patients ressentaient un handicap avec comme symptôme jugé le plus handicapant la fatigue dans 2 cas, un syndrome sec oculaire dans 2 cas, et des douleurs dorsales dans un cas. 4 patients exprimaient le souhait de « revenir à leur niveau de capacité physique antérieur » et 2 patients souhaitaient « être plus en forme » et « reprendre du poids ». 4 patients avaient perdu plus de 10% de leur poids avant allogreffe. Un patient présentait une dénutrition modérée avec une albuminémie à 34g/dL.

d) Comparaison des groupes

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 3 groupes de patients sur les facteurs de risques de complications liées à l'allogreffe : conditionnement reçu (myéloablatif ou d'intensité réduite), les chimiothérapies toxiques pour le poumon ou le coeur, la survenue d'une GVH aiguë ou l'origine du greffon.

Après analyses statistiques, peu de données étaient significativement différentes entre les groupes de patients. Les patients ayant une indication à une réhabilitation et les patients du groupe intermédiaire avaient une valeur de SNIP significativement plus faible que les patients n'ayant pas d'indication à une réhabilitation ($p=0,0180$ et $p=0,0105$ respectivement). Les patients ayant une indication à une réhabilitation avaient une DLCO significativement plus basse que les patients n'ayant pas d'indication à une réhabilitation ($p=0,0061$).

Sur l'item du SF-36 intitulé « limitations dues à l'état physique », les patients du groupe intermédiaire avaient un score significativement plus élevé que les patients ayant une indication à une réhabilitation (77,78 vs 33,33, $p = 0,011$), ce qui signifie que les patients du groupe intermédiaire ressentaient moins de gêne due à leur état physique dans les

activités de la vie quotidienne. D'autre part, le score de santé physique globale était significativement plus élevé dans ce groupe (48,86 vs 40,66, $p=0,036$).

Les patients du groupe « pas d'indication à une réhabilitation » avaient une tolérance à l'effort significativement meilleure que les patients des groupes « indication à une réhabilitation » et intermédiaire (**Figures 5 et 6**). De plus, ils avaient un seuil ventilatoire significativement plus haut que les autres patients (**Figure 7**). Les patients justifiant une réhabilitation avaient tous un seuil ventilatoire inférieur à la valeur de 40% de la VO_2max , définissant un déconditionnement métabolique.

Lorsque la VO_2max était convertie en MET, les patients du groupe « pas d'indication à une réhabilitation » avait un équivalent métabolique significativement plus haut que le groupe « indication à une réhabilitation » (5,1 vs 4,0 MET, $p<0,05$), ce qui signifie que les patients étaient capables de maintenir un niveau d'activité physique plus intense que les patients justifiant d'une réhabilitation.

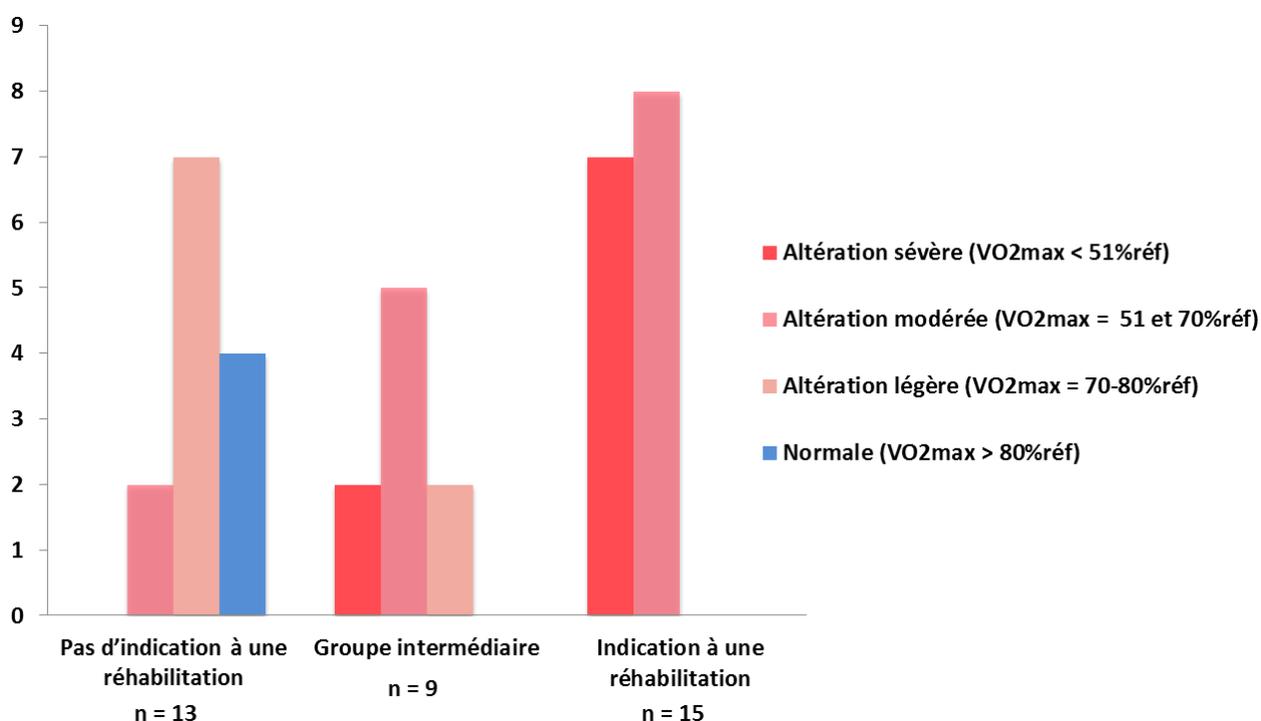


Figure 5 : Evaluation de la tolérance à l'effort chez les patients allogreffés selon l'indication de réhabilitation. Nombre de patients en ordonnée.

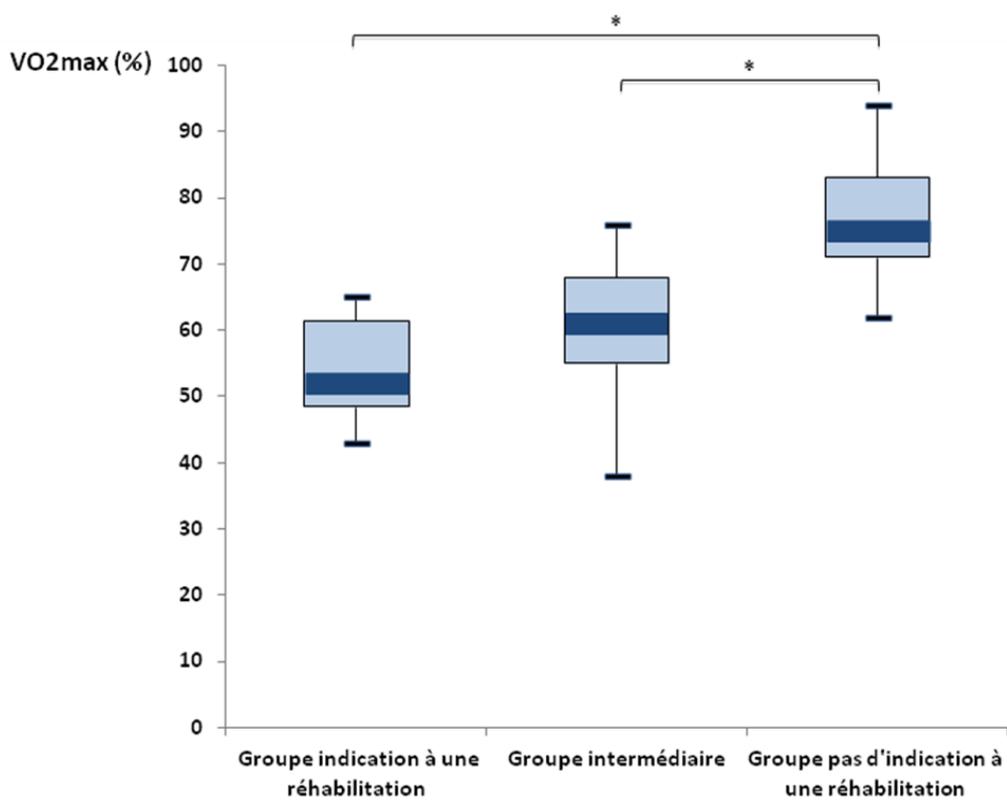


Figure 6 : Comparaison des groupes de patients allogreffés sur la tolérance à l'effort. VO2max exprimée en pourcentage de la valeur de référence. * p < 0,001.

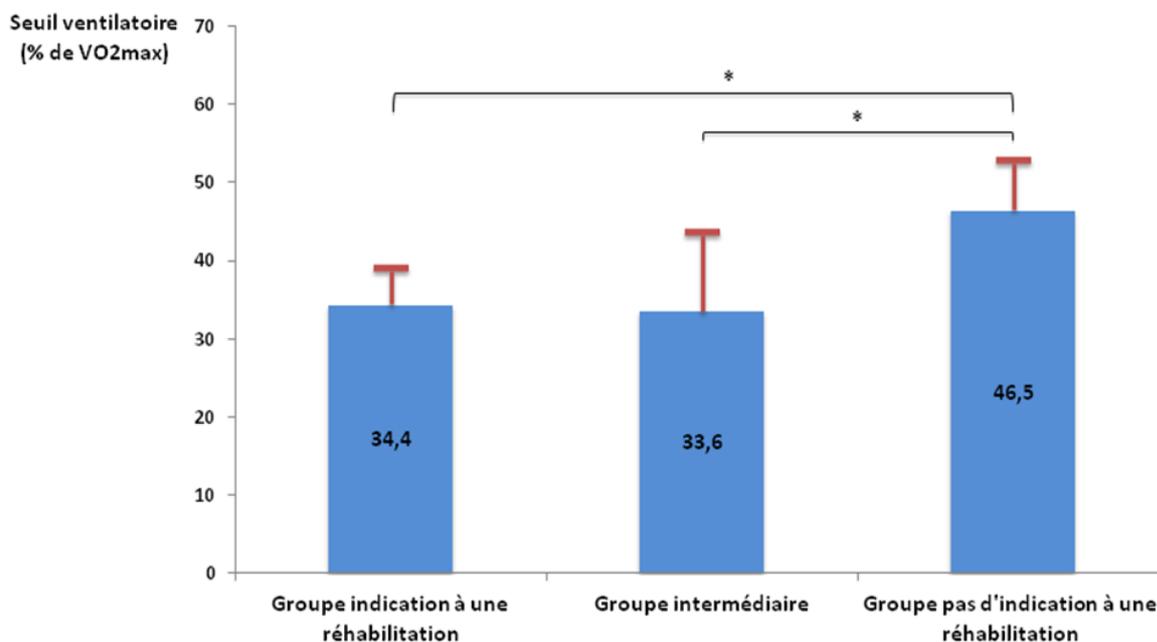


Figure 7 : Comparaison des groupes de patients allogreffés selon le seuil ventilatoire à l'épreuve d'effort. Représentation en moyenne et écart type. * p < 0,001.*

10) Evolution des patients du groupe intermédiaire

Nous avons recontacté les patients classés dans le groupe intermédiaire pour s'informer de leur évolution clinique, de leur fatigue et de leur quotidien en particulier l'activité physique. Le patient 5 n'a pas été contacté par téléphone car les données médicales récentes indiquaient une rechute hématologique avec une altération de l'état général et une perte de 12 kg empêchant la poursuite de la chimiothérapie. Le patient 37 est le dernier patient à avoir été inclus, il n'a pas été contacté car le délai entre l'HDJ et l'appel téléphonique était trop court pour juger de l'évolution.

Parmi les 7 patients recontactés, 4 patients ont rapporté une amélioration des symptômes tels que la fatigue et sur la capacité physique, un patient n'exprimait toujours aucune plainte et 2 patients vont bénéficier d'un programme de réhabilitation. 4 patients poursuivaient une activité physique d'intensité légère à modérée régulière. Les données sont répertoriées dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Evolution des patients allogreffés classés dans le groupe intermédiaire depuis l'hôpital de jour.

	Délai entre HDJ et dernières informations	Critères de décision (hormis épreuve d'effort anormale)	Symptômes en amélioration depuis HDJ	Plainte actuelle	Activité physique actuelle /envisagée
Patient 3	11mois	Corticoïdes 0,6mg/kg (traitement de GVH chronique)	Disparition de la fatigue musculaire	- Fatigue générale - Difficultés de mobilisation avec oedèmes membres inférieurs	Reprise danse de salon + Aquagym envisagées
Patient 4	11 mois	Douleur de hanche chronique	-	- Fatigue - Souhait de reprendre le travail	Réhabilitation envisagée Vélo d'appartement + marche 15min 3 fois par semaine
Patient 6	10 mois	Asthme non contrôlé	Amélioration de l'asthme	Aucune	1 km de vélo quotidien + 1h de marche 3 à 4 fois par semaine
Patient 16	9 mois	Absence de plainte	- Prise de poids (4kg) - Marche plus vite - Monte 4 étages sans pause	Aucune	Vélo + gym 2h 3 fois par semaine
Patient 20	7 mois	Absence de plainte	Diminution de la fatigue	Dyspnée	Réalise ses activités de la vie quotidienne avec moins de pause
Patient 22	5 mois 1/2	Absence de plainte	-	- Baisse des activités physiques habituelles - Reprise professionnelle prévue	Réhabilitation envisagée
Patient 24	6 mois	- Anomalies parenchymateuses au TDM - Absence de plainte	-	Aucune	- Marche 45 min par semaine - Bricolage tous les jours

11) Evolution des patients du groupe « indication à une réhabilitation »

Sur les 15 patients justifiant une réhabilitation, seulement 6 patients (40%) en ont bénéficié à ce jour. Deux patients ont refusé le programme de réhabilitation, 4 patients doivent le débiter prochainement. Un patient n'a pas débuté son programme car son kinésithérapeute n'était pas équipé pour le réentraînement à l'effort. Enfin, 2 patients ont eu une exploration des anomalies parenchymateuses détectées au scanner thoracique qui a retardé la mise en route de la réhabilitation ; un des 2 patients a déjà eu sa consultation pré-réhabilitation.

Sur les 6 patients ayant effectué le programme de réhabilitation, 1 patiente n'a pas achevé le nombre de séances programmées et il a été décidé de poursuivre le réentraînement à l'effort chez un patient au-delà de 6 semaines. Les autres patients étaient satisfaits à la fin du programme avec un bénéfice ressenti au niveau respiratoire ou physique, sur le status fonctionnel ou sur la qualité de vie. Ces patients se sont dit motivés à poursuivre une activité physique et doivent avoir un bilan à 6 mois pour évaluer le maintien des acquis en réhabilitation. Les données sont répertoriées dans le **Tableau 7**.

Tableau 7 : Evolution des patients du groupe « indication à une réhabilitation » depuis l'hôpital de jour.

	Réhabilitation envisagée et site	Effectuée ? Si non, cause	Délai entre HDJ et début réhabilitation	Durée	Acquis après réhabilitation	Suite de prise en charge
Patient 7	Hôpital de jour à la Tourmaline	Non Patient ne se sentait pas prêt				
Patient 8	Hôpital de jour à Saint Jacques	Oui	3 mois	4 semaines	- Amélioration du T6M: + 32m, absence de désaturation, amélioration du Borg en fin de test - Patient qui se sent amélioré sur le plan respiratoire	Bilan à 6 mois pour évaluer le maintien de ses activités
Patient 12	Hôpital de jour à la Tourmaline	Oui	4 mois et 2 semaines	6 semaines	- Amélioration sur le plan physique - Stabilité de la distance parcourue au T6M à 75%théorique - Pédale à 75Watts vs 40Watts - Motivé à reprendre vélo, marche et activité professionnelle	Bilan à 6mois pour évaluer le maintien de ses activités
Patient 14	Hôpital de jour à Kerpape	Non Débutera en 09/2014	10 mois			
Patient 15	Hôpital de jour à Saint Jacques	Oui	5 semaines	6 semaines	- Interruption des séances par la patiente (11 séances effectuées sur 15) - Pas de bilan de réévaluation disponible	

	Réhabilitation envisagée et site	Effectuée ? Si non, cause	Délai entre HDJ et début réhabilitation	Durée	Acquis après réhabilitation	Suite de prise en charge
Patient 18	Séances de kinésithérapie à domicile	Non Bilan d'anomalies parenchymateuses	Consultation pré-réhabilitation à 7 mois et 2 semaines			
Patient 19	Hospitalisation conventionnelle à Saint Jacques	Oui	4 mois et 3 semaines	4 semaines	- Nette amélioration du ressenti du patient et du T6M : +23m -Amélioration de la qualité de vie - Prise de 4kg	Bilan à 6 mois pour évaluer le maintien de ses activités
Patient 20	Oui	Non Refus du patient				
Patient 21	Oui	Non Décalée car bilan d'anomalies parenchymateuses				
Patient 23	Séances de kinésithérapie à domicile	Non Kinésithérapeute du patient non équipé pour réhabilitation				Appel du patient pour lui donner les coordonnées d'un kinésithérapeute habilité

	Réhabilitation envisagée et site	Effectuée ? Si non, cause	Délai entre HDJ et début réhabilitation	Durée	Acquis après réhabilitation	Suite de prise en charge
Patient 25	Hôpital de jour à Vannes	Oui	10 semaines	3 mois et décision de poursuivre la réhabilitation	Bonne adhérence au programme Persistance d'une fatigabilité Augmentation de la charge de 5 à 40W sur vélo pendant 20minutes	
Patient 28	Hôpital de jour à Vannes	Non Doit être convoquée prochainement				
Patient 29	Séances de kinésithérapie à domicile	Oui	3 semaines	1 séance par semaine, 10 semaines	Satisfaite car plus active Motivée à poursuivre activité physique au domicile Fatigabilité persistante	Poursuite à domicile du vélo et du step
Patient 31	Inscription en salle de sport	Non Inscription prévue cet hiver Actuellement pratique vélo, badmington et natation 3 fois par semaine				
Patient 33	Hôpital de jour à Saint Jacques	Non Débutera en août 2014				

Discussion

A. Evolution du projet

Au cours de la première année du protocole de recherche, nous avons été confrontés à des difficultés organisationnelles et logistiques. Initialement, il était prévu que le patient effectue 2 tests de marche à une heure d'intervalle, comme recommandé par l'ATS [82]. Cela n'a pu être mis en pratique et un test de marche de 6 minutes a été réalisé par patient.

Le projet a débuté avec la réalisation d'une échographie cardiaque « de recherche » relevant plusieurs paramètres avancés de la fonction cardiaque. Ces échographies étaient pratiquées spécifiquement par deux cardiologues habilités sur une durée de 45 minutes. Au terme des 37 premières inclusions, seulement une patiente a présenté des anomalies à l'échographie cardiaque et il a été décidé de manière collégiale de poursuivre l'étude avec la réalisation d'une échographie cardiaque « standard » qui permet à elle seule un dépistage satisfaisant des anomalies qu'il est possible de rencontrer dans les suites d'une allogreffe.

Nous avons intégré une échelle numérique allant de 0 à 10 pour évaluer la fatigue puisque ce symptôme est un des plus fréquents dans les suites de l'allogreffe. Nous nous sommes appuyés sur la classification utilisée dans l'article de Hacker et al. et recommandée par the National Comprehensive Cancer Network : (1-3) fatigue légère, (4-6) fatigue modérée, (7-10) fatigue sévère [19, 50]. L'utilisation d'un questionnaire de fatigue tel que le FACT-F aurait pu se discuter. Nous n'avons pas choisi d'autoquestionnaires car les patients avaient déjà 3 questionnaires à remplir lors de leur HDJ, nous avons donc préféré utiliser l'échelle numérique plus facile et rapide à utiliser.

B. Cohorte des patients allogreffés et données de la littérature

Nous avons comparé certaines caractéristiques de la cohorte des patients à un an de leur allogreffe de CSH avec les données de la littérature. 65% des patients avaient une légère altération de la diffusion. Cette même proportion a été mise en évidence dans une précédente étude réalisée au CHU de Nantes [88]. Les patients allogreffés ont souvent une diminution de la DLCO existant en pré-allogreffe qui est de cause multifactorielle, en lien avec les séquelles d'infections virales ou bactériennes et liées à la toxicité des chimiothérapies reçues [89].

Un cas de BOS a été diagnostiqué lors du bilan à un an post allogreffe, ce qui représente 2.7% de la cohorte. Ce résultat est comparable à celui d'une étude portant sur 1854 patients ayant reçu un conditionnement d'intensité réduite qui retrouvait une BO, défini selon les critères diagnostiques du NIH, chez 4,8% des patients des cas [33]. Nous avons retrouvé un trouble ventilatoire obstructif et un trouble ventilatoire restrictif chez 8,1% et 10,8% des patients allogreffés respectivement. Ces résultats témoignent d'une faible incidence de complications pulmonaires et sont cohérents avec les données de la précédente étude réalisée à Nantes [88]. Ils peuvent être expliqués en partie par le conditionnement reçu qui était, dans la majorité des cas, d'intensité réduite et comprenait

l'association Fludarabine, Busulfan et Antithymoglobuline qui a déjà apporté la preuve d'entraîner moins de complications [90-92].

Plusieurs éléments sont comparables aux données des études réalisées chez les patients BPCO. La DLCO était positivement corrélée à la distance de marche parcourue au T6M et à la VO₂max [93]. La Pimax était corrélée significativement à la distance au T6M et à la VO₂max. Cependant, la corrélation entre la distance parcourue au T6M et la VO₂max, retrouvée chez les patients ayant une BPCO n'a pas été mise en évidence dans notre cohorte probablement à cause de l'effectif trop faible [94].

L'ensemble de notre population de patients allogreffés avait une VO₂max moyenne à 1240mL/min soit 63% de la valeur référence et le groupe de patients pour lequel une réhabilitation était indiquée avait une VO₂max moyenne à 1073mL/min soit 54% de la valeur de référence, ce qui est inférieure à la VO₂max de patients BPCO d'un âge moyen de 70 ans sélectionnés pour une réhabilitation (54% vs 63% de la théorique) [95]. La VO₂max moyenne des patients nantais justifiant une réhabilitation était, par ailleurs, largement inférieure à la population d'allogreffés sur laquelle Jarden et al. ont étudié les effets de la réhabilitation (1073mL/min vs 1970mL/min) [65].

Les proportions de patients présentant une anxiété et une dépression étaient comparables à celles retrouvées dans les études de Hjermsstad et al. et de Lee et al. (environ 5% de patients dépressifs et 10 à 15% de patients anxieux) [96, 97]. Ainsi, les patients de notre étude signalaient des niveaux relativement faibles d'anxiété et de dépression et comparables à la population générale [98].

Le nombre de patients ayant repris leur activité professionnelle à un an (5% dans notre étude) était largement inférieur aux chiffres énoncés dans la littérature de 36 à 58% [96, 99]. Un facteur intervenant dans ces résultats est le nombre de retraités évalué à 15 patients soit 40,5% dans notre cohorte.

C. Intérêt de la réalisation du bilan à un an dans une structure de type hôpital de jour mutualisé

L'hospitalisation ambulatoire du patient allogreffé en hôpital de jour mutualisé est une stratégie satisfaisante. Elle permet de rassembler sur une même journée les examens complémentaires réalisés par plusieurs intervenants différents, visant à évaluer le patient à un même temps donné. De plus, cela permet d'optimiser la programmation des examens et d'éviter que certaines explorations ne soient pas réalisées. D'un point de vue organisationnel, l'objectif est aussi de faciliter l'accès du patient aux examens en lui évitant plusieurs convocations. Le service de Pneumologie ne se trouvant pas sur le même site que le service d'Hématologie Clinique, cette pratique permet d'établir un premier contact avec des patients qui seront pour certains amenés à être revus par des pneumologues responsables de la réhabilitation.

Plusieurs constats peuvent être faits à la date d'un an après allogreffe : la période à haut risque de complications (GVH aiguë, infections,...) est passée et les patients tentent de se réadapter à leur vie quotidienne et reprennent progressivement leurs activités habituelles et de loisirs. C'est souvent à cette date que la question de la reprise professionnelle est abordée avec le patient. C'est pourquoi nous avons décidé de réaliser ce bilan complet à un an pour évaluer les séquelles liées à l'allogreffe, explorer le retentissement sur l'aptitude physique et le status fonctionnel et donc l'impact sur la capacité à reprendre une activité professionnelle. La question de savoir si le bilan complet n'est pas

effectué trop tôt après l'allogreffe peut être posée et l'hypothèse que les patients puissent se réhabiliter seuls un an après allogreffe ne peut être écartée. Effectivement, nous avons montré que les patients du groupe intermédiaire avaient une évolution favorable de leur état physique et de la fatigue sans qu'une réhabilitation ait été réalisée. Si on s'intéresse aux données de qualité de vie, l'étude de Bevans et al. rapportait un retour à un niveau de qualité de vie à 2 ans aussi bon voire meilleur qu'en prégreffe [5]. Cependant, dans cette étude, le score de « limitation physique globale » du questionnaire SF-36 des patients allogreffés était de 41.5 à 2 ans, ce qui reste tout de même inférieur comparé à ce même score dans la population générale (Insee 2002-03). Seulement, même si les patients prétendent avoir une qualité de vie correcte après la greffe, des limitations physiques et psychologiques persistent [100]. Lee et al. indiquaient que la moitié des patients rapportaient être revenus à leur état antérieur à un an et qu'à 2 ans, seulement 62% des patients profitaient de leurs activités habituelles depuis l'allogreffe [96]. Syrjala et al. faisaient un constat encore plus sévère avec seulement 19% des patients à 1 an qui avaient récupéré une capacité physique et un état psychologique proche de la normale [4]. Ces limitations physiques et psychologiques ont sûrement des conséquences sur le retour à une activité professionnelle puisqu'à un an la proportion de patients ayant repris leur travail est évaluée entre 36 et 58% [4, 96, 99, 101].

En perspective de ce travail, nous envisageons de réaliser une étude randomisée visant à évaluer le bénéfice d'un programme de réhabilitation versus des conseils hygiéno-diététiques et des recommandations sur l'activité physique, parmi les patients justifiant une réhabilitation un an après allogreffe. Cette étude permettra d'affirmer ou d'infirmer le rôle bénéfique que peut jouer une réhabilitation sur la fatigue, la tolérance à l'effort, la qualité de vie et la reprise d'une activité professionnelle. D'autre part, elle permettra d'évaluer et de caractériser les patients qui se réhabilitent seuls sans programme de réhabilitation.

D. Intérêt de la réalisation systématique du scanner thoracique dans le bilan annuel

La bronchiolite oblitérante fait partie des complications pulmonaires non infectieuses pouvant survenir dans les 2 ans suivant l'allogreffe. Sa prévalence est estimée autour de 14% chez les patients ayant une GVHD chronique [31, 102, 103]. Parmi les critères essentiels de la définition de la BO, le trappage aérique est un critère diagnostique obtenu après analyse du scanner thoracique haute résolution avec la réalisation de coupes en expiration. Dans notre étude, la BO n'a été évoquée que chez 2 patients soit chez 5% des patients. La majorité des autres lésions constatées au scanner était de faible volume et n'était accompagnée ni de signes cliniques ni d'altération de la fonction respiratoire. Lorsqu'une fibroscopie a été réalisée dans l'exploration des anomalies scannographiques, les prélèvements n'ont pas permis de poser de diagnostic étiologique. L'évolution des lésions était pour la majorité favorable sur le scanner de contrôle. Dans un seul cas, l'anomalie constatée au scanner thoracique aurait pu aboutir à une sanction chirurgicale. Ainsi, se pose la question de la réalisation systématique d'un scanner thoracique dans le bilan annuel des patients allogreffés. Il s'agit de patients ayant déjà eu au moins un scanner dans l'histoire de leur maladie et même si des progrès ont été faits avec les scanners « low dose », la toxicité de l'irradiation est à prendre en considération. Il est probable qu'au terme du protocole, nous décidions de ne pas retenir le scanner thoracique dans les examens à réaliser dans le bilan à un an post allogreffe. La décision de réaliser un scanner thoracique sera laissée à l'appréciation des

cliniciens en charge du patient selon les complications pulmonaires infectieuses ou non infectieuses suspectées ou à surveiller.

E. Intérêt de la réalisation du test de marche de 6 minutes

Le T6M apprécie la capacité fonctionnelle des sujets à un niveau sous-maximal, qui est celui de la plupart des activités de la vie quotidienne. De cette manière, le T6M apparaît complémentaire de l'épreuve d'effort qui évalue les capacités fonctionnelles lors d'un effort maximal. Plusieurs études ont validé la réalisation du T6M en montrant une corrélation entre la distance de marche en 6 minutes et la VO₂max et/ou la charge maximale atteintes lors d'une épreuve d'effort sur vélo ergométrique [104-106].

Le T6M doit faire partie de tout bilan pré-réhabilitation car il représente une mesure objective sensible des effets d'une réhabilitation et est donc utilisé pour évaluer son efficacité [82]. Chez les patients BPCO, la distance parcourue est corrélée à la capacité à réaliser les activités quotidiennes, à la survenue d'exacerbations et à la survie [107, 108]. La distance à améliorer a traditionnellement été fixée à 54 mètres (95% CI, 37-71 m) chez des patients ayant une BPCO [109]. Plus récemment, une distance de 35 mètres (95% CI; 30-42 m) ou une amélioration de 10% ont été identifiées comme ayant un effet important chez ces patients [110]. Dans la méta-analyse de Lacasse et al. reprenant 14 études portant sur la réhabilitation de patients BPCO, l'effet global de la réhabilitation respiratoire est de 55,7m (27,8 – 92,8) sur la distance parcourue en 6 minutes [111]. Le T6M permet une évaluation globale de la capacité fonctionnelle à l'exercice avec une réponse intégrée cardiovasculaire, respiratoire et musculaire lors de l'effort. Ainsi au delà de la distance parcourue, d'autres paramètres comme l'évolution de la fréquence cardiaque à l'effort, une désaturation en O₂, l'évolution de la sensation de dyspnée sur l'échelle de Borg au début et à la fin du test sont d'autres indicateurs à prendre en considération pour parler d'amélioration du status fonctionnel du patient après réhabilitation.

Cependant, les résultats du T6M sont peu intervenus dans la prise de décision médicale pour l'indication d'une réhabilitation, ce qui nous fait nous interroger sur l'intérêt de réaliser un T6M dans le bilan à un an post allogreffe. Dans notre cohorte, les patients avaient une distance au T6M peu diminuée avec une moyenne de 452 +/- 90 mètres ou 78,7% pour la distance moyenne exprimée en pourcentage de la théorique. Ces résultats suggèrent que les patients étaient capables de maintenir le niveau d'activité nécessaire à la plupart des occupations de la vie quotidienne mais avaient une désadaptation importante à l'effort. La distance parcourue ne nous a donc pas semblé être un facteur discriminant pour poser l'indication d'une réhabilitation. Cependant, il serait intéressant de rechercher si la distance parcourue au T6M est corrélée à la capacité à réaliser les activités quotidiennes chez les patients allogreffés comme cela a été démontré dans la BPCO. La réalisation du T6M dans le bilan des patients allogreffés sera dans ce cas là nécessaire. Morishita et al. ont mis en évidence une baisse significative de la distance parcourue au T6M entre les périodes pré et post allogreffe (- 65,3mètres chez les hommes et - 77,mètres chez les femmes) [112]. Dans notre étude, nous n'avons aucune valeur de référence du T6M avant l'allogreffe. Une mesure isolée à un temps donné de la distance parcourue au T6M est certainement moins intéressante que l'évolution de la distance parcourue en particulier pour analyser l'effet d'une intervention telle que

l'allogreffe. Nous avons donc pu méconnaître une baisse de la capacité fonctionnelle des patients en ne prenant en compte que la distance parcourue exprimée en pourcentage de la valeur théorique qui est le plus souvent dans les normes et en n'ayant pas de suivi entre 2 mesures. Dans le cas de la BPCO, l'amélioration de la distance au T6M permet de juger de l'efficacité de la réhabilitation. Il sera intéressant d'évaluer quel paramètre objectif sera le plus pertinent pour évaluer les effets de la réhabilitation chez les patients allogreffés : VO₂max ou distance parcourue au T6M.

F. Intérêt de l'épreuve d'effort dans le bilan annuel des patients allogreffés

Un des principaux constats de l'étude est qu'une proportion significative de patients allogreffés présente des limitations physiques et une fatigue un an après allogreffe. Dans l'exploration de ces symptômes, les examens prévus jusqu'à maintenant dans le bilan annuel (EFR et échographie cardiaque) ne sont pas suffisants et l'épreuve d'effort s'impose comme un examen pertinent pour quantifier la capacité à l'effort et le déconditionnement éventuel, ainsi qu'orienter vers la cause (cardiaque, respiratoire ou métabolique). Pour la majorité des patients de l'étude, les données de l'échographie cardiaque et la fonction respiratoire étaient dans les normes alors qu'il était mis en évidence une altération modérée à sévère de la tolérance à l'effort dans 78% des cas et un déconditionnement dans 80% des cas.

La décision d'indication à une réhabilitation s'est basée dans 100% des cas sur les résultats de l'épreuve d'effort. Les patients pour lesquels une indication de réhabilitation a été retenue avaient une tolérance à l'effort significativement plus altérée et un seuil ventilatoire témoin d'un déconditionnement métabolique plus bas que les patients pour lequel une réhabilitation n'a pas été envisagée. La mesure de la lactatémie de repos et à l'effort n'a pas été réalisée car la seule technique disponible au CHU de Nantes par ponction radiale est un geste invasif ne pouvant entrer dans un protocole de recherche non-interventionnelle. Cette mesure est pourtant intéressante pour objectiver la maximalité d'un effort et permettre de suivre l'amélioration de la tolérance à l'effort après une réhabilitation : pour une même charge donnée, le taux de lactates serait plus bas. Dans les études de Carlson et al. et de Dimeo et al., la diminution de la lactatémie à l'effort est un critère utilisé pour témoigner d'une meilleure tolérance à l'effort après une réhabilitation chez les patients allogreffés [66, 75]. La réalisation de la mesure de la lactatémie devra être discutée lors de la réalisation d'autres études intégrant une épreuve d'effort.

L'épreuve d'effort permet l'exploration intégrée des grandes fonctions vitales (notamment cardiaque et respiratoire) sollicitées au cours d'un exercice et pouvant participer à l'état de fatigue. Elle permet de préciser les facteurs limitant l'effort et de rechercher un déconditionnement.

Par ailleurs, elle fournit les paramètres nécessaires pour le réentraînement à l'effort si une réhabilitation est envisagée : le seuil ventilatoire et la fréquence cardiaque associée.

La plainte et le handicap ressentis par le patient ne permettent pas à eux seuls de poser l'indication d'une réhabilitation. Ces critères sont subjectifs et peuvent chez certains patients être associés à un trouble anxio-dépressif. La prise en compte d'éléments non subjectifs en plus de la plainte et de la demande du patient nous paraît importante dans la prise de décision d'une réhabilitation et l'épreuve d'effort apporte des éléments objectifs de l'altération de la capacité physique. Elle représente donc un examen très utile dans le bilan annuel des patients allogreffés.

G. Evolution des patients allogreffés depuis l'HDJ

Avec un recul d'une année pour certains patients, nous avons étudié le devenir des patients des groupes intermédiaire et « indication à une réhabilitation » après l'HDJ. Dans le groupe intermédiaire, nous avons constaté qu'une majorité des patients ressentaient moins de fatigue avec une amélioration de leur statut fonctionnel et leur capacité physique sans qu'une réhabilitation ait été réalisée. Ces résultats confortent donc la décision de ne pas avoir classé ces patients dans le groupe « indication à une réhabilitation » et ce malgré l'épreuve d'effort anormale. Afin de promouvoir les changements de comportement vis à vis de la sédentarité, ces patients pourraient bénéficier de conseils hygiéno-diététiques et de recommandations sur le niveau d'activité physique inspirées des recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé de l'OMS. Chez les patients ayant justifié une réhabilitation, seulement 40% ont bénéficié d'un programme de réhabilitation dans l'année suivant l'HDJ avec des délais entre 3 semaines et 4 mois et demi. 4 patients doivent débiter l'intervention dans les mois à venir. Il est nécessaire d'optimiser le parcours de soins de la réhabilitation afin de diminuer le délai de mise en place du programme dans le souci du bien-être du patient et en vue des répercussions socio-économiques potentielles. En effet, nous pouvons émettre l'hypothèse que plus rapidement le patient aura bénéficié de la réhabilitation, plus rapidement il sera en capacité de reprendre une activité professionnelle dans de bonnes conditions. Un des axes d'une prochaine étude sera d'analyser les effets de la réhabilitation sur le délai de la reprise professionnelle.

H. Limitations et biais

Un des biais majeurs de cette étude est le fait que le comité d'adjudication soit composé de médecins investigateurs du protocole de recherche. La proportion de patients ayant une indication à une réhabilitation a pu être surestimée. Cependant, la présence d'une épreuve d'effort moyennement ou très altérée chez 100% des patients du groupe « indication à une réhabilitation », avec des critères objectifs de déconditionnement plaide contre une éventuelle surestimation. De plus, en comparant avec une population de patients allogreffés sur laquelle les effets d'une réhabilitation étaient évalués, la VO₂max moyenne des patients nantais justifiant une réhabilitation était largement inférieure (1073mL/min vs 1970mL/min) [65].

L'effectif de ce travail reste faible et est largement inférieur aux 75 patients qu'il était prévu d'inclure en un an. Cela est en partie dû au nombre important de décès qui représente 30% de la population allogreffée de mai 2012 à mai 2013. La mise en place du protocole a dû faire face à la réorganisation générale de la programmation de l'HDJ au sein du CHU de Nantes, qui a entraîné un retard dans la programmation de certains patients. 11% des patients ont donc eu un bilan à un an comportant des EFR, une échographie cardiaque, un bilan sanguin et une consultation par leur hématologue dans le service d'Hématologie. Depuis janvier 2014, aucun patient n'a eu son bilan hors de l'HDJ.

Les patients ont eu des difficultés à remplir le questionnaire SGRQ car ils trouvaient que les questions ne leur correspondaient pas. En effet, les items du questionnaire sont très orientés vers les symptômes de la BPCO et en particulier la toux, symptôme dont ne se plaignaient quasiment jamais les patients allogreffés. Les résultats du SGRQ ne sont d'ailleurs pas contributifs puisque la majorité des patients ont un score bas qui signifie qu'ils n'ont pas ou peu de symptômes

respiratoires et qu'il n'existe pas de retentissement sur leur qualité de vie. Ce questionnaire ne sera probablement pas conservé ultérieurement dans le bilan à un an post allogreffe.

I. Score prédictif de l'indication d'une réhabilitation

A la fin du protocole et après avoir inclus un nombre suffisant de patients allogreffés, nous essayerons de conclure sur l'intérêt de conserver chaque examen complémentaire dans le bilan à un an post allogreffe. Cette problématique se pose essentiellement pour le scanner thoracique et le T6M, comme nous l'avons vu précédemment. Par ailleurs, avec l'aide de biostatisticiens, nous évaluerons la possibilité de construire un score prédictif de l'indication d'une réhabilitation par l'association d'un nombre défini d'éléments du bilan réalisé un an après allogreffe.

Comme dans la BPCO, disposer d'indicateurs simples de gravité et de pronostic peut être une aide pour porter l'indication d'une réhabilitation et évaluer le suivi [113]. Le score de BODE qui intègre l'IMC, le VEMS, la dyspnée et la capacité à l'exercice définie par la distance au T6M, a été proposé dans la prescription de la réhabilitation respiratoire chez les patients ayant une BPCO. Sur un avis d'experts, un score supérieur à 4 indique la nécessité d'un stage de réhabilitation.

Conclusion

La réhabilitation a fait la preuve de ses bénéfices chez les patients ayant eu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et est donc probablement un enjeu majeur dans la prise en charge globale des patients allogreffés de CSH. Le nombre de patients justifiant une réhabilitation n'était pas connu à ce jour. Les résultats préliminaires de cette étude montrent qu'une proportion significative de patients allogreffés, supérieure au seuil de 30% fixé au début de l'étude, a une indication à une réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire un an après l'allogreffe. La décision médicale s'est basée sur les résultats de l'épreuve d'effort mettant en évidence une altération plus ou moins sévère de la tolérance à l'effort et un déconditionnement ainsi que sur la plainte et le handicap ressenti par le patient. L'incidence des complications pulmonaires et cardiaques reste faible dans cette cohorte de patients allogreffés ayant reçu majoritairement un conditionnement d'intensité réduite. Ce travail offre plusieurs perspectives intéressantes. La première est d'essayer de construire un score prédictif de l'indication d'une réhabilitation chez les patients allogreffés à partir d'éléments sélectionnés dans le bilan annuel, similaire au score BODE utilisé dans la BPCO. Une autre perspective est la réalisation d'une étude randomisée et contrôlée visant à analyser les effets de la réhabilitation versus des recommandations sur l'activité physique parmi les patients justifiant une réhabilitation, pour objectiver l'intérêt d'un programme de réhabilitation et caractériser les patients qui se réhabilitent sans intervention. Les critères de jugement à explorer pourront être l'impact de la réhabilitation sur le risque de rechute de la pathologie hématologique, sur le risque de complications pulmonaires, sur la survie sans rechute et sur le délai de la reprise professionnelle.

Le parcours de soins doit être optimisé chez les patients allogreffés pour que le programme de réhabilitation débute le plus tôt possible après l'HDJ. Le développement des centres de réhabilitation et des réseaux de soins mais aussi de la réhabilitation à domicile avec la formation spécifique de kinésithérapeutes doit se poursuivre afin de pouvoir offrir aux patients allogreffés justifiant cette intervention un projet personnalisé de soins.

ANNEXE 1 : GRILLE DE LECTURE DE L'ECHOGRAPHIE CARDIAQUE TRANSTHORACIQUE

Echo Doppler Cardiaque Recherche

L'examen sera réalisé sur Vivid 7 ou Vivid E9 (General Electric Medical System, Horten, Norway) afin de faciliter la relecture et de permettre l'analyse bidimensionnelle (2D strain) régionale et globale des déformations myocardiques (longitudinale, circonférentielle et radiale) du ventricule gauche (VG) par l'enregistrement de séquences adaptées. Une cadence d'image de plus de 50 Hz est demandée pour les séquences destinées à l'étude du 2D strain sur Vivid 7 ou E9 (pas de double focale, optimisation de la taille du secteur).

Un tracé ECG est enregistré sur l'appareil d'échocardiographie durant tout l'examen. En cas de fibrillation atriale (FA), les enregistrements seront répétés pour chaque incidence. L'examen sera réalisé en décubitus latéral gauche pour l'essentiel. Les images sont transférées sur Echopac puis sur CD ou DVD au **format « archive »** pour le Vivid 7 ou E9

La TA et la Freq cardiaque seront relevés en début ou fin d'examen

Les enregistrements de séquences vidéo (au moins 2 séquences d'un battement) seront réalisées d'un QRS à l'autre (vérifier pour chaque boucle avant de l'enregistrer qu'un cycle entier est bien enregistré). Les boucles vidéos et les images arrêtées sont les suivantes (liste non exhaustive, à compléter par d'autres coupes en cas de besoin selon le libre arbitre de l'opérateur et le type de pathologie). **Les mesures réalisées de façon immédiate seront également enregistrées :**

1. Boucle parasternale grand axe en mode bidimensionnel sur le VG et l'OG
2. Boucle parasternale grand axe en mode doppler couleur sur le VG et l'OG
3. Boucle parasternale grand axe en mode BD en **ZOOM** sur la chambre de chasse VG et racine aortique
5. Coupe parasternale grand axe en mode TM sur l'extrémité des feuillets mitraux. Coupe réalisée suivant les recommandations de l'ASE, perpendiculaire au septum.
8. Boucle parasternale petit axe en mode bidimensionnel au niveau de la base du VG (**en mode 2D strain, cadence image \geq 50Hz**)
9. Boucle parasternale petit axe en mode doppler couleur au niveau de la valve mitrale
10. Boucle PSPA en mode BD au niveau des piliers (**2D strain, cadence image \geq 50Hz**)
11. Boucle PSPA en mode BD apex du VG (**2D strain, cadence image \geq 50Hz**)
12. Boucle PSPA sur la valve aortique, la chambre de chasse et la valve pulmonaires
Pspa doppler pulse sous valve pulmonaire
18. Boucle apicale 4 cavités en mode bidimensionnel incluant l'OG et l'OD
19. Boucle apicale 4 cavités en mode bidimensionnel centrée sur le VG (**en mode 2D strain, cadence image \geq 50Hz**)
20. Boucle apicale 2 cavités en mode BD centrée sur le VG (**2D strain, cadence \geq 50Hz**)
21. Boucle apicale 3 cavités en mode BD centrée sur le VG (**2D strain, cadence \geq 50Hz**)
- . Boucle apicale 4 cavités décalé en mode bidimensionnel centrée sur le VD (**en mode 2D strain, cadence image \geq 50Hz**)
- 23a et b. Boucle apicale 4 cavités en mode doppler couleur sur la mitrale puis sur la tricuspide
25. Coupe apicale 4 cavités en mode Doppler pulsé sur la mitrale (extrémité des valves)
- 25b. Coupe apicale 4 cavités en mode Doppler pulsé sur la tricuspide (extrémité des valves)
26. Coupe apicale 5 cavités en mode Doppler pulsé sur la région sous-aortique (ch de chasse)
27. Coupe apicale 5 cavités en mode Doppler continu sur la valve aortique

29. Coupe apicale 4 cavités en mode Doppler continu sur la tricuspide (ou autre coupe permettant l'obtention de la meilleure enveloppe d'IT)
31. Coupe apicale 4 cav. Mode DTI : Doppler pulsé sur l'anneau mitral septal
32. Coupe apicale 4 cav. Mode DTI : Doppler pulsé sur l'anneau mitral latéral
33. Coupe apicale 4 cav. Mode DTI : Doppler pulsé sur l'anneau tricuspide
- Coupe 4cav tm anneau tric paroi libre (tapse)
34. Coupe apicale 2 cavités en mode bidimensionnel VG-OG
35. Coupe apicale 3 cavités en mode bidimensionnel VG-OG
36. Boucle sous costale (3-6 complexes RR) montrant la VCinf et sa variation avec la respiration

Ces enregistrements permettront une évaluation globale de la fonction cardiaque. Les analyses seront éventuellement complétées en cas d'anomalies visualisées. Par ailleurs, des mesures systématiques seront réalisées:

- Epaisseur des parois septales et postérieures en systole et diastole
- Diamètre du VG (coupe PSGA) en systole et diastole, calcul de la fraction de raccourcissement
- Diamètre de la chambre de chasse du VG
- diamètre de l'aorte ascendante au-dessus de la jonction sino-tubulaire
- surface de l'OG (coupe 4 cavités)
- Pic de vélocité des ondes E et A mitrales, temps de décélération de l'onde E, calcul du rapport E/A
- Pic de vélocité de l'onde E' mitrale au niveau des parois septales et latérales, calcul du rapport E/E'
- Mesure du TRIVG.
- Volume télé diastolique et télé systolique du VG par voie apicale (coupes 2 et 4 cavités), calcul de la fraction d'éjection du VG (méthode de Simpson).
- Indice de strain global longitudinal sur le VG.
- débit et index cardiaque
- gradient VD-OD, mesure inspiratoire et expiratoire de la veine cave inférieure, estimation de la pression de l'oreillette droite et calcul de la PAPs
- mesure du TAPSE (mode TM) et du pic de vélocité de l'onde S' (mode DTI-doppler pulsé) au niveau de l'anneau tricuspide

I.

ANNEXE 2 : GRILLE DE LECTURE DU SCANNER THORACIQUE

Protocole « Réhab-allogreffe »

Dépistage des complications pulmonaires à un an d'une allogreffe de moelle osseuse

Nom - Prénom

Date :

Date de naissance

IPP

TECHNIQUE

- Scanner thoracique en contraste spontané ; inspiration
- Scanner thoracique en contraste spontané ; expiration (basse dose)

Qualité des acquisitions :

INSPIRATION : satisfaisante - sous optimale mais interprétable - non interprétable

EXPIRATION : satisfaisante - sous optimale mais interprétable - non interprétable

Remarques :

RESULTATS

Comparaison avec le scanner du :

A- Bronchiolite constrictive

Perfusion mosaïque : OUI - NON

Piégeage : OUI - NON

Bronchectasies : OUI - NON

Score de piégeage : /24

Micro nodules centro lobulaires : OUI - NON

Au total, aspect évocateur de bronchiolite constrictive : OUI - NON

Remarques :

B- Autres

Parenchyme :

Masse(s) : OUI - NON

Nodule(s) : OUI - NON

Syndrome micronodulaire : OUI - NON

Type :

Condensation(s) : OUI - NON

Verre dépoli : OUI - NON

Opacités linéaires : OUI - NON

Type :

Emphysème : OUI - NON

Kystes : OUI - NON

Signes de Fibrose : OUI - NON ; Entourez : Rayon de miel ; Perte de volume ; distorsion scissurale ; bronchectasies par traction ; réticulations.

Bronches :

Bronchectasies : OUI - NON

Parois épaissies : OUI - NON

Plèvre :

Epanchement : OUI - NON

Epaississement(s) : OUI - NON

Péricarde :

Epanchement : OUI - NON

Epaississement(s) : OUI - NON

Adénomégalie(s) :

Présence : OUI - NON

Topographie :

Autres :

Au Total :

NB : score de piégeage (de Webb)

- sur 3 niveaux : crosse aortique, carène, 5 cm sous carène
- pour chaque niveau et chaque poumon, score de 0 à 4 : 0= pas de piégeage, 1= 1 à 25 %, 2= 26 à 50 %, 3= 51 à 75 %, 4= 76 à 100 %
- score total : 0 à 24.

ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE DE SANTÉ SF-36

Comment répondre ?

Les questions qui suivent portent sur votre santé telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (entourez la réponse de votre choix)

- Excellente 1
- Très bonne 2
- Bonne 3
- Médiocre 4
- Mauvaise 5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? (entourez la réponse de votre choix)

- Bien meilleur que l'an dernier 1
- Plutôt meilleur 2
- A peu près pareil 3
- Plutôt moins bon 4
- Beaucoup moins bon 5

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel. (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4. Au cours de ces 4 dernières semaines et en raison de votre état physique : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
- Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
- Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
- Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
- Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5. **Au cours de ces 4 dernières semaines et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) :** (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
- Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
- Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
- Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?	1	2

6. **Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé physique ou émotionnel vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?** (entourez la réponse de votre choix)

- Pas du tout	1
- Un petit peu	2
- Moyennement	3
- Beaucoup	4
- Enormément	5

7. **Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques ?** (entourez la réponse de votre choix)

- Nulle	1
- Très faible	2
- Faible	3
- Moyenne	4
- Grande	5
- Très grande	6

8. **Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?** (entourez la réponse de votre choix)

- Pas du tout	1
- Un petit peu	2
- Moyennement	3
- Beaucoup	4
- Enormément	5

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
a. Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1	2	3	4	5	6
d. Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
e. Vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
f. Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
g. Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
h. Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?	1	2	3	4	5	6
i. Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

10. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? (entourez la réponse de votre choix)

- En permanence 1
- Une bonne partie du temps 2
- De temps en temps 3
- Rarement 4
- Jamais 5

11. Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	totalem vraie	plutôt vraie	je ne sais pas	plutôt fausse	totalem fausse
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE SAINT GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE

1ère PARTIE

Les questions qui suivent cherchent à déterminer l'importance des problèmes respiratoires que vous avez pu ressentir **AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS**
(Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question)

	Presque tous les jours de la semaine (5-7jours)	Plusieurs jours par semaine (2-4jours)	Quelques jours par mois	Seulement pendant une infection respiratoire	Pas du tout
1) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous toussé ?					
2) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous craché ?					
3) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous été essoufflé(e)?					
4) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu des crises de sifflement dans la poitrine?					
5) Au cours des 12 derniers mois, combien de fois avez-vous eu de crises graves ?	Plus de 3 crises <input type="checkbox"/> 3 crises..... <input type="checkbox"/> 2 crises..... <input type="checkbox"/> 1 crise..... <input type="checkbox"/> Aucune crise..... <input type="checkbox"/>				
<i>(passez à la question 7 si vous n'avez pas eu de crise grave)</i>					
6) Au cours des 12 derniers mois, combien de temps a duré la crise la plus pénible?	Une semaine ou plus <input type="checkbox"/> 3 jours ou plus..... <input type="checkbox"/> 1 ou 2 jours <input type="checkbox"/> Moins d'une journée..... <input type="checkbox"/>				
7) Au cours des 12 derniers mois, dans une semaine ordinaire, combien avez-vous eu de journées sans grand problème respiratoire?	Aucune journée..... <input type="checkbox"/> 1 ou 2 jours <input type="checkbox"/> 3 ou 4 jours <input type="checkbox"/> Presque tous les jours.. <input type="checkbox"/> Tous les jours <input type="checkbox"/>				
8) Quand vous avez des sifflements, est-ce pire le matin ?	oui..... <input type="checkbox"/> non..... <input type="checkbox"/>				

2ème PARTIE

SECTION 1 *Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question.*

QUE PENSEZ-VOUS DE VOTRE ETAT RESPIRATOIRE ?

- C'est mon plus gros problème.....
- Cela me pose pas mal de problèmes.....
- Cela me pose quelques problèmes.....
- Cela ne me pose aucun problème.....

SI VOUS AVEZ OU SI VOUS AVEZ EU UNE ACTIVITE PROFESSIONNELLE

- Mes problèmes respiratoires m'ont obligé(e) à ne plus travailler.....
- Mes problèmes respiratoires m'empêchent parfois de travailler.....
- Mes problèmes respiratoires ne m'empêchent pas de travailler.....

SECTION 2 **VOICI QUELQUES SITUATIONS QUI, HABITUELLEMENT, VOUS ESSOUFFLENT.**

*Répondez en mettant une croix dans la case correspondant à **votre situation ces jours-ci***

- | | VRAI | FAUX |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Etre assis au repos..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Faire sa toilette ou s'habiller..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marcher dans la maison..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marcher à l'extérieur sur terrain plat..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Monter un étage..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Monter une côte..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pratiquer une activité physique ou sportive..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

SECTION 3 VOICI ENCORE QUELQUES SITUATIONS CONCERNANT VOTRE TOUX ET VOTRE ESSOUFFLEMENT.

Voulez-vous signaler celles qui correspondent à votre état ces jours-ci ?

	VRAI	FAUX
Ca me fait mal quand je tousse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ca me fatigue quand je tousse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis essoufflé quand je parle.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis essoufflé quand je me penche.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma toux ou ma respiration perturbe mon sommeil.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je m'épuise vite en faisant une activité quotidienne (par exemple : toilette, habillage, ménage).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SECTION 4 VOICI D'AUTRES EFFETS QUE VOS PROBLÈMES RESPIRATOIRES PEUVENT ENTRAÎNER CHEZ VOUS.

Voulez-vous signaler celles qui s'appliquent à vous ces jours-ci ?

	VRAI	FAUX
Devant les autres je me sens gêné de tousser ou d'être essoufflé.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mes problèmes respiratoires gênent ma famille, mes amis ou mon voisinage.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai peur ou je panique quand je n'arrive plus à respirer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je sens que je ne peux pas contrôler ma respiration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je pense que mon état respiratoire ne va pas s'améliorer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis devenu un grand malade en raison de mon état respiratoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'exercice physique est dangereux pour moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tout me demande un effort.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SECTION 5 CETTE SECTION CONCERNE VOTRE TRAITEMENT (Médicaments, aérosols, oxygène, kinésithérapie...)

	VRAI	FAUX
Mon traitement ne m'aide pas beaucoup.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Devant les autres, je me sens gêné de suivre mon traitement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mon traitement a des effets désagréables chez moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mon traitement me gêne beaucoup dans ma vie de tous les jours.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 6 CETTE SECTION CONCERNE LES ACTIVITES QUOTIDIENNES
QUI POURRAIENT ETRE GENEES PAR VOTRE RESPIRATION**

	VRAI	FAUX
J'ai besoin de beaucoup de temps pour faire ma toilette ou pour m'habiller.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas prendre un bain ou une douche, ou alors j'ai besoin de beaucoup de temps pour le faire.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je marche plus lentement que les autres ou je m'arrête pour me reposer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Des travaux comme le ménage me prennent beaucoup de temps ou je dois m'arrêter pour me reposer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si je monte un étage, je dois aller lentement ou m'arrêter.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si je me dépêche ou si je marche vite, je dois m'arrêter ou ralentir.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que monter une côte, porter des objets en montant un étage, effectuer des travaux légers de jardinage, danser, jouer aux boules.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que porter des charges lourdes, bêcher le jardin, déblayer la neige, faire du jogging ou marcher rapidement, jouer au tennis, nager	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que les travaux manuels lourds, la course à pied, le vélo, la natation rapide ou les sports de compétition.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 7 DECRIVEZ AVEC QUELLE INTENSITE VOTRE ETAT
RESPIRATOIRE RETENTIT D'ORDINAIRE SUR VOTRE VIE
QUOTIDIENNE ?**

	VRAI	FAUX
Je ne peux pratiquer aucun sport.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas sortir pour me distraire ou me détendre.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas sortir faire les courses.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas faire le ménage ou bricoler.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas m'éloigner beaucoup de mon lit ou de mon fauteuil.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MAINTENANT, POURRIEZ-VOUS COCHER LA CASE CORRESPONDANT À CE QUI DÉCRIT LE MIEUX, SELON VOUS, LA MANIÈRE DONT VOTRE ÉTAT RESPIRATOIRE VOUS GÈNE

*(Ne cochez **qu'une seule case**)*

- Cela ne m'empêche pas de faire ce que je veux.....
- Cela m'empêche de faire une ou deux choses que j'aurais envie de faire.....
- Cela m'empêche de faire la plupart des choses que j'aurais envie de faire.
- Cela m'empêche de faire tout ce que j'aurais envie de faire.....
-

Merci d'avoir rempli ce questionnaire.

Avant de terminer, veuillez vérifier que vous avez bien répondu à toutes les questions.

ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE HAD

Hôpital NORD-LAENNEC – SERVICE EXPLO FONCT
Bb Jacques Monod – St HERBLAIN – 44093 NANTES Cedex 1

Date : _____

Etiquette PATIENT

Evaluation de l'anxiété et de la dépression HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HAD)

Reference: Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983 ;67 :361-70

Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif. Lisez chaque série de questions et entourez le chiffre correspondant à la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez qu'une réponse longuement méditée.

<p>(1-A) Je me sens tendu(e) ou énervé(e) :</p> <p>3 La plupart du temps 2 Souvent 1 De temps en temps 0 Jamais</p>	<p>(8-D) J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :</p> <p>3 Presque toujours 2 Très souvent 1 Parfois 0 Jamais</p>
<p>(2-D) Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :</p> <p>0 Oui, tout autant qu'avant 1 Pas autant 2 Un peu seulement 3 Presque plus</p>	<p>(9-A) J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :</p> <p>0 Jamais 1 Parfois 2 Assez souvent 3 Très souvent</p>
<p>(3-A) J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :</p> <p>3 Oui, très nettement 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 0 Pas du tout</p>	<p>(10-D) Je ne m'intéresse plus à mon apparence :</p> <p>3 Plus du tout 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je ne devrais 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 0 J'y prête autant d'attention que par le passé</p>
<p>(4-D) Je ris et vois le bon côté des choses :</p> <p>0 Autant que par le passé 1 Plus autant qu'avant 2 Vraiment moins qu'avant 3 Plus du tout</p>	<p>(11-A) J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :</p> <p>3 Oui, c'est tout à fait le cas 2 Un peu 1 Pas tellement 0 Pas du tout</p>
<p>(5-A) Je me fais du souci :</p> <p>3 Très souvent 2 Assez souvent 1 Occasionnellement 0 Très occasionnellement</p>	<p>(12-D) Je me réjouis à l'idée de faire certaines choses :</p> <p>0 Autant qu'avant 1 Un peu moins qu'avant 2 Bien moins qu'avant 3 Presque jamais</p>
<p>(6-D) Je suis de bonne humeur :</p> <p>3 Jamais 2 Rarement 1 Assez souvent 0 La plupart du temps</p>	<p>(13-A) J'éprouve des sensations soudaines de panique :</p> <p>3 Vraiment très souvent 2 Assez souvent 1 Pas très souvent 0 Jamais</p>
<p>(7-A) Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) :</p> <p>0 Oui, quoi qu'il arrive 1 Oui, en général 2 Rarement 3 Jamais</p>	<p>(14-D) Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de télévision :</p> <p>0 Souvent 1 Parfois 2 Rarement 3 Très rarement</p>

SCORE (à remplir par le médecin)

Somme du sous score A (1+3+5+7+9+11+13)

Somme du sous score D (2+4+6+8+10+12+14)

Somme totale des deux sous scores

--

ANNEXE 6 : ACTIVITÉ PHYSIQUE ET EQUIVALENT METABOLIQUE

	Intensité d'activité faible Inférieure à 3 MET	Intensité d'activité modérée Entre 3 et 6MET	Intensité d'activité intense Supérieure à 6MET
Marche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lente autour du domicile, au supermarché ou au bureau = 2MET 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Marche normale (5km/h) = 3,3MET ▪ Marche à un rythme rapide (6km/h) = 5MET 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Marche à un rythme très rapide (7km/h) : 6,3MET
Tâches domestiques courantes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ordinateur = 1,5 MET ▪ Travaux légers debout (vaisselle, préparer le repas, ranger les courses) = 2-2,5MET 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nettoyage important (laver les vitres, la voiture) = 3MET ▪ Passer l'aspirateur, laver le sol = 3-3,5MET ▪ Menuiserie = 3,6MET ▪ Porter et ranger du bois = 5,5MET ▪ Tondre la pelouse = 5,5MET 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pelleter du sable = 7MET ▪ Port de charges lourdes (ex : briques) = 7,5MET ▪ Lourds travaux des champs tels que faire les foins = 8MET ▪ Pelleter, creuser des fossés = 8,5MET
Loisirs et sports	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jouer aux cartes = 1,5MET ▪ Jouer au billard = 2,5MET ▪ Pêche = 2,5MET ▪ Jouer un instrument de musique = 2-2,5MET 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Danse = 3-4,5MET ▪ Golf = 4,3MET ▪ Badminton = 4,5MET ▪ Tennis (en double) = 5MET ▪ Vélo d'appartement petite vitesse (16-20km/h) = 6MET ▪ Nage de loisir = 6MET 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vélo d'appartement (19-22km/h) = 8MET, (22-25km/h) = 10MET ▪ Ski de fond = 7-9MET ▪ Football amateur = 7MET ▪ Natation, intensité modérée à forte = 8-11MET ▪ Tennis (simple) = 8MET

Équivalent métabolique (MET) des activités physiques communes classées selon leur intensité (faible, modérée ou intense), d'après Haskell et al., 2007 [114].

ANNEXE 7 :

**Protocole
Réhab- allogreffe**

Ref : RC13_0229

**« Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire :
indications chez les patients allogreffés de cellules souches
hématopoïétiques »**

Investigateur Coordonnateur ou personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche :

Pr Lemarchand Patricia
PUPH en biologie cellulaire
l'institut du thorax - UMR Inserm 1087/CNRS 6291, IRT-UN,
8 quai Moncousu, BP 70721, 44007 Nantes Cedex1
Téléphone : **33 (0) 2 28 08 01 33**
Fax : **33 (0) 2 28 08 01 30**
Mail: **patricia.lemarchand@univ-nantes.fr**

Méthodologiste :

Hardouin Jean Benoit
Université de Nantes – Faculté de Médecine et Pharmacie
1, rue Gaston Veil – BP 53508
44035 Nantes Cedex 1
Telephone : 02 40 41 28 29
Mail : jean-benoit.hardouin@univ-nantes.fr

Base de données :

Delasalle Guyomarch Béatrice
l'institut du thorax - UMR Inserm 1087/CNRS 6291, IRT-UN,
8 quai Moncousu, BP 70721, 44007 Nantes Cedex1
Téléphone : 02.40.16.58.59
Mail :beatrice.guyomarch @univ-nantes.fr

Etablissement responsable de la recherche :

CHU de Nantes

Contact : Anne Omnès
Département promotion, Direction de la Recherche
5, allée de l'île Gloriette
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)



Contact :
Tel : 02 53 48 28 35
Fax : 02 53 48 28 36

RESUME

Titre de l'étude	Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire : indications chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (étude monocentrique, observationnelle, non contrôlée, prospective)
Mots clés	Réhabilitation, allogreffe, cellules souches hématopoïétiques
Responsable de la recherche	CHU DE NANTES
Investigateur principal (si étude monocentrique)	Pr Patricia Lemarchand
Nombre de centres prévus	1: CHU de Nantes
Type d'étude	Recherche non Interventionnelle
Planning de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Durée totale : 2 ans ❖ Période de recrutement : 1 an ❖ Durée de suivi par patient : 1 journée
Design de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Monocentrique ❖ Non contrôlée ❖ Prospective
Objectifs de l'étude	<p><u>Objectif principal</u> : évaluer la proportion de patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques relevant d'une réhabilitation à 1 an d'allogreffe</p> <p><u>Objectif(s) secondaire(s)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - création d'un score prédictif de l'indication de réhabilitation à partir des items des questionnaires de qualité de vie, de l'échelle de Sadoul, des variables cliniques et fonctionnelles. - définir les composantes de la réhabilitation à proposer aux patients allogreffés - évaluer les complications et séquelles cardio-respiratoires à 1 an d'allogreffe
Nombre de cas prévisionnel	75 cas
Calendrier des différentes visites et des différents examens	<p>A l'hôpital de jour mutualisé de l'institut du thorax à 1 an d'allogreffe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - interrogatoire - questionnaires de qualité de vie, échelle de dyspnée, échelle de fatigue, échelle d'anxiété - bilan sanguin - échographie cardiaque transthoracique - explorations fonctionnelles et respiratoires + mesure de la diffusion pulmonaire (DLCO et DLNO) - test d'effort - test de marche 6 minutes - mesure de la préhension « hand grip » - TDM thoracique avec coupe en inspiration et expiration et sans injection <p>Examens réalisés dans le cadre de la prise en charge habituelle du</p>

	patient.
Critères principaux de sélection, d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion	<p><u>Critères d'inclusion</u> : tout patient allogreffé de cellules souches hématopoïétiques à 1 an post allogreffe suivi au CHU de Nantes</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : patient hospitalisé dans un autre service à la date prévue de l'hospital de jour mutualisé, patient mineur ou majeur sous tutelle, femme enceinte</p>
Traitement, acte, combinaison d'actes à l'étude (si applicable)	Non applicable
Critère de jugement principal	<p>Proportion de patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques ayant une indication à une réhabilitation respiratoire, cardiaque et/ou musculaire</p> <p>La proportion de patients ayant besoin d'une réhabilitation sera - jugée importante si elle est supérieure ou égale à 30%</p>
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>-propriétés prédictives du score de l'indication de réhabilitation. Ces propriétés seront définies comme correctes si la valeur prédictive positive (VPP) associée est supérieure à 0,75.</p> <p>-composantes et objectifs de la réhabilitation d'un patient allogreffé de cellules souches hématopoïétiques.</p> <p>-complications et séquelles cardiorespiratoires à un an d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques</p> <p>Un taux de complications et séquelles pulmonaires supérieur à 50% sera jugé important.</p> <p>Un taux de complications et séquelles cardiaques supérieur à 10% sera jugé important.</p>
<p><i>En cas d'étude ancillaire :</i></p> <p><input type="checkbox"/> Pharmacogénétique</p> <p><input type="checkbox"/> Pharmacocinétique</p> <p><input type="checkbox"/> Pharmacodynamique</p> <p><input type="checkbox"/> Pharmaco-économique</p> <p><input type="checkbox"/> Autres analyses</p>	
Analyse statistiques	<p>Analyse descriptive de l'ensemble des patients</p> <p>Variables qualitatives : effectifs et pourcentages de chaque modalité</p> <p>Variables quantitatives: minimum, maximum, moyenne, écart-type et médiane</p> <p>Des analyses descriptives en sous-groupes pourront être réalisées. Des tests paramétriques ou non (selon la distribution) et des tests du Chi2 ou de Fisher exact pourront être utilisés pour comparer ces groupes.</p> <p>Le score prédictif sera construit à partir d'une régression logistique. Le seuil choisi pour le score sera déterminé de manière à maximiser la valeur prédictive positive.</p> <p>Le seuil alpha retenu est 5%.</p> <p>Les analyses statistiques seront réalisées avec le logiciel IBM SPSS Statistics version 19 et le logiciel SAS version 9.3.</p>
Soumission au Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)	Soumission au GNEDS prévue

LISTE DES ABREVIATIONS

ARC	Attaché de Recherche Clinique
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CMV	Cytomégalovirus
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CPT	Capacité pulmonaire totale
CVF	Capacité vitale forcée
DLCO	Capacité de diffusion de l'oxyde de carbone
EBV	Virus Epstein-Barr
EFR	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
ETT	Echographie cardiaque Trans Thoracique
FEVG	Fraction d'ejection ventriculaire gauche
GNEDS	Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé
GVH	Maladie du greffon contre l'hôte
HAD	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDJ	Hopital de jour
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRC	Infirmière de recherche clinique
TEC	Technicien d'Etude Clinique
NFS	Numération formule sanguine
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
MCS	Mental Component Summary
MET	Standard Metabolic Equivalent
PCS	Physical Component Summary
Pemax	Pression expiratoire maximale
PImax	Pression inspiratoire maximale
RNI	Recherche Non Interventionnelle
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TDM	Tomodensitométrie
TCA	Temps de céphaline activée
T4L	Thyroxine 4 libre
TP	Taux de prothrombine
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VEMS	Volume expiré maximal en une seconde
VO2max	Consommation d'oxygène maximale
VRS	Virus respiratoire syncytial

INTRODUCTION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le traitement de référence de maladies hématologiques graves. Les complications liées à la chimiothérapie et à la radiothérapie, et les complications infectieuses ou immunologiques sont fréquentes et responsables d'une morbi-mortalité significative. Elles peuvent concerner la fonction respiratoire, cardiaque ou encore musculaire. Les principales conséquences sont une mauvaise tolérance à l'exercice physique et un retentissement sur la qualité de vie. Dans ce contexte, la réhabilitation apparaît comme une thérapeutique potentiellement utile dans le rétablissement des patients en post allogreffe. L'objectif de ce travail est d'évaluer la proportion, non connue jusqu'à présent, de patients présentant une indication à une réhabilitation cardiorespiratoire ou musculaire. Pour cela, une évaluation fonctionnelle et radiologique sera effectuée lors du bilan systématique à un an post-greffe, en hospitalisation de jour.

JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Les références bibliographiques figurent en annexe du document.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le traitement de référence depuis 35 ans de nombreuses pathologies hématologiques tumorales, permettant la mise en rémission de la pathologie hématopoïétique traitée.

Cette thérapeutique était initialement grevée d'une mortalité importante, liée aux pathologies infectieuses survenant notamment dans la période d'immunosuppression et à la maladie du greffon contre l'hôte. Ces dernières années, des avancées importantes ont été réalisées avec l'arrivée des conditionnements non myéloablatifs ou d'intensité réduite et l'utilisation de greffons de cellules souches périphériques, permettant de réduire le nombre de décès lié au traitement [1] avec une survie des patients 10 ans après allogreffe s'élevant entre 80 et 92% [2]. Cela a aussi permis d'élargir les indications de l'allogreffe à des patients plus âgés ou présentant des comorbidités, qui jusque-là étaient jugés comme non éligibles à cette thérapeutique lourde [3].

Les complications dans les suites d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques restent néanmoins fréquentes, surtout la première année après la greffe, liées à l'immunosuppression et ou à la réaction du greffon contre l'hôte. Du fait d'une population concernée plus large et d'un nombre de survivants qui augmente [4], ces complications et leurs séquelles, qui peuvent affecter tous les organes, prennent une place de plus en plus importante et chaque spécialiste y sera un jour confronté. Elles sont responsables d'une altération des capacités physiques et du bien-être général des receveurs. La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) chronique est une des principales causes à l'origine de ces complications [5, 6].

Parmi les symptômes rapportés dans les suites de l'allogreffe, les plus fréquents sont la fatigue, la dyspnée et les troubles du sommeil [6]. Ceux-ci peuvent être reliés préférentiellement à des altérations de la fonction cardiaque, respiratoire et musculaire.

Les complications respiratoires surviennent dans 40 à 60% des cas. L'altération de la fonction respiratoire avec survenue d'un syndrome obstructif ou restrictif, et l'atteinte de la diffusion du monoxyde de carbone sont parmi les complications pulmonaires tardives non infectieuses les plus décrites [7].

Sur le plan cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive est rapportée comme étant une complication pouvant survenir de façon précoce ou tardive dans les suites de l'allogreffe [8]. Elle peut être favorisée par des traitements chimiothérapeutiques antérieurs potentiellement cardiotoxiques.

L'atteinte musculaire est favorisée par les lignes successives de chimiothérapie, l'irradiation corporelle totale, les fortes doses de corticoïdes, l'immobilité imposée par l'isolement protecteur et la GVH chronique affectant les muscles [9]. Le déficit des muscles squelettiques et respiratoires peut contribuer à la morbidité liée aux complications pulmonaires chez des patients qui, dans 30% des cas présentent déjà une faiblesse musculaire avant allogreffe [9, 10]. Il semble donc intéressant d'étudier sur le plan fonctionnel ces trois organes qui jouent un rôle essentiel dans le bien-être physique.

Du fait d'un allongement de la survie post-allogreffe, le maintien d'une qualité de vie correcte est désormais au centre des préoccupations des médecins en charge des patients allogreffés. La qualité de vie est une notion complexe intégrant plusieurs paramètres qui sont eux même intriqués entre eux, incluant les fonctions physique et émotionnelle, le bien-être et l'intégration sociale [11].

Depuis le milieu des années 90, plusieurs équipes de recherche se sont intéressées à l'impact d'interventions de réentraînement physique sur des critères tels que la fatigue, l'état psychologique, le rôle social et la qualité de vie après allogreffe. En effet, plusieurs études ont

montré que la fonction physique et le rôle social des patients allogreffés étaient altérés à 1 an en comparaison à la population générale [5, 11, 12].

Ces travaux rapportaient une amélioration du bien-être physique des patients à la sortie de l'hôpital, du Performans Status et le maintien d'une force musculaire à 100 jours après des exercices de réentraînement protocolisés [13]. Par ailleurs, le réentraînement physique a déjà montré des effets bénéfiques et durables sur la fatigue liée au cancer, et est recommandé par "The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology for cancer-related fatigue" pour réduire le déconditionnement et la fatigue liée au cancer [14-16].

Les programmes de réhabilitation couplés à l'éducation thérapeutique sont donc une prise en charge probablement utile dans le rétablissement des patients en post allogreffe, dans le but de leur faire retrouver leurs capacités habituelles dans leurs activités sociales et professionnelles, et ce d'autant plus que la population concernée par la réhabilitation risque d'augmenter parallèlement avec le nombre croissant d'allogreffes réalisées.

Dans la littérature, on retrouve des arguments qui plaident pour la nécessité d'une réhabilitation chez un nombre significatif de patients. En 2005, l'étude de White montrait qu'environ 60% des patients présentaient une fatigue des muscles respiratoires et périphériques dans la période précédant l'allogreffe, facteur participant à la morbidité post allogreffe [10].

Une autre étude rapporte une perte de 20% de la VO₂max lors d'un alitement de 3 à 4 semaines avec une perte significativement plus importante dans les 10 premiers jours [17]. Les patients allogreffés étant hospitalisés sur des durées d'au moins 4 à 6 semaines avec une période en isolement protecteur plus ou moins longue, ils sont à risque de présenter une altération de leur VO₂max. Par ailleurs, Hayes et al. ont montré que le pic de VO₂max est associé à la qualité de vie, prouvant que la capacité physique est en relation étroite avec le bien-être du patient [18]. De plus, les patients ayant présenté une maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique (30 à 70% pour la GVH aiguë, 30% pour la GVH chronique) ont reçu un traitement par corticoïdes, souvent à fortes doses et de façon prolongée. Ce traitement augmente la perte musculaire et pourrait contribuer à la sensation de « fatigue musculaire ».

Bien que les interventions d'exercice physique soient de modalités et de durée différentes, effectuées soit en prégreffe soit en post allogreffe, plusieurs études ont montré un bénéfice de la réhabilitation chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques [18-21].

Cependant, ces travaux ne font pas état de données concernant les indications de réhabilitation chez les patients étudiés [22]. On ne connaît donc pas le nombre de patients qui pourraient bénéficier de ce type de programme, ni s'il est justifié de réaliser dans leur suivi un bilan systématique destiné à rechercher une indication de réhabilitation.

Critères d'indication à un programme de réhabilitation

Dans la population des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la réhabilitation respiratoire a montré son efficacité en termes d'amélioration de la dyspnée, de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie. Il n'y a pas de critère fonctionnel indiquant la nécessité d'une réhabilitation. Celle-ci se discute selon les symptômes, l'incapacité et la limitation dans les activités du patient. En effet, la valeur du volume expiré maximal en une seconde (VEMS) n'intervient pas même si la réhabilitation ne concerne que très rarement les patients ayant un VEMS supérieur à 70% [23]. La réhabilitation est particulièrement indiquée chez les patients BPCO présentant, malgré une prise en charge médicale optimale, une dyspnée ou une intolérance à l'exercice ou une réduction de leurs activités sociales liées à une altération de leur état de santé. D'autre part la réhabilitation a fait ses preuves dans d'autres cohortes de patients, par exemple les patientes ayant survécu à un cancer du sein [24].

Avant les années 80, la réadaptation cardiaque était considérée comme une contre-indication dans l'insuffisance cardiaque. Depuis, de nombreuses études ont d'abord prouvé sa bonne tolérance et sa sécurité de réalisation puis une amélioration de l'aptitude physique, des symptômes et de la qualité de vie. La réhabilitation est indiquée dans l'insuffisance cardiaque stable de classe II ou III dans la classification NYHA [25]. La fraction d'éjection ventriculaire

gauche n'est pas un critère retenu, même si une proportion importante de patients ont une FEVG inférieure à 40%.

Sur le plan musculaire, il n'est pas mentionné dans la littérature de paramètres justifiant une réhabilitation, en particulier dans les désordres musculosquelettiques. En revanche, la réadaptation musculaire a montré son efficacité dans des pathologies chroniques telles que la sclérodermie [26] ou les glycoses musculaires [27].

L'objectif principal de l'étude sera d'évaluer la proportion de patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques ayant une indication à une réhabilitation cardiopulmonaire et/ou musculaire à un an de leur allogreffe. Parmi les objectifs secondaires, un score prédictif de l'indication d'une réhabilitation sera construit, et les composantes et les objectifs de la réhabilitation chez ces patients seront définis.

Evaluer les séquelles et complications pulmonaires et cardiaques

L'insuffisance cardiaque est la complication de l'allogreffe la plus rapportée sur le plan cardiologique, avec une incidence entre 1 et 26% [28], affectant jusqu'à 43% des patients dans une série ancienne [29]. Ses causes sont multifactorielles avec une morbi-mortalité atteignant 50%. Quelques uns des traitements utilisés en pré allogreffe comme les anthracyclines ou lors du conditionnement de l'allogreffe tel que le cyclophosphamide ont une cardiotoxicité prouvée [30]. L'irradiation, notamment dans la prise en charge des lymphomes, est aussi à l'origine de complications cardiaques [31]. Dans la période immédiate post allogreffe, plusieurs facteurs de risque d'altération de la fonction cardiaque sont identifiés : les patients reçoivent une hyperhydratation et des transfusions multiples, le sepsis sévère peut entraîner des lésions du myocarde. Ainsi une incidence entre 5 et 10% de cardiotoxicité globale est rapportée chez les patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [32]. Des cas d'endocardite infectieuse sont aussi décrits dans la littérature; en effet, les patients sont à risque de présenter cette complication de par la présence de cathéters centraux en place plusieurs semaines, la neutropénie dans la période post allogreffe immédiate et la GVH aiguë qui altère la barrière cutané-muqueuse et favorise le risque de septicémie [33].

Les complications pulmonaires, qui surviennent dans 40 à 60% des allogreffes, sont le plus souvent d'origine infectieuse ou secondaire à une réaction immunologique du greffon contre l'hôte, avec la bronchiolite oblitérante comme manifestation privilégiée [34]. La prévalence de la bronchiolite oblitérante est de 5,5% et sa survenue est augmentée à 14% chez les patients ayant une maladie du greffon contre l'hôte chronique. Parmi les causes infectieuses, l'aspergillose se place au premier rang (incidence entre 20 à 30%) avec les infections virales. Les infections à CMV se font plus rares grâce à l'amélioration des traitements préventifs, laissant place à des infections à EBV, adénovirus et VRS.

L'irradiation corporelle totale et les produits cytotoxiques utilisés (Busulfan) sont aussi à l'origine de séquelles pulmonaires [35].

Ainsi, des séquelles tant au niveau cardiaque que pulmonaire peuvent persister et participer à la dyspnée, à la fatigue et donc au déconditionnement du patient allogreffé.

Un des objectifs secondaires sera de rechercher ces séquelles pour évaluer leur prévalence et leur niveau d'implication dans l'indication de réhabilitation des patients.

Perspectives attendues

Ce travail permettra d'évaluer la proportion de patients ayant une indication à une réhabilitation et ceux ayant un faisceau d'arguments en faveur d'une réhabilitation (groupe "intermédiaire"). A partir de ces données, si cette proportion de patients est significative, une étude pourra être envisagée dans le but d'analyser de façon randomisée, les bénéfices de programmes de réhabilitation chez ces patients. Un groupe de patients sera intégré à un programme de réhabilitation tandis qu'un autre groupe contrôle n'aura pas d'intervention. On pourra ainsi juger

de l'impact des exercices protocolisés sur la tolérance à l'exercice et la qualité de vie des patients et évaluer dans le groupe contrôle le nombre de patients qui voit ces critères s'améliorer sans intervention. De plus, cette étude nous permettra de juger à posteriori si l'indication de la réhabilitation a été posée de façon adéquate.

OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

A. OBJECTIF ET CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL

i. Objectif principal

Ce travail a pour objectif principal d'évaluer un an après la greffe la proportion de patients présentant une indication à une réhabilitation cardiorespiratoire ou musculaire.

ii. Critère d'évaluation principal

Evaluation des résultats des différents examens de l'étude (examens réalisés dans le cadre de la prise en charge habituelle du patient), en particulier des paramètres suivants :

- Scores des questionnaires de qualité de vie (SF 36 et Saint George's Respiratory Questionnaire-SGRQ) et d'anxiété (HAD)
- Evaluation de la dyspnée sur échelle de Sadoul
- Evaluation de la fatigue sur une échelle numérique de 0 à 10
- Distance parcourue au test de marche de 6 minutes
- Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), capacité vitale forcée (CVF), rapport VEMS/ CVF, capacité pulmonaire totale (CPT), diffusion pulmonaire (DLCO DLNO)
- Pression inspiratoire maximale (PImax), Pression expiratoire maximale (PEmax) et le sniff-test (Sniff Nasal Inspiratory Pressure-SNIP)
- Consommation maximale d'oxygène (VO2 max) et seuil ventilatoire
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche

Les dossiers des patients vus en hôpital de jour mutualisé seront étudiés par trois médecins, (deux pneumologues et un physiologiste) à raison d'une fois par mois. Après analyse des paramètres de l'interrogatoire, des questionnaires de qualité de vie, de la dyspnée et des examens complémentaires réalisés, la décision d'indication ou non à une réhabilitation cardiorespiratoire ou musculaire sera prise de manière collégiale, et argumentée par écrit, en recueillant précisément les résultats d'examens ou les items ayant été utilisés pour prendre la décision. La décision sera communiquée au médecin hématologue référent du patient, et la prise en charge de la réhabilitation sera organisée (en dehors du champ de cette étude).

La proportion de patients ayant besoin d'une réhabilitation sera jugée importante si elle est supérieure ou égale à 30%.

B. OBJECTIFS ET CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES

iii. Objectif(s) secondaire(s)

- 1) créer un score prédictif de l'indication de réhabilitation cardiorespiratoire à partir des items des questionnaires de qualité de vie, des échelles de dyspnée et de fatigue, des variables cliniques et fonctionnelles

- 2) définir les composantes de la réhabilitation (cardiaques, respiratoires, musculaires), afin que celle-ci soit adaptée au mieux au patient selon sa demande et le besoin identifié.
- 3) évaluer le taux de complications et séquelles pulmonaires et cardiaques.

iv. Critère(s) d'évaluation secondaire(s)

- 1) Propriétés prédictives (en particulier la Valeur Prédictive Positive (VPP)) du score de l'indication de réhabilitation cardiorespiratoire construit à partir des:
 - Items des questionnaires SF 36, SGRQ et HAD
 - Résultats des échelles de dyspnée et de fatigue
 - Variables cliniques
 - Variables fonctionnelles : test de marche de 6 minutes, VO2max, seuil ventilatoire, EFR, FEVG
- 2) composantes de la réhabilitation
 - fonction respiratoire : test d'effort, EFR, test de marche de 6 minutes
 - fonction cardiaque : échographie cardiaque, test d'effort
 - fonction musculaire : test de marche de 6 minutes, mesure de la préhension musculaire
- 3) complications pulmonaires: scanner thoracique sans injection "low dose" haute résolution avec coupes millimétriques en inspiration et expiration

complications cardiaques : échographie cardiaque (mesure de la FEVG)

Un taux de complications et séquelles pulmonaires supérieur à 50% sera jugé important.
Un taux de complications et séquelles cardiaques supérieur à 10% sera jugé important.

POPULATION ÉTUDIÉE

C. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Dans le service d'hématologie du CHU de Nantes, tous les patients allogreffés sont convoqués de façon systématique à un an pour la réalisation d'un bilan complet. Les patients seront informés de l'étude et de ses objectifs lors de la dernière consultation d'hématologie précédant le bilan à un an. Dans un délai de 3 à 4 semaines après ce bilan, ils sont vus en consultation d'hématologie pour être informés des résultats et adapter leur prise en charge. Afin de faciliter la réalisation de ces examens chez des patients résidant dans toute la région, il a été décidé d'organiser à partir du 15 juillet 2013 une hospitalisation sur une journée (HDJ) qui regroupera l'ensemble des examens programmés. La note d'information pour la participation à la recherche sera remise au patient lors de son arrivée en hopital de jour. Si le patient a donné son accord et signé le consentement, les données recueillies au cours de cette HDJ seront incluses dans l'étude pour être analysées.

Les critères de non inclusion seront les patients mineurs. Le type de conditionnement utilisé en prégreffe ou la pathologie d'origine posant l'indication d'allogreffe n'interviennent pas dans les critères de sélection. Cela permet d'avoir une population étudiée représentative de l'ensemble des patients receveurs d'une allogreffe.

Tous les patients allogreffés un an auparavant se verront proposer de participer à l'étude. La période d'inclusion sera d'un an.

Les effectifs habituels de patients allogreffés au CHU de Nantes sont en moyenne de 80/an sur les 3 dernières années, et la mortalité liée à la greffe représente entre 5 et 10%. On prévoit donc dans cette étude l'inclusion d'environ 75 patients sur un an.

D. CRITÈRES D'INCLUSION

- Patient majeur et à un an d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
- Patient allogreffé de cellules souches hématopoïétiques à 1 an post allogreffe suivi au CHU de Nantes,
- Patients ayant signé le consentement pour sa participation à l'étude.

E. CRITÈRES DE NON INCLUSION

Patients mineurs

DEROULEMENT DE L'ÉTUDE

F. MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

Étude monocentrique, observationnelle, non contrôlée, prospective

G. TECHNIQUES D'ÉTUDES ET D'ANALYSES

v. Description détaillée des paramètres d'évaluation.

Au cours de l'interrogatoire seront collectées des données permettant d'apprécier le patient dans « sa globalité » :

- Antécédents médicaux et chirurgicaux
- Pathologie hématologique sous-jacente
- Performans status
- Traitement par corticoïdes
- Mode de vie : statut marital, tabagisme
- Niveau socio-éducatif
- Reprise d'une activité professionnelle
- Ressenti du handicap

Les patients estimeront leur dyspnée sur l'échelle de Sadoul (stade 1 : dyspnée pour des efforts importants, stade 2 : dyspnée apparaissant à la montée d'un étage ou à la marche en légère côte, stade 3 : dyspnée à la marche sur terrain plat, stade 4 : dyspnée à la marche lente, stade 5 : dyspnée au moindre effort, à l'habillage, à la parole). La fatigue sera évaluée sur une échelle numérique allant de 0 (aucune fatigue) à 10 (fatigue extrême).

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

Les questionnaires SF 36 et SGRQ leur seront remis. Le questionnaire SF 36 s'organise autour de 36 questions explorant 8 dimensions de la qualité de vie. Les scores des 8 domaines sont cotés sur 100 dans chaque catégorie. Il n'existe pas de score global, mais un algorithme permet de calculer un score global de santé physique (Physical Component Summary ou PCS) et un score global de santé mentale (Mental Component Summary ou MCS).

Pour le questionnaire SGRQ, trois scores sont calculés pour les composantes : symptômes, activités, impacts. Un score total est ensuite calculé, allant de 0 à 100%.

La distance parcourue, la sensation de dyspnée à l'effort évaluée sur échelle de Borg, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène seront rapportées au cours de 2 tests de marche effectués à quelques minutes d'intervalle, selon les recommandations internationales. La meilleure valeur des 2 tests sera retenue et comparée à la valeur de référence selon les équations de référence indexées selon le sexe, l'âge, la taille et le poids.

La force musculaire sera mesurée par un dynamomètre au cours du «hand grip test». On considérera qu'il existe un déficit musculaire si la valeur mesurée est inférieure à la limite inférieure de la normale. La limite inférieure de la normale est fixée à : valeur moyenne de référence (défini sur une population de même âge et même sexe) – 1,64 x écart type.

Les paramètres de la fonction respiratoire : volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), la capacité vitale forcée (CVF), le rapport de Tiffeneau VEMS/CVF, la capacité pulmonaire totale (CPT), les pressions inspiratoire et expiratoire maximales (Pimax, Pemax, SNIP), la mesure de la diffusion pulmonaire (DLCO) corrigée par rapport à la dernière mesure récente de l'hémoglobine seront évalués lors d'explorations fonctionnelles respiratoires. Les valeurs seront considérées comme altérées si elles sont inférieures à 80% de la valeur prédite selon les équations de référence, hormis pour le rapport de Tiffeneau (considéré altéré s'il est inférieur à 0,7).

La fréquence cardiaque cible, la consommation maximale d'oxygène (VO₂max), le seuil ventilatoire seront évalués au cours d'une épreuve d'effort cardiorespiratoire. La VO₂max sera comparée à la valeur théorique établie par l'équation de Wasserman [36]. Le seuil ventilatoire sera jugé comme anormal, témoignant d'une limitation périphérique si sa valeur est inférieure à 40% de la VO₂max. L'équivalent métabolique en MET (Standard Metabolic Equivalent) pourra être estimé à partir de la VO₂max et le niveau d'activité physique avec le type d'activité physique peut être déduit à partir d'une échelle. Par exemple, marcher correspond à 3,3 MET.

L'échographie cardiaque transthoracique permettra de mesurer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) jugée anormale si inférieure à 50%, les pressions de remplissage du ventricule gauche avec le rapport E/A anormal si supérieur à 2 lorsque la FEVG est basse ou le rapport E/e' en faveur de pressions de remplissage élevées s'il est supérieur à 13. Seront évalués aussi la surface de l'oreillette gauche jugée dilatée si elle est supérieure à 20 cm². La dysfonction du ventricule droit sera attestée si l'excursion systolique de l'anneau tricuspide (TAPSE) est inférieure à 16 mm. D'autres paramètres échographiques pourront être mesurés selon les habitudes de l'opérateur pour appuyer le diagnostic d'insuffisance cardiaque.

Des anomalies au niveau du parenchyme pulmonaire (infiltrat, micronodule, verre dépoli...) ainsi qu'un piégeage aérique pouvant témoigner d'une atteinte bronchiolaire seront recherchés sur des **coupes scannographiques haute résolution millimétriques en inspiration et expiration**. Il ne sera pas réalisé d'injection de produit radio-opaque lors de ce scanner, sauf indication spécifique demandée par le pneumologue ou l'hématologue référent (ATCD d'embolie pulmonaire, de lymphome, etc.). Toutefois, ce scanner ne sera pas re-programmé si le patient a déjà effectué cet examen dans les 4 semaines précédant l'HDJ.

L'hémostase (NFS, plaquettes, TP, TCA), la fonction rénale (ionogramme sanguin, créatininémie), le bilan nutritionnel (Albumine, préAlbumine, Calcémie totale, vitamine D), le NTproBNP (indicateur d'insuffisance cardiaque), la fonction thyroïdienne (TSH, T4L), le bilan hépatique, les sérologies hépatiques, l'électrophorèse des protéides sériques, la CRP, la beta microglobuline, les sous populations lymphocytaires, les anticorps antinucléaires, anticorps antithyroïdiens, le chimérisme, la ciclosporinémie (pour les patients sous ciclosporine) seront analysés à partir des résultats de prélèvements sanguins.

vi. Description des techniques et analyses

Les patients seront convoqués en hôpital de jour, et effectueront les examens programmés de façon systématique dans le cadre de leur suivi habituel à un an d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces examens seront réalisés même en cas de non consentement du patient à l'étude.

La coordinatrice de l'hôpital de jour programmera les différents examens, en présence de l'IRC, sur la même journée en hôpital de jour mutualisé de l'institut du thorax.

Les questionnaires de qualité de vie (SF36 et SGRQ) seront remis au patient après explication par l'IRC. L'IRC relèvera l'évaluation de la dyspnée du patient sur l'échelle de Sadoul ainsi que la fatigue sur une échelle numérique de 0 à 10.

Le bilan biologique sera réalisé par l'IRC, acheminé par navette interne au laboratoire spécialisé du CHU de Nantes responsable des analyses.

Les tests de marche seront effectués par le patient à 2 reprises à quelques minutes d'intervalle, en présence de l'IRC qui relevera la saturation en oxygène, la fréquence cardiaque et la dyspnée à l'effort sur l'échelle de Borg.

La mesure de la force musculaire sera effectuée par le patient sous la surveillance de l'infirmière qui en relevera également les résultats. Trois mesures seront effectuées avec la main dominante, coude fléchi à 90°, en position neutre. La moyenne de ces trois mesures sera calculée et rapportée par l'IRC.

L'ETT sera effectuée par un cardiologue rattaché au service de cardiologie du CHU de Nantes.

L'épreuve d'effort cardiorespiratoire sera réalisée dans le service des épreuves fonctionnelles, sous la surveillance d'un médecin physiologiste.

Le scanner thoracique sans injection sera de faible irradiation ("low dose"). Il sera effectué à dans le service de radiologie centrale du CHU de Nantes à l'hôpital Nord Laënnec. Il ne sera pas reprogrammé si le patient a déjà effectué cet examen dans les 4 semaines précédentes.

Après réalisation des différents examens, l'IRC recueillera tous les résultats du test de marche de 6 minutes, de la mesure de la préhension, de l'ETT, de l'épreuve d'effort et des EFR dans le CRF. Concernant le scanner thoracique, le compte rendu écrit étant disponible dans un délai allant de 24 à 72h, la partie du CRF correspondant sera complétée dès qu'il sera envoyé dans le service.

H. CALENDRIER DE L'ÉTUDE

CALENDRIER DE L'ÉTUDE

Actions	J-100 (dernière consultation d'hématologie)	J0 (hôpital de jour)
Information du patient	X	
Consentement		X
Antécédents		X
Interrogatoire, évaluation de la dyspnée et de la fatigue, questionnaires		X
Examen clinique		X
Test de marche de 6 minutes		X
Test d'effort		X
EFR avec mesure de la DLCO		X
ETT		X
Hand grip test ou mesure de la préhension		X
TDM thoracique non injecté low dose, coupes inspiratoires et expiratoires		X
Bilan biologique		X
Sortie d'étude		X

I. CRITERES D'ARRET PREMATURE DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE A LA RECHERCHE

Pour les modalités et la durée du suivi des personnes ayant arrêté prématurément l'étude, se reporter à la section statistique.

Les données des patients décédés, ayant signé le consentement, seront conservés dans l'étude.

Les patients pour lesquels des données manquantes existent seront également conservés dans l'étude.

DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

J. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE

vii. Recueil des données

Un cahier d'observation (CRF) sera créé par patient. Toutes les informations requises par le projet doivent être fournies dans le CRF. Il doit comprendre les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques.

La/les personne(s) responsable(s) du remplissage des CRF (investigateur, ARC...) devra /devront être définie(s) et est/sont identifiée(s) dans le tableau de délégations des responsabilités.

Le recueil des données sera effectué directement par l'investigateur ou le TEC de l'équipe clinique de chaque centre investigateur participant, en utilisant un CRF électronique (eCRF) accessible depuis le site internet <https://www.hugo-online.org/csonline> (logiciel Clinsight).

Chaque personne disposera d'un compte utilisateur personnel en rapport avec son rôle (profil). La création et l'administration des comptes informatiques sera assurée par le Data Manager en charge de l'essai.

L'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

La première lettre du nom, la première lettre du prénom, et le mois et année de naissance et un numéro d'inclusion seront les seules informations qui figureront sur le cahier d'observation (CRF) et qui permettront de rattacher à *posteriori* le CRF au patient.

Le promoteur est également tenu de coder les données patients sur tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (compte-rendus d'examen d'imagerie, de biologie, ...) qui seraient joints au CRF.

viii. Codage des données

En signant ce protocole l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

La transmission des données d'une personne à des fins de recherche ne sera dès lors possible que sous réserve de l'apposition d'un système de codage ; la présentation des résultats de la recherche doit exclure toute identification directe ou indirecte.

L'identification des patients se limitera aux seules initiales, c'est à dire la première lettre du nom et du prénom, au mois et année de naissance, complétées par un numéro attribué à l'inclusion du patient.

Ce code sera la seule information qui figurera sur le cahier d'observation (CRF) et qui permettra de rattacher à *posteriori* le CRF au patient.

Le responsable de la recherche est également tenu de coder les données patients sur tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (compte-rendus d'examen d'imagerie, de biologie, ...) qui seraient joints au CRF.

ix. Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données clinique et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

La structure de la base de données et des écrans de saisie sera approuvée par le responsable de la recherche.

La base de données de ce projet sera le logiciel Clinsight.

K. STATISTIQUES

Le nombre de patients prévus est de 75 patients.

Nom et coordonnées du responsable de l'analyse :

<p>Hardouin Jean Benoit Université de Nantes – Faculté de Médecine et Pharmacie 1, rue Gaston Veil – BP 53508 44035 Nantes Cedex 1 Telephone : 02 40 41 28 29 Mail : jean-benoit.hardouin@univ-nantes.fr</p>
--

x. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

L'analyse statistique des données portera sur l'ensemble des patients inclus. Une analyse descriptive de l'ensemble des patients sera réalisée.

Pour les variables qualitatives, les effectifs et pourcentages de chaque modalité seront présentées. Pour les variables quantitatives, la description comportera le minimum, le maximum, la moyenne, l'écart-type et la médiane.

Les variables qualitatives sont : Sexe, Pathologie hématologique sou-jacente, Performans status, Traitement par corticoïdes, Mode de vie, Niveau socio-éducatif, Reprise d'une activité professionnelle, Ressenti du handicap, Anomalies au niveau du parenchyme pulmonaire (infiltrat, micronodule, verre dépoli...).

Les variables quantitatives :

- Age
- Les scores des questionnaires SF 36 et Saint George's Hospital
- La distance parcourue, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène
- La force musculaire
- Les paramètres de la fonction respiratoire : volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), la capacité vitale forcée (CVF), le rapport de Tiffeneau VEMS/CVF, la capacité pulmonaire totale (CPT), la mesure de la diffusion du CO (DLCO) corrigée
- La fréquence cardiaque cible, la consommation maximale d'oxygène (VO2max), le seuil ventilatoire, la PI et la PEmax

- La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), les pressions de remplissage du ventricule gauche, la fonction du ventricule droit, la mesure des pressions droites et la dilatation du ventricule gauche et de l'oreillette gauche
- L'hémostase, la fonction rénale, le bilan nutritionnel, l'hématose, le NTproBNP (indicateur d'insuffisance cardiaque), la fonction thyroïdienne
- Bilan hépatique, sérologies hépatiques, électrophorèse des protéines sériques, CRP, beta microglobuline, sous populations lymphocytaires, anticorps antinucléaires, anticorps antithyroïdiens, chimérisme, ciclosporinémie.

Des analyses descriptives en sous-groupes pourront être réalisées. Des tests paramétriques ou non (selon la distribution) et des tests du Chi2 ou de Fisher exact pourront être utilisés pour comparer ces groupes. Le seuil alpha retenu est 5%. Les analyses statistiques seront réalisées avec le logiciel IBM SPSS Statistics version 19 et le logiciel SAS version 9.3.

Le score prédictif de l'indication de réhabilitation (objectif secondaire 1) sera construit à partir d'une régression logistique portant sur les variables suivantes :

- Items des questionnaires SF 36, SGRQ et HAD
- Résultats des échelles de dyspnée et de fatigue
- Variables cliniques
- Variables fonctionnelles : test de marche de 6 minutes, VO2max, seuil ventilatoire, EFR, FEVG

Les variables significatives à 25% dans un modèle bivarié seront tout d'abord sélectionnées puis incluses dans un modèle multivarié et sélectionné au risque 5%. Dans un second temps, un seuil sera déterminé sur ce score de manière à maximiser la valeur prédictive positive définie ici comme la probabilité qu'un patient détecté par le score comme ayant une indication de réhabilitation ait reçu une telle indication par le groupe de médecins.

Le seuil choisi sera déterminé de manière à maximiser la valeur prédictive positive.

xi. Justification statistique du nombre d'inclusions

Cette étude étant descriptive et aucune donnée n'apparaissant dans la littérature à ce sujet, aucune justification statistique n'a pu être réalisée.

Tous les patients allogreffés depuis un an se verront proposer de participer à l'étude.

Les effectifs habituels de patients allogreffés au CHU de Nantes est de 80/an sur les 3 dernières années, on prévoit l'inclusion d'environ 75 patients (mortalité liée à la greffe entre 5 et 10%).

xii. Degré de signification statistique prévu

Le seuil alpha retenu est 5%.

xiii. Critères statistiques d'arrêt de la recherche

non applicable

xiv. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Les données manquantes seront décrites en termes d'effectifs et pourcentages.
Les patients pour lesquels il y aura des données manquantes ne seront pas remplacés.

xv. Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale

Le plan d'analyse de la stratégie initiale ne devrait pas être modifié.

xvi. Choix des personnes à inclure dans les analyses

L'ensemble des patients inclus et respectant les critères d'inclusion et de non inclusion seront utilisés pour les analyses.

SECURITE / EFFET INDESIRABLE

La survenue d'un Effet Indésirable lié à la prise en charge du patient au cours du présent protocole donnera lieu à une déclaration dans le système de vigilance adéquat (pharmacovigilance, biovigilance, hémovigilance, matériovigilance, etc...).

L'étude ne rajoute pas d'effets indésirables en elle même. Chaque examen réalisé a ses propres risques d'effets indésirables. Notamment l'épreuve d'effort qui présente le risque de douleur thoracique, essoufflement, malaise.

Le scanner thoracique sans injection présente le risque lié à l'irradiation même si celle ci est faible (scanner low dose).

Les explorations fonctionnelles respiratoires présentent le risque d'un bronchospasme.

La sécurité lors de la réalisation des explorations fonctionnelles respiratoires et du test d'effort est assurée par la présence de personnel médical à proximité et d'un chariot d'urgence.

ASPECTS ADMINISTRATIFS ET RÉGLEMENTAIRES

L. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'à l'organisme de rattachement de la personne responsable de la recherche ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le cas échéant, l'organisme de rattachement de la personne responsable pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

M. DONNEES INFORMATISEES ET SOUMISSION A LA CNIL

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004.

Ce projet de recherche a fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL.

N. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.

La note d'information devra faire l'objet de modification si nécessaire.

O. RÈGLES RELATIVES À LA PUBLICATION

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, responsable de la recherche de l'étude, qui sera nécessairement cité. Les auteurs seront déterminés au prorata du nombre de patients inclus. L'investigateur coordonnateur établit la liste des auteurs.

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

P. INFORMATION DU PATIENT

L'investigateur s'engage à informer le patient de façon claire et juste du protocole (note d'information en annexe). Il remettra au patient un exemplaire de la note d'information. Celle-ci précisera la possibilité pour le patient de refuser de participer à la recherche et de se retirer à tout moment.

L'investigateur notera dans le dossier du patient que celui-ci a bien été informé oralement, a reçu la note d'information et a donné son accord oral pour participer à la recherche.

Q. RECUEIL ECRIT DU CONSENTEMENT DU PATIENT

Après information du patient par le médecin, le consentement écrit du patient sera recueilli à son arrivée en hôpital de jour. Une copie sera conservée dans le dossier médical du patient.

R. SOUMISSION AU GNEDS

Ce protocole sera soumis au Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé.

LISTE DES ANNEXES

- ❖ *Listing investigateurs (identité, fonction, spécialité, lieu d'exercice = établissement & service, coordonnées complètes)*
- ❖ *Références bibliographiques*
- ❖ *Note d'information patient*
- ❖ *Cahier d'observation / bordereau de recueil de données / questionnaires*
- ❖ *Budget de l'étude détaillé (pour soumission à un appel d'offre)*

ANNEXE 1 : LISTING DES INVESTIGATEURS

Attention : la liste des investigateurs portée en annexe doit impérativement comporter les coordonnées de l'établissement et du service de rattachement (adresse, téléphone, fax, e-mail), ainsi que le numéro RPPS (ex ADELI) de chaque investigateur.

NOM ET PRENOM	Spécialité	Fonction	Nom de l'établissement	Nom et adresse du service de rattachement
Lemarchand Patricia	Pneumologue	PU-PH	CHU de Nantes Hôpital Laennec	L'institut du thorax Service de Pneumologie Hôpital Laennec Bd Jacques Monod 44093 Nantes Cedex 1
Lamirault Guillaume	Cardiologue	MCU-PH	CHU de Nantes Hôpital Laennec	L'institut du thorax Service de Pneumologie Hôpital Laennec Bd Jacques Monod 44093 Nantes Cedex 1
Le Tourneau Thierry	Cardiologue	PU-PH	CHU de Nantes Hôpital Hôtel Dieu	L'institut du thorax Service de Pneumologie Hôpital Laennec Bd Jacques Monod 44093 Nantes Cedex 1
Germaud Patrick	Pneumologue	PH	CHU de Nantes Hôpital Laennec	L'institut du thorax Service de Pneumologie Hôpital Laennec Bd Jacques Monod 44093 Nantes Cedex 1
Chambellan Arnaud	Pneumologue et Physiologiste	PH	CHU de Nantes Hôpital Laennec	L'institut du thorax Service de Pneumologie Hôpital Laennec

				Bd Jacques Monod 44093 Nantes Cedex 1
Vincent Anne	Pneumologue	PH	CHU de Nantes Hôpital Laennec	L'institut du thorax Service de Pneumologie Hôpital Laennec Bd Jacques Monod 44093 Nantes Cedex 1
Patier Aurelie	Cardiologue	Assistante	CHU de Nantes Hôpital Laennec	L'institut du thorax Service de Pneumologie Hôpital Laennec Bd Jacques Monod 44093 Nantes Cedex 1
Liberge Renan	Radiologue	PH	CHU de Nantes Hôpital Laennec	Radiologie et imagerie médicale du CHU Nantes Hôpital Laennec Bd Jacques Monod 44093 Nantes Cedex 1
Fau Georges	Radiologue	PH	CHU de Nantes Hôpital Laennec	Radiologie et imagerie médicale du CHU Nantes Hôpital Laennec Bd Jacques Monod 44093 Nantes Cedex 1
Arrigoni Pierre Paul	Radiologue	Chef de clinique	CHU de Nantes Hôpital Laennec	Radiologie et imagerie médicale du CHU Nantes Hôpital Laennec Bd Jacques Monod 44093 Nantes Cedex 1
Chevallier Patrice	Hématologue	PU-PH	CHU de Nantes hôtel-Dieu	Service d'hématologie clinique adulte du CHU de Nantes

				hôtel-Dieu 1 place Alexis-Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1
Guillaume Thierry	Hématologue	PH	CHU de Nantes hôtel-Dieu	Service d'hématologie clinique adulte du CHU de Nantes hôtel-Dieu 1 place Alexis-Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1
Delaunay Jacques	Hématologue	PH	CHU de Nantes hôtel-Dieu	Service d'hématologie clinique adulte du CHU de Nantes hôtel-Dieu 1 place Alexis-Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1

ANNEXE 2 : RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dreger, P., et al., *Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis*. Leukemia, 2005. **19**(6): p. 1029-33.
2. Wingard, J.R., et al., *Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2011. **29**(16): p. 2230-9.
3. Slavin, S., et al., *Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases*. Blood, 1998. **91**(3): p. 756-63.
4. Bhatia, S., et al., *Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study*. Blood, 2007. **110**(10): p. 3784-92.
5. Wong, F.L., et al., *Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns*. Blood, 2010. **115**(12): p. 2508-19.
6. Worel, N., et al., *Long-term outcome and quality of life of patients who are alive and in complete remission more than two years after allogeneic and syngeneic stem cell transplantation*. Bone marrow transplantation, 2002. **30**(9): p. 619-26.
7. Walter, E.C., et al., *Lung function and long-term complications after allogeneic hematopoietic cell transplant*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2010. **16**(1): p. 53-61.
8. Armenian, S.H., et al., *Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation*. J Clin Oncol, 2008. **26**(34): p. 5537-43.
9. Kovalszki, A., et al., *Reduced respiratory and skeletal muscle strength in survivors of sibling or unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2008. **41**(11): p. 965-9.
10. White, A.C., et al., *Impaired respiratory and skeletal muscle strength in patients prior to hematopoietic stem-cell transplantation*. Chest, 2005. **128**(1): p. 145-52.
11. Pidala, J., C. Anasetti, and H. Jim, *Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Blood, 2009. **114**(1): p. 7-19.
12. McQuellon, R.P., et al., *Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the 'time trajectory' to recovery over the first year*. Bone marrow transplantation, 1998. **21**(5): p. 477-86.
13. Mello, M., C. Tanaka, and F.L. Dulley, *Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation*. Bone marrow transplantation, 2003. **32**(7): p. 723-8.
14. Mock, V., et al., *Cancer-related fatigue*. Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2007. **5**(10): p. 1054-78.
15. Mustian, K.M., et al., *Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue*. Oncologist, 2007. **12 Suppl 1**: p. 52-67.
16. Carlson, L.E., et al., *Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study*. Bone Marrow Transplant, 2006. **37**(10): p. 945-54.
17. Convertino, V.A., *Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake*. Medicine and science in sports and exercise, 1997. **29**(2): p. 191-6.
18. Hayes, S., et al., *Quality of life changes following peripheral blood stem cell transplantation and participation in a mixed-type, moderate-intensity, exercise program*. Bone marrow transplantation, 2004. **33**(5): p. 553-8.
19. Carlson, L.E., et al., *Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study*. Bone marrow transplantation, 2006. **37**(10): p. 945-54.

20. Jarden, M., et al., *A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT.* Bone marrow transplantation, 2009. **43**(9): p. 725-37.
21. Baumann, F.T., et al., *A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation.* Bone marrow transplantation, 2010. **45**(2): p. 355-62.
22. Somerfield, M.R. and J.D. Rizzo, *Can a modest exercise program really improve physical functioning and quality of life among recipients of hematopoietic SCT?* Bone marrow transplantation, 2010. **45**(2): p. 217-8.
23. Celli, B.R. and W. MacNee, *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper.* The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 2004. **23**(6): p. 932-46.
24. Saarto, T., et al., *Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of breast cancer survivors.* Anticancer research, 2012. **32**(9): p. 3875-84.
25. *Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients.* European heart journal, 2001. **22**(2): p. 125-35.
26. Poole, J.L., *Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma.* Current opinion in rheumatology, 2010. **22**(2): p. 205-12.
27. Quinlivan, R., et al., *Physical training for McArdle disease.* Cochrane database of systematic reviews, 2011(12): p. CD007931.
28. Sakata-Yanagimoto, M., et al., *Predictors for severe cardiac complications after hematopoietic stem cell transplantation.* Bone marrow transplantation, 2004. **33**(10): p. 1043-7.
29. Cazin, B., et al., *Cardiac complications after bone marrow transplantation. A report on a series of 63 consecutive transplantations.* Cancer, 1986. **57**(10): p. 2061-9.
30. Castel, M., et al., *[Cardiotoxicity of chemotherapies].* Presse medicale, 2013. **42**(1): p. 26-39.
31. Bovelli, D., G. Plataniotis, and F. Roila, *Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2010. **21 Suppl 5**: p. v277-82.
32. Kupari, M., et al., *Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings.* Bone marrow transplantation, 1990. **5**(2): p. 91-8.
33. Kuruvilla, J., et al., *Characteristics and outcome of patients developing endocarditis following hematopoietic stem cell transplantation.* Bone marrow transplantation, 2004. **34**(11): p. 969-73.
34. Santo Tomas, L.H., et al., *Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia.* Chest, 2005. **128**(1): p. 153-61.
35. Gopal, R., et al., *Comparison of two total body irradiation fractionation regimens with respect to acute and late pulmonary toxicity.* Cancer, 2001. **92**(7): p. 1949-58.
36. Wassermann, K., et al., *Air trapping and cardiopulmonary exercise testing in patients with mild to moderate bronchial obstruction: clinical role of trapped gas measurements.* Zeitschrift fur Kardiologie, 1994. **83 Suppl 3**: p. 149-54.

ANNEXE 3 : NOTE D'INFORMATION DU PATIENT

Note d'information pour la participation à la recherche

« Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire : indications chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques »

Réhab-allogreffe

Médecin investigateur

Nom :

Service : Pneumologie - CHU de Nantes
Adresse : Bd Jacques Monod - 44093 Nantes Cedex 1
Téléphone : 02.40.16.52.38

Responsable de la recherche

Nom : CHU de Nantes
Adresse : 5 allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES
Principaux contacts : Secrétariat de la Direction de la recherche
Téléphone : 02 53 48 28 35 (secrétariat de la Direction de la recherche)

**Ce document est remis au patient
Un exemplaire est conservé dans le dossier médical**

Madame, Monsieur,

Les services d'Hématologie clinique adulte et de Pneumologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes effectuent en collaboration un travail de recherche sur la réhabilitation chez les patients à un an de leur allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

La réhabilitation est un ensemble de soins personnalisés (incluant des activités physiques) visant à réduire les symptômes et le handicap et à améliorer la qualité de vie. Cette prise en charge a déjà fait la preuve de bénéfices dans diverses pathologies en termes d'amélioration de l'essoufflement, des capacités à l'exercice physique et de la qualité de vie.

L'objectif de cette étude est d'évaluer un an après allogreffe, la proportion de patients présentant une indication à une réhabilitation cardiorespiratoire ou musculaire.

La participation à cette étude ne dure que le temps de la journée en hôpital de jour, et ne modifie en rien votre prise en charge habituelle. Que vous participiez ou non à l'étude, les examens programmés ce jour seront réalisés et votre prise en charge habituelle sera poursuivie et adaptée en tenant compte des résultats des examens. Si l'indication est posée, une réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire pourra vous être proposée dans votre parcours de soins.

Si vous acceptez d'être inclus dans l'étude, les résultats de questionnaires de dyspnée et de qualité de vie, et les résultats des différents examens que vous aurez passés lors de cette journée en hôpital de jour, seront analysés de manière codée.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la santé et devront être confirmés, ensuite, par des études cliniques complémentaires, afin de permettre l'essor de nouvelles méthodes de diagnostic, de nouveaux traitements chirurgicaux ou thérapeutiques.

Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, vos données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du Docteur mentionné au début de ce document.

Cette étude a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé GNEDS.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Le médecin qui vous a proposé la recherche et vous a donné oralement toutes les informations nécessaires peut répondre à toutes vos questions.

A compléter par le patient

Prénom/Nom :

J'accepte que mes données soient utilisées pour cette recherche : **oui** **non**

Date :/...../.....

Signature :

ANNEXE 4 : BUDGET DE L'ETUDE

Détail de la demande financière			
NATURE DE LA DEPENSE	DETAIL	2013-14	Total en €
DEPENSES EN PERSONNEL			
Infirmière de recherche	Inclusion, programmation examens, tests de marche, questionnaires, bilan biologique, remplissage CRF (5,5h/patient)	13613	13613
<i>Sous-total (1)</i>		13613	13613
DEPENSES EN FONCTIONNEMENT			
Papeterie	Consentements, Questionnaires	350	350
CRF électronique		1500	1500
<i>Sous-total (2)</i>		1850	1850
TOTAL (1)+(2)		15463	15463

Bibliographie

1. Dreger, P., et al., Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. *Leukemia*, 2005. 19(6): p. 1029-33.
2. Worel, N., et al., Long-term outcome and quality of life of patients who are alive and in complete remission more than two years after allogeneic and syngeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 2002. 30(9): p. 619-26.
3. Pidala, J., C. Anasetti, and H. Jim, Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2009. 114(1): p. 7-19.
4. Syrjala, K.L., et al., Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2004. 291(19): p. 2335-43.
5. Bevans, M.F., et al., Health-related quality of life in patients receiving reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 2006. 38(2): p. 101-9.
6. Cohen, M.Z., et al., Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of pain and symptom management*, 2012. 44(2): p. 168-80.
7. Pidala, J., et al., Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood*, 2011. 117(17): p. 4651-7.
8. Sun, C.L., et al., Adverse psychological outcomes in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS). *Blood*, 2011. 118(17): p. 4723-31.
9. Armenian, S.H. and S. Bhatia, Cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation--lessons learned. *Haematologica*, 2008. 93(8): p. 1132-6.
10. Nishimoto, M., et al., Risk factors affecting cardiac left-ventricular hypertrophy and systolic and diastolic function in the chronic phase of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 2013. 48(4): p. 581-6.
11. Braverman, A.C., et al., Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1991. 9(7): p. 1215-23.
12. Heidenreich, P.A., et al., Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *American heart journal*, 2005. 150(5): p. 977-82.
13. Chow, E.J., et al., Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of internal medicine*, 2011. 155(1): p. 21-32.
14. Baker, K.S., et al., Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood*, 2007. 109(4): p. 1765-72.
15. Annaloro, C., et al., Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 2008. 41(9): p. 797-804.
16. Biedermann, B.C., Vascular endothelium and graft-versus-host disease. *Best practice & research. Clinical haematology*, 2008. 21(2): p. 129-38.
17. Tichelli, A. and A. Gratwohl, Vascular endothelium as 'novel' target of graft-versus-host disease. *Best practice & research. Clinical haematology*, 2008. 21(2): p. 139-48.
18. National Comprehensive Cancer Network CRF Panel, Practice Guidelines in Oncology – v.2.2005: Cancer-Related Fatigue. 2005. Accessible sur :

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf. 2005 Accédé le 08 août 2014.

19. Mock, V., Fatigue management: evidence and guidelines for practice. *Cancer*, 2001. 92(6 Suppl): p. 1699-707.
20. Stone, P., M. Richards, and J. Hardy, Fatigue in patients with cancer. *European journal of cancer*, 1998. 34(11): p. 1670-6.
21. Gielissen, M.F., et al., Experience of severe fatigue in long-term survivors of stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 2007. 39(10): p. 595-603.
22. Hjerstad, M.J., et al., Fatigue in long-term Hodgkin's Disease survivors: a follow-up study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2005. 23(27): p. 6587-95.
23. Cramp, F. and J. Byron-Daniel, Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012. 11: p. CD006145.
24. Dimeo, F., et al., Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 2003. 11(10): p. 623-8.
25. Dimeo, F., et al., Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 1997. 8(12): p. 1251-5.
26. Prieto, J.M., et al., Clinical factors associated with fatigue in haematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *European journal of cancer*, 2006. 42(12): p. 1749-55.
27. Mock, V., et al., NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology*, 2000. 14(11A): p. 151-61.
28. Walter, E.C., et al., Lung function and long-term complications after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2010. 16(1): p. 53-61.
29. Santo Tomas, L.H., et al., Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest*, 2005. 128(1): p. 153-61.
30. Kuzmina, Z., et al., CD19(+)CD21(low) B cells and patients at risk for NIH-defined chronic graft-versus-host disease with bronchiolitis obliterans syndrome. *Blood*, 2013. 121(10): p. 1886-95.
31. Au, B.K., M.A. Au, and J.W. Chien, Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2011. 17(7): p. 1072-8.
32. Filipovich, A.H., et al., National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2005. 11(12): p. 945-56.
33. Gazourian, L., et al., Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *American journal of hematology*, 2014. 89(4): p. 404-9.
34. Holland, H.K., et al., Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG. *Blood*, 1988. 72(2): p. 621-7.
35. Nishio, N., et al., Late-onset non-infectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone marrow transplantation*, 2009. 44(5): p. 303-8.
36. Ringden, O., et al., Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a

- randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood*, 1999. 93(7): p. 2196-201.
37. Chi, A.K., et al., An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*, 2013. 144(6): p. 1913-22.
 38. Erard, V., et al., Airflow decline after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: the role of community respiratory viruses. *The Journal of infectious diseases*, 2006. 193(12): p. 1619-25.
 39. Alam, N., et al., Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation significantly increases risk of chronic graft-versus-host disease of lung compared with bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2012. 18(12): p. 1905-10.
 40. Savani, B.N., et al., Prediction and prevention of transplant-related mortality from pulmonary causes after total body irradiation and allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2005. 11(3): p. 223-30.
 41. Kelsey, C.R., et al., Severe pulmonary toxicity after myeloablative conditioning using total body irradiation: an assessment of risk factors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2011. 81(3): p. 812-8.
 42. Nakasone, H., et al., A case-control study of bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 2013. 26(6): p. 631-9.
 43. Ditschkowski, M., et al., T-cell depletion prevents from bronchiolitis obliterans and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with related donors. *Haematologica*, 2007. 92(4): p. 558-61.
 44. Bacigalupo, A., et al., Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2006. 12(5): p. 560-5.
 45. White, A.C., et al., Impaired respiratory and skeletal muscle strength in patients prior to hematopoietic stem-cell transplantation. *Chest*, 2005. 128(1): p. 145-52.
 46. Tabbara, I.A., et al., Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Archives of internal medicine*, 2002. 162(14): p. 1558-66.
 47. Salmasian, H., et al., Corticosteroid regimens for treatment of acute and chronic graft versus host disease (GvHD) after allogeneic stem cell transplantation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2010(1): p. CD005565.
 48. Lee, H.J., et al., Steroid myopathy in patients with acute graft-versus-host disease treated with high-dose steroid therapy. *Bone marrow transplantation*, 2006. 38(4): p. 299-303.
 49. Morishita, S., et al., Relationship between corticosteroid dose and declines in physical function among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 2013. 21(8): p. 2161-9.
 50. Hacker, E.D., et al., Strength training following hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer nursing*, 2011. 34(3): p. 238-49.
 51. Kovalszki, A., et al., Reduced respiratory and skeletal muscle strength in survivors of sibling or unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 2008. 41(11): p. 965-9.
 52. Nici, L., et al., American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2006. 173(12): p. 1390-413.

53. Spruit, M.A., et al., An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2013. 188(8): p. e13-64.
54. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). *Revue des maladies respiratoires*, 2005. 22(5 Pt 3): p. 7S8-7S14.
55. Haute Autorité de Santé, Comment mettre en œuvre la réhabilitation respiratoire pour les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive ? 2014. Accessible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1744735 Accédé le 12 août 2014.
56. Courneya, K.S., M.R. Keats, and A.R. Turner, Physical exercise and quality of life in cancer patients following high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Psycho-oncology*, 2000. 9(2): p. 127-36.
57. Okamura, H., Importance of rehabilitation in cancer treatment and palliative medicine. *Japanese journal of clinical oncology*, 2011. 41(6): p. 733-8.
58. Willer, A., Reduction of the individual cancer risk by physical exercise. *Onkologie*, 2003. 26(3): p. 283-9.
59. Schule, K., [The rank value of sports and movement therapy in patients with breast or pelvic cancer]. *Die Rehabilitation*, 1983. 22(1): p. 36-9.
60. Harvey, R.F., H.M. Jellinek, and R.V. Habek, Cancer rehabilitation. An analysis of 36 program approaches. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 1982. 247(15): p. 2127-31.
61. Friedenreich, C.M. and M.R. Orenstein, Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of nutrition*, 2002. 132(11 Suppl): p. 3456S-3464S.
62. Zimmer, P., et al., Influence of a six month endurance exercise program on the immune function of prostate cancer patients undergoing Antiandrogen- or Chemotherapy: design and rationale of the ProImmune study. *BMC cancer*, 2013. 13(1): p. 272.
63. Holmes, M.D., et al., Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2005. 293(20): p. 2479-86.
64. Cunningham, B.A., et al., Effects of resistive exercise on skeletal muscle in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 1986. 10(6): p. 558-63.
65. Jarden, M., et al., A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. *Bone marrow transplantation*, 2009. 43(9): p. 725-37.
66. Carlson, L.E., et al., Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study. *Bone marrow transplantation*, 2006. 37(10): p. 945-54.
67. DeFor, T.E., et al., A randomized trial of the effect of a walking regimen on the functional status of 100 adult allogeneic donor hematopoietic cell transplant patients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2007. 13(8): p. 948-55.
68. Wilson, R.W., P.B. Jacobsen, and K.K. Fields, Pilot study of a home-based aerobic exercise program for sedentary cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 2005. 35(7): p. 721-7.
69. Hayes, S., et al., Quality of life changes following peripheral blood stem cell transplantation and participation in a mixed-type, moderate-intensity, exercise program. *Bone marrow transplantation*, 2004. 33(5): p. 553-8.
70. Stricker, C.T., et al., Evidence-based practice for fatigue management in adults with cancer: exercise as an intervention. *Oncology nursing forum*, 2004. 31(5): p. 963-76.

71. Whiting, P., et al., Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2001. 286(11): p. 1360-8.
72. Mello, M., C. Tanaka, and F.L. Dulley, Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, 2003. 32(7): p. 723-8.
73. Hayes, S.C., et al., Role of a mixed type, moderate intensity exercise programme after peripheral blood stem cell transplantation. *British journal of sports medicine*, 2004. 38(3): p. 304-9; discussion 309.
74. Hayes, S., et al., Total energy expenditure and body composition changes following peripheral blood stem cell transplantation and participation in an exercise programme. *Bone marrow transplantation*, 2003. 31(5): p. 331-8.
75. Dimeo, F., et al., An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, 1996. 18(6): p. 1157-60.
76. Kim, S.D. and H.S. Kim, A series of bed exercises to improve lymphocyte count in allogeneic bone marrow transplantation patients. *European journal of cancer care*, 2006. 15(5): p. 453-7.
77. Shelton, M.L., et al., A randomized control trial of a supervised versus a self-directed exercise program for allogeneic stem cell transplant patients. *Psycho-oncology*, 2009. 18(4): p. 353-9.
78. Inoue, J., et al., The impact of early rehabilitation on the duration of hospitalization in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation proceedings*, 2010. 42(7): p. 2740-4.
79. Knols, R.H., et al., Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial. *Bone marrow transplantation*, 2011. 46(9): p. 1245-55.
80. Baumann, F.T., et al., Physical activity for patients undergoing an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: benefits of a moderate exercise intervention. *European journal of haematology*, 2011. 87(2): p. 148-56.
81. Snaith, R.P., The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health and quality of life outcomes*, 2003. 1: p. 29.
82. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2002. 166(1): p. 111-7.
83. Casanova, C., et al., Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*, 2008. 134(4): p. 746-52.
84. Pellegrino, R., et al., Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal*, 2005. 26(5): p. 948-68.
85. Allen, G.M., S.C. Gandevia, and D.K. McKenzie, Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. *Muscle & nerve*, 1995. 18(6): p. 593-600.
86. Miller, J.M., J. Moxham, and M. Green, The maximal sniff in the assessment of diaphragm function in man. *Clinical science*, 1985. 69(1): p. 91-6.
87. Wassermann, K., et al., Air trapping and cardiopulmonary exercise testing in patients with mild to moderate bronchial obstruction: clinical role of trapped gas measurements. *Zeitschrift fur Kardiologie*, 1994. 83 Suppl 3: p. 149-54.
88. Dirou, S., et al., Stable long-term pulmonary function after fludarabine, antithymocyte globulin and i.v. BU for reduced-intensity conditioning allogeneic SCT. *Bone marrow transplantation*, 2014. 49(5): p. 622-7.
89. Patriarca, F., et al., Incidence, outcome, and risk factors of late-onset noninfectious pulmonary complications after unrelated donor stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 2004. 33(7): p. 751-8.

90. Malard, F., et al., Fludarabine, antithymocyte globulin, and very low-dose busulfan for reduced-intensity conditioning before allogeneic stem cell transplantation in patients with lymphoid malignancies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2011. 17(11): p. 1698-703.
91. Krejci, M., et al., Long-term results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin. *Neoplasma*, 2011. 58(5): p. 406-14.
92. Slavin, S., et al., Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*, 1998. 91(3): p. 756-63.
93. Mak, V.H., et al., Effect of arterial oxygen desaturation on six minute walk distance, perceived effort, and perceived breathlessness in patients with airflow limitation. *Thorax*, 1993. 48(1): p. 33-8.
94. Wijkstra, P.J., et al., Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1994. 49(5): p. 468-72.
95. Cheng, S.T., et al., Pulmonary rehabilitation improves heart rate variability at peak exercise, exercise capacity and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Heart & lung : the journal of critical care*, 2014. 43(3): p. 249-55.
96. Lee, S.J., et al., Recovery after stem-cell transplantation for hematologic diseases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2001. 19(1): p. 242-52.
97. Hjermstad, M.J., et al., The course of anxiety and depression during the first year after allogeneic or autologous stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 1999. 24(11): p. 1219-28.
98. Hjermstad, M.J., et al., A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression 3-5 years after stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 2004. 34(3): p. 257-66.
99. Syrjala, K.L., et al., Recovery after allogeneic marrow transplantation: prospective study of predictors of long-term physical and psychosocial functioning. *Bone marrow transplantation*, 1993. 11(4): p. 319-27.
100. Gruber, U., et al., The long-term psychosocial effects of haematopoietic stem cell transplantation. *European journal of cancer care*, 2003. 12(3): p. 249-56.
101. Weis J., E.K., Mumm A. & Bartsch H., , Quality of life after a PBSCT/BMT rehabilitation program. *Psycho-oncology*, 1998. 7: p. 181-213.
102. Afessa, B. and S.G. Peters, Chronic lung disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Clinics in chest medicine*, 2005. 26(4): p. 571-86, vi.
103. Soubani, A.O. and J.P. Uberti, Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *The European respiratory journal*, 2007. 29(5): p. 1007-19.
104. Guyatt, G.H., et al., The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Canadian Medical Association journal*, 1985. 132(8): p. 919-23.
105. Abdel Kafi, S. and G. Deboeck, [Question 3-7. Six minute walking test in respiratory therapy]. *Revue des maladies respiratoires*, 2005. 22(5 Pt 3): p. 7S54-7S58.
106. Luxton, N., et al., Relationship between field walking tests and incremental cycle ergometry in COPD. *Respirology*, 2008. 13(6): p. 856-62.
107. Celli, B.R., et al., The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*, 2004. 350(10): p. 1005-12.
108. Garcia-Aymerich, J., et al., Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*, 2003. 58(2): p. 100-5.

109. Redelmeier, D.A., et al., Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1997. 155(4): p. 1278-82.
110. Puhan, M.A., et al., Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *The European respiratory journal*, 2008. 32(3): p. 637-43.
111. Lacasse, Y., et al., Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 1996. 348(9035): p. 1115-9.
112. Morishita, S., et al., Gender differences in health-related quality of life, physical function and psychological status among patients in the early phase following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Psycho-oncology*, 2013. 22(5): p. 1159-66.
113. Recommendations pour la Pratique Clinique. Prise en charge de la BPCO. *Revue des maladies respiratoires*, 2010. 27(5): p. 522-48.
114. Haskell, W.L., et al., Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 2007. 116(9): p. 1081-93.

Titre de Thèse :

**Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire :
Indications chez les patients allogreffés
de cellules souches hématopoïétiques**

RESUME

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le traitement de référence de maladies hématologiques tumorales. Cette thérapeutique reste une procédure à risque de complications pulmonaires, cardiaques et musculaires, survenant surtout la première année, en rapport avec la maladie du greffon contre l'hôte et l'immunodépression. Ces complications entraînent une fatigue, une incapacité des patients à réaliser les activités de la vie quotidienne et une altération de leur qualité de vie.

L'objectif de cette étude prospective est d'évaluer la proportion de patients présentant une indication à une réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire un an après allogreffe. L'ensemble des patients adultes allogreffés au CHU de Nantes entre mai 2012 et mai 2013 étaient éligibles. Un bilan cardiorespiratoire et musculaire a été effectué en ambulatoire un an après l'allogreffe, comprenant des explorations fonctionnelles respiratoires, un test de marche de 6 minutes, une échographie cardiaque, une épreuve d'effort, une mesure de la force musculaire et un scanner thoracique.

Entre juillet 2013 et juillet 2014, 37 patients ont été inclus, présentant en majorité des lymphomes (24%), des leucémies aigües myéloïdes (27%) et lymphoblastiques (16,2%). Une réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire est indiquée chez une proportion significative de patients à un an post allogreffe puisque l'indication a été retenue chez 15 patients (41%). Les critères principaux ayant permis d'aboutir à cette décision médicale ont été la plainte ou le handicap ressenti du patient et l'altération de la tolérance à l'effort associée ou non à un déconditionnement sur l'épreuve d'effort. L'incidence des complications pulmonaires et cardiaques était faible dans cette cohorte de patients allogreffés ayant reçu majoritairement un conditionnement d'intensité réduite. Dans l'attente de la réalisation d'une étude randomisée contrôlée visant à étudier les effets de la réhabilitation parmi les patients justifiant cette intervention, le parcours de soins de la réhabilitation chez les patients allogreffés doit continuer à se développer dans le but de favoriser un accès pour chaque patient à un programme de réhabilitation personnalisé dans les meilleurs délais.

MOTS-CLES

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, Réhabilitation, bilan annuel.