



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Comment faire face à un événement inattendu pouvant modifier l'activité normale de thérapie cellulaire ? Recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)

Jacques Olivier Bay¹, Yves Beguin², Alexandre Carpentier³, Céline Dard⁴, Thierry Guillaume⁵, Hélène Labussiere-Wallet⁶, Marie Noëlle Lacassagne⁷, Séverine Sauze⁸, Ibrahim Yakoub-Agha⁹, Yves Chalandon¹⁰

Reçu le 8 avril 2021

Accepté le 6 mai 2021

Disponible sur internet le :
30 juin 2021

1. CHU Clermont-Ferrand, Service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, 1 place Lucie Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France
2. CHU de Liège et Université de Liège, Service d'Hématologie, Liège, Belgique
3. Laboratoire de Thérapie Cellulaire, Tour-4E du CHU de Liège, route 1159, Domaine du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique
4. Laboratoire d'histocompatibilité, EFS Auvergne Rhône Alpes, Site de la Tronche, 29, avenue du Maquis du Grésivaudan, 38701 La Tronche cedex
5. CHU de Nantes, Service d'hématologie clinique, Hôtel Dieu, 1, place Ricordeau, 44000 Nantes, France
6. Hôpital Lyon Sud, Service d'hématologie clinique, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France
7. Laboratoire de thérapie cellulaire CHU Amiens Picardie, 1, rond point du professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens cedex 01, France
8. CHU d'Angers, Service d'hématologie, rue Larrey, 49000 Angers, France
9. CHU de Lille, Université Lille, Inserm U1286, Infinite, 59000 Lille, France
10. Hôpitaux Universitaires de Genève et Faculté de Médecine, Université de Genève, Service d'hématologie, département d'oncologie, Genève, Suisse

Correspondance :

Jacques-Olivier Bay, Service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, CHU Clermont-Ferrand, 1, place Lucie Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France.
jobay@chu-clermontferrand.fr

Mots clés

Évènements inattendus
Plan d'urgence sanitaire
SARS-CoV-2
Allogreffe/autogreffe de
cellules souches
hématopoïétiques
Cellules CAR-T

■ Résumé

L'épidémie mondiale de SARS-CoV-2 (COVID-19) a rapidement impacté l'ensemble de l'activité de thérapie cellulaire à travers le monde. Non seulement, cet événement inattendu était une menace pour les patients ayant déjà reçu une greffe de cellules hématopoïétiques ou une autre thérapie cellulaire telle que les cellules CAR-T, mais également, il a été responsable d'une désorganisation des activités de thérapie cellulaire en raison de la dangerosité du virus et du manque de données scientifiques solides quant au mangement des patients et des donneurs. La Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) a consacré un atelier pour produire des recommandations utiles en cas de survenu d'un tel événement dans le but d'harmoniser les actions de tous les acteurs impliqués pour que l'on puisse faire face collectivement dans le futur

aux défis qui pourraient menacer notre activité. Ce travail n'est pas spécifiquement dédié à l'épidémie de SARS-CoV-2, mais cette dernière a été utilisée comme un exemple concret d'un événement inattendu pour construire nos réflexions et nos recommandations.

Keywords

Unexpected event
Disaster plan
SARS-CoV-2
Allogeneic/autologous
hematopoietic cell
transplantation
CAR-T Cells

■ Summary

How to deal with an unexpected event that could alter the normal activity of cellular therapy? Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

The SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic has rapidly impacted cell therapy activities across the globe. Not only was this, unexpected event, a threat to patients who had previously received hematopoietic cell transplantation or other cell therapy such as CAR-T cells, but also, it was responsible for a disruption of cell therapy activities due to the danger of the virus and to the lack of solid scientific data on the management of patients and donors. The Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) devoted a workshop to issue useful recommendations in such an unexpected event in order to harmonize the actions of all the actors involved in cellular therapy programs so that we can collectively face, in the future, the challenges that could threaten our patients. This work is not specifically dedicated to the SARS-CoV-2 outbreak, but the latter has been used as a concrete example of an unexpected event to build up our recommendations.

Questions posées

Comment gérer les événements inattendus pouvant altérer l'activité normale des services de thérapie cellulaire ? Comment gérer les crises ?

État actuel de la question

Nos services de thérapie cellulaire ne peuvent pas fonctionner sans une étroite collaboration entre cliniciens, biologistes médicaux et personnels paramédicaux. Mais cette collaboration doit également être étendue à nos tutelles administratives et autres, et être en adéquation avec les moyens alloués et avec notre environnement hospitalier. L'union fait donc notre force au profit des patients. Ce fonctionnement en réseau constitue cependant une faiblesse car s'il existe une défaillance de l'un des acteurs, nos soins peuvent rapidement s'en trouver affectés qualitativement et/ou quantitativement. La pandémie à SARS-CoV-2 en est une parfaite illustration [1]. En effet, sa présence a conduit à des difficultés de fonctionnement au sein des différentes entités impliquées en thérapie cellulaire. Ses conséquences doivent ainsi nous faire réfléchir aux ressources dont nous disposons et aux moyens que nous devrions mettre en place face à un événement inattendu tel que cette pandémie, ou d'un tout autre ordre [2]. L'objectif de l'atelier et de l'article qui s'y rapporte est d'effectuer un constat de cet événement ainsi que de ses répercussions et d'essayer d'apporter une réponse adaptée et pérenne à ce dernier.

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la Société Francophone de greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). Les recommandations sont basées sur des questionnaires envoyés aux membres de la société, d'une revue exhaustive de la littérature, les publications des agences de régulations, les recommandations des autres sociétés savantes ainsi que l'avis des experts coauteurs du travail [3-5]. L'objectif principal de ces ateliers est de proposer des recommandations adaptées aux réalités des différents centres qui visent la standardisation, l'uniformisation de nos pratiques et l'amélioration de la qualité des soins. Afin d'évaluer les difficultés et les mesures prises par les différents centres membres de la SFGM-TC, suite à la pandémie de Covid-19, un questionnaire a été adressé à 38 centres. Vingt-neuf centres ont répondu. Une analyse des réponses a secondairement été effectuée. Les recommandations émises par les sociétés savantes (EBMT, SFGM-TC, WMDA, SBST) et celles des agences, notamment celles de l'Agence de la Biomédecine (ABM), ont également été étudiées et prises en compte.

Difficultés rencontrées dans les centres affiliés à la SFGM-TC lors de la pandémie de Covid-19

Dans l'enquête menée, nous avons constaté que la totalité des centres qui ont répondu à l'enquête a pu bénéficier de la mise en place d'une cellule de crise spécifique à la pandémie au sein de leur institution. Pour autant, ces cellules de crise n'étaient pas spécifiques à l'activité de greffe de cellules souches

hématopoïétiques (CSH) et les décisions prises ne prenaient pas toujours en compte la spécificité des services pratiquant de la thérapie cellulaire. Ceci a parfois conduit à constituer une autre cellule de crise spécifique pour répondre aux problématiques liées à la greffe de CSH. Quoiqu'il en soit, la majorité des centres a désigné un représentant des activités de thérapie cellulaire pour la cellule de crise concernée. Dans le cadre de l'accréditation JACIE (*Joint accreditation committee for ISCT Europe and EBMT*), un certain nombre de centres avait rédigé et validé un *disaster plan*. Pour autant, pour la totalité des centres ayant déclaré leur existence, ces plans étaient inadaptés à la situation. Cela reflète le manque notable de préparation pour faire face à une telle pandémie. Parfois, ce *disaster plan* correspondait simplement au plan blanc de l'hôpital concerné. Les thèmes le plus souvent abordés par ces plans étaient les suivants : incendie, inondation, coupure électrique, coupure informatique, ou encore gestion d'alarmes. Les solutions préconisées sont apparues inadaptées à la situation pour plus de 75 % des réponses. Il est par contre intéressant de constater que 29 % des centres ont eu recours un jour à la procédure *disaster plan*, jamais dans le cadre d'une pandémie, mais plutôt pour la gestion d'une défaillance de matériel, d'un manque de lits, d'un manque de personnel ou encore des travaux.

Pour les centres français, plus de la moitié des centres a eu des contacts réguliers avec l'ABM, ainsi qu'avec la SFGM-TC et l'EBMT. Les recommandations de l'ABM ont été suivies par 83 % des centres et celles de la SFGM-TC par 100 % des centres. De nombreux contacts et de nombreuses interactions ont eu lieu entre les différents centres afin d'obtenir les retours d'expériences des autres centres. Les directions qualité des institutions se sont malheureusement rarement impliquées.

Les situations les plus inattendues telles que la fermeture des frontières, l'absence de dépistage au SARS-CoV-2 par PCR chez les donneurs ou au contraire un dépistage positif chez les donneurs initialement sélectionnés auraient pu conduire à une augmentation du nombre de greffes haplo-identiques ou de sang de cordon. Ceci n'a pas été objectivé. Le manque de masques et de matériel de protection a par ailleurs été notifié.

Concernant les patients

La crise sanitaire correspondant à cette pandémie SARS-CoV-2 est survenue de façon brutale et inattendue. Ses conséquences ont été multiples sur les patients, sur les personnels soignants et sur nos organisations.

Concernant les patients, il a été nécessaire de prioriser les indications d'allogreffes de CSH. Certaines, jugées non urgentes, ont été décalées. Par ailleurs, la programmation de nouvelles allogreffes de CSH a été difficile en raison de l'incertitude de la durée et de l'évolution de cette crise sanitaire.

Plusieurs raisons expliquent ces situations de faits :

- La prise en charge des patients s'est avérée plus difficile en raison du manque de lits de soins intensifs, les services de réanimation étant parfois saturés ;

- Les patients eux-mêmes pouvaient être infectés de la COVID-19 ;
- L'environnement du patient n'était plus apte à pouvoir assurer les soins de suite.

Il a donc été nécessaire de prendre en compte cette pandémie pour optimiser la prise en charge de nos patients. Pour ceux qui se sont avérés infectés par le SARS-CoV-2, une prise en charge hématologique à plus de trois mois de l'infection était nécessaire, générant potentiellement une perte de chance pour ces patients [6]. De nombreux tests de dépistage par PCR ont dû être réalisés en amont des traitements pour assurer la réalisation de la thérapie cellulaire quelle qu'elle soit (allogreffe de CSH ou réinjection de cellules CAR-T) dans des conditions optimales [7]. Au moment des traitements et notamment des hospitalisations, des consignes de vie délivrées aux patients ont dû évoluer tout au cours de la crise, afin de limiter au maximum la transmission virale. Les visites ont ainsi été interrompues, rajoutant aux soignants la lourde tâche de restreindre toute visite. Ceci a généré une souffrance psychologique pour les patients, privés du soutien de leur famille et de leurs proches mais également des personnes de confiance et des aidants, qui se sont retrouvés démunis pour apporter toute aide pourtant nécessaire. Afin de restaurer le lien entre les patients et leurs proches, le recours aux outils numériques a été largement intensifié, avec la mise en place d'appels vidéo réguliers dans de nombreux centres. Cette situation a engendré une augmentation de la charge de travail pour les équipes médicales et une grande fatigue psychologique. Le retour à domicile des patients a par ailleurs généré des craintes et une anxiété tant pour les patients que pour leur entourage.

Selon l'intensité de l'épidémie, certains centres ont dû prendre en charge des patients fortement immunodéprimés et infectés par le virus SARS-CoV-2. Une incidence de décès plus élevée a été objectivée par rapport à la population générale [8]. Certains de ces patients ont dû être pris en charge dans des services n'étant pas spécialisés en oncohématologie et en thérapie cellulaire. Leur prise en charge a été ainsi plus difficile, y compris sur le plan psychologique pour les patients, confrontés à une nouvelle organisation avec des équipes non spécialisées en hématologie.

Le suivi post thérapie cellulaire et notamment allogreffe de CSH a été modifié avec la mise en place de consultations virtuelles et le report de certains examens non urgents. Les examens ne pouvant être réalisés en dehors de l'hôpital ont conduit à des venues de patients sur site hospitalier (évaluation de la maladie résiduelle, chimérisme, examens invasifs...). Les réseaux de soins à domicile ont par ailleurs été davantage sollicités.

Concernant les ressources humaines et le matériel

Au début de la pandémie, des difficultés ont été rencontrées pour le dépistage du personnel en raison de la pénurie de

réactifs PCR, d'écouvillons ou encore de la saturation des automates.

Une pénurie de matériel utilisé quotidiennement a également été objectivée (masques, surblouses, gants, plastique...). Ceci a rendu les conditions de travail des équipes plus difficiles et plus anxiogènes.

On précisera par ailleurs que les actes de thérapie cellulaire qui ont dû être décalés l'ont été à distance du premier confinement, avec un afflux plus important de patients.

Enfin, une partie du personnel médico-soignant a parfois été mise à l'isolement et mobilisée dans des unités COVID ce qui a généré une diminution des ressources humaines nécessaires à la mise en œuvre des traitements de thérapie cellulaire planifiés et à la prise en charge des patients concernés.

Conséquences sur les greffons

En raison des problèmes de transport (fermeture des frontières, diminution du nombre de transporteurs, délai de transport allongé, incertitude quant au transport...) et de délais pour obtenir les résultats de dépistage des donneurs, les greffons de cellules souches périphériques (CSP) ont été privilégiés avec une congélation. Ceci a largement alourdi la charge de travail pour la programmation des greffes de CSH allogéniques, leur coordination mais également au niveau des laboratoires de thérapie cellulaire. La procédure de décongélation a également engendré des inquiétudes quant au risque de perte cellulaire et a par conséquent justifié des demandes de richesse cellulaire de greffon plus élevées. L'EBMT a émis de fréquentes recommandations à ce sujet. Une problématique spécifique s'est posée pour les greffes de CSH allogéniques chez les enfants. En effet, il est généralement privilégié un don de CSH d'origine médullaire. Pour autant, leur richesse est généralement moins importante que les CSP et la décongélation a conduit à un risque encore plus élevé de réinjection d'un greffon pauvre. À l'inverse, l'utilisation de greffon de CSH d'origine périphérique conduit à une toxicité plus importante, notamment en termes de GVHD chronique.

Les modalités de transport étant parfois incertaines avec un risque de dépasser les 72 heures ce qui, théoriquement, impacterait la qualité des greffons, et le risque non négligeable que le donneur sélectionné contracte le COVID peu avant le don de CSH, certains centres ont systématiquement prévu un donneur « *back-up* » ou une USP pour être certain d'avoir un greffon en temps voulu. Il s'agissait également d'une recommandation de la SFGM-TC ainsi que de l'ABM. Tout ceci ne pouvait qu'impacter le temps de travail des infirmières de coordination, du personnel des laboratoires d'histocompatibilité et également des centres donneurs.

On précisera enfin qu'initialement il existait une incertitude théorique sur la transmission ou non du SARS-CoV-2 dans les produits sanguins et médullaires, ce qui a généré dans certains centres la réalisation de tests PCR sur le sang et/ou sur le greffon.

Concernant les donneurs

En raison des problèmes de transport, les centres ont privilégié certaines origines de donneurs de CSH. Ainsi, par ordre de priorité, les donneurs nationaux ont été plutôt sélectionnés puis au sein de l'espace Schengen avec cependant certaines restrictions. De même, le recours aux donneurs haplo-identiques ou aux unités de sang placentaire a été discuté plus fréquemment lorsque le donneur initialement choisi était de type phéno-identique 10/10 ou 9/10. Le retard ou le changement de donneur a parfois conduit à la nécessité de réaliser des cures de chimiothérapie d'attente. Il est cependant difficile d'en apprécier l'impact. On notera que la majorité des centres francophones a été plus fréquemment confrontée à une rétractation définitive ou temporaire du donneur. Les circonstances ont également entraîné une modification de la stratégie d'envoi des échantillons complémentaires pour contrôler le typage HLA. Certains registres soumettent ce contrôle à la planification de la greffe. Si l'on ajoute des difficultés de communication entre les registres, ceci pouvait impacter la sécurité des procédures ainsi que leur organisation. Il faut cependant signaler l'excellente collaboration entre registres.

Le risque de contamination du donneur par le virus SARS-CoV-2 a dû également être pris en compte. Ceci est bien sûr source de stress pour le donneur mais également pour le receveur. L'organisation des tests de dépistage COVID chez les donneurs à réaliser sur sang ou sur prélèvement nasopharyngé a été différente selon les registres, sans harmonisation. Ainsi, certains centres ont proposé le dépistage systématique et d'autres ont refusé de le réaliser. À l'extrême, des centres ont demandé un dépistage viral dans la moelle osseuse, en l'absence d'étude démontrant le bénéfice d'une telle pratique. La faisabilité était bien sûr difficile et la pertinence pouvait être mise en doute.

Ces tests de dépistage n'ont pas été sans conséquence. Outre les aspects psychologiques et les difficultés organisationnelles, des complications à type d'épistaxis ont été décrites chez certains donneurs.

Certains registres refusant de réaliser le dépistage biologique chez le donneur, il a été nécessaire d'informer le receveur du risque potentiel de transmission virale. En France, la SFGM-TC et l'ABM ont proposé une lettre d'information type pour le receveur.

Malgré toutes ces contraintes, l'activité a pu se poursuivre dans la majorité des cas.

Durant cette période de mars à mai 2020, il a été observé une diminution du recrutement des donneurs qui apparaissaient réticents à prendre des risques. Par ailleurs, les procédures de recrutement de donneurs volontaires ont parfois été limitées, compliquant le travail des équipes chargées des recrutements. Les tests salivaires ont aussi été réduits au maximum.

Recommandations de l'atelier

Pertinence d'une cellule de crise

Dans chacune de nos institutions, il existe une cellule de crise institutionnelle. Il apparaît nécessaire de mettre en place une cellule de crise interne, dédiée à l'activité d'hématologie et de greffe de CSH. Cette dernière doit comporter une équipe pluridisciplinaire associant les cliniciens, les cadres infirmiers, les représentants des laboratoires HLA qu'ils soient EFS ou CHU, les représentants de la thérapie cellulaire qu'ils soient EFS ou CHU et des représentants du service dédié à la recherche, au recrutement ou encore à la prise en charge des donneurs. Le rôle de cette cellule de crise est de mettre en avant les directives émises par les sociétés savantes, les agences de l'État, la cellule de crise institutionnelle afin de tenter une adaptation au plus près des situations spécifiques aux services de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique. Cette cellule de crise interne doit s'assurer de la communication des différentes directives à l'ensemble des professionnels intervenants dans le parcours du patient bénéficiant d'une thérapie cellulaire. Elle doit transmettre à la cellule de crise institutionnelle les problèmes spécifiques rencontrés et les solutions proposées. La fréquence des réunions de cette cellule de crise interne doit s'adapter à l'intensité de la crise, à son évolution mais également à l'évolution des connaissances régulièrement incrémentées.

Disaster plan JACIE

L'un des enseignements de cette crise reste celui d'une adaptation du programme JACIE. En effet, ce dernier prévoyait bien un plan de gestion de risques, notamment infectieux, mais personne n'avait envisagé la possibilité d'une crise sanitaire de ce type et de cette ampleur. À l'heure de l'écriture de ce document, il est fort à parier que d'autres crises potentielles ne sont pas envisagées par les plans mis en place dans chaque centre de thérapie cellulaire. Il est effectivement difficile de tout prévoir. Pour autant, il faut tendre à envisager toutes les situations pouvant mettre en péril nos activités de thérapie cellulaire

[9]. Si des contraintes quelles qu'elles soient n'étaient pas prévues ou envisagées, il est assurément nécessaire de corriger et d'adapter spécifiquement les plans de gestion de crise au plus vite, au moment de chaque crise.

Plan de continuité

Les mesures proposées pour modifier le plan de continuité des soins doivent prendre en compte les points suivants :

- Définir un effectif minimum pour assurer le maintien d'une activité tout en garantissant la sécurité au moment de la crise ;
- Assurer la gestion des lits pour l'activité de thérapie cellulaire en prenant en compte les possibilités d'accès aux lits de réanimation ;
- Envisager de modifier rapidement les activités de thérapie cellulaire dans le cadre d'un comité « thérapie cellulaire » en priorisant certaines indications et en décalant des indications non urgentes ;
- Évaluer la disponibilité du matériel en s'assurant d'une bonne gestion des stocks. La prise en charge des patients mais également du personnel soignant doit pouvoir se faire de façon sécuritaire et des solutions de remplacement doivent être envisagées ;
- Assurer la prévention et le traitement des patients pouvant être infectés par le virus SARS-CoV-2 avec des compléments et des adaptations constantes des recommandations qu'elles soient institutionnelles ou gouvernementales, en fonction de l'évolution des connaissances.

Questions résiduelles

Comment aider les centres à mettre en place une cellule de crise spécifique à la thérapie cellulaire au sein de chaque établissement ?

Quel est le rôle de JACIE dans la mise en place d'une telle cellule de crise ?

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Hu Y, Tan Su Yin E, Yang Y, Wu H, Wei G, Su J, et al. CAR T-cell treatment during the COVID-19 pandemic: Management strategies and challenges. *Curr Res Transl Med* 2020;68(3):111-8.
- [2] Lippi G, Plebani M. The novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: think the unthinkable and be prepared to face the challenge. *Diagnosis (Berl)* 2020;7(2):79-81.
- [3] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer* 2016;103(11S):S193-7.
- [4] Hayden PJ, Sirait T, Koster L, Snowden JA, Yakoub-Agha I. An international survey on the management of patients receiving CAR T-cell therapy for haematological malignancies on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. *Curr Res Transl Med* 2019;67(3):79-88.
- [5] McLornan DP, Sirait T, Hernandez-Boluda JC, Czerw T, Hayden P, Yakoub-Agha I. European wide survey on allogeneic haematopoietic cell transplantation practice for myelofibrosis on behalf of the EBMT chronic malignancies working party. *Curr Res Transl Med* 2021;69(1):103267.
- [6] Alsuliman T, Alasadi L, Alkharat B, Srour M, Alrstom A. A review of potential treatments to date in COVID-19 patients according to the

J.O. Bay, Y. Beguin, A. Carpentier, C. Dard, T. Guillaume, H. Labussiere-Wallet, et al.

- stage of the disease. *Curr Res Transl Med* 2020;68(3):93-104.
- [7] Alsuliman T, Sulaiman R, Ismail S, Srour M, Alrstom A. COVID-19 paraclinical diagnostic tools: Updates and future trends. *Curr Res Transl Med* 2020;68(3):83-91.
- [8] Xhaard A, Xhaard C, D'Aveni M, Salvator H, Chabi ML, Berceanu A, et al. Risk factors for a severe form of COVID-19 after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire (SFGM-TC) multicentre cohort study. *Br J Haematol* 2021;192(5):e121-4.
- [9] Wingard JR. Influenza: preparedness for an inevitable "Emergency" for oncology and BMT units. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(2):215-22.