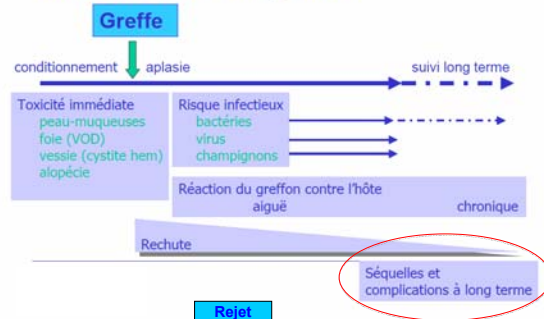


Suivi à long terme et séquelles post-greffe

Journée P.O.H.O 2012

Pr. Virginie Gandemer
Pôle pédiatrie et génétique clinique
Service d'héματο-oncologie pédiatrique
CHU Rennes

Les évènements et risques au cours de l'allogreffe



Plan

1. L'organisation générale du suivi

1. Le suivi secondaire

- Risques infectieux
- GVH chr
- Maladie
- Séquelles à long terme

2. Les séquelles à long terme

1- L'organisation générale

Conditions de sortie:

- Pas de complications sévères en cours (<grade III-IV)
- Autonomie alimentaire
- Etat général suffisant

Le malade (ou sa famille) doit avoir compris un certain nombre de points cruciaux du suivi :

- toxicité aiguë, MVO
- infections
- GVH aiguë et chronique
- maladie
- complications à long terme

1- L'organisation générale (2)

Suivi spécialisé initial indispensable :

- contact avec l'équipe soignante 24h/24
- nécessité de **poursuivre correctement les traitements** (antiGVH, anti-infectieux)
- **Règles d'hygiène**, alimentaires, d'isolement
- **Soins de cathéter**
- Contraception
- Organisation des transports
- Exercices physiques
- Retour au travail ou à l'école

1- L'organisation générale (3)

Suivi en hôpital de jour puis en consultation:

1 à 3 fois par semaine au début

- évaluation médicale
- support transfusionnel éventuel
- bilan biologique

« grand bilan » « megascreeen »

- 3 mois (J90)
- 6 mois (J180)
- 12 mois (J360)
- annuel

2- Le suivi secondaire

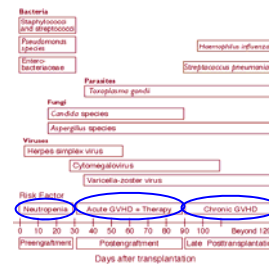
Objectifs:

(Surveiller toxicité aiguë qui persisterait)

- Dépister les infections (et les traiter)
- Surveiller GVH
- Surveiller la maladie/rechute
- Dépister les séquelles à long terme

a-Le risque infectieux

- Risque fongique
- Risque bactérien (à germes encapsulés)
- Risque viral +++



Reconstitution hématologique ≠ Reconstitution immunologique

a-Le risque infectieux (2)

Facteurs influençant le risque d'infections tardives après allogreffe

Category	Factor
Pre-transplant factors	- Extensive pre-transplant immunosuppressive therapy (eg, fludarabine, alemtuzumab, high dose antithymocyte globulin, etc.) - Prolonged pre-transplant neutropenia - Active pre-transplant infection
Disease-related factors	- Advanced disease at the time of allo-BMT - Multiple lines of prior chemotherapy
Donor and graft type	- HLA-mismatched donors (particularly haploidentical donors) - Matched-unrelated donor versus matched sibling donor - Cord blood cells - T cell-depleted grafts
Post-transplant factors	- Extensive chronic GVHD - Continuous or prolonged immunosuppressive therapy (especially high dose corticosteroids)

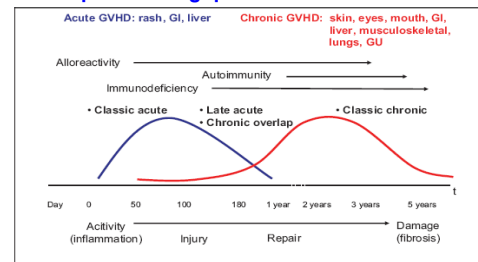
Mohty, Hematology 2010



b-La GVH



Aiguë ou chronique
Suivi clinique et biologique



GVH chronique

- **Complication tardive la plus fréquente**
- Est associée à **une immunodépression et des infections** qui sont une cause majeure de morbidité et mortalité postgreffe
- Est peu influencée par ttt prophylactique de la GVH aiguë

c- La maladie

= risque de rechute

moyens directs : du moins au plus sensible

- La clinique
- La NFS-pl, l'imagerie, les marqueurs biologiques de la maladie (sang)
- L'étude cytologique du myélogramme
- Les marqueurs de la maladie en cytogénétique, FISH (MO)
- Les marqueurs de la maladie en PCR (MO)

moyens indirects:

Chimérisme = part des cellules du donneur et du receveur

d- Séquelles à long terme

Problématique croissante

Socié G et al. Blood 2003
Rizzo JD et al. BMT 2006
Rizzo JD et al. Biol Blood Marrow Transplant 2006
Mohy M et Apperley J. Hematology 2010

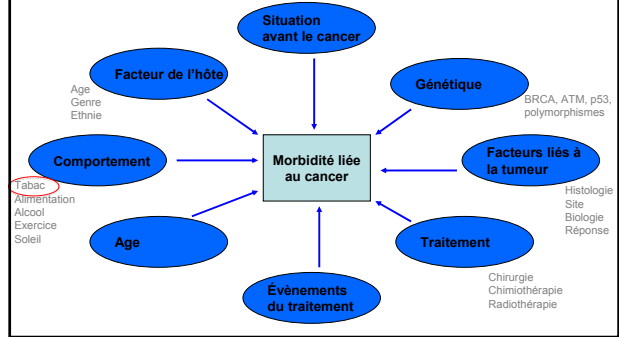
- 1-Infections par retard de reconstitution immunitaire (GVH chr)
- 2-Complications tardives non malignes:
 - dysfonction d'organes
 - Qualité de vie
- 3-Cancers secondaires

De 3 mois à des dizaines d'années

Multifactoriel

Nécessité de suivi de cohortes (et de structures de suivi)

Multifactoriel



Pediatr Blood Cancer. 2012 Mar;56(3):428-34. doi: 10.1002/pbc.23139. Epub 2011 May 25.

Risk factors for smoking among adolescent survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study.

Kahalley LS, Robinson LA, Tyr VL, Hudson MM, Leisenring W, Stratton K, Mertens AC, Zeltzer L, Robinson LL, Hinds PS. Department of Pediatrics, Section of Psychology, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA. kahalley@bcmaschidrens.org

Abstract

BACKGROUND: Few studies have examined risk factors for smoking among adolescent survivors of childhood cancer. The present study reports on the rate of smoking and identifies factors associated with smoking in a sample of adolescent survivors from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS).

PROCEDURE: Participants included 4,537 adolescent survivors and 97 healthy siblings (ages 14-29) who completed a self-report survey of health, quality of life, and health behaviors.

RESULTS: Smoking rates did not differ significantly between survivor and sibling groups (ever smokers: 29% vs. 33%, recent smokers: 10% vs. 9%, respectively). Ever smoking was significantly associated with peer smoking, smokers in the household, bingeing, sunbath behavior, and no history of CRT. There were significant interactions of peer smoking with gender and CRT for ever smoking and with bingeing for recent smoking. Recent smoking was more likely for survivors with other household smokers (RR=2.26, CI=1.21-4.16), past suicidality (RR=1.89, CI=1.00-3.66), and no CRT (RR=2.40, CI=1.12-5.17). Among survivors with few smoking friends, ever smoking was more likely for survivors with no CRT (RR=4.47, CI=1.43-13.9), and recent smoking was more likely among survivors who bingeed (RR=3.37, CI=1.17-9.71).

CONCLUSIONS: Despite the health risks associated with survivorship, nearly one in three adolescent survivors of childhood cancer has smoked. Exposure to other smokers, in particular, appears to increase the likelihood of smoking for some survivors. Providing smoking cessation programs targeted to family members, helping survivors choose non-smoking friends, and testing ways to resist smoking influences from peers may be important pathways for smoking prevention with adolescent survivors.

Toxicité tardive d'organe (hors cancers) et facteurs de risque chez l'adulte après allogreffe

Thyroid/gland	Clinical manifestation	Risk factors
Endocrine glands	Hypothyroidism Hypoparathyroidism Gonadal failure	Radiotherapy/RTI Intensive chemotherapy Prolonged corticosteroid use (chronic GVHD)
Lung and respiratory tract	Bronchiolitis obliterans Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia Restrictive lung disease	Chronic GVHD Infection Bleeding Radiotherapy/chemotherapy
Liver	Chronic GVHD Chronic hepatitis Cirrhosis	Chronic GVHD Hepatitis B, C and other viruses Iron overload
Skeletal	Osteopenia Avascular necrosis of the bone	Prolonged corticosteroid use (chronic GVHD) Radiotherapy/RTI Intensive chemotherapy Hypogonadism Cyclosporine, tacrolimus Male gender Older age Inactivity
Eye	Cataracts Keratoconjunctivitis	Radiotherapy/RTI Chronic GVHD Prolonged corticosteroid use
Kidney	Nephropathy Nephrotic syndrome	RTI Chemotherapy Nephrotoxic drugs Cyclosporine Chronic GVHD
Heart and cardiovascular system	Restrictive or dilated cardiomyopathy Arrhythmia Autonomic neuropathy Coronary and cardiovascular events Pericardial vascular events	Antineoplastic Mediastinal radiotherapy Chronic cardiovascular risk chemo

Mohy M et Apperley J. Hematology 2010

Fiches SFCE

comité suivi à long terme

L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

FOUNDEURS :

Différentes anomalies de la fonction respiratoire peuvent survenir longtemps après une allogreffe.

Une toux persistante, un encombrement, des difficultés lors de la respiration, un essoufflement pour un effort physique modéré voire même au repos doivent alerter. Dans certains cas, des explorations fonctionnelles respiratoires sont proposées.

DIVERS :

D'autres examens de diagnostic peuvent être réalisés en fonction de la maladie initiale, des traitements reçus avant greffe, du type de greffe réalisée et de ses complications. Tout symptôme persistant, doit être signalé à un médecin.

AUTRES SOURCES D'INFORMATION DISPONIBLES :

www.survivantsgpc.fr
www.jccf.fr
www.sfce.org



Rédigé par le comité suivi à long terme de la SFCE, validé par le bureau Solidaire Cancer. Date de publication: 15/06/2011

Les greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques (souvent appelée « greffe de moelle osseuse ») peuvent entraîner des complications, parfois même de nombreuses années après la greffe. Cette fiche décrit les principales complications connues, les signes qui doivent amener à consulter et les moyens de prévention ou de traitement possibles. Cette fiche ne décrit pas de manière exhaustive toutes les complications susceptibles de survenir chez un patient greffé. En effet, les associations de chaque patient sont différentes notamment en ce qui concerne le traitement reçu avant la greffe.

QUELLES SONT LES COMPLICATIONS POSSIBLES, COMMENT LES DÉPISTER ET LES PRÉVENIR ?

• TAILLE, PUBERTÉ, FERTILITÉ
• LA TAILLE
Le risque de retardement de la croissance dépend du type de préparation à la greffe, d'un éventuel traitement prolongé par des corticoïdes et des traitements reçus avant la greffe.

Il arrive que la croissance après greffe soit normale durant les premières années mais que le pic de croissance qui accompagne normalement la puberté se fasse mal. Après la greffe une surveillance de la croissance est donc nécessaire jusqu'à l'âge adulte avec une attention toute particulière au moment de la période pubertaire. Cette surveillance permet de dépister une croissance insuffisante, laquelle peut être associée par un traitement hormonal.

• LA PUBERTÉ
Le risque de décalage (avance ou retard) pubertaire nécessite une évaluation précise et une prise en charge adaptée pour chaque patient. Là encore, le diagnostic de dérèglement pubertaire est important car des traitements peuvent être efficaces.

Fiches SFCE

comité suivi à long terme

LA FERTILITÉ

Les résultats de la fertilité peuvent être en crise dans les contextes suivants :

TARDIVITÉ

Cette glande vitale à la base du cou produit les hormones thyroïdiennes qui régulent la température, l'état de l'os et le poids. Elle doit être surveillée de façon étroite après la greffe. Si elle est irradiée, elle est administrée dans le cadre du traitement de la greffe pour être responsable soit de troubles de la production des hormones thyroïdiennes, soit de nodules. Une simple prise de sang permet de doser les hormones thyroïdiennes dans le sang. La détection de taux d'hormones peut être compensée par un traitement cot quotidien. La survenue d'une surmer thyroïdienne peut être constatée par le patient lui-même ou par l'endocrinologue qui sera installé systématiquement de façon régulière. Une prise de sang régulière permet d'adapter le dosage et de faire la différence entre un nodule bénin et un véritable cancer de la thyroïde.

COEUR ET VASSEAU

Une surveillance de la fonction cardiaque est nécessaire lorsque des antécédents ont été notés pour le traitement de la maladie avant la greffe. L'insuffisance cardiaque survient lors de la préparation à la greffe pour aussi réduire les risques d'altération de la fonction cardiaque. La surveillance est réalisée grâce à la technique cardiologique dite échocardiographie. Une bonne hygiène de vie permet de limiter les autres facteurs de risque d'une maladie cardio-vasculaire : tabac, alcool, sédentarité, augmentation de cholestérol ou de triglycérides. La tension artérielle sera également surveillée.

ŒIL

Un examen ophtalmologique régulier permet de dépister, avant tout traitement, sur la vision l'apparition d'une opacification du cristallin appelée « cataracte ».

OS

Cette ossification précoce peut être due à l'irradiation de tout ou part de l'irradiation corporelle totale, soit à un traitement prolongé par corticoïdes. L'absence de cette cataracte est la plus souvent lente, mais il est nécessaire, une intervention chirurgicale peut être proposée.

PEAU

Une surveillance dermatologique permet de dépister et de traiter les cancers de la peau qui peuvent survenir après greffe de cellules souches hématopoïétiques, notamment lorsque la préparation à la greffe a comporté une irradiation corporelle totale. Toute lésion cutanée qui persiste doit faire l'objet d'une consultation médicale.

OS ET ARTICULATIONS

Un traitement prolongé par des corticoïdes expose dans les mois ou les années qui suivent à un risque de destruction articulaire appelée « ostéolyse ». Cette affection survient particulièrement les hanches et les genoux, elle cause la rupture des os.

Cette ostéolyse se manifeste par des douleurs articulaires, au début peu intenses mais qui peuvent rapidement devenir invalidantes. Le diagnostic est fait par une radiographie et surtout grâce à l'IRM de l'articulation.

Un ostéodensitométrie ou une scintigraphie osseuse permet de détecter la survenue d'une ostéolyse avant qu'elle ne soit devenue invalidante. Une surveillance régulière permet de dépister la survenue de foyers de destruction osseuse et d'initier un traitement précoce. Également, une prise de sang permet de dépister la survenue de foyers de destruction osseuse. Le bon examen peut être précoce et éviter des complications et un examen radiologique appelé « ostéodensitométrie ».

blood 2010 116: 3129-3139
 Published online July 23, 2010;
 doi:10.1182/blood-2009-06-229369

Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study

Can-Lan Sun, Liron Francisco, Teave Kawashima, Wendy Leisenring, Leslie L. Robinson, K. Scott Blase, Daniel J. Weisford, Stephen J. Forman and Smith Bhalla

Long-term survival is now an expected outcome after hematopoietic cell transplantation (HCT). However, the burden of morbidity long-term after HCT remains unknown. We examined the magnitude of risk of chronic health conditions reported by 1022 HCT survivors and their siblings (n = 309). A severity score (grades 1 [mild] through 4 [life-threatening]) was assigned to each health condition using the Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3. Sixty-six percent of the HCT survivors reported at least one chronic condition; 18% reported severe life-threatening conditions; comparable values in siblings were 39% and 6%, respectively (P < .001). The cumulative incidence of a chronic health condition among HCT survivors was 51% (95% confidence interval [CI], 46-57) at 10 years after HCT for several life-threatening conditions or death from chronic health conditions. The 10-year cumulative incidence approached 50% (95% CI, 32%-69%). HCT survivors were twice as likely as siblings to develop a chronic condition (95% CI, 1.5-2.1), and 3.5 times to develop severe life-threatening conditions (95% CI, 2.3-5.4). HCT survivors with chronic graft-versus-host disease were 4.7 times as likely to develop severe life-threatening conditions (95% CI, 3.0-7.2). The burden of long-term morbidity borne by HCT survivors is substantial, and long-term follow-up of patients who received transplantation is recommended. (Blood. 2010;116(17):3129-3139)

Figure 1. Cumulative incidence of chronic health conditions after HCT. (A) Cumulative incidence of any chronic health conditions (grades 1-4) and severe or life-threatening chronic health conditions (grades 3 or 4) or death from a chronic health condition (grade 4) after HCT (n = 1022).

blood 2011 116: 1413-1420
 Published online June 7, 2011;
 doi:10.1182/blood-2011-01-331835

Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)

Brian H. Aronson, Can-Lan Sun, Toana Kawashima, Maata Anora, Wendy Leisenring, Charles A. Salar, K. Scott Blase, Liron Francisco, Jennifer Berant, Ted George, M.B. F. Lorenz, Wang, Joseph Rosenblatt, Lisa H. Diller, Melissa M. Hudson, Kevin C. Gellinger, Stephen J. Forman, Leslie L. Robinson and Smith Bhalla

145 greffés vs 7207 CT vs 4020 contrôles

Figure 1. Health-related outcomes. (A) Prevalence of chronic health conditions among HCT survivors (BMTSS) compared with conventionally treated cancer survivors (CCSS) and sibling controls (CCSS). (B) Prevalence of adverse health status among HCT survivors (BMTSS) compared with conventionally treated cancer survivors (CCSS) and sibling controls (CCSS).

Complications tardives non malignes

1- Opthalmologiques

Tabbara KF et al. Ophthalmology 2009

- ➔ **Segment postérieur :** infectieux ou Vx
- ➔ **Segment antérieur :**
 - **Cataracte :** II à TBI
 - 100% à 3-4 ans si non fractionné
 - 30% si fractionnée (80% à 10 ans ?)
 - **Kératoconjonctivite d'un Sicca syndrome (sec):** GVH chr
 - 10-40% à 10 ans
 - Topiques lubrifiants locaux (attention corticoïdes et HSV)*

Complications tardives non malignes (2)

2. Pulmonaires

Walter EC et al. Bio Blood Marrow Transplant 2010

- ➔ **Sd Restrictif :** Rarement symptomatique
Possible 3-6 mois après TBI
- ➔ **Sd Obstructif :** 20% à long terme (15-40%)
= toux sèche, dyspnée, sibilants
Bronchodilatateurs, prévention des infections
- Bronchiolite oblitérante :** 2-14% (mortalité 50%) : GVH chr
ttt de la GVH

Complications tardives non malignes (3)

3. Osseuses et articulaires

- ➔ **Nécrose avasculaire :** 4-10% à 18 mois (dans 80% tête fémorale, bilatéral dans 60%)
II corticoïdes surtout = douleur
prothèse McAvoy S et al. Bio Blood Marrow Transplant 2010
- ➔ **Ostéoporose :** 50% densité faible, 30% ostéopénie, 10% ostéoporose à 18 mois
= Fracture spontanée dans 10% ostéodensitométrie
substitution gonadique, biphosphonates? Petropoulou AD et al. Transplantation 2010

blood 2011 116: 1481-1489
 Published online May 19, 2011;
 doi:10.1182/blood-2011-01-332866

Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities

Marion La Meignen, Pascal Auquier, Vincent Barbaglio, Nicolas Sirevent, Audrey Contel, Marie-Claude Simeoni, Claire Galambun, Marilynne Ponje, Pascal Chastagner, Barbara Play, Virginie Vilès, Julie Berbis, Hervé Chambost, Pierre Bordignon and Gerard Miché

Femoral and lumbar bone mineral density (BMD) were measured in 159 adults enrolled in the Leucémie de l'Enfant et de l'Adolescent program, a French prospective multicentric cohort of childhood leukemia survivors. BMDs were expressed as Z-scores, and multivariate linear regression analyses were used to construct association models with potential risk factors. Mean age at evaluation and follow-up was 23 and 14.7 years, respectively. In the whole cohort, mean femoral Z-score was -0.19 ± 0.08 . Two factors were associated with lower femoral BMD: transplantation (-0.49 ± 0.15 vs -0.04 ± 0.10 in the chemotherapy group; $P = .006$) and female sex (-0.34 ± 0.10 vs -0.03 ± 0.13 ; $P = .023$). Among patients who received a transplant, the only significant risk factor was hypogonadism (-0.88 ± 0.16 vs -0.10 ± 0.23 ; $P = .004$). A slight reduction in lumbar BMD (mean Z-score, -0.27 ± 0.08) was detected in the whole cohort without difference between the transplantation and chemotherapy groups.

Femoral and lumbar bone mineral density (BMD) were measured in 159 adults enrolled in the Leucémie de l'Enfant et de l'Adolescent program, a French prospective multicentric cohort of childhood leukemia survivors. BMDs were expressed as Z-scores, and multivariate linear regression analyses were used to construct association models with potential risk factors. Mean age at evaluation and follow-up was 23 and 14.7 years, respectively. In the whole cohort, mean femoral Z-score was -0.19 ± 0.08 . Two factors were associated with lower femoral BMD: transplantation (-0.49 ± 0.15 vs -0.04 ± 0.10 in the chemotherapy group; $P = .006$) and female sex (-0.34 ± 0.10 vs -0.03 ± 0.13 ; $P = .023$). Among patients who received a transplant, the only significant risk factor was hypogonadism (-0.88 ± 0.16 vs -0.10 ± 0.23 ; $P = .004$). A slight reduction in lumbar BMD (mean Z-score, -0.27 ± 0.08) was detected in the whole cohort without difference between the transplantation and chemotherapy groups.

	LS	LS	Lum	Lum
	coefficient	P	coefficient	P
All patients				
Sex	-0.31	.01	-0.18	.21
Transplantation	-0.49	<.001	-0.17	.05
Age at diagnosis	0.05	.27	-0.009	.99
Female sex	0.34	.003	0.36	.001
Childhood cancer	0.18	.009	0.04	.72
HCT	0.49	<.001	-0.24	.002
Chemotherapy group				
Sex	-0.11	.21	0.12	.28
Female sex	-0.25	.23	-0.04	.87
Age at diagnosis	-0.09	.22	-0.19	.19
Female sex	0.21	.24	0.21	.24
Childhood cancer	0.051	.99	-0.06	.88
HCT group				
Sex	0.13	.99	0.15	.21
Age at HCT	0.38	.03	0.2	.07
Female sex	0.11	.23	0.14	.28
TBI	0.23	.12	0.14	.21
Significant covariates				
Transplantation	-0.17	.01	-0.16	.06
Hypogonadism	-0.87	<.001	-0.26	.04

*P < .05 for OHAD indicates acute GVHD grade III or IV in chronic exposure group.

Table 3. Univariate analysis: FN BMD results

Treatment modalities	All patients		Chemotherapy group		HSCT group	
	Mean Z-score ± SEM	Univariate P	Mean Z-score ± SEM	Univariate P	Mean Z-score ± SEM	Univariate P
Concomitant						
No	-0.39 ± 0.15	.33	-0.18 ± 0.31	.65	-0.54 ± 0.15	.27
Yes	-0.18 ± 0.09		-0.02 ± 0.10		-0.48 ± 0.10	
Dissemination						
No	-0.01 ± 0.13	.87	-0.01 ± 0.15	.98	-0.43 ± 0.22	.06
Yes	-0.18 ± 0.11		-0.05 ± 0.13		-0.57 ± 0.19	
HSCT						
No	-0.04 ± 0.10	.608				
Yes	-0.09 ± 0.15					
TBI						
No					-0.50 ± 0.18	.27
Yes					-0.48 ± 0.20	
Total graft						
Allograft					-0.41 ± 0.21	.43
Autograft					-0.69 ± 0.19	
Posttransplantation steroid therapy						
No					-0.50 ± 0.14	.29
Yes					-0.41 ± 0.22	
Transplantation-related complications						
Significant GVHD*						
No					-0.37 ± 0.18	.22
Yes					-0.78 ± 0.25	
Hypogonadism						
No					-0.19 ± 0.23	
Compensated					-0.59 ± 0.19	.004
Uncompensated					-0.57 ± 0.26	
GH*						
No					-0.45 ± 0.16	.27
Yes					-1.08 ± 0.42	

*Significant GVHD indicates acute GVHD grades I, II, or IV or chronic extensive GVHD.

Complications tardives non malignes (4)

4. Thyroïdiennes

→ hypothyroïdie compensée (T4 nl et TSH élevée)
7-15% hypoT vraie si TBI fractionnée ou Bu
(90% si TBI non fr)

aussi thyroidite autoimmune possible

Hormones thyroïdiennes/ échographie

Thomas O et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001

Complications tardives non malignes (5)

5. Gonades homme

Mertens AC et al. Bone Marrow Transplant 1998

→ si TBI ou Bu = hypogonadisme hypergonadotrophique (FSH↑)
φ Sertoli + vulnérable que φ de Leydig
↓
spermatogonies testostérone nl
rarement hormones sexuelles nécessaires

→ Si TBI : stérilité est la règle (10-15% de récupération et qq paternités)
• Greffe avec SAL/endoxan pour aplasie: 61% récupération et 26% paternité

Green DM et al. J Clin Oncol 2010

Voir évolution depuis les RIC (conditionnements à intensité réduite)

Complications tardives non malignes (6)

6. Gonades femme

Carter A et al. Bone Marrow Transplant 2006

→ si TBI ou Bu = hypogonadisme hypergonadotrophique (FSH↑)
Ovaires + vulnérables que testis (Rx comme CT)

hormones sexuelles nécessaires quasi systématiquement

Menstruation et minéralisation osseuse puberté
↓
Suivi gynéco ++ en plus croissance

→ Si TBI : stérilité est la règle (5-10% de récupération et 0 maternité...)
• Greffe avec SAL/endoxan pour aplasie: 50% récupération et 27% maternité

Green DM et al. J Clin Oncol 2009

Complications tardives non malignes (7)

7. Croissance

→ **Croissance** : rôle des Rx (TBI)
surtout tronculaire
20-70% des enfants touchés
(en général reste au dessus de -2DS)

= test GH, IGF-1, IGF-BP3

*GH 2 ans après la greffe
multi factoriel (hypogonadisme++)*

Clinical Endocrinology (2008) 69, 419-427

doi:10.1111/j.1365-2266.2008.02393.x

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL)

M. Steffens*, V. Beauloye†, B. Brichardt, A. Roberts, O. Alexopoulos*, Ch. Vermeylen† and D. Maitre*

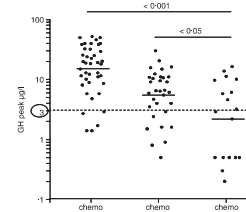


Fig 1 GH peak ($\mu\text{g/l}$) after a glucagon stimulation test in patients treated with chemotherapy only (chemo), chemotherapy and prophylactic cranial irradiation (chemo + CI) or chemotherapy and bone marrow transplantation after total body irradiation (chemo + BM/TBI). Straight lines within dot plots represent geometric means.

ORIGINAL ARTICLE

Growth hormone treatment impact on growth rate and final height of patients who received HSCT with TBI or/and cranial irradiation in childhood: a report from the French Leukaemia Long-Term Follow-Up Study (LEA)

F. Hefan^{1,2,3}, J. Kanold^{1,2,3}, E. Merlin^{1,2,3}, A. Comte¹, N. Sirevent¹, F. Rochette^{1,2,3}, M. Poincez¹, D. Terra¹, H. Carli-Malpuet⁴, R. Reynaud⁵, B. Pereira⁶, P. Chastagner⁶, MC. Simone⁷, P. Auquier⁸, G. Michel⁹ and F. Deméocq^{1,2,3,6}

The literature contains a substantial amount of information about factors that adversely influence the linear growth in up to 85% of patients undergoing hematopoietic SCT (HSCT) with TBI and/or cranial irradiation (CI) for acute leukaemias (AL). By contrast, only a few studies have evaluated the impact of growth hormone (GH) therapy on growth rate and final height (FH) in these children. We evaluated growth rates during the pre- and post-transplant periods to FH in a group of 25 children treated with HSCT (n = 22), TBI (n = 21) or/and CI (n = 8) for AL and receiving GH therapy. At the start of GH treatment, the median height Z-score was -2.19 (-3.95 to 0.02), significantly lower than at AL diagnosis (P < 0.001). Overall height gain from start of GH treatment to FH was 0.59 Z (-2.72 to 2.53) with a median height Z-score at FH of -1.35 (-5.25 to 0.27). This overall height gain effect was greater after than in boys (P = 0.04). The number of children with heights in the reference population range was greater after than before GH therapy (P = 0.07). At FH the GVHD and CI treatments lasting > 2 years were associated with shorter FH (P = 0.02 and 0.05). We found a measurable beneficial effect of GH treatment on growth up to FH.

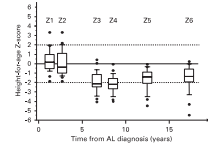


Fig. 1 Height change Z-score over time in 25 children treated with HSCT/TBI or/and CI and subsequently received supplemental GH therapy. The boxes represent the 25th and 75th quartiles, the horizontal line inside the box is the median. Whiskers extend to the upper and lower quartiles (not the 10th percentile and the 90th percentile). Outliers included between the whiskers are plotted. Six key time points (median time) are represented: Z, AL diagnosis; Z, GH treatment start; Z, HSCT/TBI or CI treatment start; Z, GH treatment end; Z, FH.

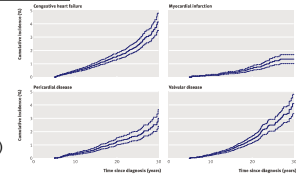
Complications tardives non malignes (8)

8. Métaboliques et cardiovasculaires

Mulrooney DA et al. BMJ 2009

Table 3 Prevalence and rates of reported first occurrence of a cardiac condition

	Survivors		Siblings
	Prevalence (%)	Rate (95% CI) per 10,000 person years	
Congestive heart failure*	248 (2.7)	5.7 (5.4 to 10.3)	7 (0.2)
Myocardial infarction	101 (0.7)	2.8 (2.4 to 3.3)	6 (0.2)
Pericardial disease†	181 (1.3)	3.8 (3.4 to 6.4)	13 (0.3)
Valvular abnormalities‡	278 (1.6)	6.4 (5.9 to 7.3)	21 (0.5)



X RR 2,3 si allogrefe (Bathia S, Blood 2007)

Fig. 3 Cumulative incidence and rates of cardiac diseases among childhood cancer survivors

Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort

Daniel A Mulrooney, assistant professor of paediatrics; Mark W Wood, assistant professor of family medicine and community health; Toaka Kawahara, statistical research associate; Ann C Mertels, professor of paediatrics; Pauline Mitby, senior clinical research coordinator; Marilyn Stovall, professor of radiation physics; Sarah S Dorr, professor of radiation oncology; Daniel M Green, member; Charles A Sklar, professor of paediatrics; Leslie L Robinson, member; Wendy M Lessnigg, member

Rôle des anthracyclines et de l'irradiation

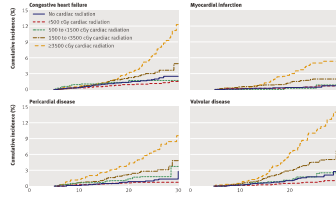
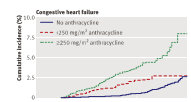


Fig. 4 Cumulative incidence of cardiac diseases among childhood cancer survivors by average cardiac anthracycline dose

High Risk of Symptomatic Cardiac Events in Childhood Cancer Survivors

Helen J van der Pal, Elina C van Dalen, Evlief van Driel, Irma W van Dijk, Viviane E Kok, Ronald B Geuskens, Eddy Stehouwer, Foppe Ockendorp, Care C Koning, Elvira F van Leeuwen, Huib N Caron, and Loesjan C Kremer

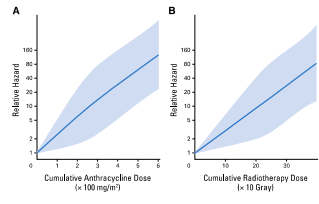


Fig. 5 Association between cumulative anthracycline dose and heart rate, and cumulative radiotherapy dose and heart rate in 20-year-old survivors of childhood cancer. Relative hazard of cardiac events (myocardial infarction and/or congestive heart failure) based on the Childhood Cancer Survivor Study age at diagnosis, sex, race, socioeconomic status, and comorbidities. No cardiovascular events were observed in 10 survivors. For cardiac events, effect of anthracycline dose is shown for every 100 mg/m² dose and effect of radiation dose is shown for every 10 Gy dose of anthracycline.

2007; 110: 346S-347I
 Prepublished online July 30, 2007;
 doi:10.1182/blood-2006-10-054080

Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation

Arnold Teichell, Christoph Bucher, Alicia Rivá, Georg Studel, Martin Stern, Michael Paulussen, Jörg Häfner, Sandrine Meyer-Monard, Dominik Heim, Dimitrios A Tsakris, Barbara Biedermann, Jakob R Passweg and Aleks Gratwohl

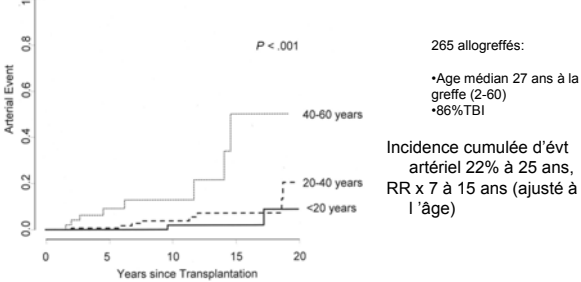


Fig. 6 Cumulative incidence of an arterial event stratified by age of the patients at time of HSCT. (a) The cumulative incidence at 20 years is 8.1% for patients younger than 20 years, 20.1% for patients between 20 and 40 years, and 8.1% for patients between 40 and 60 years of age at HSCT (P = .001). (b) The cumulative incidence of an arterial event is 22% at 25 years and 8.1% at 15 years (adjusted for age).

265 allogreffés:
 • Age médian 27 ans à la greffe (2-60)
 • 86% TBI
 Incidence cumulée d'évt artériel 22% à 25 ans, RR x 7 à 15 ans (ajusté à l'âge)

Rôle GVH /endothélium et sd métabolique+++

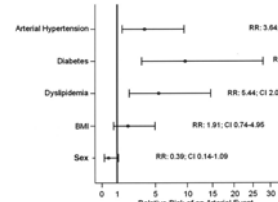


Figure 3. Univariate analysis of risk factors for a cardiovascular event, in a time-dependent univariate Cox regression analysis, cardiovascular events are associated with the development of arterial hypertension (RR: 3.64; 95% CI, 1.41 to 9.44; P = .008), diabetes (RR: 9.82; 95% CI, 3.32 to 27.84; P < .001), and dyslipidemia (RR: 5.44; 95% CI, 2.02 to 14.62; P = .001) is increased, For a BMI greater than 25 kg/m² and sex, the relative risk for an arterial event is not increased.

Complications tardives non malignes (9)

8. Métaboliques et cardiovasculaires

Sd métabolique :

- Résistance à l'insuline
- Hyperlipidémie (↓HDL-C et ↑TG)
- HTA
- +/- Adiposité : (circonférence abdo)

surveillance de la fonction cardiaque/ 100 mg/m² antracyclines
Prévention autres facteurs de risque et athérosclérose

blood

2011 117: 4442-4448
Proposed online January 28, 2011;
doi:10.1182/blood-2010-09-304889

Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia

Claire Oudin, Marie-Claude Simeoni, Nicolas Sirvent, Audrey Contat, Audrey Begu-Le Conoyer, Pierre Sorignol, Catherine Cunliffe, Maryline Poiret, Isabelle Thuret, Barbara Ray, Maria Carazza Massot, Pascal Chastagner, Hervé Chambost, Pascal Auquier and Gérard Michel

We evaluate the prevalence and risk factors of the metabolic syndrome (MS) in young adult survivors of childhood leukemia. During the years 2007 to 2008, assessment of MS was proposed to all adults included in the Leucémie de l'Enfant et de l'Adolescent program, a French prospective multicentric cohort of leukemia survivors. Among 220 eligible patients, 184 (83.6%) had complete evaluation. Median age at evaluation and follow-up duration were 23.2 and 15.4 years. Overall prevalence of MS was 9.2% (95% confidence interval, 5.2-14.4). There was no association of MS with sex, age at diagnosis, leukemia subtype, vinorelbine therapy, and central nervous system irradiation. Patients were stratified according to 4 therapeutic modalities: chemotherapy alone (n = 57), chemotherapy and central nervous system irradiation (n = 27), hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) without (n = 17) or with total body irradiation (TBI), MS occurred in 6.2%, 11.1%, 9.9%, and 18.6% of them, respectively. The higher risk

Table 3. Multivariate logistic regression analyses: risk factors associated with MS

	Subjects with MS, n (%)	Adjusted OR (95% CI)	P
Treatment modality			
No transplantation, no CNS irradiation (reference)	5 (5.2)		
No transplantation, with CNS irradiation	3 (11.1)	1.7 (0.3-9.0)	.51
Transplantation without TBI	1 (5.9)	1.1 (0.1-14.1)	.96
Transplantation with TBI	8 (18.6)	3.9 (1.1-13.3)	.03
Type of leukemia			
AML	3 (8.8)		
ALL	14 (9.3)	0.97 (0.2-4.8)	.97
Sex			
Female (reference)	9 (10.1)		
Male	8 (8.4)	0.7 (0.5-2.2)	.48
Age at evaluation (y)			
NA	NA	1.1 (1.0-1.2)	.13

NA indicates not applicable.

observed in the HSCT-TBI group was significant in univariate and in multivariate analysis (odds ratio [OR] = 3.9, P = .03). HSCT with TBI was associated with a higher rate of hypertriglyceridemia (OR = 4.5, P = .005), low level of high-density lipoprotein cholesterol (OR = 3.5, P = .02), and elevated fasting glucose (OR = 4.1, P = .04). So, TBI is a major risk factor for MS. Further studies are warranted to explain this feature. (Blood. 2011;117(17):4442-4448)

Complications tardives non malignes (10)

9. Autres

Foie : hépatite chronique et cirrhose secondaire à

- GVH,
- virus (HVC et B, EBV, CMV, adeno),
- surcharge en fer

Rein : néphropathie vx, HTA Il platines, TBI, ciclosporine

Kersting S et al. Bio Blood Marrow Transplant 2007:
incidence cumulée à 10 ans: 27% FG < 60 ml/min/m²

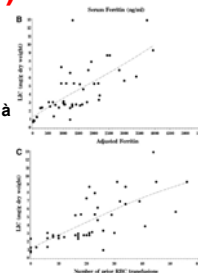


Figure 2. Relationships between liver iron content, ferritin, and iron function history. (A) Scatter plot of liver iron content (mg/kg dry weight) versus serum ferritin (ng/ml). (B) Liver iron content versus serum ferritin (log scale for >100 ng/ml). (C) Liver iron content versus number of prior HSCT transplants. Dotted lines were fit to data using a cubic spline.

Armand P, Biol Blood Marrow transplant 2011

Insertion sociale et qualité de vie

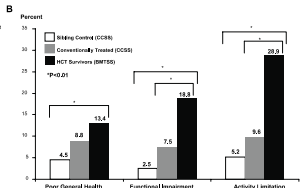
>90% des survivants à 5 ans ont une activité professionnelle ou scolaire n1 mais

blood

2011 118: 1319-1329
Proposed online June 7, 2011;
doi:10.1182/blood-2011-04-321265

Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)

Severe, Kenneth, Chandra, S., Tami, Kaveri, Mulla, Anura, Wozniak, Lorraine, Chhabra, A., Saha, R., Scott, Brian, Altom, Francisco, Jennifer, Dennis, Dale, George, M.B., F., Lennie, Wong, Joseph, Rosenthal, Lisa, S., C.M., Melissa, R., Anderson, Kevin, C., Oeffinger, Stephen, J., Fennell, Louise, L., Robinson and Sheila, Daria



Insertion sociale et qualité de vie

Différence sociales persistent :

- moins de mariage
- Plus de difficultés à obtenir un travail
- Plus de difficultés à contracter des assurances santé/vie

Fatigue et troubles du sommeil souvent rapportés

>5% des survivants à long terme souffrent de troubles de la santé (physique et psychologique)

Risque de dépression, perte estime de soi, inquiétude pour l'avenir, pas de but dans la vie (fertilité)

Insertion sociale et qualité de vie

Behavior Risk factor Surveillance system survey, 2009 (651 survivants de cancer dans l'enfance vs 142.932 contrôles)

Phillips-Salimi C et al, Pediatr Blood Cancer 2012

Ajustement sur sexe, âge, minorités raciales

- Pouvoir socio économique moindre
- Plus de comorbidités
- Moins de satisfaction dans la vie
- santé générale moindre
- Moins de soutien social ou affectif
- Plus de jours/mois de mauvaise santé physique ou mentale
- + de fumeur important et de HIV+

Educational and Social Late Effects of Childhood Cancer and Related Clinical, Personal, and Familial Characteristics

Cancer 2005

Maria Barrera, m.a.¹
Amanda K. Shaw, m.a.²
Kathy N. Speechley, m.a.³
Elizabeth Maunsel, m.a.⁴
Lisa Popany, m.a.²

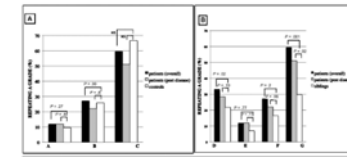
TABLE 3
Educational and Social Outcomes of Survivors and Controls

Outcome*	Survivors (n = 898)		Control (n = 823)		OR	95% CI	P-value	OR _{adj} ^b	95% CI	P-value
	No.	%	No.	%						
Repeated or failed a grade ^c	160	17.6	78	9.5	2.0	1.9-2.1	< 0.001	2.2	1.9-2.3	< 0.001
Attended learning-disabled program ^c	146	16.3	60	7.3	2.2	2.0-2.4	< 0.001	2.6	2.3-2.9	< 0.001
Attended special education program ^c	151	16.8	71	8.6	2.0	1.9-2.1	< 0.001	2.4	2.1-2.8	< 0.001
Reads at or below school grade ^d	159	17.7	206	25.0	0.6	0.5-0.7	< 0.001	0.7	0.6-0.8	< 0.001
Below average in falling grade ^d										
English	202	22.5	105	12.6	2.7	2.5-2.9	< 0.001	3.2	2.8-3.7	< 0.001
French	139	15.5	66	8.0	2.0	1.8-2.2	< 0.001	1.7	1.5-2.0	< 0.001
History/social science	140	15.6	55	6.7	2.6	2.4-2.8	< 0.001	2.8	2.5-3.2	< 0.001
Math	129	14.4	50	6.1	2.6	2.4-2.8	< 0.001	2.8	2.5-3.2	< 0.001
Science	137	15.3	58	7.0	2.2	2.0-2.4	< 0.001	2.4	2.1-2.7	< 0.001
Used French as a second language ^e	402	44.7	614	74.6	0.3	0.3-0.4	< 0.001	0.3	0.2-0.4	< 0.001
Sex of Survivors ^f										
Male	72	8.0	38	4.6	1.9	1.7-2.1	< 0.001	1.9	1.7-2.1	< 0.001
Other	88	9.7	37	4.5	2.1	1.9-2.3	< 0.001	2.1	1.9-2.3	< 0.001
Special needs ^g	651	72.5	820	100.0	0.1	0.1-0.1	< 0.001	0.1	0.1-0.1	< 0.001

School Performance of Childhood Cancer Survivors: Mind the Teenagers!

Jacilhe Bonneau, MD, Jennifer Leberton, MD, Sophie Tague, MD, Céline Chappé, MD, Sophie Bayart, MD, Christine Etan, MD, and Virginie Gaudemer, MD, PhD

Objective: To assess school performance in an unselected group of childhood cancer survivors and study risk factors for impairment.
Study design: Rates of repeating a grade were compared for patients with cancer, their siblings, and the general population. Phone questionnaires were administered to patients about the school career of their child in remission and their siblings. Responses about cancer survivors were compared with those concerning their siblings and various registries provided by the national board of education. The primary outcome was the rate of repeating a grade.
Results: A total of 148 children in remission with a mean age of 15.5 ± 3.3 years and a mean follow-up period since diagnosis of 6.3 ± 1.3 years were included. More patients than siblings repeated a grade (33% versus 21%, P = .02), with a mean delay since diagnosis of 2 years. Risk factors were an older age at diagnosis, attending a secondary school, low education level of parents, bone marrow transplantation, cerebral surgery, and physical sequelae. In multivariate analysis, risk for repeating was associated with low educational level of the father, attending secondary school at diagnosis, and requiring school-organized educational support or return to school.
Conclusion: After cancer, repeating a grade is not an exceptional occurrence, especially for teenagers; follow-up and supportive interventions before returning to school would be beneficial. (J Pediatr 2010; 157: 100-106)



Population pré-ado et adolescente plus exposée au retard scolaire

Cancers secondaires

Ades L, Blood rev 2002

1. Syndromes lymphoprolifératifs

1% des allogreffés à 10 ans

= Prolifération ϕ B avec fonction T altérée + EBV
délai 5-6 mois postgreffe
Gg + fibre + infiltration lymphomateuse
extrahématopoïétique
NB: Risque \uparrow si déplétion T et greffe MM

➡ *suivi PCR EBV sang: accroissement prédit le sd anti CD 20 (Rituximab*)
CTL anti EBV*

2. Hémopathies malignes

2-6 ans après greffe

Cancers secondaires (2)

Rizzo JD, Blood 2009

3. Tumeurs solides

+ tardif
~10% à 20 ans mais pas de plateau
RR x 8 à 10 ans
= Mélanome, cavité buccale, foie, thyroïde
TC, os et sarcome des tissus mous

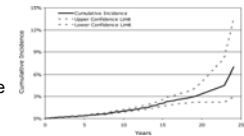


Figure 1. Cumulative incidence of second solid malignancies after allogeneic HSCT.

➡ **Facteurs de risque:**
Enfants et jeunes plus à risque!
Carcinome spinocellulaire si GVH chronique
Rôle de la TBI mais pas seulement!
Rôle des ttt cytotoxiques antérieurs à la greffe

Conclusion

RR de décès = 10 à 2 ans (en RC)

même au-delà de 15 ans postgreffe, le risque continue à augmenter
= maladie, GVH, infections, second cancer, complications pulm ou cardiaques

Émergence du syndrome métabolique : hyperTG, hyper HDL C, HTA, hyperGlycémie, +/- augmentation du PO

Conclusion

Importance d'un suivi très prolongé!
au-delà de la maladie initiale

Sensibiliser les patients à cette nécessité sans les affoler...

Mettre en place des structures de soins de suivi à long terme

ORIGINAL ARTICLE

Health behaviors and cancer screening practices in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation (HCT): a report from the BMT Survivor Study

SH Armenian¹, C-L Sun¹, L Francisco¹, KS Baker², DJ Weisdorf³, SJ Forman⁴ and S Bhatia¹

Patients undergoing hematopoietic cell transplantation (HCT) are at increased risk of chronic health conditions, including second malignant neoplasms and cardiovascular disease. Little is known about health behaviors and cancer screening practices among HCT survivors that could moderate the risk of these conditions. The BMT transplant survivor study examined health behaviors and cancer screening practices in individuals who underwent HCT between 1976 and 1998, and analyzed 21 years. Health behavior was deemed as high risk, if an individual was a current smoker and if they reported risky alcohol intake (>4 drinks per day (males), >3 drinks per day (females) on days of alcohol consumption. Cancer-screening assessment was per American Cancer Society recommendations. There were 1040 survivors: 42.7% male; allogeneic HCT; 43.8% were female; median time HCT: 7.4 years (range 2.0-27.7 years). Median age at study participation: 43.8 years (range 18.3-73.0). Multivariate regression analysis revealed younger (<35 years) at study participation (Odds Ratio (OR) = 4.7; P < 0.01) and lower education (<college; OR = 2.1; P < 0.01) to be significantly associated with high-risk behavior. Survivors were significantly less likely to report high-risk behavior (OR = 0.5; P = 0.03) and more likely to have had a screening mammogram (OR = 2.8; P = 0.05) when compared with gender-matched sibling controls (N = 309).

Multivariate regression analysis revealed younger age (<35 years) at study participation (Odds ratio (OR) = 4.7; P < 0.01) and lower education (<college; OR = 2.1; P < 0.01) to be significantly associated with high-risk behavior. Survivors were significantly less likely

La GVH aigue

Stade clinique	PEAU (éruption maculo-papuleuse)	INTESTIN	FOIE (taux de bilirubine (µmol/l))
+	< 25% SC	Diarrhée > 500 ml/j (ou 10-15 ml/kgj) chez les <12 ans) ou nausées, anorexie ou vomissement	34-50
++	25-50% SC	Diarrhée > 1000 ml/j (ou 16-20 ml/kgj) chez les <12 ans)	51-102
+++	> 50% SC	Diarrhée > 1500 ml/j (ou 21-25 ml/kgj) chez les <12 ans)	103-255
++++	Erythrodermie généralisée Nécrolyse épidermique = Lyell	Diarrhée > 1500 ml/j (ou > 26 ml/kgj) chez les <12 ans) et/ou douleurs abdominales et/ou iléus +/- sang dans les selles	> 255

GVH chronique

- Le plus souvent > J100 mais représente en fait une **sémiologie différente**
- **Incidence:**
 - 30-50% des survivants (CSP >> MO)
- **Facteurs de risque:**
 - Age D/R, GVH aigue antérieure, différence HLA, greffe non apparentée, ATCD infection à HSV, **Femme immunisée D pour H receveur**

Manifestations cliniques de la GVHc

• **Peau+++**

- Souvent seul organe
- Papules lichénoïdes sans distribution classique de la GVHa → sclérodermie (peau scléreuse, alopecie, dyspigmentation...)



Manifestations cliniques de la GVHc

• **Bouche ++:**

- odynophagie, sécheresse, érythème, ulcérations, caries, atrophies....



Manifestations cliniques de la GVHc

- **Yeux**
 - Photophobie, sécheresse, brûlures, lésions cornéennes....
- **Foie**
 - Cholestase surtout
 - Puis HTP, cirrhose et IHC (biopsie indispensable au dg)
- **Tractus respiratoire**
 - Toux, dyspnée, sifflements, PNOT, infections
 - Bronchiolite oblitérante (mauvais pc)

Manifestations cliniques de la GVHc

- **Tube digestif**: rare
 - reflux, dysphagie, douleur, diarrhée, malabsorption
- **Musculo-tendineuse** :
 - myosite et myopathies, crampes, rétraction tendineuses
- **Neuropathies** périphériques et myasthénie
- **Hématologie**:
 - Asplénie fonctionnelle
 - Cytopénie, éosinophilie

Manifestations cliniques de la GVHc

- **Complications infectieuses**
- **Manifestations auto-immunes**:
 - cytopénies,
 - myosites,
 - Vascularites
- **Cancers secondaires à long terme**

Prise en charge de la GVHc

- **Sans traitement , la survie est mauvaise !**
- **Prise en charge multidisciplinaire**
 - Infirmières, médecins généralistes, spécialistes d'organes, diététiciens, hématologues, kinésithérapeutes....
- **Traiter le problème immunologique**
- **Et soins de support**

Prise en charge de la GVHc

- **Même pharmacopée**:
 - **+++ Stéroïdes et ciclosporine** (3 mois avant de parler d'échec)
 - ttt à débiter **dès apparition des symptômes**
 - **x au moins 6-9 mois**
- **pour GVH cutanée**:
 - PUVA thérapie
 - Photophérèse extracorporelle

Prise en charge de la GVHc

- **Prévention des infections**: PC, germes encapsulés
- **Soins dentaires, hygiène de vie**
- **Prévention antivirale**: acyclovir
- Hypogammaglobulinémie: IGIV
- Délai dans la reprise de la vaccination (car inefficace voire dangereuse)

Le risque infectieux

Vaccinations :

Vaccins inactivés (ou anatoxines) : à partir de 6 mois post-greffe
tétanos/olio/diphthérie/coq acellulaire/Hib/HVB : 3 inj
NB: Prevenar possible avant

Vaccins vivants atténués : à partir de 2 ans post-greffe
ROR

NB: grippe/an dès 6 mis
pneumo23 à 12 mois possible