



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Comment mieux intégrer le médecin généraliste
dans la prise en charge ambulatoire des patients bénéficiant
d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ?**

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril à 18h
au Pôle Recherche – Hôpital C. Huriez
par **Samuel GADENNE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Thierry FACON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Monsieur le Professeur Jean-Pierre JOUET

Monsieur le Professeur Christian ROSE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Leonardo MAGRO

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation
aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

*« Ce n'est pas la profession qui honore l'homme,
mais l'homme qui honore la profession. »*

Louis Pasteur

Liste des abréviations

Allogreffe	Greffe allogénique de CSH
Autogreffe	Greffe autologue de CSH
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CSP	Cellules Souches Périphériques
EFS	Établissement Français du Sang
FMC	Formation Médicale Continue
GVH-D	Graft Versus Host Disease : réaction du greffon contre l'hôte
GVL	Graft Versus Leukemia : réaction du greffon contre la leucémie
MDS	Service des Maladies du Sang du CHRU de Lille
MO	Moelle osseuse
SFGM-TC	Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
SP	Sang Placentaire

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
I. Définition de l'objectif principal	3
II. Définition des objectifs secondaires	3
III. Prérequis épidémiologiques et scientifiques	4
Matériels et méthodes	6
I. Matériels	6
A. Définition de la période d'inclusion	6
B. Activité du service de greffe sur la période d'inclusion	7
C. Constitution de l'échantillon	9
II. Méthodes	11
A. Elaboration du questionnaire	11
B. Envoi du questionnaire	12
C. Recueil et exploitation des données	14
Résultats	15
I. Retour des questionnaires	15
II. Analyse des questionnaires	16
A. Profil des médecins généralistes	16
1. Aperçu de l'activité libérale en médecine générale	16
2. Rapport des médecins généralistes avec l'hématologie	17
B. Prise en charge des patients en amont de la greffe de CSH	18
C. Prise en charge des patients après l'allogreffe de CSH	20
D. Evaluation des possibilités de FMC d'hématologie à destination des médecins généralistes	23

Discussion	24
I. A propos des résultats	24
A. Participation des médecins généralistes à l'étude.....	24
B. Relation entre médecin généraliste et hématologiste.....	25
C. Place du médecin généraliste dans la prise en charge globale des patients greffés.....	27
D. Conditions de réalisation des allogreffes.....	28
E. Prise en charge ambulatoire du patient allogreffé	29
F. A propos des modalités d'une FMC d'hématologie	31
G. Existe-t-il une place spécifique pour les médecins généralistes dans la greffe de CSH ?	33
II. A propos du matériel et de la méthode	34
A. Faiblesse statistique de l'étude	34
B. Échantillonnage et représentativité	34
C. Points négatifs dans le matériel et la méthode utilisés.....	35
D. Points positifs dans le matériel et la méthode utilisés	36
III. Quelques pistes pour mieux intégrer le médecin généraliste dans la prise en charge ambulatoire des patients bénéficiant d'une greffe allogénique de CSH	37
Conclusion	39
Références bibliographiques	41
Annexes	43
Annexe 1 : Questionnaire médecin traitant.....	44
Annexe 2 : Modalités pratiques de la greffe de CSH.....	50
Annexe 3 : Complications de la greffe de CSH	55
Annexe 4 : Carnet National de Suivi Post-greffe (SFGM-TC)	59
Annexe 5 : Petite histoire de la greffe de CSH	65

RESUME

Contexte : Le Plan Greffe 2012-2016 constate que, grâce au succès de la greffe de cellules souches hématopoïétiques et à la diminution de la morbi-mortalité, le nombre croissant de patients greffés à suivre en ambulatoire crée une charge de plus en plus lourde sur les services de greffe. Cette situation évoluerait favorablement en améliorant la coordination des soins entre hématologue et médecin généraliste. Cette thèse se propose d'identifier les difficultés rencontrées par le médecin généraliste afin de mieux l'intégrer dans le suivi des patients greffés.

Méthode : Une enquête sous forme de questionnaire a été réalisée auprès des médecins généralistes ayant eu à prendre en charge un patient allogreffé entre novembre 2013 et octobre 2014 dans le service des Maladies du Sang du CHRU de Lille. Les résultats de cette enquête ont été confrontés aux pratiques en vigueur.

Résultats : Au total 35 médecins généralistes sur 82 inclus ont répondu. Les médecins généralistes se sentent investis dans 33% des cas. Ils sont 56% à juger satisfaisante leur relation professionnelle avec le monde de l'hématologie. Ils montrent un intérêt limité dans l'acquisition de compétences trop spécialisées, mais ils apprécient la lisibilité que les hématologues donnent de leur pratique. Ils tiennent à assurer leur rôle de médecin référent. Leur mise en retrait, parfois du fait même du patient, est préjudiciable pour l'accompagnement de ce dernier. Ils sont 60% à ignorer l'existence du carnet national de suivi post-greffe dédié à la prise en charge ambulatoire du patient allogreffé.

Conclusion : L'intégration du médecin généraliste dans la prise en charge du patient allogreffé peut s'envisager sur le mode d'une coopération dans laquelle l'acceptation d'une certaine interdépendance entre les acteurs sera provisoire. Des outils existent mais nécessitent d'être valorisés, comme le carnet national de suivi post-greffe, d'autres sont à développer. La coordination peut aussi s'envisager comme une collaboration entre acteurs par la mise en œuvre de réseaux de soins post-greffe, voire l'implication des médecins généralistes dans le recrutement de donneurs de moelle.

INTRODUCTION

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) constitue une option médicale majeure dans le traitement de maladies hématologiques graves lorsque toutes les alternatives thérapeutiques curatives ont été épuisées. En France ce sont ainsi 2000 greffes allogéniques (allogreffes) (1) qui sont réalisées chaque année dans une quarantaine de centres, dont environ 110 dans le service des Maladies du Sang (MDS) du CHRU de Lille. Ces greffes entrent dans le cadre législatif de la greffe d'organe à part entière, sous le contrôle de l'Agence Française de Biomédecine (2).

La greffe de CSH constitue aussi un défi permanent car en plein essor et en pleine mutation (3). A la différence d'autres techniques ou pratiques médicales qui se sont « démocratisées », la greffe de CSH est un domaine de la médecine dans lequel les logiques épistémiques des différents protagonistes continuent de se confronter de manière plus ou moins harmonieuse.

Pour le patient et sa famille, les aspects médicaux inhérents à la greffe peuvent rester des concepts vagues, et ils devront supporter les conséquences souvent lourdes d'une telle thérapeutique. Pour l'hématologiste, l'indication de greffe de CSH se décide au cas par cas ; il devra ainsi envisager cette option comme pouvant être la meilleure pour le patient, en fonction des connaissances actuelles et malgré les complications potentielles. Quant au médecin généraliste, son implication dans la prise en charge oncologique du patient demeure restreinte, alors même qu'une majorité de médecins traitants adhèrent aux directives du Plan Cancer 2009-2013 (4) et revendiquent un renforcement de leur rôle et une meilleure intégration dans les réseaux de soins (5). Ceci étant, la greffe de CSH constitue un domaine très particulier de l'oncologie dans lequel le rôle du médecin traitant demande à être éclairci.

I. Définition de l'objectif principal

Au travers de discussions et expériences vécues entre le rédacteur de cette thèse, ses maîtres en hématologie et en médecine générale, et les patients allogreffés soignés en MDS, il apparaît que les difficultés dans la prise en charge ambulatoire des patients évolueraient favorablement en améliorant la collaboration entre hématologues et généralistes et en améliorant l'intégration de ces derniers dans le parcours de soin.

Les hématologues du CHRU de Lille, pratiquant la greffe de CSH, voulant confronter leur vision de la situation à celle des médecins généralistes, ont ainsi demandé à l'investigateur (interne de médecine générale en dernier semestre en MDS) de réaliser une thèse qualitative dont l'objectif principal serait **l'identification des difficultés rencontrées par le médecin généraliste au cours de la prise en charge ambulatoire des patients bénéficiant d'une greffe allogénique de CSH.**

Pour répondre à la question principale de la thèse une enquête sous forme de questionnaire (annexe 1) a ainsi été réalisée auprès des médecins généralistes ayant eu à prendre en charge un patient allogreffé entre novembre 2013 et octobre 2014 dans le service des Maladies du Sang du CHRU de Lille.

II. Définition des objectifs secondaires

De son côté, soucieuse d'accorder les pratiques de chacun en vue d'une meilleure prise en charge du patient allogreffé (6,7), la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire a édité en novembre 2013 le carnet national de suivi post-greffe qui accompagne le patient lors de son retour à domicile. Sa visée pluridisciplinaire doit en principe permettre aux différents intervenants médicaux et para-médicaux, ainsi qu'aux patients, de mieux gérer le suivi de la greffe en ambulatoire et la réalisation des soins. Pour autant, se pose la question de l'utilisation qui en est faite et s'il répond efficacement aux attentes des professionnels de santé, notamment du médecin traitant.

Les objectifs secondaires de cette thèse sont ainsi d'évaluer l'utilisation du carnet national de suivi post-greffe, et de formuler des propositions afin d'améliorer l'intégration du médecin généraliste dans le parcours de soins, et *in fine* la qualité de la prise en charge des patients greffés.

III. Prérequis épidémiologiques et scientifiques

La greffe de CSH comprend la greffe de moelle osseuse, de cellules souches périphériques (CSP) et de sang placentaire. Elle est devenue une option thérapeutique incontournable en hématologie, principalement dans deux circonstances :

- en remplacement d'un tissu hématopoïétique déficient comme dans l'aplasie médullaire, certaines hémoglobinopathies, les déficits immunitaires, voire certaines maladies auto-immunes (8), pour lesquels seule l'allogreffe est indiquée,
- en vue de reconstituer le tissu hématopoïétique après une chimiothérapie (et/ou radiothérapie) visant à éradiquer une masse tumorale mais dont la toxicité est létale sans le support de la greffe. Dans ces situations, l'allogreffe comme l'autogreffe ont chacune des indications différentes.

Les greffes allogéniques sont assorties d'une probabilité de survie à 5 ans de 50 à 70% (9) et constituent une part encore modeste de l'ensemble des thérapeutiques utilisées en onco-hématologie, à cause de la faible disponibilité de donneurs et de la toxicité iatrogène associée à la greffe allogénique. L'allogreffe de CSH a tout de même un avenir prometteur du fait d'un nombre croissant de donneurs non-apparentés grâce notamment au plan greffe 2000-2003 (tableau 1), de nouvelles sources cellulaires comme celles issues du sang placentaire, de nouvelles modalités de conditionnement (10), d'un meilleur contrôle de l'immunomodulation, de la GVH-D (11) et de la maladie résiduelle.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques			
Nombre de...	2000	2011	2013
donneurs de moelle osseuse inscrits sur le registre de France Greffe de Moelle	102 980	196 391	211 387
unités de sang placentaire stockées dans les banques du réseau français de sang placentaire	1 745	16 162	31 230
allogreffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées	799	1 769	1 872
Proportion de greffes non-apparentées	< 30%	58,7%	58,2%

Tableau 1 : Activité de la greffe de CSH en terme de donneurs et d'allogreffes réalisées en 2000, 2011 et 2013 d'après l'Agence de Biomédecine (1). La part de greffe de CSH à partir de donneurs non-apparentés a été multipliée par deux en une décennie en raison d'une moindre performance des greffes à partir d'un donneur familial (12) et d'un plus grand nombre de donneurs inscrits, et s'est stabilisée à environ 60%.

La greffe de moelle osseuse allogénique correspond en principe à :

- l'administration d'un traitement cytotoxique lourd répondant à deux objectifs :
 - o l'immunosuppression de l'hôte, nécessaire à la prise du greffon,
 - o la destruction des cellules hématologiques de l'hôte, ce qui permet la destruction d'un éventuel clone malin et assure la vacuité médullaire nécessaire au développement du greffon ;
- la reconstitution du tissu hématopoïétique par un greffon sain ;
- le traitement immunologique induit par le greffon sain contre les cellules malignes du receveur ; par exemple du greffon contre la leucémie appelé « graft versus leukemia » (GVL).

L'efficacité de l'allogreffe et sa tolérance en terme de morbi-mortalité dépendent de :

- la toxicité extra-hématologique induite par la chimiothérapie de conditionnement, dont la réduction d'intensité est envisageable chez des patients plus âgés, et donc plus fragiles, avec des résultats satisfaisants (10) ;
- la reconstitution immunologique se traduisant régulièrement par la maladie du greffon contre l'hôte (GVH : « Graft Versus Host disease »). Le risque de rechute leucémique est corrélé au degré de réactivité immunologique, révélé par l'existence de signes d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVH). Ainsi, le risque de rechute est plus faible en présence de GVH chronique (après J100 post-greffe) et augmente en cas de diminution de l'incidence de GVH aiguë (avant J100).

Le parcours du malade allogreffé (détaillé dans les annexes 2, 3 et 4) consiste en :

- l'indication de la greffe selon la pathologie initiale et les réponses aux thérapeutiques antérieures,
- la réalisation d'un entretien pré-greffe,
- la recherche d'un donneur (familial, haplo-identique ou non-apparenté),
- le recueil du greffon (CSP, MO ou SP),
- une chimiothérapie de conditionnement +/- irradiation corporelle totale,
- la transfusion du greffon en milieu stérile,
- la sortie d'aplasie et la sortie de secteur stérile et d'hospitalisation,
- le suivi ambulatoire bi-hebdomadaire puis plus espacé, avec prise en charge des complications post-greffe, le suivi du chymérisme et de la maladie résiduelle, la prévention des complications infectieuses et la réalisation des vaccinations (13).

MATERIELS ET METHODES

Pour rappel, cette thèse porte sur **l'identification des difficultés rencontrées par le médecin généraliste au cours de la prise en charge ambulatoire des patients bénéficiant d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques** (objectif principal), et l'évaluation des outils existants dans la prise en charge conjointe des patients greffés entre généraliste et hématologue, afin d'améliorer l'intégration du médecin traitant dans le parcours de soin du patient allogreffé (objectifs secondaires). Il s'agit d'une thèse qualitative, rétrospective et descriptive, concernant le domaine de l'exercice libéral de la médecine générale.

Pour vérifier et critiquer l'ensemble des hypothèses de travail formulées dans l'introduction, et pour déboucher sur des propositions concrètes, le choix s'est porté sur une intervention directe auprès des médecins généralistes au travers d'un questionnaire.

I. Matériels

A. Définition de la période d'inclusion

Les bornes de la période d'inclusion ont été définies en tenant compte de la diffusion du carnet national de suivi post-greffe, et en tenant compte de la mortalité post-greffe avec l'exclusion *de facto* d'un certain nombre de médecins généralistes.

La période d'inclusion de 12 mois correspond donc à l'intervalle, le plus large possible, entre :

- le début de la diffusion du carnet national de suivi post-greffe (novembre 2013),
- et la période des greffes située à 6 semaines de l'envoi du questionnaire (fin octobre 2014, pour un envoi des questionnaires le 17 décembre 2014) ; laissant supposer un retour à domicile du patient et la reprise du suivi par le médecin traitant.

B. Activité du service de greffe sur la période d'inclusion

Un fichier informatisé (mise à jour du 12 novembre 2014) répertorie comme suit l'activité du service de greffe :

- identité des patients ;
- détails de la greffe : date de greffe, numéro et rang ; indication (tableau 2) et situation clinique (prise en charge initiale, évolution, rechute) ; type de greffe (CSP, MO ou SP) ; type de don (familial ou donneur anonyme) et « identité » du donneur (majeur ou mineur et prénom si don familial, ou numéro de donneur si don anonyme à partir du fichier) ; conditionnement du greffon et du patient, manipulation du greffon, recueil et conservation de greffons supplémentaires ;
- centre hospitalier d'origine (suivi hématologique initial).

A partir des données du service de greffe des MDS étaient donc répertoriées sur la période d'inclusion 108 allogreffes concernant 104 patients parmi lesquels :

- 39 femmes, âgées en moyenne de 45,5 ans au moment de la greffe [18 ans – 65 ans], soit 37,5% des patients allogreffés ;
- et 65 hommes, âgés en moyenne de 47,7 ans au moment de la greffe [19 ans – 70 ans], soit 62,5% des patients allogreffés ;
- 4 patients greffés à deux reprises, 4 patients greffés pour la deuxième fois et 1 patient pour la troisième fois (greffes initiales précédant la période d'inclusion)

Les indications de greffes concernaient essentiellement des leucémies (55,8%) et des syndromes myélodysplasiques (13%) (tableau 2).

Indications	Valeurs absolues	Valeurs relatives
Syndrome Myélodysplasique (SMD)	14	13,0 %
Aplasie médullaire	5	4,6 %
Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM), Leucémie Aiguë Promyélocytaire (LAP), Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique (LMMC)	45	41,7 %
Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL), LAL type T, Sarcome granulocytaire	12	11,1 %
Myélofibrose (SMM)	7	6,5 %
Myélome multiple (MM)	11	10,2 %
Lymphome de Hodgkin (LH)	8	7,4 %
Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)	6	5,6 %

Tableau 2 : répartition des indications d'allogreffes sur la période d'inclusion (nov 13 - oct 14)

Les sources de CSH sont réparties à égale proportion entre celles provenant de moelle osseuse et celles de cytoplasmaphérèse (CSP) (tableau 3). La proportion de donneurs non-apparentés est de 63,4%, comparable au niveau national (14).

		Source CSH						Total donneurs	
		CSP		MO		SP			
Donneur	Familial	12	38,7%	19	61,3%			31	28,7%
		23,5%		35,8%					
	Fichier	35	50,7%	30	43,5%	4	5,8%	69	63,4%
		68,6%		56,6%		100%			
	Haplo-identique	4	50,0%	4	50,0%			8	7,4%
		7,8%		6,3%					
Total source CSH		51	47,2%	53	49,1%	4	3,7%	108	

Tableau 3 : répartition des allogreffes par source de CSH et par type de donneur

Les services d'origine dans la prise en charge hématologique des patients étaient répartis comme suit (tableau 4).

Centre hospitalier d'origine	Nombre de patients
CHRU de Lille	43
Hôpital Saint Vincent de Paul	6
CH de Roubaix	11
CH de Valenciennes	10
CH de Dunkerque	8
CH de Lens	12
CH d'Arras	2
CH de Boulogne	7
CH de Saint Quentin	5
TOTAL	104

Tableau 4 : répartition des patients par service d'hématologie d'origine

C. Constitution de l'échantillon

La constitution de l'échantillon de médecins généralistes a été faite de manière indirecte à partir du fichier informatisé du service de greffe référençant l'ensemble des greffes allogéniques (moelle osseuse, cellules souches périphériques et sang placentaire) réalisées au cours des dernières années.

Une partie de ces données a été colligée indépendamment (en fonction de la période d'inclusion souhaitée) en ne gardant que les informations pertinentes pour la thèse, puis complétées comme suit, à partir du logiciel Sillage® :

- identité, date de naissance, sexe et lieu de résidence du patient ;
- en cas de décès du patient : date du décès, et si le décès a eu lieu avant le retour à domicile du patient ;
- identité du médecin traitant (nom, prénom, sexe) soit à partir des correspondants répertoriés (70% des cas), soit à partir des courriers enregistrés, puis définition d'un numéro d'identification des médecins traitants (réels et supposés, par ordre chronologique de greffe) à des fins d'anonymisation lors du recueil de données. Ensuite les coordonnées ont été complétées à partir des Pages Jaunes®.

Le groupe étudié était ainsi constitué de 98 médecins généralistes libéraux prenant habituellement en charge les 104 patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH entre novembre 2013 et octobre 2014 inclus au CHRU de Lille.

Dans le détail étaient répertoriés :

- un médecin ayant pris en charge deux patients différents, et deux médecins en couple ayant pris en charge de façon conjointe deux patients ;
- 77 hommes, soit 78,6% de l'effectif, et 21 femmes, soit 21,4% de l'effectif ;
- 41 médecins dont le patient était initialement suivi au CHRU de Lille, soit 41,8% de l'effectif ;
- 57 médecins dont le patient n'était pas suivi au CHRU, soit 58,2% de l'effectif ;

Cinq médecins n'ont pu être identifiés à partir des données disponibles.

Les critères d'exclusion appliqués aux médecins étaient les suivants :

- absence d'acte effectué par le médecin traitant après la greffe (consultation ou visite à domicile) (exclusion *a posteriori* après retour des questionnaires),
- patient décédé dans les suites de la greffe, en cours d'hospitalisation (16 patients, soit 15,4% des patients greffés au moment de l'étude).

Au final était retenu pour l'étude un échantillon représentatif de 82 médecins généralistes (tableau 5), soit 78,8% d'inclusion à partir du groupe initial, dont :

- 67 hommes soit 81,7% de l'échantillon, et 15 femmes soit 18,3%
- 35 médecins dont le patient était initialement suivi au CHRU dans la prise en charge hématologique pré-greffe, soit 42,7% de l'échantillon

	Service d'hématologie lors de la prise en charge initiale du patient						TOTAL médecins	
	CHRU de Lille			autres centres hospitaliers				
	Sexe ratio H/F	Effectif	% total	Sexe ratio H/F	Effectif	% total		
A l'inclusion	2,15	41	41,8%	6,13	57	58,2%	98	$p = 0,909$
Effectif retenu	2,18	35	42,7%	10,75	47	57,3%	82	

Tableau 5 : répartition des effectifs de médecins généralistes selon le sexe et le service d'hématologie lors de la prise en charge initiale du patient. L'effectif retenu est représentatif de l'ensemble des médecins généralistes initialement inclus.

A noter que la représentativité de l'échantillon constitué par rapport à la démographie médicale régionale du Nord-Pas-de-Calais n'a pu être établie ni à partir des données publiques (15), ni après intervention directe auprès du Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins et du Conseil National de l'Ordre des Médecins. Il s'agissait notamment de connaître le sexe ratio dans l'exercice libéral de la médecine générale dans la région Nord-Pas-de-Calais ; en effet, les données préliminaires trouvaient un net déséquilibre entre les médecins dont le patient était initialement suivi au CHRU en hématologie (sexe-ratio 2,2) et ceux dont les patients étaient suivis initialement dans d'autres Centres Hospitaliers (sexe-ratio 6,1).

II. Méthodes

A. Elaboration du questionnaire

Plusieurs questions fermées ont été élaborées selon trois axes :

- L'évaluation du terrain :
 - activité du médecin généraliste : mode d'exercice (rural, semi-rural, urbain), durée de l'activité professionnelle, nombre de patients déclarés (déclaration de médecin traitant), nombre moyen d'actes quotidiens et activité hebdomadaire, nombre de visites à domicile hebdomadaire ;
 - relation avec le monde de l'hématologie : qualité de la relation entre le médecin généraliste et le service des MDS, service référent en hématologie ;
 - évaluation des compétences en hématologie : stage ou semestre réalisé dans un service d'hématologie, participation aux FMC d'hématologie.
- Les conditions de prise en charge en amont de la greffe :
 - expérience antérieure dans la prise en charge de patient(s) greffé(s) ;
 - qualité de la relation médecin / patient : durée du suivi du patient greffé par le médecin généraliste, perception des difficultés vécues par le patient et sa famille dans le parcours hématologique, évaluation de l'autonomie du patient (médicale et décisionnelle), perception de la qualité de l'accompagnement du patient et de sa famille par le service de greffe.
- Le suivi du patient en post-greffe :
 - conditions de reprise du suivi et du retour à domicile après la greffe,
 - évaluation de l'utilisation du courrier de sortie de greffe,
 - relation avec le service de greffe dans le suivi ambulatoire,
 - évaluation de l'implication du patient,
 - évaluation de l'utilisation du carnet national de suivi post-greffe,
 - existence de difficultés personnelles et/ou familiales en lien avec la greffe.

Ensuite, plusieurs questions ouvertes ont été incluses dans le questionnaire s'articulant autour de la vision que le médecin généraliste avait de sa propre implication dans le suivi du patient. De même, les médecins interrogés disposaient d'un espace de commentaire libre.

Des réponses neutres étaient incluses dans les questions fermées permettant aux médecins interrogés de trouver une alternative en cas de question potentiellement inadaptée à la situation (par exemple : le carnet national de suivi post-greffe vous semble-t-il adapté dans la prise en charge ambulatoire du patient ? - réponse : je ne connais pas le carnet national de suivi post-greffe)

Pour déboucher sur des pistes de travail concrètes, en terme d'intégration des médecins généralistes, notamment au travers de la FMC, plusieurs suggestions ont été soumises aux médecins interrogés, et la possibilité de s'exprimer sur le sujet (de manière facultative) leur était donnée. Ces suggestions portaient sur des thématiques d'ensemble (accompagnement du patient, coordination de la prise en charge d'un patient greffé) ou sur des points précis (décryptage d'un courrier de sortie de greffe, indications de la greffe, traitements spécifiques, GVH).

Le questionnaire devait remplir certaines conditions afin de susciter l'adhésion des médecins, être exploitable et contributif :

- refléter la problématique d'ensemble - l'identification des difficultés rencontrées par le médecin généraliste dans la prise en charge du patient bénéficiant d'une allogreffe de CSH – en vue d'une meilleure intégration dans le parcours de soin ;
- soumettre des questions pertinentes et suffisamment neutres afin d'obtenir des réponses conformes avec la réalité ;
- nécessiter un temps de réponse raisonnable, à savoir une quinzaine de minutes, pour un ensemble de 33 questions fermées.

B. Envoi du questionnaire

Avant l'envoi des questionnaires, il a été décidé d'appeler les médecins afin de :

- vérifier la fiabilité des renseignements les concernant dans le logiciel Sillage®, notamment leur identité et l'adresse postale de leur lieu d'exercice ;
- sensibiliser ces derniers sur un sujet pouvant représenter un intérêt possiblement limité dans leur pratique ;
- présenter le bénéfice conjoint attendu pour le service des Maladies du Sang, les patients eux-mêmes, et leurs médecins traitants ;
- motiver ces mêmes médecins traitants sur le support employé pour le recueil de données, à savoir le questionnaire, et les informer de leur envoi prochain.

Le but était d'obtenir un maximum d'adhésion et donc un nombre significatif de retours à hauteur de 60%.

Tous les médecins généralistes retenus dans l'étude ont fait l'objet d'au moins un appel en journée (entre 8h30 et 12h, hors vacances scolaires, de mi-novembre à mi-décembre). Parmi eux 47 ont été joints, soit un taux de réponse de 57,3 %, dont :

- 39 hommes, soit 83,0 % de l'ensemble, et 8 femmes, soit 17,0 % de l'ensemble ;
- 16 médecins dont le patient était initialement suivi au CHRU de Lille soit (34,0% de l'effectif) et 31 médecins dont le patient était initialement suivi dans un autre centre hospitalier (soit 66,0 % de l'effectif), soit un groupe comparable au groupe d'inclusion initial ($p = 0,368$) ;
- 3 médecins qui ont peut-être reçu indirectement l'information.

Les raisons expliquant l'impossibilité de contacter les 32 autres médecins sont :

- médecins injoignables à cause de leur activité en cours au moment de l'appel (visite à domicile, consultation, ou jour de disponibilité) pour 13 d'entre eux,
- médecins injoignables (absence de secrétariat ou de répondeur, ou en activité) aux heures ouvrables habituelles d'un cabinet médical pour 10 d'entre eux,
- secrétariat à distance (avec des consignes de ne pas mettre en communication l'interlocuteur et le médecin en dehors d'un motif d'urgence) pour 6 médecins,
- médecins en congé pour 2 d'entre eux, et médecin remplaçant dans un cas.

L'ensemble des questionnaires a été envoyé le 17 décembre 2014. Les détails matériels à signaler autour de cet envoi sont les suivants :

- une lettre à en-tête du service signalant l'identité du patient greffé, résumant la démarche entreprise, remerciant les médecins pour leur attention et leur implication, et les invitant par avance à la soutenance de thèse ;
- le questionnaire imprimé sur deux pages A4, recto-verso, accompagné d'une référence anonymisée pour le retour des questionnaires ;
- enveloppe-réponse affranchie.

Il n'y a pas eu de relance après l'envoi des questionnaires en raison de l'investissement matériel conséquent lors des appels préliminaires.

C. Recueil et exploitation des données

Concernant le recueil des données :

- les questionnaires étaient renvoyés dans le service des MDS,
- les résultats collectés dans les questionnaires étaient colligés dans un tableur Numbers® pour calculer automatiquement les résultats présentant un intérêt potentiel (en valeur absolue et en prévalence),
- les prévalences étaient exprimées en pourcentage, ajustées à la première décimale.

Concernant l'exploitation des données :

- les tests d'indépendance statistiques étaient réalisés en fonction de la taille des différents groupes et sous-groupes grâce au logiciel internet biostatgv (16) :
 - o test du Chi 2 pour les groupes et sous-groupes supérieurs à 5 personnes,
 - o test exact de Fisher en cas contraire ;
- certains sous-groupes ont été regroupés afin d'augmenter la puissance des tests statistiques ; par exemple, s'agissant de la question portant sur la qualité de la relation professionnelle entre les médecins généralistes et le service des MDS : regroupement des sous-groupes « excellente », « bonne » et « assez bonne » d'un côté, « passable », « mauvaise » et « insignifiante » de l'autre ;
- les réponses aux questions ouvertes ont fait l'objet d'une synthèse en cas de similitude, les autres ont fait l'objet d'une retranscription *in extenso* en cas de contribution jugée significative par le directeur de thèse et l'interne ;
- deux groupes ont été constitués selon le service de prise en charge hématologique initiale : « CHRU » pour les médecins dont le patient était initialement suivi en MDS au CHRU de Lille, et « autres centres hospitaliers » dans le cas contraire.

RESULTATS

I. Retour des questionnaires

Le taux de réponse global est de 45,1% avec 37 questionnaires renvoyés, dont 33 exploitables pour la thèse (2 questionnaires incomplets écartés, et 2 questionnaires parvenus après rédaction de la thèse) soit un taux de réponses exploitables de 40,2%. Le groupe des 33 médecins répondants ne présente pas de différence significative par rapport au groupe d'inclusion ($p = 0,388$) (tableau 6).

Médecins	Service d'hématologie lors de la prise en charge initiale du patient						TOTAL médecins	
	CHRU de Lille			autres centres hospitaliers				
	Sexe ratio H/F	Effectif	% total	Sexe ratio H/F	Effectif	% total		
A l'inclusion	2,2	41	41,8%	6,1	57	58,2%	98	$p = 0,641$
Retenus	2,2	35	42,7%	10,8	47	57,3%	82	
Contactés	2,2	16	34,0%	9,3	31	66,0%	47	
Réponses	1,8	11	33,3%	10,0	22	66,7%	33	

Tableau 6 : composition des groupes de médecins ; absence de différence significative des groupes entre eux ($p = 0,641$)

Concernant le bénéfice attendu par l'appel préliminaire à l'envoi des questionnaires, la tendance se dégageant en faveur du groupe des médecins contactés, avec un taux de retour à 44,7% versus 34,3%, n'est pas considérée comme significativement supérieure ($p = 0,533$). Par ailleurs, les taux de remplissage des questionnaires sont superposables entre les deux groupes avec des taux moyens respectivement de 89,3% et 87,3% ($p = 0,798$). Il existe par ailleurs une tendance à un moindre retour chez les médecins du groupe « CHRU » - 31,4% versus 46,8% - mais la différence n'est pas jugée significative entre les deux groupes ($p = 0,354$). Quant au sexe ratio, il est significativement différent entre le groupe « CHRU » et le groupe « autres centres hospitaliers » à l'inclusion (2,2 vs 6,1 ; $p = 0,036$).

II. Analyse des questionnaires

La transcription des résultats suit le plan du questionnaire. Ces résultats sont *a priori* représentatifs de l'ensemble des médecins prenant en charge les patients allogreffes dans le service sur la période d'inclusion.

A. Profil des médecins généralistes

1. Aperçu de l'activité libérale en médecine générale

La répartition des médecins selon le mode d'exercice montre qu'une majorité d'entre eux exerce en milieu urbain (figure a), surtout dans le groupe « CHRU » mais sans différence significative avec le groupe « autres centres hospitaliers » (ou « autres CH ») ($p = 0,247$).

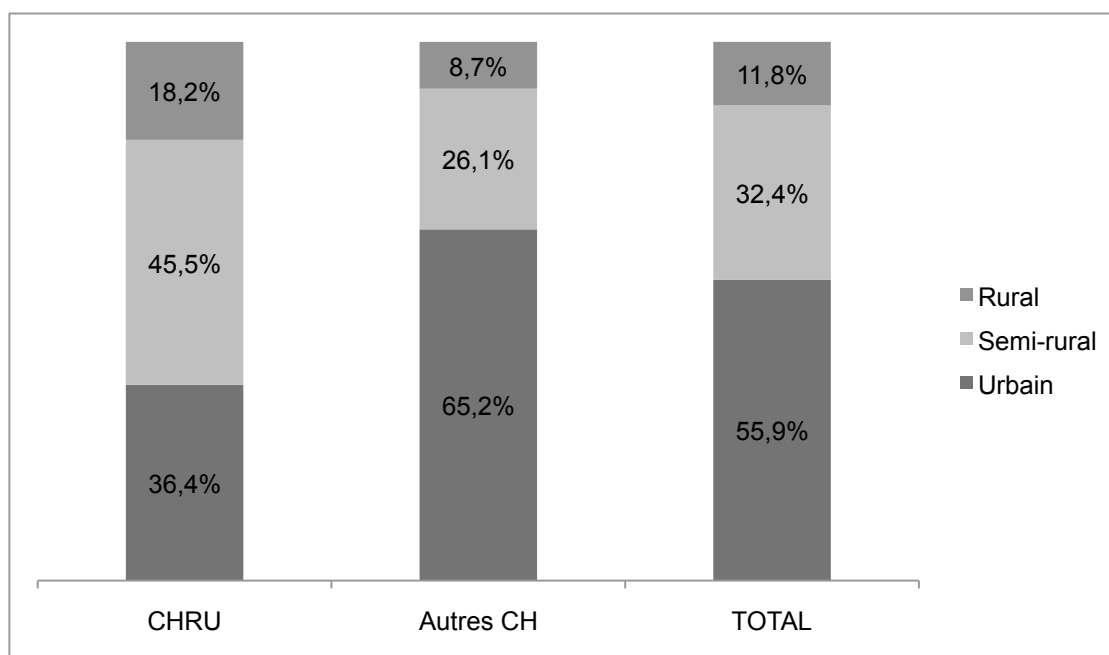


Figure a : Répartition des médecins généralistes par mode d'exercice. Absence de différence significative entre les groupes "CHRU" et "autres CH" ($p = 0,247$)

Les médecins généralistes exercent en moyenne depuis 24,0 ans [3 ans – 43 ans], sans différence significative entre les groupes « CHRU » et « autres CH » avec respectivement 20,1 ans et 26,3 ans d'activité en moyenne (Test Wilcoxon – Mann Whitney : $p = 0,106$).

Les médecins indiquaient avoir été désignés comme médecin traitant par plus d'un millier de patients (âgés de plus de 16 ans) dans 57,9% des cas (figure b).

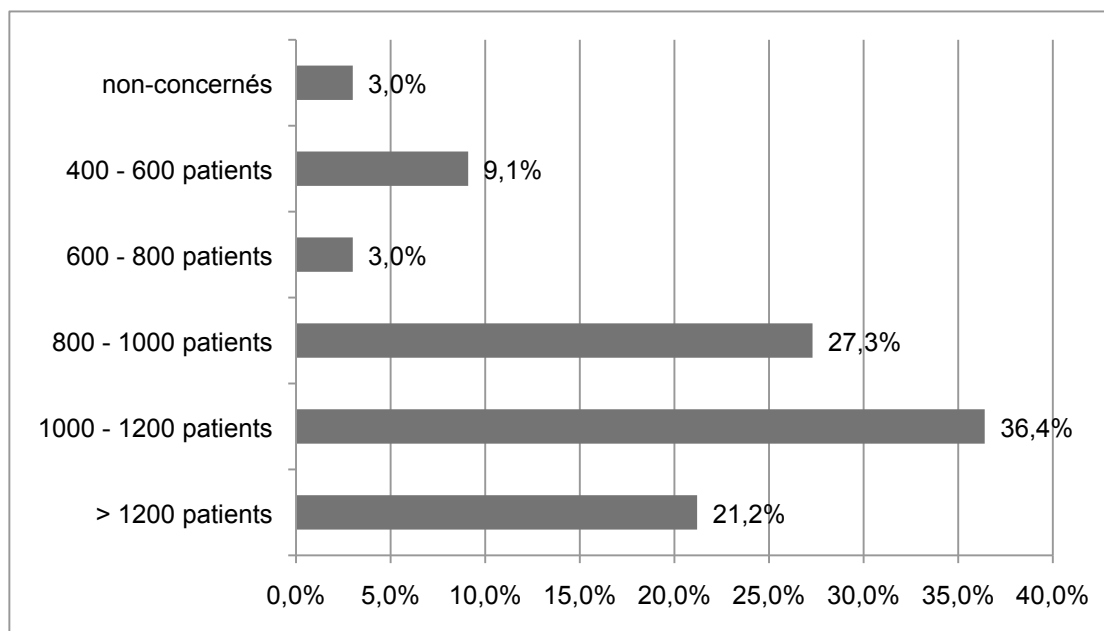


Figure b : répartition des médecins généralistes selon le nombre de patients suivis déclarés à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie. NB : les effectifs sont trop faibles pour réaliser des comparaisons entre sous-groupes.

Concernant leur activité, les médecins généralistes déclarent réaliser plus de 35 consultations par jour pour 34,3% d'entre eux, et au moins 25 consultations par jour dans 82,4% des cas. Le nombre de visites à domicile est inhomogène et représente en moyenne une douzaine d'actes par semaine. Le nombre de jours travaillés par semaine est de 5,2 en moyenne. L'activité moyenne d'un médecin généraliste est donc estimée ici entre 165 et 170 actes par semaine [80 – 200].

2. Rapport des médecins généralistes avec l'hématologie

Les médecins ayant répondu au questionnaire jugent positivement leur relation avec le service des Maladies du Sang (tableau 7) dans leur majorité (76% des cas).

	TOTAL		Service d'hématologie lors de la prise en charge initiale du patient				Test de Fisher
			CHRU de Lille		autres CH		
Excellente	2	76%	1	90%	1	67%	$p = 0,345$
Bonne	11		4		7		
Assez bonne	6		4		2		
Passable	5	24%	1	10%	4	33%	
Mauvaise	1		0		1		
Insignifiante	8		1		7		

Tableau 7 : Qualité de la relation professionnelle entre les médecins généralistes et le service des Maladies du Sang. Absence de différence significative selon le service de prise en charge initiale.

Les services d'hématologie référents des médecins généralistes se superposent proportionnellement aux services de prise en charge initiale des patients (tableau 8).

Centre hospitalier référent	Nombre de médecins	Nombre de patients	Test de Fisher
CHRU de Lille	11 soit 35,3%	43 soit 41,3%	<i>P</i> = 0,798
Saint Vincent de Paul	4	6	
CH de Roubaix	2	11	
CH de Valenciennes	3	10	
CH de Dunkerque	2	8	
CH de Lens	7	12	
CH d'Arras	1	2	
CH de Boulogne	2	7	
CH de Saint Quentin	1	5	
TOTAL	33	104	

Tableau 8 : Répartition des médecins généralistes par service référent en hématologie dans la pratique clinique. Absence de différence significative ($p = 0,798$).

Parmi les 33 médecins ayant répondu, 4 ont réalisé un stage en hématologie pendant leurs études, et 2 d'entre eux estiment que cela représente un bénéfice dans leur pratique clinique. La dispensation d'une FMC d'hématologie régulière ne concerne que 24,2% des médecins avec au mieux une fréquence annuelle pour un d'entre eux.

B. Prise en charge des patients en amont de la greffe de CSH

Dans les faits, la moitié des médecins généralistes a déjà eu à prendre en charge auparavant un patient ayant bénéficié d'une greffe de CSH (allogénique ou autologue), et deux d'entre eux ont été concernés par l'accompagnement d'un patient greffé en dehors du cadre professionnel. Les médecins ont appris l'indication d'allogreffe par le patient lui-même dans 57,6% des cas, et par courrier dans les autres cas. Au moment de la greffe, deux tiers des patients bénéficiaient d'un suivi continu par le même médecin depuis plus de 5 ans.

Concernant l'investissement professionnel dans la prise en charge hématologique de leurs patients, les médecins généralistes jugent majoritairement n'avoir « pas tellement » voire « absolument pas » été concernés (figure c), sans différence significative entre les groupes « CHRU » et « autres CH » malgré la tendance à un niveau d'investissement plus important au sein du groupe « CHRU ».

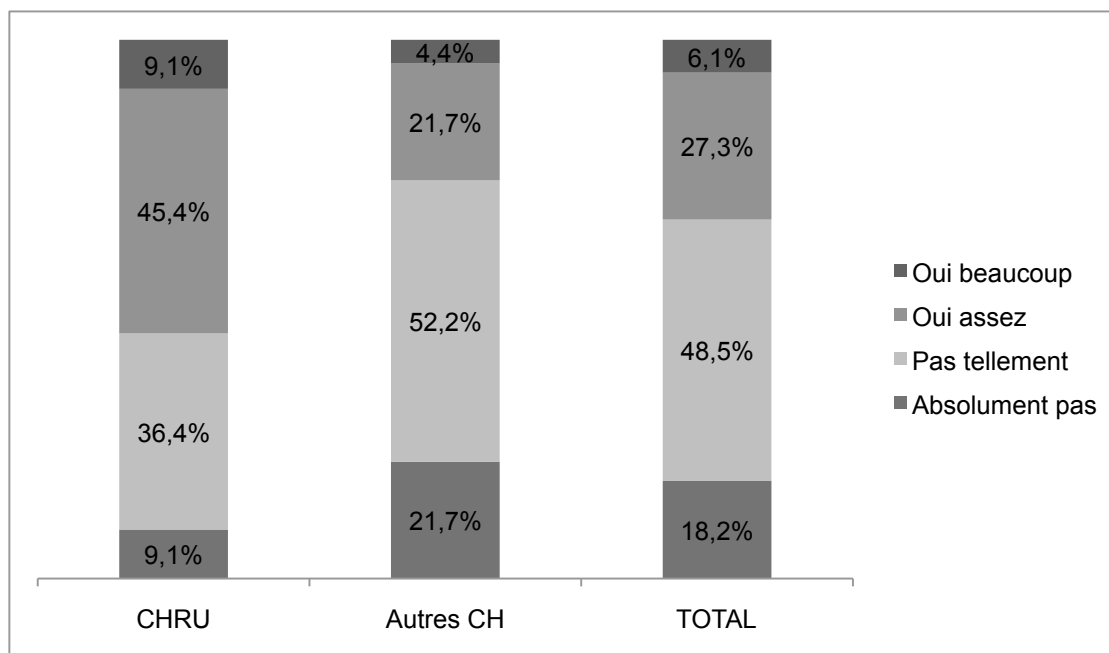


Figure c : Niveau d'investissement ressenti par les médecins généralistes dans la prise en charge spécialisée de leur patient. Absence de différence significative entre les sous-groupes ($p = 0,138$)

Concernant l'autonomie du patient en amont de la greffe, les médecins généralistes la jugeait significativement « excellente » ou « bonne » dans 71,0% des cas ($p = 0,041$), 19,4% « assez bonne », et 9,7% « passable ». Personne n'a jugé que l'autonomie du patient fût « mauvaise ».

Parmi les 33 médecins généralistes, une vingtaine déclarent suivre un patient relevant d'une greffe à partir d'un donneur familial ; ils ne sont que 8 médecins concernés en réalité. Néanmoins, la qualité de l'accompagnement du patient et de sa famille (en cas de greffe familiale) par le service de greffe est jugée « bonne » voire « excellente » dans 55,0% des cas, « assez bonne » dans 40% des cas, soit un niveau de satisfaction globale de 95%.

Cette tendance se confirme concernant la qualité globale de l'accompagnement du patient par le service de greffe, jugée par les médecins généralistes comme « bonne » voire « excellente » dans 72,4% des situations, et « assez bonne » dans les 27,6% des situations restantes.

Au final, la décision prise par le patient d'accepter la greffe allogénique de CSH est considérée comme « tout à fait éclairée et responsable » par deux tiers des médecins généralistes, « assez éclairée et responsable » pour un quart d'entre eux, et « pas tellement » pour les 10% restants.

C. Prise en charge des patients après l'allogreffe de CSH

Les conditions du retour à domicile du patient sont jugées « excellentes » dans 12,9% des cas, « bonnes » dans 48,4% des cas, « assez bonnes » dans 22,6% des cas, « passables » voire « mauvaises » dans les situations restantes (16,1%) ; le niveau de satisfaction est globalement bon avec 83,9% d'opinions favorables.

S'ils veulent joindre un médecin de greffe pour obtenir une aide dans la prise en charge ambulatoire des patients, les médecins traitants privilégient une mise en contact indirecte via le Secrétariat de greffe (50%), devant l'appel direct au médecin de greffe (18,8%), la Hopline dédiée à la mise en relation directe entre médecins généralistes et spécialistes (15,6%), puis les autres moyens de communication comme le courriel ou la lettre (15,6%).

Lors du retour au domicile du patient, le courrier de sortie de greffe a été « très utile » pour un tiers des médecins, « assez utile » pour un tiers d'entre eux également, « pas tellement utile » voire « absolument pas utile » pour un quart des médecins. Deux médecins signalent n'avoir pas reçu de courrier de sortie de greffe.

L'utilisation du carnet national de suivi post-greffe était jugée sur deux questions portant sur (i) l'utilité de ce support dans la prise en charge ambulatoire globale du patient, et (ii) sur les aides à la prise en charge des complications médicales en post-greffe et les vaccinations. Pour ces deux questions, dans plus de 90% des cas le carnet national de suivi post-greffe est jugé « assez » voire « très » utile. Néanmoins 60% des médecins traitants déclarent ignorer l'existence même de cet outil.

Les médecins traitants étaient par ailleurs interrogés sur des aspects pratiques dans leur attitude de prescripteur dès le retour à domicile du patient greffé ; ainsi :

- deux tiers des médecins introduisent aisément des traitements symptomatiques,
- tous les médecins déclarent prescrire le traitement tel qu'indiqué dans le courrier de sortie de greffe,
- la moitié d'entre eux (55,2%) disent solliciter un avis spécialisé en hématologie s'il existe une nécessité d'antibiothérapie,
- une petite moitié des médecins (44,8%) prendront l'initiative d'adapter la corticothérapie du patient s'ils l'estiment nécessaire en fonction des comorbidités,
- enfin, tous des médecins ont tendance à freiner l'automédication.

D'autre part, les médecins traitants estiment avoir eu une restitution « tout à fait intelligible » du parcours hématologique par le patient lui-même dans 19,4% des cas et « assez intelligible » dans 51,6% des cas. En revanche 29% des patients n'ont pu restituer de façon intelligible leur parcours spécialisé à leur médecin traitant.

Concernant les difficultés familiales induites par la maladie et la prise en charge hématologiques, un médecin sur deux confie avoir été interpellé par son patient à ce sujet, et un tiers d'entre eux l'avoir été régulièrement (soit 15,2% de l'ensemble). Les difficultés rapportées par les médecins généralistes traitaient souvent de la lourdeur de la prise en charge pour la famille, voire des conflits avec l'entourage (avec un cas de séparation conjugale), mais aussi d'aspects pratiques tels que la vaccination des proches et des règles d'hygiène élémentaires à adopter. D'autres médecins évoquaient des aspects plus personnels chez les patients tels que des syndromes anxio-dépressifs réactionnels à leur pathologie et à leur dépendance vis-à-vis des proches. Quant à l'évocation de difficultés d'ordre sexologique, celles-ci n'ont été abordées qu'épisodiquement dans 6,7% des cas, soit par deux médecins, concernant notamment une patiente de 31 ans pour qui les effets secondaires des chimiothérapies avaient une incidence significative (perte de poids, trouble des phanères, perturbation de l'image de soi).

La dernière question traitant de la prise en charge post-greffe était une question ouverte intitulée ainsi ; « Comment évaluez-vous votre place dans le suivi de vos malades allogreffés ? ». Voici les réponses obtenues à cette question facultative :

- « Patient très peu vu sauf en cas d'importantes difficultés, le suivi étant essentiellement hospitalier. En cas de difficultés, je téléphone quasi-systématiquement à son médecin référent. »
- « Premier recours en cas d'infection. Référence pour le patient. Ma compétence est limitée. »
- « Nécessité absolue de s'imposer auprès du patient sous risque d'être complètement écarté du suivi médical en ville ou d'intervenir uniquement en cas d'urgence. Impression de flou. »
- « Je n'ai pas pu intervenir longtemps auprès du patient, celui-ci étant décédé assez rapidement après la greffe. »
- « Relai avec le service d'hématologie. »

- « Contact téléphonique avec l'interne avant le retour à domicile du patient. »
- « Uniquement les soins adjacents et c'est déjà beaucoup. »
- « Surveillance clinique de l'évolution. Soutien psychologique. Dans le doute de la réussite. Période de vie transitoire face à soi-même. »
- « Education. Prévention. Sanitaire. »
- « Mon expérience se limite à deux patients et je réponds à ce questionnaire sur la base du dernier d'entre eux que je suis de façon plus épisodique. Dans le premier cas j'ai été beaucoup plus impliqué, d'autant que nous avons été confronté à de nombreuses difficultés liées à la GVH. »
- « Très faible en raison du devenir du patient greffé. Hospitalisation un mois. Sorti deux ou trois jours. Puis ré-hospitalisation en urgence. Puis décédé d'une embolie pulmonaire après multiples complications. »
- « Difficile de préciser étant donné la rareté en médecine générale, mais ça ressemble à l'oncologie qui est en train d'échapper complètement au médecin généraliste. »
- « Difficulté de s'investir par manque de connaissance et retard des courriers. »
- « On a pas de place. On est en dehors du circuit. »
- « Suivi médical et médicamenteux. Lien avec l'hôpital. Soutien psychologique. »
- « Domaine d'hyperspécialité où le médecin généraliste est en retrait et où il n'ose pas beaucoup intervenir compte-tenu des risques potentiels. Rôle de premier recours, d'orientation de prise en charge surtout. »
- « Rôle important pour les complications à domicile. »
- « Plutôt accessoire. Sortie d'hôpital à gérer, et encore pas toujours. Les patients n'appellent pas systématiquement. »
- « Prise en charge des patients en hématologie de grande qualité, et perçue comme telle. Généraliste à l'écart de la prise en charge ressentie comme complexe. »

Une dizaine d'autres commentaires, assez succincts, évoquent une place qui peut être qualifiée de « secondaire », quand celle-ci existe. Certains propos sont à nuancer, ce sera l'un des objets de la partie « Discussion ».

D. Evaluation des possibilités de FMC d'hématologie à destination des médecins généralistes

La dernière partie du questionnaire interrogeait les médecins sur une meilleure intégration de l'hématologie dans la formation médicale continue (FMC) de médecine générale. La première constatation est qu'une majorité des médecins (87,1%) signalaient ne pas avoir bénéficié d'une FMC en hématologie depuis plus de deux ans.

Au delà de l'hématologie clinique, les médecins pensent intéressant pour 72,7% d'entre eux de bénéficier d'une information sur la greffe de CSH dans le cadre d'une FMC. Ils sont par ailleurs majoritairement partisans d'une FMC de secteur à 84,4%, tel que cela existe déjà, plutôt que d'une information reçue en milieu hospitalier (9,4%).

Certains médecins ont argumenté leur approbation d'une meilleure intégration de l'hématologie dans la FMC en formulant des propositions concrètes, détaillées plus loin, voire des invitations à notre intention pour venir animer une soirée de secteur. D'autres médecins ont quant à eux argumenté leur opposition à ce genre de FMC invoquant l'existence de la littérature médicale et d'Internet, ou le manque de temps lié à leur activité, voire l'inutilité d'une information sur la greffe pour leur pratique clinique.

Dans le questionnaire une douzaine de thèmes de FMC étaient soumis aux médecins afin d'en évaluer la pertinence (cf. annexe 1).

Globalement ce « sondage d'opinion » montre que :

- Aucune proposition n'est jugée « essentielle » par une majorité de médecins.
- Les sujets jugés « importants » concernent surtout :
 - o l'attitude à adopter face à des complications de l'allogreffe (53,9%) telles que la neutropénie fébrile, la GVH digestive et la dénutrition, ou la GVH cutanée ;
 - o les prescriptions : iatrogénies médicamenteuses, usage des corticothérapies et traitements immunosuppresseurs, traitement de sortie de greffe ;
 - o enfin les indications de greffe de CSH rencontrent un intérêt certain.
- en revanche certains sujets rencontrent moins d'adhésion, tels que :
 - o prévoyance, questionnaires médicaux et certificats médicaux.
 - o accompagnement du patient et de sa famille.

DISCUSSION

I. A propos des résultats

A. Participation des médecins généralistes à l'étude

Concernant le profil des médecins généralistes ayant répondu : il existe une tendance à une moindre participation à l'enquête chez ceux dont le patient était initialement suivi au CHRU de Lille (31,4% versus 46,8%, $p = 0,354$). Ces mêmes médecins déclaraient exercer plutôt en milieu rural ou semi-rural (63,7% versus 34,8%, $p = 0,257$), ce qui pourrait constituer un facteur déterminant en terme de participation. En revanche, la lourdeur de l'exercice – évaluée sur la base des consultations quotidiennes, visites hebdomadaires, jours travaillés, et nombre de patients déclarés – ne permet pas d'expliquer cette différence entre les groupes. De même, les appels préliminaires ne constituent pas un facteur déterminant puisque la proportion de médecins contactés dans les deux groupes n'est pas significativement différente.

Trois autres facteurs pourraient expliquer cette différence d'investissement constatée :

- une probable sollicitation plus importante des médecins généralistes aux enquêtes pour les thèses dans l'agglomération lilloise
- une durée moyenne d'exercice plus élevée dans le groupe « autres CH » (26,3 ans versus 20,1 ans ; $p = 0,089$)
- éventuellement un sexe-ratio H/F plus équilibré chez les médecins dont le patient était initialement suivi au CHRU (1,8 versus 10,0).

Cette apparente différence de participation serait à prendre en compte dans la perspective d'améliorer l'intégration des médecins traitants dans la prise en charge hématologique des patients greffés, à condition de mieux identifier les facteurs intrinsèques et extrinsèques influant sur l'investissement des médecins.

B. Relation entre médecin généraliste et hématologiste

Les médecins généralistes jugent leur relation avec le service des MDS globalement satisfaisante avec 76% d'opinions favorables, surtout si leurs patients avaient été initialement suivis au sein de ce service (90% d'opinions favorables versus 67%). Ces constatations tendent à prouver que les médecins généralistes sont sensibles à l'unicité dans le parcours de soin de leurs patients, et/ou témoignent de la qualité de la prise en charge des patients par le service des MDS.

Un autre point souligné par les médecins généralistes concerne la différence dans leur mode d'exercice, considéré comme solitaire, isolé dans une relation duelle avec le patient, en comparaison avec l'exercice hospitalier, qui se fait le plus souvent en équipe. Le médecin généraliste est pourtant de plus en plus amené, pour prendre en charge ses patients, à travailler en coordination avec d'autres professionnels, médicaux ou paramédicaux, que ce soit pour un avis diagnostique ou thérapeutique, ou pour des soins à réaliser.

Les sociologues ont ainsi décrit plusieurs modes de travail en coordination (17) :

- la collaboration : il existe dans ce cas une forte implication personnelle, une relation de confiance de personne à personne et en la compétence professionnelle de l'autre, une négociation centrale, une rencontre réelle, et une proximité.
- la coopération : le travail avec un autre est fait dans l'acceptation temporaire et provisoire d'une certaine interdépendance entre les acteurs, la confiance est limitée à la compétence professionnelle, le respect des pratiques de l'autre est réel mais il y a refus de se laisser influencer par elles.
- l'instrumentalisation : le partenaire n'est identifié qu'à son rôle professionnel (radiographie, pansement...), l'autonomie est totale, et la négociation absente.
- la négation : il y a une absence de relation (non reconnaissance de la spécificité du travail de l'autre (ex : médecin conseil, orthophoniste), ou une logique de concurrence (ex : médecin généraliste / pédiatre).

Le thème de la coopération, voire la collaboration, dans lequel chacun verrait son rôle respecté, vient interroger le rapport entre médecin généraliste et hématologiste, avec notamment les questions d'autorité scientifique, de hiérarchie de compétence, de critique de l'avis d'un confrère, de relation de type "professeur / élève".

Du point de vue des hématologistes du service des MDS, une réelle intention de collaboration existe avec les médecins généralistes, se traduisant par exemple par :

- l'existence d'une Hopline dédiée à la mise en relation directe des médecins généralistes avec un hématologiste d'astreinte,
- la participation à la FMC des médecins généralistes (sujet développé plus loin) notamment lors de réunions de secteur,
- l'existence d'un semestre en Hôpital de Jour dans le service des MDS à destination des internes de médecine générale (validant également dans le DESC d'allergologie) permettant une prise en charge globale du patient cohérente avec l'exercice de la médecine générale en acquérant une compétence spécifique,
- la diffusion du carnet national de suivi post-greffe depuis novembre 2013.

Pour autant les hématologistes s'interrogent sur les points suivants :

- le sentiment d'une relation souvent à sens unique avec les médecins traitants ;
- la difficulté d'apprécier les conditions de l'exercice libéral et ses contraintes ;
- la pertinence de la mise en place d'un réseau de soin spécifique intégrant les médecins généralistes en raison du nombre trop faible de patients greffés, et donc l'opportunité d'encourager quelques médecins généralistes à être des référents de secteur en hématologie clinique voire en suivi de patients greffés ;
- le fait qu'il arrive parfois que le patient soit le principal organisateur en choisissant voire imposant les soignants avec lesquels il veut poursuivre les soins, parfois même à l'insu du médecin traitant et de l'hématologiste.

Ce qui ressort des contributions des médecins généralistes traduit autant un sentiment de négation ou d'instrumentalisation dans la coordination des soins avec l'hématologiste, qu'une réelle coopération voire une collaboration, alors qu'une large majorité des médecins reconnaît la qualité de la prise en charge spécialisée.

Les facteurs déterminants dans la qualité de cette coordination semblent être :

- la restitution intelligible du parcours onco-hématologique par le patient lui-même et sa capacité à solliciter le médecin traitant dans son champ de compétence
- la capacité à communiquer (qualité relationnelle et support) de la part des médecins du service des MDS
- les compétences acquises du médecin généraliste en hématologie
- la motivation et la disponibilité des médecins généralistes

C. Place du médecin généraliste dans la prise en charge globale des patients greffés

Bien que la prise en charge d'un patient allogreffé en médecine générale soit exceptionnelle et complexe, la moitié des médecins dans cette étude déclarent avoir déjà suivi un patient greffé par le passé (allogreffe ou autogreffe). Il existe un possible biais de recrutement lié à une participation à l'étude peut-être plus importante chez les médecins ayant déjà pris en charge un patient greffé par le passé, par rapport à ceux qui y sont confrontés pour la première fois.

Quoi qu'il en soit, dans un contexte d'augmentation significative du nombre de greffes de CSH (3000 greffes autologues et 2000 greffes allogéniques par an actuellement), ceci est révélateur de la place plus importante que pourraient prendre les médecins traitants dans la greffe de CSH au sens large, étant déjà nombreux à y avoir été sensibilisés. Ceci va également dans le sens du Plan Greffe 2012-2016 (18) qui constate que, grâce au succès de la greffe et à la diminution de la morbi-mortalité, le nombre croissant de patients greffés à suivre en ambulatoire crée une charge de plus en plus lourde sur les services de greffe. Le plan greffe 2012-2016 indique ainsi qu'il « soutiendra la mise en place des réseaux de soins pour assurer un suivi de qualité au plus près du domicile du patient tout en maintenant le lien avec les équipes de greffe. »

Ce propos soulève indirectement le problème du faible niveau d'investissement des médecins généralistes, à ce jour, dans la prise en charge onco-hématologique globale de leurs patients ; en effet, seuls 33,4% d'entre eux, dans l'étude, estiment avoir pris une part active dans le parcours spécialisé. Toutefois, les médecins dont le patient était initialement pris en charge au CHRU de Lille se sentiraient plus investis (54,5% versus 26,1%, $p = 0,138$).

Cette constatation rejoint celle de la Ligue contre le cancer qui révèle que 39% des médecins généralistes seulement se sont sentis impliqués dans les décisions concernant le traitement et le suivi des patients victimes d'un cancer (19). La différence notoire avec la thèse réside dans le suivi des patients après hospitalisation dans lequel 84% des médecins généralistes se sentiraient impliqués d'après la Ligue contre le cancer.

D. Conditions de réalisation des allogreffes

Concernant les conditions de réalisation de la greffe, bien que la compétence de l'équipe de greffe soit exigible et prouvée, il est intéressant de bénéficier du point de vue extérieur des médecins traitants.

Il est ainsi encourageant de constater qu'une majorité significative d'entre eux estiment que les patients bénéficieraient d'une autonomie et d'un accompagnement par le service de greffe satisfaisants (respectivement 71,0% et 72,4%). De même, une majorité des médecins traitants juge « bonne », voire « excellente », la qualité d'accompagnement du patient et de sa famille en cas de greffe avec donneur familial. Ceci témoigne des efforts appuyés du Professeur Jouet et de l'équipe de greffe depuis de nombreuses années dans le développement de la greffe et le recrutement de donneurs ; cette équipe est aujourd'hui dirigée par le Professeur Yakoub-Agha.

Quant à la décision finale, par le patient, d'accepter la greffe allogénique de CSH, elle a été jugée « éclairée et responsable » dans la majorité des cas. Pour autant, ce genre de décision devrait toujours l'être et il serait intéressant d'identifier les facteurs expliquant pourquoi un patient sur dix n'aurait pas dû accepter la greffe de CSH d'après le médecin traitant. Une hypothèse pouvant expliquer cette situation serait la faculté par le patient de s'approprier et de restituer la démarche entreprise comme cela était évoqué précédemment. En effet, le processus de greffe démarre bien en amont de l'acte de transplantation lui-même avec notamment l'entretien pré-greffe au cours duquel le patient va devoir « confronter son imaginaire aux explications parfois pleines de violence du médecin » (20). Le médecin, se devant de fournir une information sincère, devra aussi savoir faire preuve de retenue sur le déroulement et les conséquences attendues de la greffe face à un malade et sa famille souvent en proie au « tout vouloir savoir ». Dans cet entretien réside aussi une intensité autour de la question fondamentale de « la vie et la mort » entre un médecin voulant entretenir l'espoir pour le patient mais aussi concerné par l'éthique et la dimension médico-légale de la démarche entreprise, et un patient et sa famille étant confrontés à un choix souvent source de détresse. Il s'agit de comprendre si certaines demandes ne sont pas mues par un désir déraisonnable, et si l'information autour de la greffe est bien assimilée et prise avec suffisamment d'objectivité et de recul. Le « Livret d'information et d'aide à la décision à l'usage des patients » est en ce sens un outil précieux (21).

La place du médecin généraliste – réelle ou potentielle – est difficile à apprécier dans ce processus, bien qu'il ait accompagné le patient et sa famille en amont de la greffe lors du traitement initial de la maladie hématologique. Quelle « expertise » le médecin traitant peut-il apporter dans une situation dont la portée technique lui échappe ? Quel rôle joue le médecin traitant en périphérie de ce « colloque singulier » entre le patient et le médecin de greffe ? Son investissement est-il nécessaire dans certaines situations ?

Voici quelques pistes qu'il conviendrait d'explorer, considérant que le médecin traitant est *a priori* un médecin référent dans l'approche humaine de la greffe :

- entretien entre hématologiste et médecin généraliste, en amont ou en aval de l'entretien pré-greffe, notamment avec les médecins traitants dont les patients n'étaient pas initialement pris en charge au CHRU
- amélioration du référencement des médecins généralistes dans les fichiers du service des MDS (Siilage® notamment)
- sollicitation d'un avis écrit ou oral du médecin traitant en aval de l'entretien pré-greffe concernant les obstacles potentiels à la greffe si le médecin greffeur et/ou l'hématologiste référent l'estiment nécessaire
- compte-rendu de l'entretien pré-greffe et compte-rendu de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) systématiquement envoyés au médecin traitant (comme cela se fait de plus en plus), voire invitation du médecin traitant en RCP

E. Prise en charge ambulatoire du patient allogreffé

Dans la même dynamique que les conditions de réalisation de la greffe, les conditions de sortie du service de greffe et du retour à domicile sont appréciées par une large majorité de médecins (83,9%). De plus, la plupart des médecins traitants ont obtenu une contribution appréciable dans leur exercice à travers le courrier de sortie de greffe, notamment en ce qui concerne le traitement de sortie qu'ils reproduisent in extenso. Ceci souligne l'importance peu soupçonnée des courriers de sortie, en dehors de leur usage premier, à savoir l'organisation du suivi spécialisé ambulatoire en consultation post-greffe. Les internes – rédacteurs le plus souvent de ces courriers – ont une responsabilité substantielle dans le devenir des patients et la gestion des comorbidités en ambulatoire.

Ceci étant, l'investissement du médecin généraliste connaît plusieurs écueils dans la gestion médicale des complications post-greffe telles que les syndromes infectieux (la moitié des médecins solliciteront l'avis d'un hématologiste avant l'introduction d'une antibiothérapie) ou les GVH. Les médecins invoquent surtout un manque de connaissances médicales et une relative indisponibilité liée à leur activité. Ils expriment également la difficile reprise d'un suivi avec des sollicitations épisodiques des patients essentiellement suivis en « consultation post-greffe », la gestion des difficultés familiales induites par la maladie hématologique et la greffe, et le sentiment d'être parfois le seul recours. L'éloignement géographique du centre référent semble avoir une incidence.

Peut-être que l'implication du médecin généraliste dans la prise en charge globale du patient est difficile à apprécier en amont et surtout en aval de la greffe de la part de l'hématologiste. En effet, le suivi du patient en hématologie permet à l'équipe de greffe et aux autres médecins du service de connaître et de progressivement mieux accompagner le patient, souvent pendant plusieurs années. Le patient devient aussi de plus en plus acteur, voire « expert », de sa prise en charge spécialisée, capable assez souvent d'une restitution intelligible de son parcours hématologique. Mais cette situation s'établit au détriment de la relation avec le médecin traitant, ce dernier ignorant jusqu'à l'existence du carnet national de suivi post-greffe, dans 60% des cas, pourtant dédié à la prise en charge ambulatoire du patient. La méconnaissance de cet outil par les médecins traitants a amené les médecins de greffe, au cours de la réalisation de cette thèse, à interroger les patients greffés sur l'usage qu'ils en avaient. Il semblerait que beaucoup d'entre eux n'aient en effet pas pris l'initiative de le présenter à leur médecin traitant dès leur retour à domicile. A un an de diffusion du carnet national de suivi post-greffe, à Lille, il reste un travail de sensibilisation important à réaliser.

Concrètement, la distribution des rôles entre hématologiste et généraliste n'est pas clairement établie. De plus les pratiques diffèrent selon les hématologistes quant à leur rôle de prescripteur, notamment lors du suivi post-greffe, et l'implication des médecins généralistes semble elle aussi variable. Les pratiques de l'hématologiste sont influencées en premier lieu par la demande des patients eux-mêmes qui ne se réfèrent plus d'abord à leur médecin traitant comme cela a déjà été évoqué, en second lieu par les habitudes des hématologistes. Dans les faits il s'agit du renouvellement des traitements de fond, des vaccinations, des prophylaxies anti-infectieuses, des certificats

médicaux. Ainsi les médecins généralistes sont avant tout demandeurs d'un éclaircissement sur leur rôle de prescripteur et de médecin référent.

Voici quelques objectifs intéressants à atteindre dans cette situation :

- une meilleure communication médicale vers les médecins traitants en amont de la greffe sur :
 - o le principe de la greffe allogénique
 - o l'organisation du suivi du patient greffé en ambulatoire
 - o la présentation du Carnet national de suivi post-greffe
- une attribution des rôles de prescripteurs entre le généraliste et l'hématologiste clairement établie dès le début du suivi post-greffe ou à partir de J100 post-greffe selon les complications infectieuses et/ou réaction de GVH
- une information aux patients sur la place de référent de leur médecin traitant dans l'organisation des soins en général

Il serait envisageable de développer un outil répondant en partie à ces objectifs comme une brochure explicative envoyée aux médecins traitants dès l'entretien pré-greffe.

C'est ici qu'il convient aussi de souligner les efforts de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire dont le site Internet propose de multiples articles et vidéos à destination du grand public, présentant le parcours du patient greffé (22) et les modalités du don de CSH (23). L'Unité d'allogreffe de moelle du CHRU de Lille a également développé ses propres outils de communication sur Internet (24).

Le médecin généraliste devrait ainsi être invité à consulter plus spontanément les outils mis à disposition qui l'aideront à appréhender au mieux la situation complexe et singulière du patient greffé.

F. A propos des modalités d'une FMC d'hématologie

L'ensemble des données recueillies à propos de la Formation Médicale Continue des médecins généralistes en hématologie, et particulièrement en greffe de CSH, confirme certains aspects de la difficile relation entre le monde de la médecine générale et celui de l'hématologie. Le parcours hématologique du patient est peu intelligible pour le médecin généraliste. Bien que les explorations initiales et le diagnostic de la maladie

hématologique soient compréhensibles pour le médecin généraliste, la suite de la prise en charge spécialisée - chimiothérapies, bilans d'imagerie, greffe avec ses indications, sa mise en œuvre et ses complications - est difficilement appréciable. Pour autant les médecins traitants ne sont pas demandeurs d'une FMC prenant la forme d'une visite du service d'hématologie ou d'une information trop « spécialisée ». Cette initiative avait été prise par le Professeur Christian Rose à l'hôpital Saint Vincent de Paul de Lille et avait rencontré un certain succès puisqu'une trentaine de médecins généralistes avait fait le déplacement. Néanmoins le Professeur Rose signale que 90 à 95% des médecins invités favorisaient malgré tout les FMC de secteur.

L'organisation de la formation médicale continue reste pourtant inégale voire balbutiante, largement déléguée à des structures associatives bénévoles, réparties sur l'ensemble du territoire, mais permettant aux médecins libéraux des liens appréciés et forts de proximité (25). Les médecins traitants favoriseront donc un système déjà établi et adapté à leur mode d'exercice : les FMC de secteur avec un intervenant spécialiste.

De plus les médecins généralistes s'intéresseront avant tout à ce qui peut les guider concrètement dans leur exercice clinique comme l'indique les suggestions récoltées dans le questionnaire :

- « Rôle du médecin traitant dans le suivi du patient greffé. »
- « Anomalie des lignées sanguines ; quand s'inquiéter ? »
- « Pathologies principales en post-greffe. »
- « Conseils adaptés aux médecins généralistes. »
- « Bases de l'examen clinique hématologique et prescription des premiers examens paracliniques. »
- « Cas pratiques et conduites à tenir. »
- « Dysglobulinémie. Anomalies de l'hémogramme. »

Peuvent être ainsi soulignées certaines initiatives positives déjà prises dans ce sens telles que les interventions du Docteur Magro et du Professeur Jouet dans plusieurs FMC de secteur, ou bien l'édition d'une revue de cas d'hématologie clinique (26) par le Professeur Bauters à destination des médecins cliniciens.

D'autres possibilités existent en termes de FMC ont souligné certains des médecins interrogés, comme les formations sur internet avec par exemple les Moodles.

G. Existe-t-il une place spécifique pour les médecins généralistes dans la greffe de CSH ?

La sensibilisation des médecins généralistes à la greffe allogénique de CSH et leur plus grand investissement dans ce domaine semblent illusoire dans les conditions du suivi singulier d'un de leurs patients, et le développement d'une FMC dédiée à l'allogreffe présente un intérêt limité, à moins d'encourager l'utilisation d'outils d'aide au suivi comme avec le carnet national de suivi post-greffe ou bien la consultation d'autres outils dédiés à une information concise et efficace.

Pourtant, la littérature médicale révèle l'existence d'une thèse de médecine générale de 2013 portant sur le rôle potentiel des médecins généralistes dans le recrutement de volontaires au don de cellules souches hématopoïétiques (27) : parmi les 860 médecins interrogés dans le Finistère, 10% d'entre eux sont intéressés sous conditions :

- concernant la formation, les médecins volontaires préféreraient suivre une formation sous la forme d'une soirée de FMC proche de leur lieu d'exercice, avec restitution des acquis par un questionnaire en ligne ;
- concernant la population cible et le recrutement, les médecins souhaiteraient pouvoir recruter, en plus de leur propres patients, des volontaires au don adressés par le centre donneur référent ;
- concernant la reconnaissance professionnelle, les médecins pourraient afficher leur engagement par un document officiel dans leur cabinet médical ;
- à la question de la reconnaissance financière, les médecins attendaient une rémunération située entre 27 et 30 € pour une consultation de recrutement d'un volontaire au don. Les médecins ont mis en avant dans certains de leurs commentaires la nécessité d'une rémunération suffisante, supérieure à celle d'une consultation normale qui est actuellement de 23 €. Comme la rémunération ne pourrait pas provenir de l'Assurance Maladie du volontaire au don, les modalités de rémunération du médecin généraliste seraient à définir.

II. A propos du matériel et de la méthode

A. Faiblesse statistique de l'étude

La volonté de tenir compte de l'objectif principal comme des objectifs secondaires a abouti à la création d'un questionnaire comportant plus d'une trentaine de questions. Ceci nécessitait une formulation majoritairement fermée de ces dernières afin de susciter une plus grande adhésion des médecins interrogés. L'inconvénient inhérent à cette méthode était le manque de contribution spontanée des médecins, malgré la présence de quelques questions ouvertes.

De même, malgré les appels préliminaires à l'envoi des questionnaires, le nombre limité de retours exploitables (33 questionnaires en tout sur 82 envois) n'a pas permis d'obtenir de différence significative entre les groupes de médecins selon le suivi hématologique initial des patients.

Ainsi, la combinaison de nombreuses questions fermées et d'un taux de retour modeste induit une faiblesse statistique et épistémique dans les résultats obtenus. En effet, les résultats significatifs sont peu nombreux en regard des nombreuses « tendances » observées.

B. Échantillonnage et représentativité

L'échantillon des médecins généralistes pourrait être considéré comme non-représentatif de l'ensemble des médecins généralistes de la région Nord-Pas-de-Calais en raison de l'absence de données comparatives. En effet, malgré des contacts répétés avec le Conseil Départemental et le Conseil National de l'Ordre des Médecins, il fut impossible de connaître la répartition précise des effectifs au sein de la médecine générale en libéral. De plus il s'agissait d'une étude monocentrique.

Néanmoins les données disponibles permettent d'établir que les médecins interrogés suivent en moyenne 1018 patients chacun, ce qui constitue une donnée superposable à celle disponible pour 2013 dans la région (15). La question du biais de sélection ne se pose donc pas *a priori*, même si des doutes peuvent subsister quant à la représentativité du groupe des médecins ayant répondu au questionnaire.

C. Points négatifs dans le matériel et la méthode utilisés

Concernant le matériel ; il existe une difficulté de reproductibilité de l'étude étant donnée l'absence d'uniformisation et de centralisation de plusieurs données essentielles réparties entre fichier informatique propre au service de greffe, dossier papier de suivi du patient greffé, logiciel médical Sillage. De plus, l'identité du médecin traitant n'apparaît clairement que dans 70% des dossiers Sillage, et n'est pas mentionnée dans le fichier informatisé du service de greffe.

La méthode utilisée présentait elle aussi certains inconvénients :

- un facteur de confusion potentiel, lié au fait que l'investigateur était lui-même médecin généraliste, tant dans la rédaction du questionnaire que dans la compréhension limitée de la greffe de CSH
- un biais de confusion potentiel : tous les médecins généralistes n'ont pu être contactés par téléphone avant l'envoi des questionnaires. De plus, la qualité relationnelle de l'investigateur pouvait influencer sur l'adhésion des médecins. Enfin la facilité ou non de compréhension de l'interlocuteur était difficilement évaluable.
- l'absence de mise en confrontation objective entre médecins généralistes et hématologistes ; l'étude aurait pu comporter un questionnaire « universel », à destination des généralistes comme des hématologistes ou encore aurait-il été préférable de constituer des focus-groupes ou de réaliser des entretiens dirigés.

La réalisation du questionnaire posait aussi certaines difficultés :

- l'intelligibilité relative des questions rédigées par un interne ayant passé un semestre en hématologie avec, par exemple, la question portant sur la qualité de l'accompagnement du patient et de sa famille lors de la greffe de CSH à partir d'un donneur familial et pour laquelle 62% des médecins ont répondu par excès ;
- la période d'envoi des questionnaires juste avant les fêtes de fin d'année.

Enfin, la confrontation avec les comorbidités et complications des patients en post-greffe (GVH, infections) (28) pour expliquer les difficultés dans la prise en charge des patients greffés en ambulatoire aurait été intéressante, mais fastidieuse. De manière générale la GVH aiguë est plus délétère que la GVH chronique, et la morbi-mortalité est également organe-dépendante avec une sévérité accrue en cas de GVH pulmonaire.

D. Points positifs dans le matériel et la méthode utilisés

La démarche est d'emblée pluridisciplinaire avec une vision globale du problème, fondée sur la pratique et la compétence transversale du directeur de thèse, le Docteur Leonardo Magro (médecin généraliste et hématologue).

Les entretiens téléphoniques préliminaires à l'envoi des questionnaires ont permis de confirmer que les hypothèses de travail étaient pertinentes. De plus, les réactions des médecins étaient positives dans l'ensemble. Il ressort de ces entretiens que les médecins traitants revendiquent une expertise globale et individuelle utile dans la prise en charge ambulatoire des patients greffés. Ils soulignent leur rôle dans la gestion des comorbidités, parfois induites par la prise en charge hématologique (hypertension, diabète, insuffisance rénale), et celle des complications. Ils mettent aussi en avant leur connaissance de l'environnement familial et social du patient. Ces entretiens montrent que les médecins traitants sont des interlocuteurs fiables et compétents bien que leurs connaissances en hématologie soient partielles. Certains enfin ont été d'une aide substantielle pour le patient concernant la décision d'accepter la greffe de CSH. A ce titre d'ailleurs, deux médecins ont informé l'investigateur qu'ils répondraient au questionnaire avec leur patient.

La perception pour un médecin généraliste d'être inclus dans un échantillon particulier (médecin ayant pris en charge un patient allogreffé), avec un but précis (identifier les difficultés rencontrées afin d'apporter des solutions concrètes), donne probablement une image valorisante de la participation du médecin aux questionnaires et influe donc potentiellement sur les taux de retour et de réponses par questionnaire.

III. Quelques pistes pour mieux intégrer le médecin généraliste dans la prise en charge ambulatoire des patients bénéficiant d'une greffe allogénique de CSH

Les suggestions et opinions suivantes, tirées de la discussion, relèvent de la responsabilité même de l'auteur et ne constituent en rien des injonctions faites à l'ensemble des personnes concernées, de près ou de loin, par l'objet de cette thèse.

Concernant les hématologistes, et les médecins de greffe en particulier, le travail en équipe devrait permettre une bonne répartition des tâches avec :

- l'envoi systématique d'une brochure d'information aux médecins généralistes, par le CHRU de Lille, dès que l'indication de greffe est posée pour un patient, avec :
 - o les coordonnées du service des MDS et de l'unité de greffe,
 - o les bases médico-techniques nécessaires à la compréhension de la greffe,
 - o le résumé du parcours de soin d'un patient greffé,
 - o les bases physiopathologiques des complications attendues (aplasie médullaire, GVH, rejet) et un guide-line succinct des conduites à tenir face aux complications les plus fréquentes ou les plus graves,
 - o la présentation du carnet national de suivi post-greffe, des sites internet de la SFGM-TC et de l'Unité d'allogreffe du CHRU de Lille, et du livret d'information et d'aide à la décision à l'usage des patients (21) ;
- le meilleur référencement des identités et coordonnées des médecins traitants
- une prise de contact systématique avec le médecin traitant avant la sortie du patient du service de greffe dans le but de l'informer de la reprise imminente du suivi à domicile et des complications prévisibles ou en cours
- la répartition protocolisée des rôles dans les prescriptions médicamenteuses selon les compétences de chacun et l'étape du suivi onco-hématologique

La concrétisation de ces propositions s'inscrit autant dans une démarche d'harmonisation des pratiques que dans l'implication personnelle de chacun afin de normaliser voire personifier la relation « service d'hématologie – médecin généraliste », et faciliter l'investissement de ce dernier.

Concernant les patients : la nécessaire prise en charge pluridisciplinaire ne doit ni exclure le médecin traitant ni faire peser sur le patient la responsabilité de l'éviction parfois *de facto* de son médecin de famille. En effet, les circonstances entourant la maladie hématologique et la greffe pousseront le patient et sa famille à opter pour les solutions moins contraignantes dans un suivi déjà difficile à assumer : consultations bi-hebdomadaires, éloignement géographique, relative indisponibilité du médecin traitant, soins infirmiers, support transfusionnel en hôpital de jour, traitements spécifiques (immunosuppresseurs, prophylaxies), gestion de la GVH, etc.

Pour autant le choix du médecin généraliste référent relève de la responsabilité du patient et doit donc s'envisager – au moins dans sa relation contractuelle – comme un engagement réciproque en vue d'une meilleure prise en charge ; d'autant plus que certains aspects de cette dernière relèvent d'abord de la compétence transversale du médecin généraliste. Au delà de cette relation contractuelle il existe régulièrement un réel souci d'accompagnement de la part du médecin traitant. La meilleure intégration du médecin généraliste dans le suivi du patient greffé passe donc par une sensibilisation du patient sur la place de son médecin traitant, notamment aux étapes clés du parcours onco-hématologique : diagnostic, lignes de chimiothérapie, RCP, hospitalisations et retours à domicile, greffe, etc. De plus le patient doit encourager son médecin traitant à utiliser le support de soin offert par le carnet national de suivi post-greffe.

Concernant les médecins généralistes : ils sont tenus comme tout médecin à une obligation de moyens, selon leurs compétences spécifiques, et de surcroît dans le cadre d'une relation contractuelle. Néanmoins, la prise en charge onco-hématologique n'entre qu'en partie dans leurs prérogatives et il est ainsi aisé de comprendre qu'elle rencontre plusieurs écueils en médecine générale : une compétence médicale limitée et inégale dans le domaine de l'onco-hématologie, une altération de la qualité du suivi du patient désormais partagé et, régulièrement, une indisponibilité et un manque d'intérêt induits par la mise à l'écart. De plus, le « bon sens clinique » ne suffit pas dans la gestion des complications liées à la greffe ; le médecin traitant doit apprendre en même temps que son patient à les diagnostiquer et les gérer au mieux, en se servant notamment des outils existant comme le carnet national de suivi post-greffe, la FMC ou les supports vidéos sur les sites Internet dédiés. En revanche, il conviendrait d'aider les médecins motivés à apporter leur compétence au sein de réseaux de soins spécialisés selon des modalités restant à définir.

CONCLUSION

La coordination dans la prise en charge du patient allogreffé, entre l'hématologue et le médecin généraliste, peut s'envisager sur le mode d'une coopération dans laquelle existe l'acceptation d'une certaine interdépendance entre les acteurs. Dans ce cas, la confiance entre ces derniers sera limitée à la compétence professionnelle, bien que le respect des pratiques de l'autre soit réel le plus souvent. Ces compétences sont à associer en tenant compte des difficultés inhérentes à chaque exercice et en apprenant à mieux se connaître, le temps de la prise en charge conjointe d'un patient.

Les médecins généralistes montrent un intérêt limité dans l'acquisition de compétences trop spécialisées, ce qui est compréhensible pour des omnipraticiens, et favoriseront l'intégration de connaissances pratiques dans leur exercice. D'autre part, les médecins généralistes sont tenus d'assurer leur rôle de médecin référent et leur investissement dans ce rôle dépend en partie du patient, mais aussi de la lisibilité que les hématologues donnent de leur pratique au travers des courriers de greffe et de la FMC de secteur qu'il convient de poursuivre. Leur investissement sera aussi pondéré dans le temps selon le stade du suivi post-greffe, et en fonction des complications ; l'objectif étant d'assumer l'essentiel du suivi à distance de la greffe. Ceci dit, les médecins traitants investis de façon précoce et intéressée dans la prise en charge onco-hématologique de leurs patients, maintiennent un juste équilibre avec les hématologues dans ce qu'il convient d'appeler ici une « collaboration ». L'intégration du médecin généraliste dans la prise en charge du patient greffé ne dépend donc pas uniquement de circonstances extérieures.

Les hématologues, de leur côté, encouragent une coopération avec les médecins généralistes sans toujours savoir quel moyen privilégier ; ceci dans un contexte de charge de travail croissante dans la prise en charge ambulatoire des patients greffés, et avec un impératif constant d'harmonisation des pratiques. Les hématologues s'investissent professionnellement de telle sorte que les médecins généralistes n'aient

pas à assumer à leur place les complications spécifiques liées à la greffe, mais ils les encouragent à s'investir dans le suivi post-greffe en dehors de ces complications.

Entre les deux, les patients, par commodité, favorisent la prise en charge spécialisée à celle du médecin traitant. Mais il apparaît que la mise en retrait de ce dernier a un impact négatif sur l'accompagnement du patient, dans la difficile période du retour à domicile, et sur la gestion médicale des complications post-greffe non-spécifiques, alors que celles-ci pourraient justement être gérées à domicile. Il faut aussi garder à l'esprit que la greffe de CSH se situe au cœur d'une relation conflictuelle (20) entre une logique scientifique – celle qui envisage la greffe comme pouvant être une option médicale acceptable – et une logique du sujet, confronté à sa finitude ; et donc que la prise en charge des patients ne se résume pas à une organisation du travail médical.

Ce travail de thèse peut donc représenter une contribution significative car elle permettra d'adapter et de valoriser les outils existants dans la prise en charge ambulatoire des patients greffés, en permettant à chaque médecin de rester dans son rôle ; le tout au service du patient. Des propositions parmi celles détaillées dans la partie « discussion » sont amenées à se concrétiser dans les semaines et les mois à venir. Des associations de patients trouveraient aussi toute leur place dans une démarche de sensibilisation et d'accompagnement des médecins généralistes dans leur exercice.

De plus, si l'intégration des médecins généralistes dans la prise en charge spécialisée s'envisage comme une collaboration, et non pas comme une simple coopération, il faudra repérer et encourager ceux intéressés par le travail en réseau, à l'invitation du Plan Greffe 2012-2016. Les prérogatives de ce travail en réseau restent à définir, ainsi que les moyens consacrés. Ces réseaux pourraient, par exemple, intégrer des médecins formés en hématologie clinique et en transfusion pour assurer des soins spécifiques à domicile des patients allogreffés. Les médecins généralistes pourraient même occuper une place importante dans le recrutement de donneurs de moelle osseuse pour le fichier français, autre impératif soulevé par le Plan Greffe 2012-2016.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2013
2. Code de la Santé Publique. Don et utilisation des éléments et produits du corps humain. Articles L-1211 L-1231 L-1241 L-1251.
3. Jouet JP. Bone marrow transplantation moves from the XXth to the XXIth century. *MEDECINE/SCIENCES* 2010 ; 26 : 447-8
4. Institut National du Cancer. Plan Cancer 2009-2013.
5. Couraud – Laouisset C. Le médecin généraliste face à la prise en charge des patients atteints de cancer. Th D Méd. Paris 7. 2011
6. Yakoub-Agha I. Fourth annual series of workshops of the SFGM-TC to harmonize practices in allogeneic stem cell transplantation. *Pathologie Biologie (Paris)*. 2014 Aug;62(4):179.
7. Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). <http://qahpa2013.sfgm-tc.com>
8. Farge D, Terriou L, Badoglio M, Cras A, Desreumaux P, Hadj-Khelifa S, *et al.* Autologous stem cell transplantation for autoimmune diseases: recommendations from the SFGM-TC. *Pathol Biol (Paris)*. 2014 Aug;62(4):204-8.
9. Michallet M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Transfus. Clin. Biol. J. Société Française Transfus. Sang.* avr 2011;18(2):235-245
10. Chevallier P, Szydlo RM, Blaise D, Tabrizi R, Michallet M, Uzunov M, *et al.* Reduced-intensity conditioning before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients over 60 years: a report from the SFGM-TC. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Feb;18(2):289-94.
11. Gomez E, Duléry R, Langlois C, Coiteux V, Terriou L, Magro L, *et al.* Bone marrow graft as a source of allogeneic hematopoietic stem cells in patients undergoing a reduced intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Dec;49(12):1492-7.
12. Jouet JP. Rules and French regulations for blood and marrow stem cell donation. *Rev Prat.* 2008 Dec 15;58(19):2105-10.
13. Rubio MT, Charbonnier A, de Berranger E, Gandemer V, Magro L, Maury S, *et al.* French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy (SFGM-TC). Vaccination post hematopoietic stem cell transplantation:

- which vaccines and when and, how to vaccinate? An SFGM-TC report. *Pathol Biol (Paris)*. 2013 Aug;61(4):139-43.
14. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Atlas de la démographie médicale en France, Situation au 1^{er} janvier 2014. http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_2014.pdf
 15. Conseil National de l'Ordre des Médecins. La démographie médicale en région Nord-Pas-de-Calais, Situation en 2013.
 16. Biostatgv. Outil statistique en ligne. <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>
 17. Société Française de Médecine Générale. Le travail en coordination. http://www.sfm.org/data/generateur/generateur_fiche/814/fichier_travail_en_coordination-7501d.pdf
 18. Agence de la Biomédecine. Le Plan Greffe 2012-2016. www.agence-biomedecine.fr publication juin 2012
 19. La Ligue contre le cancer. La perception du cancer, de la lutte contre le cancer et de la relation aux malades du cancer. Novembre 2008.
 20. La greffe ; entre biologie et psychanalyse. Jean-Pierre Jouet, Jacques Asher. Ed PUF. 2004
 21. SFGM-TC. Greffe de CSH ; Livret d'information et d'aide à la décision à l'usage des patients. Edition 2013
 22. SFGM-TC. Page d'information patient. <http://sfgm-tc.com/infopatient.html>
 23. Agence de Biomédecine. Site interne dédié au don de CSH. <http://www.dondemoelleosseuse.fr>
 24. Unité de greffe de CSH du CHRU de Lille. Site internet d'information patient. <http://www.docvadis.fr/allogreffe-lille/index.html>
 25. Charpak Y. Knockaert R. Les médecins aujourd'hui en France. *ADSP* sept 2000;32,15-66
 26. Bauters. L'hémogramme en médecine pratique ; 20 cas cliniques. Recueil d'articles pédagogiques publiés dans la revue *Tout prévoir*. Sept 2012.
 27. Michel – Le Bourhis A. Recrutement de volontaires au don de cellules souches hématopoïétiques : les médecins généralistes prennent toute leur place. *Th D Méd, Brest* ; 2013.
 28. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, *et al*. Prognostic factors affecting outcome after allogeneic transplantation for hematological malignancies from unrelated donors: results from a randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Nov;18(11):1716-26.
 29. Société de Leucémie & Lymphome du Canada. Greffe de cellules souches du sang et de la moelle osseuse. www.lls.org/Canada. 2008

ANNEXES

- Annexe 1 : Questionnaire médecin traitant
- Annexe 2 : Modalités pratiques de la greffe de CSH
- Annexe 3 : Complications de la greffe de CSH
- Annexe 4 : Carnet national de suivi post-greffe
- Annexe 5 : Petite histoire de la greffe de CSH

Annexe 1 : Questionnaire médecin traitant

Le questionnaire envoyé aux médecins généralistes est introduit par un courrier de remerciements et se présente en quatre volets :

- Profil du médecin généraliste
- Avant l'allogreffe
- Après l'allogreffe
- Que pouvons-nous faire ensemble ?

**Service des Maladies du Sang**

Hôpital Claude Huriez
2, av. Oscar Lambret
59037 LILLE cedex

Lille, le 16 décembre 2014

Cher confrère,

Ce courrier fait suite à mon appel il y a quelques jours ; permettez-moi de vous remercier pour l'attention que vous y avez porté.

Comme je vous le disais, vous avez récemment pris en charge un(e) patient(e) (Mr/Mme) ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse, ou de cellules souches hématopoïétiques.

Ayant eu l'opportunité d'effectuer mon dernier semestre d'internat de médecine générale dans le service des maladies du sang du CHRU de Lille, j'ai décidé de réaliser une thèse portant sur les aspects particuliers de la prise en charge par le médecin traitant du patient bénéficiant d'une greffe de moelle osseuse.

Suite aux premiers échanges avec des médecins généralistes, il semble en effet nécessaire d'améliorer la démarche conjointe « généraliste-hématologue » autour du patient greffé.

Cette thèse s'inscrit plus largement dans le cadre d'une démarche « qualité » pour le service de greffe, et constitue aussi une première évaluation auprès des médecins de famille de l'utilisation du *carnet national de suivi post-greffe* diffusé depuis novembre 2013.

Aussi permettez-moi de vous solliciter pour répondre au questionnaire suivant. Ce dernier a été bâti de manière à être rempli en une quinzaine de minutes.

Je souhaiterais également vous inviter à la soutenance en avril prochain pour vous présenter ce travail qui constitue une authentique thèse de médecine générale.

Je vous remercie d'avance pour votre précieuse contribution.

Samuel GADENNE

(06.38.51.85.50 / sam.gadenne@gmail.com)

Docteur MAGRO

Professeur YAKOUB-AGA

QUESTIONNAIRE MÉDECIN TRAITANT - PATIENT ALLOGREFFÉ - ref**Profil du médecin généraliste**

1. **Quel est votre mode d'exercice ?**
 1. Rural
 2. Semi-rural
 3. Urbain
2. **Quelle est l'année du début de votre activité professionnelle ? :**
3. **Combien de patients vous ont ils déclaré comme médecin traitant ?**
 1. 400 à 600
 2. 600 à 800
 3. 800 à 1000
 4. 1000 à 1200
 5. 1200 et plus
 6. aucun ; je ne suis pas concerné
4. **Combien de consultations effectuez-vous en moyenne par jour ?**
 1. 15 à 20 consultations / jour
 2. 20 à 25 consultations / jour
 3. 25 à 30 consultations / jour
 4. 30 à 35 consultations / jour
 5. au delà de 35 consultations / jour
5. **Combien de visites à domicile effectuez-vous en moyenne par semaine ?**
 1. moins de 5 visites à domicile / semaine
 2. 5 à 10 visites à domicile / semaine
 3. 10 à 15 visites à domicile / semaine
 4. 15 à 20 visites à domicile / semaine
 5. au delà de 20 visites à domicile / semaine
6. **Combien de journées travaillez-vous par semaine ? : jours / semaine**
7. **Comment décririez-vous votre relation avec service d'hématologie du CHRU de Lille ?**
 1. Excellente
 2. Bonne
 3. Assez bonne
 4. Passable
 5. Mauvaise
 6. Insignifiante

8. **Quel est votre service référent en hématologie dans la pratique quotidienne ?**
 1. CHRU de Lille
 2. CH de Roubaix
 3. CH de Dunkerque
 4. CH de Valenciennes
 5. CH de Boulogne
 6. CH d'Arras
 7. Ch de Lens
 8. autre service (précisez) :
9. **Avez-vous au cours de vos études effectué un semestre ou stage hospitalier en hématologie ?**
 1. OUI ; si oui cela représente-il un bénéfice dans votre pratique aujourd'hui ? :
 1. OUI
 2. NON
 2. NON
10. **A quelle fréquence assistez-vous à des FMC d'hématologie ?**
 1. Annuellement
 2. Semestriellement
 3. Jamais
 4. Autre (précisez) :

Avant l'allogreffe

1. **Avez-vous déjà pris en charge un patient allogreffé par le passé ?**
 1. OUI
 2. NON
 3. je ne me souviens plus
2. **Avez-vous déjà été confronté à l'accompagnement d'un patient allogreffé en dehors de votre exercice professionnel ?**
 1. OUI
 2. NON
3. **Concernant le patient actuellement suivi, comment avez-vous appris l'indication d'allogreffe ?**
 1. Par le patient
 2. Par courrier
 3. autre (précisez) :

4. **Depuis combien de temps suiviez-vous le patient avant la greffe ?**
 1. moins d'un an
 2. 1 à 5 ans
 3. 5 à 10 ans
 4. plus de 10 ans
 5. je ne le suis que depuis la greffe
5. **De manière générale, vous-êtes vous senti investi dans la prise en charge hématologique du patient ?**
 1. Oui, beaucoup
 2. Oui, assez
 3. Pas tellement
 4. Absolument pas
6. **Comment décririez-vous l'autonomie du patient concernant son suivi et son observance thérapeutique en temps normal ?**
 1. Excellente
 2. Bonne
 3. Assez bonne
 4. Passable
 5. Mauvaise
7. **En cas d'allogreffe familiale, comment jugez-vous la qualité de l'accompagnement du patient et de sa famille par le service de greffe ?**
 1. Excellente
 2. Bonne
 3. Assez bonne
 4. Passable
 5. Mauvaise
8. **De manière générale, comment jugez-vous la qualité de l'accompagnement par le service de greffe ?**
 1. Excellente
 2. Bonne
 3. Assez bonne
 4. Passable
 5. Mauvaise
9. **Estimez-vous que le patient a pris une décision éclairée et responsable en acceptant l'allogreffe ?**
 1. Oui, très
 2. Oui, assez
 3. Pas tellement
 4. Absolument pas

Après l'allogreffe

1. **Avez-vous vu au moins une fois le patient en visite ou consultation depuis la greffe ?**
 1. OUI
 2. NON
2. **Comment évaluez-vous les conditions du retour à domicile après la greffe ?**
 1. Excellentes
 2. Bonnes
 3. Assez bonnes
 4. Passables
 5. Mauvaises
3. **Comment faites-vous pour joindre un médecin du service de greffe ?**
 1. Hopline via le secrétariat général
 2. Secrétariat de greffe
 3. Ligne directe du médecin de greffe
 4. Courriel
 5. autre (précisez) :.....
4. **Le courrier de sortie du service de greffe vous-a-t-il été utile dans la prise en charge du patient lors de son retour à domicile ?**
 1. Oui, très
 2. Oui, assez
 3. Pas tellement
 4. Absolument pas
 5. je n'ai pas reçu de courrier
5. **Le Carnet national de suivi post-greffe vous semble-t-il adapté dans la prise en charge ambulatoire du patient ?**
 1. Oui, très
 2. Oui, assez
 3. Pas tellement
 4. Absolument pas
 5. Je ne connais pas le carnet de suivi
6. **Les conseils du Carnet national de suivi post-greffe vous sont-ils utiles dans la gestion des complications post-greffe et de la vaccination ?**
 1. Oui, régulièrement
 2. Oui, parfois
 3. Non, jamais
 4. Je ne connais pas le carnet de suivi

7. Le patient vous restitue-t-il une vue d'ensemble intelligible de sa prise en charge hématologique ?

- 1. Oui, très
- 2. Oui, assez
- 3. Pas tellement
- 4. Absolument pas

8. Quelle est votre attitude dans les prescriptions médicamenteuses chez le patient allogreffé ?

- 1. J'introduis facilement des traitements symptomatiques :
 - 1. plutôt vrai
 - 2. plutôt faux
- 2. Je prescris le traitement tel qu'indiqué dans le courrier de sortie de greffe :
 - 1. plutôt vrai
 - 2. plutôt faux
- 3. Je n'introduis les antibiothérapies qu'après avis auprès d'un hématologue :
 - 1. plutôt vrai
 - 2. plutôt faux
- 4. J'adapte facilement les corticoïdes selon la tolérance clinique et les comorbidités :
 - 1. plutôt vrai
 - 2. plutôt faux
- 5. Je freine l'automédication :
 - 1. plutôt vrai
 - 2. plutôt faux

9. Votre patient évoque-t-il des difficultés familiales en lien avec la prise en charge de sa maladie hématologique ?

- 1. Oui, régulièrement
- 2. Oui, parfois
- 3. Non, jamais

précisez :
.....
.....

10. Votre patient évoque-t-il des difficultés sexuelles en lien avec la prise en charge de sa maladie hématologique ?

- 1. Oui, régulièrement
- 2. Oui, parfois
- 3. Non, jamais

précisez :
.....
.....

11. Comment évaluez-vous votre place dans le suivi de vos malades allogreffés ?

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

Que pouvons-nous faire ensemble ?

1. Avez-vous suivi une FMC d'hématologie au cours des deux dernières années ?

- 1. OUI
- 2. NON

2. Seriez-vous intéressé par une FMC spécifique à la greffe de cellules souches ?

- 1. OUI
- 2. NON

3. FMC hémato : quelle formule idéalement pour vous ?

- 1. au CHRU de Lille, accompagnée d'une visite du service des Maladies du Sang
- 2. FMC de secteur avec un hématologue du CHRU de Lille
- 3. autre (suggestion) :

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

4. Concernant une FMC d'hématologie autour de la greffe, les thèmes suivants vous paraissent ?

Thèmes	essentiel	important	facultatif	inutile
Correspondance avec un hématologue référent				
Attitude face à une neutropénie fébrile				
Attitude face à une GVH digestive et une dénutrition				
Attitude face à une GVH cutanée.				
Traitement de sortie de l'unité de greffe				
Place des traitements antalgiques.				
Introgénies médicamenteuses et les vaccinations				
Introduction de nouveaux traitements et renouvellement d'ordonnance.				
Corticothérapie et traitement immunosuppresseur : évaluation clinique de l'efficacité et de la tolérance.				
Conseil prévoyance, questionnaires de santé, questionnaires médicaux et certificats médicaux.				
Les indications de greffe				
L'accompagnement du patient et de sa famille				

5. Quelles sont vos suggestions pour une FMC d'hématologie (greffe et hors-greffe) ?

.....

6. Avez-vous des remarques, réflexions à nous soumettre ?

.....

7. Souhaitez-vous recevoir une invitation pour la soutenance de thèse fin avril 2015 ?

- 1. OUI
- 2. NON

Merci pour votre contribution. Toutes les informations transmises par l'intermédiaire de ce questionnaire demeurent confidentielles.

Samuel Gadenne

Le questionnaire est à renvoyer dans l'enveloppe ci-jointe à l'adresse suivante :

Docteur MAGRO
Service des Maladies du Sang
Secrétariat de Greffe
 Hôpital Claude Huriez
 rue Michel Polonovski
 59037 LILLE cedex

Annexe 2 : Modalités pratiques de la greffe de CSH

A. Entretien pré-greffe

Les équipes, celle qui suivait le patient pendant la maladie et celle du service de greffe, se relaient dès que l'indication de greffe de CSH est posée en RCP. L'équipe en charge de la greffe accueille le patient au cours d'une consultation pré-greffe et d'une présentation du service.

En consultation pré-greffe, l'information donnée au patient est substantielle, voire exhaustive, et aussi authentique que possible ; l'information sur les risques n'est pas édulcorée, rien n'est dramatisé non plus. De nombreuses personnes greffées rapportent que l'annonce du risque vital déclenche une émotion qui les prive du souvenir de tout ce qui s'est dit lors de l'entretien avec le médecin. Pour compenser cette situation plusieurs outils ont été développés afin de reprendre et de compléter les éléments qui ont été communiqués de vive voix. Le livret « Greffe de cellules souches hématopoïétiques ; Livret d'information et d'aide à la décision à l'usage des patients » a ainsi été élaboré, en complément et en lien avec deux DVD, sous la direction scientifique du Pr Ibrahim Yakoub-Agha.

Le livret donne des informations d'ordre médical mais aussi relatives à l'équipe soignante, aux soutiens disponibles, ainsi qu'aux aspects sociaux et familiaux. Il fait état de la nécessité d'une communication franche, authentique et ouverte entre les différents acteurs de la greffe dans ce contexte d'extrême complexité scientifique et affective. Le livret est ainsi conçu pour permettre au patient et sa famille de mieux comprendre la greffe de CSH, pour faciliter le dialogue entre le patient, le médecin et plus largement l'équipe de greffe, et *in fine* faire en sorte que le patient se sente le plus proche possible de la décision médicale de son traitement par la greffe (21).

Un film « pour le patient et son entourage » est également proposé par les équipes de greffe. Il permet d'aborder de façon simple la greffe et de répondre aux questions que peut se poser l'entourage.

Au cours de l'entretien pré-greffe, les informations pratiques sur la vie du service sont également communiquées : présentation des membres de l'équipe soignante, de l'assistante sociale, des différentes unités du service (secteur stérile, secteur pré-post-greffe, hôpital de jour, etc).

B. Recueil du greffon

1. Choix du donneur

L'histocompatibilité HLA est nécessaire afin de limiter, voire éviter la GVH. L'étape du typage HLA - HLA I (A, B) et HLA II (DR DP DQ) - sur les lymphocytes périphériques peut durer plusieurs semaines. En revanche, la compatibilité de groupe érythrocytaire ABO n'est pas indispensable car les hématies du greffon sont détruites en principe. En pratique est réalisée une manipulation ex-vivo du greffon que l'on débarrasse de ses hématies par centrifugation différentielle, sédimentation ou immuno-absorption.

Le bilan pré-don chez le donneur comporte :

- entretien, examen clinique et interrogatoire (portant notamment sur les évènements immunisants (grossesses, transfusions)
- bilan infectieux : sérologies VIH, VHB, VHC, CMV EBV toxoplasmose;
- bilan pré-opératoire : fonctions rénale et hépatique, radiographie de thorax, ECG.

En cas de greffe « intra-familiale » (ou « géno-identique »), l'histocompatibilité est essentielle concernant certains loci (A, B et DR). Si le donneur est un vrai jumeau, la greffe est dite « syngénique » et s'apparente alors à une autogreffe. En principe il existe 25% de chances de compatibilité (A, B, et DR) entre le patient et sa fratrie (en l'absence de crossing-over dans le locus HLA).

En absence de donneur familial la greffe devra être réalisée à partir d'un donneur vivant volontaire (greffe dite « phéno-identique »). La probabilité de trouver un donneur sera liée à la prévalence du typage HLA du patient dans la population générale. Le donneur sera identifié à partir d'un fichier national ou international dont la gestion est confiée à l'Agence de Biomédecine depuis 2004 (loi de bioéthique de 2004). Sont recensés à ce jour environ 230'000 donneurs sur le fichier français, et plus de 10 millions au niveau international (56 pays participant au fichier).

Le don de CSH - tel qu'encadré par la loi de bioéthique de 2004 - doit être gratuit, anonyme et bénévole, consenti de façon libre et éclairée devant un magistrat d'un tribunal de grande instance. Le don de CSH par un mineur est autorisé à titre exceptionnel et uniquement dans le cas d'une greffe intra-familiale. Le consentement du mineur, et le consentement écrit des titulaires de l'autorité parentale (ou du représentant légal) sont nécessaires.

2. Recueil des cellules souches hématopoïétiques

Les CSH sont issues de trois sources différentes : la moelle osseuse, les cellules souches périphériques (CSP) et le sang placentaire.

Les CSH issues de la **moelle osseuse** sont recueillies de façon relativement stéréotypée. Sous anesthésie générale, le donneur est prélevé au niveau des crêtes iliaques postérieures. A chaque aspiration une faible quantité de moelle (3 à 5mL) est prélevée (maximum 20mL / kg de poids du donneur). La moelle est conditionnée extemporanément au fur et à mesure de son prélèvement (héparinisation, filtration). En cours de prélèvement, un compte de cellules nucléées sur échantillon permet de calculer le volume à prélever pour assurer si possible un minimum de 3×10^8 cellules nucléées par kg de poids du receveur (en cas de manipulation immunologique du greffon, il faut tenir compte d'une perte d'environ 30%). Les contre-indications sont surtout celles de l'anesthésie générale. Il faut compter 48-72h d'hospitalisation pour le donneur. Les douleurs post-opératoires sont fréquentes. Des auto-transfusions sont éventuellement à prévoir.

Les CSH correspondant aux **cellules souches périphériques** sont recueillies après « mobilisation » par des facteurs de croissance granulocytaires (GCSF) injectés en sous-cutané à domicile. Le prélèvement se fait par cytophérèse (sur voie veineuse périphérique, ou sur cathéter central si nécessaire) au cours de une à trois séances de 3-4h à l'EFS. Le minimum requis est de 3×10^6 cellules CD34+ par kg de poids du receveur. Le greffon contient davantage de cellules CD34+ qu'un greffon issu de moelle osseuse. Le donneur sera informé des effets secondaires liés aux GCSF (syndrome pseudo-grippal, douleurs osseuses, rares cas de rupture splénique, d'infarctus du myocarde et d'OAP, risque théorique de stimulation de l'érythropoïèse). Le recueil de CSP est contre-indiqué chez un donneur volontaire mineur.

Les CSH issues de **sang placentaire** sont recueillies à la naissance et stockées au sein d'une banque de sang de cordon (comptant à ce jour plus de 350'000 unités). Le minimum requis est de 2×10^7 cellules nucléées par kg de poids du receveur. L'intérêt de ce type de greffe est lié à la « naïveté » des cellules permettant une moindre exigence de compatibilité HLA avec le receveur. L'inconvénient réside dans le faible volume recueilli permettant surtout les greffes pédiatriques. Cependant, la possibilité de constituer des pools de CSH issues de différents sangs de cordon permet de réaliser des greffes chez des receveurs adultes.

C. Déroulement de la greffe

1. Conditionnement

Le « conditionnement » désigne le traitement à forte dose réalisé avant la greffe. Il comprend une chimiothérapie et parfois une irradiation corporelle totale (TBI) dont la dose peut entraîner des aplasies prolongées, parfois irréversibles sans la greffe.

Les protocoles de conditionnement sont de deux types :

- myélo-ablatif : avec le double objectif d'éliminer les cellules tumorales et de permettre une immunosuppression suffisante pour éviter le rejet. La toxicité est particulièrement importante nécessitant de sélectionner des patients jeunes, sans comorbidités.
- non myélo-ablatif : son apparition est motivée par l'effet GVL médié par les lymphocytes T et NK alloréactifs du greffon. L'objectif du conditionnement ici est l'utilisation de doses suffisamment fortes pour éviter le rejet, mais suffisamment faibles pour permettre aux cellules du greffon une action contre les cellules tumorales du receveur. La moindre toxicité permet son utilisation chez des patients âgés ou présentant des comorbidités. Ce conditionnement présente aussi un intérêt dans la prise en charge des pathologies d'évolution lente.

2. Greffe et suites immédiates

Le patient est hospitalisé en chambre stérile à flux laminaire. Le personnel soignant est habillé stérilement pour tout contact avec le patient.

La transfusion du greffon a lieu généralement 2 à 10 jours après le conditionnement. L'aplasie, qui débute en règle générale entre J-2 et J+2 de la greffe, dure entre 2 et 4 semaines. Afin d'éviter le risque de RGVH post-transfusionnelle, tous les produits sanguins, susceptibles d'être contaminés par des lymphocytes, doivent impérativement être irradiés à 25 Gray.

L'ensemble des mesures anti-infectieuses et transfusionnelles permet d'amener 95% des patients à la sortie d'aplasie, marquée par la remontée du nombre de leucocytes. La thrombopénie disparaît parfois de façon contemporaine ; sinon elle persiste plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

3. Suites à moyen terme

Un traitement immunosuppresseur est introduit visant à diminuer la GVH.

Une étude du « chimérisme » est réalisée à J60, J90 et J112 de la greffe) selon le type de conditionnement (myélo-ablatif ou non). La proportion de cellules du donneur par rapport à celles de receveur à la sortie d'aplasie est évaluée en fonction des lymphocytes CD3 du donneur. À titre indicatif : le chimérisme est complet si le nombre de CD3 donneur est >95 %. Le chimérisme est mixte entre 5 et 94 % et peut indiquer l'injection de lymphocytes du donneur (DLI) dans certains cas. En cas de cellules CD3 <5 %, il s'agit d'un rejet.

Après la sortie de secteur stérile et d'hospitalisation, un suivi ambulatoire bi-hebdomadaire est instauré, puis plus espacé, avec la prise en charge des complications post-greffe, le suivi du chimérisme et de la maladie résiduelle, la prévention des complications infectieuses et la réalisation des vaccinations.

Annexe 3 : Complications de la greffe de CSH

Les complications des allogreffes découlent :

- des protocoles de conditionnement (relation effet-dose) avec :
 - o la myélotoxicité (aplasie médullaire)
 - o les complications métaboliques
 - o la toxicité organique (pulmonaire, cardiaque, hépatique, et gonadique).
- du conflit immunologique entre donneur et receveur : maladie du greffon contre l'hôte ou GVH-D.

A l'ensemble de ces complications s'ajoutent une mortalité globale de 30% et un handicap psychologique et social.

A. Myélotoxicité

L'aplasie médullaire dure de 21 à 40 jours, selon le conditionnement employé, durant lesquels le patient est exposé aux risques infectieux, hémorragiques et anémiques.

Le déficit humoral et cellulaire induit sera responsable d'infections provenant essentiellement de la flore oropharyngée et intestinale du patient. Aussi le bilan pré-greffe comporte un bilan et une éradication des foyers infectieux et le patient bénéficie de bains de bouche et d'une décontamination digestive au cours de la greffe. Les infections à partir de l'environnement sont prévenues par l'isolement protecteur (chambre à flux laminaire, habillement stérile du personnel). Toute fièvre pendant l'aplasie impose le traitement du patient par une antibiothérapie probabiliste à large spectre adaptée à la situation clinique, les antécédents infectieux du patient et la flore hospitalière.

Les **infections opportunistes** sont toujours à rechercher :

- bactériennes : tuberculose, mycobactéries atypiques, BMR (Bactéries Multi-Résistantes)
- virales : réactivation CMV, VZV, HSV, adénovirus, BK virus
- parasitaires : pneumocystose
- fongiques : candidose, aspergillose, fusariose

Après la phase d'aplasie, la reconstitution immunologique, qui est retardée, expose toujours le patient aux infections opportunistes et aux réactivations virales, nécessitant une prophylaxie anti-infectieuse au moins par cotrimoxazole et valaciclovir, et l'application d'un calendrier vaccinal spécifique (13).

Les complications **hémorragiques** et **anémiques** nécessiteront un support transfusionnel adapté selon les consignes transfusionnelles de l'EFS.

B. Complications métaboliques et organiques

Maladie veino-occlusive du foie (MVOF) : la maladie veino-occlusive du foie complique essentiellement les allogreffes avec TBI dans 10 à 20% des cas et est grevée d'une mortalité élevée de l'ordre de 50%. La physiopathologie est liée à une atteinte endothéliale des veines hépatiques et les manifestations cliniques comportent une hépatomégalie douloureuse et un épanchement d'ascite. La biologie montre une cholestase ictérique, une cytolysse hépatique retardée et une insuffisance hépatocellulaire (pouvant se traduire par un syndrome hémorragique). L'échographie hépatique met en évidence un flux porte inversé. La prévention de la MVOF du foie repose sur l'héparinothérapie.

Toxicité cardiaque : des troubles du rythme ou des péricardites sont régulièrement observés si la chimiothérapie de conditionnement comprenait de l'Endoxan (ciclophosphamide) ou du BICNU (carmustine).

Toxicité pulmonaire : une pneumopathie interstitielle aiguë peut s'observer suite à un conditionnement par ciclophosphamide et évoluer vers une fibrose irréversible. Le méthotrexate peut être responsable de pneumopathie immunoallergique.

Toxicité digestive : le phénomène de **dénutrition** est lié à la toxicité de la chimiothérapie sur les muqueuses digestives et nécessite une nutrition parentérale transitoire selon la sévérité de l'atteinte.

Toxicité rénale : la toxicité rénale est soit directement liée aux chimiothérapies (ciclophosphamide, cisplatine, isofosfamide), soit liée au syndrome de lyse tumorale. Elle peut être aussi secondaire aux traitements antibiotiques et antifongiques. Le recours à la dialyse est directement lié à la mortalité post-greffe.

Toxicité cutanée (syndrome de Sweet, desquamation cutanée, *acral erythema*, alopecie), **toxicité gonadique** (infertilité), **toxicité thyroïdienne** (hypothyroïdie), **toxicité ophtalmologique** (cataracte) et survenue de **cancers secondaires** viennent compléter les complications potentielles de la greffe de CSH.

C. Conflits immunologiques donneur/receveur

Maladie du greffon contre l'hôte (GVH)

La reconstitution immunologique se traduit régulièrement par la maladie du greffon contre l'hôte (GVH : « Graft Versus Host disease »). La GVH complique 30% des greffes géno-identiques et 80% des greffes phéno-identiques. Elle est plus fréquente en cas de conditionnement non myélo-ablatif et en cas de greffon de CSP.

Le fondement physiopathologique de la GVH est une réaction des cellules immunocompétentes du greffon (lymphocytes T et NK) contre les cellules du receveur. Tous les organes peuvent être atteints de façon aiguë ou chronique, d'intensité modérée à sévère, parfois entraînant le décès.

La **GVH aiguë** (J0 à J100 de la greffe) se traduit par une atteinte cutanée (de l'érythème jusqu'au syndrome de Lyell), une atteinte digestive (diarrhée de 500 cc à plus de 1500 cc / jour), une cholestase (bilirubine de 1,5 à 5 fois la normale), une atteinte pulmonaire.

La **GVH chronique** (au delà de J100) est classée en diffuse ou localisée selon le nombre d'organes concernés. Les manifestations cliniques et paracliniques sont proches de celles observées dans les maladies auto-immunes telles que la sclérodermie, la cirrhose biliaire primitive, ou la bronchiolite oblitérante. Le renforcement des traitements immunosuppresseurs participe aux complications secondaires (infections, fragilité cutanée, insuffisance rénale, hépatique, ou pulmonaire). Elle constitue une véritable « seconde maladie », responsable d'une morbi-mortalité considérable.

Rejet ou non-prise de greffe

Le risque de rechute leucémique est corrélé au degré de réactivité immunologique, révélé par l'existence de signes de GVH. Ainsi, le risque de rechute est plus faible en présence de GVH chronique et augmente en cas de diminution de l'incidence de GVH aigue.

La situation de rejet, ou non-prise de greffe, concerne 1% des allogreffes, surtout en cas de greffon de faible volume (comme le sang placentaire par exemple), ou bien en cas de conditionnement non myélo-ablatif.

L'autogreffe, dont il n'est pas sujet dans la thèse, constitue une autre option thérapeutique n'ayant pas d'efficacité propre sur les hémopathies malignes ; elle est considérée comme un « support cellulaire » répondant en partie aux mêmes objectifs que l'allogreffe. Elle permet de réaliser une « chimiothérapie de conditionnement » intensive avec forte toxicité sur la tumeur, la toxicité hématologique étant compensée par la réinjection de CSH du patient lui-même, préalablement prélevées. L'ensemble – chimiothérapie et greffe – porte le nom d'intensification thérapeutique. Le receveur et le donneur étant la même personne, il n'existe pas de conflit immunitaire, donc de problème de compatibilité, de GVH, ou de rejet.

Annexe 4 : Carnet National de Suivi Post-greffe (SFGM-TC)

Dans cette annexe est détaillé le contenu du carnet national de suivi post-greffe dont la « réécriture » est prévue e, septembre 2015. Ce carnet a été édité par la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) (17) qui, depuis plus de cinq ans, réunit différents membres volontaires ou plus spécialistes lors d'une rencontre annuelle à Lille intitulée « Les Ateliers d'Harmonisation des Pratiques », dont le but est d'élaborer des protocoles pratiques les plus standardisés possible dans le domaine de greffe de CSH. En effet, il s'agit d'un « sujet pour lequel la littérature ne fournit pas de données incontestables et consensuelles », nécessitant donc une uniformisation des pratiques. Le carnet national de suivi post-allogreffe a ainsi été élaboré suite aux ateliers et est actuellement utilisé par la majorité des centres d'allogreffe en France.

A. Partie introductive

Dès l'introduction, l'accent est mis sur les modalités d'utilisation du carnet et les impératifs du suivi post-greffe lors du retour au domicile : il s'agit d'un suivi « quotidien » avec des soins techniques spécifiques, une application rigoureuse de conseils hygiéno-diététiques, et une dimension pluridisciplinaire d'accompagnement des soins. Le patient doit ainsi veiller à ce que le carnet soit tenu à jour régulièrement, et doit l'emporter lors de tous les rendez-vous médicaux.

La partie introductive se poursuit par une fiche de renseignement sur le patient lui-même et sur les modalités de base de la greffe dont il a bénéficié (centre greffeur, médecin référent, type de greffe et conditionnement).

La dernière partie référence de façon exhaustive les « contacts importants » : médecin traitant, centre de convalescence, cabinet infirmier, prestataire à domicile, kinésithérapeute, pharmacie, laboratoire, société de transport ; et les « numéro utiles » : standard de l'hôpital, numéros du service d'hématologie, de soins intensifs, de l'équipe de greffe, du service diététique, de l'assistante sociale, de la psychologue, de la pharmacie hospitalière. Enfin est mentionné le soutien pouvant être apporté par les associations de patients.

B. Suivi post-greffe et surveillance

Il s'agit essentiellement d'un suivi clinico-biologique ambulatoire par le médecin greffeur au cours duquel le patient présente une vulnérabilité accrue aux infections et est exposé au risque de GVH. Ce suivi est bi-hebdomadaire au cours des cent premiers jours après la greffe et s'accompagne de soins de cathéter hebdomadaires, d'un support transfusionnel et immunothérapeutique (Immunoglobulines polyclonales) si nécessaire, et d'aérosols de pentacarinat. Au 100^{ème} jour après la greffe le patient fait l'objet d'un bilan exhaustif. Puis le suivi s'espace progressivement selon l'appréciation du médecin greffeur.

Dans cette partie le patient est invité à reporter les différents symptômes qui pourraient émailler les suites de la greffe. Cette surveillance clinico-biologique est résumée dans un tableau.

C. Traitements

Le carnet met l'accent sur des aspects concrets du traitement médicamenteux :

- le rôle indispensable des traitements immunosuppresseurs dans la prévention de la GVH et leurs effets secondaires
- la visée préventive des prophylaxies anti-infectieuses (antibiotiques, antiviraux, antiparasitaires, antifongiques)
- les traitements visant à empêcher les effets secondaires (protecteurs gastriques, antalgiques, anxiolytiques, anti-émétiques, hépato-protecteurs, prévention de l'ostéoporose, anti-diabétiques, anti-hypertenseurs)
- les interactions médicamenteuses nécessitant certaines mesures diététiques
- le mode de délivrance hospitalier de certains traitements et l'anticipation dans le renouvellement

D. Soins de cathéter

Cette partie contient quelques informations essentielles sur la manipulation et la surveillance du cathéter central par le patient lui-même dans une visée d'asepsie. Une fiche technique permet au personnel soignant habilité d'assurer la traçabilité des soins de cathéter.

E. Transfusions

Dans les suites de l'allogreffe les cartes de groupe antérieures à la greffe sont systématiquement détruites, et des consignes transfusionnelles transitoires sont établies par l'EFS en fonction des groupes du donneur et du receveur. Ces consignes transfusionnelles sont applicables jusqu'à la détermination définitive du groupe du patient dans l'année suivant la greffe. Une nouvelle carte est alors établie, portant la mention d'un groupage post-allogreffe.

F. Vaccinations

L'immunosuppression induite par la chimiothérapie de conditionnement, suivie de la GVH et de l'administration de traitements immunosuppresseurs, nécessitent une ré-acquisition de l'immunité spécifique contre différentes maladies infectieuses.

Lors des troisièmes « ateliers d'harmonisation des pratiques » en octobre 2012 à Lille, la SFGM-TC a abordé le sujet de la vaccination post-allogreffe de cellules souches et publié des recommandations (13) (figure d). Il n'y a pas d'intérêt à débiter les vaccins avant le troisième mois post-greffe. Les vaccinations par les vaccins inactivés doivent débiter entre trois et six mois post-greffe. Chez les patients sous corticoïdes > 0,5 mg/kg par jour et/ou recevant plus de deux immunosuppresseurs, les vaccinations doivent être différées au maximum de trois mois chez l'adulte. Les vaccins vivants ne doivent jamais débiter avant deux ans de post-greffe et uniquement chez les patients immunocompétents (absence de GVH, d'immunosuppresseurs, de substitution en immunoglobulines polyvalentes, etc.).

Fortement recommandées

- **Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche acellulaire** ; administration sous forme tétravalente, pentavalente ou hexavalente ; trois injections à un mois d'intervalle et rappel à un an
- **Haemophilus influenzae** ; idem DTCP
- **Hépatite B** ; idem DTCP
- **Pneumocoque** ; Vaccin conjugué à 13 valences (Prévenar 13 ®) trois injections à un mois d'intervalle avec un rappel à un an du début du schéma vaccinal (environ

18 mois), soit avec Pneumo 23 ® (non conjugué mais permettant d'obtenir une meilleure couverture sérotypique), soit avec une 4e injection de Prévenar 13 ® (plus immunogène, recommandé en cas d'immunodéficience persistante).

- **Grippe saisonnière** ; chez tous les allogreffés dès le 4e mois post-greffe avec une deuxième dose 1 mois plus tard si la vaccination est réalisée avant le 6e mois post-greffe (vaccin trivalent inactivé).

Recommandées selon le contexte et Optionnels

- **Méningocoque C** (chez < 24 ans, en cas d'épidémie ou de voyage en pays d'endémie) ;
- **Papillomavirus** (adolescentes et adultes avec GVH) ;
- **Hépatite A** (voyage en pays d'endémie, population à risque) ;
- Les vaccins vivants suivants peuvent être prescrits mais ne doivent pas être réalisés avant un minimum de 2 ans après l'allogreffe, uniquement en cas d'arrêt des immunosuppresseurs et en l'absence de GVH, et après avoir consulté le médecin greffeur :
- **Rubéole, Oreillons, Rougeole** (tous les enfants et les adultes séronégatifs) (vaccin vivant, contre-indication avant deux ans de post-greffe)
- **Varicelle, Zona** (enfants et adultes séronégatifs) (vaccin vivant, contre-indication avant deux ans) ;
- **Fièvre jaune** (voyage en pays d'endémie) (vaccin vivant).

Vaccinations contre-indiquées

- **BCG**
- **Polio oral**
- Tous les vaccins vivants avant deux ans de post-greffe ou en cas de GVH et/ou d'immunosuppression.

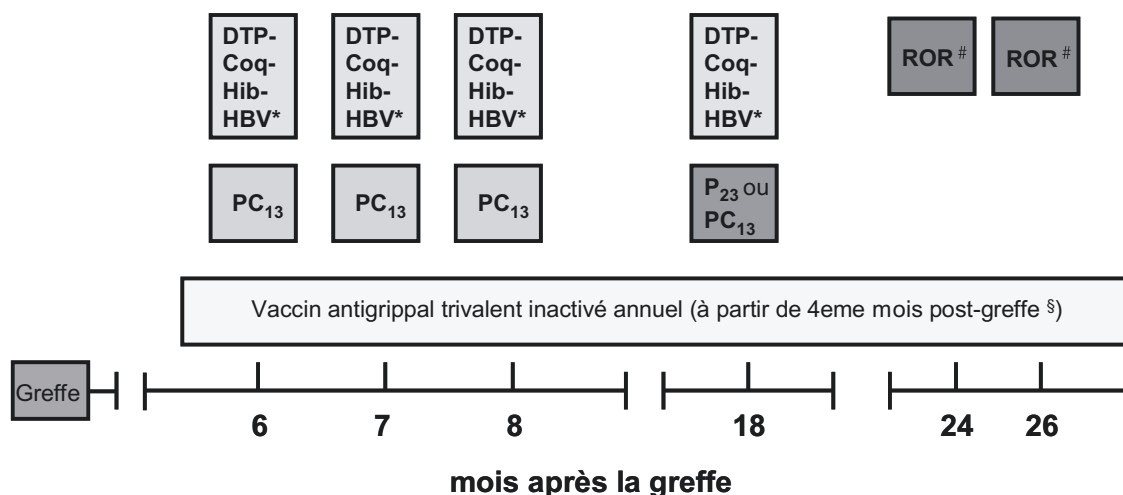


Figure d : Calendrier vaccinal post greffe (13) apparaissant comme tel dans le carnet national de suivi post-greffe

G. Instructions et recommandations

Surveillance clinique

L'ensemble des signes cliniques auxquels le patient est sensibilisé concerne les tableaux de GVH cutanée, digestive et respiratoire, et les syndromes infectieux. L'attention du patient est portée sur des points concrets de surveillance quotidienne (température, état de la peau, saignement) ou plus espacés (poids), et notamment sur les signes devant pousser le patient à alerter le service d'hématologie : hyperthermie ou tout signe de sepsis, syndrome hémorragique, signes de GVH active, inobservance thérapeutique liée à l'état de santé.

Hygiène corporelle

Le patient est sensibilisé aux infections manuportées, la gestion des sources potentielles d'infections au quotidien, le port du masque selon les circonstances, les soins corporels et la toilette, les vêtements et la literie.

Hygiène environnementale

Le carnet souligne de façon concrète l'importance de l'investissement de l'entourage dans la prévention des infections à travers la gestion des repas, de la

conservation de l'alimentation, du ménage et de l'entretien, de l'évacuation des déchets, des travaux domestiques, des habitudes de vie comme le tabac.

Alimentation

Les règles édictées par le carnet sont de bon sens ; elles concernent aussi bien l'hygiène alimentaire et les mesures de préparation et conditionnement des aliments, que les aliments eux-mêmes avec les interdits formels et relatifs. Une modulation ou un assouplissement des règles alimentaires est possible au minimum trois mois après la greffe, sur avis du médecin greffeur, en fonction des complications post-greffes.

Les habitudes de vie

Une liste non-exhaustive de conseils est dressée afin d'accompagner au mieux le patient dans sa vie sociale, bouleversée généralement par la greffe ; ces conseils concernent la scolarité et le travail, les relations sexuelles, les visites, les activités et loisirs.

Enfin le carnet s'achève sur un rappel du rôle de l'équipe soignante dans le soutien psychologique du patient.

Annexe 5 : Petite histoire de la greffe de CSH

La greffe de moelle osseuse trouve ses fondements théoriques dès le 19^{ème} siècle en Italie ; l'idée émise est que les cellules sanguines sont issues de la moelle. A l'aube du 20^{ème} siècle, une des premières théories conçoit le développement des tissus hématopoïétiques à partir d'un facteur chimique ; la « greffe de moelle » s'envisage alors comme l'ingestion de tissus hématopoïétiques contenant ce facteur de croissance. Puis est formulée l'hypothèse qu'un nombre restreint de cellules médullaires puissent être à l'origine du développement de toutes les cellules sanguines : c'est ce qu'on appelle les « cellules souches ».

Un siècle plus tard, à l'issue de la Seconde Guerre mondiale, la restauration de la fonction médullaire d'un patient à partir de la greffe de tissus hématopoïétiques d'un donneur est envisagée. En effet, l'apparition des lésions médullaires causées par les irradiations nucléaires (bombe atomique, accidents de recherche ou industriels en lien avec l'énergie atomique), relativement nombreuses et potentiellement mortelles, pressent le monde scientifique civil d'engager des recherches sur les traitements à partir de la greffe de moelle.

Dès les années cinquante, les premiers essais de greffes expérimentales de moelle ont rapidement été compliqués par l'apparition d'un « syndrome secondaire » observé après la prise de greffe et la mort des animaux entre le 30^{ème} et le 100^{ème} jour après la greffe. Ce « syndrome secondaire » létal était précédé d'une période de diarrhées sévères, de perte de poids et de lésions cutanées ; il associait un arrêt de la croissance, des nécroses hépatocytaires focales et une atrophie de tout le système lymphoïde. Il devint très vite évident que tous ces symptômes étaient dus à une réaction du greffon contre l'hôte ou GVH, car ils étaient reliés dans leur sévérité et leur délai d'apparition après greffe au nombre de cellules médullaires, et spécialement au nombre de lymphocytes greffés. Dans le même temps, les premiers essais de greffe de moelle chez l'homme étaient réalisés, eux aussi grevés d'une morbi-mortalité élevée du fait d'une méconnaissance des fondements immunologiques nécessaires à une bonne prise de greffe. Ainsi, en 1957, les premières greffes de moelle osseuse chez l'homme sont réalisées par E. Donnall Thomas, à New York, chez six patients, aboutissant au décès de ces derniers en moins de trois mois.

En 1958, Georges Mathé (assistant de Jean Bernard à l'hôpital Saint-Louis à Paris) parvient avec succès à greffer cinq physiciens yougoslaves irradiés accidentellement dans un réacteur nucléaire. Quatre d'entre eux survécurent à la greffe. En 1963, Georges Mathé greffe, également avec succès un patient leucémique, après irradiation corporelle totale ; ce dernier resta en rémission complète pendant plus de dix huit mois avant de décéder d'une encéphalite. C'est également en 1963 que Mathé documenta la première prise de greffe compliquée de GVH aiguë puis chronique, évoluant vers la mort du patient au 20ème mois à la suite d'une varicelle. Dans toutes les greffes de moelle réalisées jusqu'au milieu des années soixante-dix, la GVH, plus que le rejet, a représenté la première complication mortelle. C'est pendant cette période que Van Bekkum et Vries décrivirent les caractéristiques de la GVH chez l'animal et chez l'homme, et qu'ils les distinguèrent des lésions radiques ou infectieuses.

Avec le développement des connaissances concernant le système majeur d'histocompatibilité chez les rongeurs et chez l'homme, il devint évident que la fréquence et la sévérité de la GVH étaient accrues par l'importance des disparités entre les allo-antigènes du donneur et du receveur. Dès lors, il fut possible de réaliser des greffes en situation génotypiquement identique, de rationaliser l'emploi des immunosuppresseurs dans la prévention de la GVH, enfin de réaliser avec succès des greffes de moelle chez l'homme.

Les premières survies prolongées datent ainsi des années 70, et peu après est décrite la première réussite de greffe à partir d'un donneur non-apparenté. Dans les années 80, Éliane Gluckman (assistante elle aussi de Jean Bernard) devient responsable du service de greffe de moelle à l'hôpital Saint-Louis. Elle sera à l'origine de la première greffe de sang de cordon sur un enfant américain atteint par la maladie de Fanconi (aplasie médullaire d'origine autosomique récessive). En 1990, E. Donnall Thomas reçut le Prix Nobel de médecine pour l'ensemble de son travail dans le domaine de la greffe de moelle osseuse.

Les estimations tirées des données rapportées au "Center for International Blood and Marrow Transplantation Research" (CIBMTR) indiquent qu'environ 7 880 patients ont reçu une greffe de cellules souches allogéniques en 2005 (dernière année pour laquelle les données sont connues). Le CIBMTR estime qu'environ 10 840 patients ont reçu une injection de cellules souches autologues (autogreffe) en 2005 (29).

AUTEUR : Gadenne Samuel

Date de Soutenance : 22 avril 2015

Titre de la Thèse : Comment mieux intégrer le médecin généraliste dans la prise en charge ambulatoire des patients bénéficiant d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ?

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : greffe, cellules souches, médecine générale, réseau

Résumé :

Contexte : Le Plan Greffe 2012-2016 constate que, grâce au succès de la greffe de cellules souches hématopoïétiques et à la diminution de la morbi-mortalité, le nombre croissant de patients greffés à suivre en ambulatoire crée une charge de plus en plus lourde sur les services de greffe. Cette situation évoluerait favorablement en améliorant la coordination des soins entre hématologue et médecin généraliste. Cette thèse se propose d'identifier les difficultés rencontrées par le médecin généraliste afin de mieux l'intégrer dans le suivi des patients greffés.

Méthode : Une enquête sous forme de questionnaire a été réalisée auprès des médecins généralistes ayant eu à prendre en charge un patient allogreffé entre novembre 2013 et octobre 2014 dans le service des Maladies du Sang du CHRU de Lille. Les résultats de cette enquête ont été confrontés aux pratiques en vigueur.

Résultats : Au total 35 médecins généralistes sur 82 inclus ont répondu. Les médecins généralistes se sentent investis dans 33% des cas. Ils sont 56% à juger satisfaisante leur relation professionnelle avec le monde de l'hématologie. Ils montrent un intérêt limité dans l'acquisition de compétences trop spécialisées, mais ils apprécient la lisibilité que les hématologues donnent de leur pratique. Ils tiennent à assurer leur rôle de médecin référent. Leur mise en retrait, parfois du fait même du patient, est préjudiciable pour l'accompagnement de ce dernier. Ils sont 60% à ignorer l'existence du carnet national de suivi post-greffe dédié à la prise en charge ambulatoire du patient allogreffé.

Conclusion : L'intégration du médecin généraliste dans la prise en charge du patient allogreffé peut s'envisager sur le mode d'une coopération dans laquelle l'acceptation d'une certaine interdépendance entre les acteurs sera provisoire. Des outils existent mais nécessitent d'être valorisés, comme le carnet national de suivi post-greffe, d'autres sont à développer. La coordination peut aussi s'envisager comme une collaboration entre acteurs par la mise en œuvre de réseaux de soins post-greffe, voire l'implication des médecins généralistes dans le recrutement de donneurs de moelle.

Composition du Jury :

Président : Professeur Thierry Facon,

Assesseurs : Professeur Ibrahim Yakoub-Agha,

Professeur Jean-Pierre Jouet,

Professeur Christian Rose

Directeur de thèse : Docteur Leonardo Magro