



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Guidelines SFGM-TC

Autogreffe des cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes : recommandations de la SFGM-TC



Autologous stem cell transplantation for autoimmune diseases: Recommendations from the SFGM-TC

D. Farge^{a,*}, L. Terriou^b, M. Badoglio^c, A. Cras^d, P. Desreumaux^e, S. Hadj-Khelifa^a, Z. Marjanovic^f, A. Moisan^g, R. Dulery^b, C. Faucher^h, A. Hij^a, T. Martinⁱ, P. Vermersch^j, I. Yakoub-Agha^b

^a Unité de médecine interne et pathologie vasculaire, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France

^b Maladies du sang, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France

^c EBMT Data Office, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

^d Unité de thérapie cellulaire et CIC-BT, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

^e Service des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition, hôpital Claude-Huriez, CHU de Lille, 59037 Lille, France

^f Hématologie clinique et thérapie cellulaire, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

^g Inserm U836, Grenoble institut des neurosciences, université Joseph-Fourier, chemin Fortuné-Ferrini, 38706 Grenoble, France

^h Direction médicale et scientifique, agence de la biomédecine, 1, avenue du stade-de-France, 93212 Saint-Denis, France

ⁱ Service de médecine interne et immunologie clinique, hôpital Civil, 1, place de l'hôpital BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

^j Service de neurologie générale et pathologie neuro-inflammatoire, CHRU de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 20 mai 2014

Accepté le 26 mai 2014

Disponible sur Internet le 10 juillet 2014

Mots clés :

Maladies auto-immunes

Autogreffe

Indications

Keywords:

Autologous stem cell transplantation

Auto-immune disease

Indications

RÉSUMÉ

L'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques est une option alternative aux traitements immunosuppresseurs chez certains patients atteints des maladies auto-immunes. Toutefois, la place de l'autogreffe n'est pas très bien définie. Dans une démarche qui vise à uniformiser les procédures de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), a organisé les quatrièmes ateliers d'harmonisation des pratiques en septembre 2013 à Lille. Dans cet article, nous vous donnons des recommandations concernant les indications de l'autogreffe, sa réalisation et le suivi des patients en post-greffe.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

Autologous hematopoietic stem cell transplantation is a valid alternative to immunosuppressive treatment in patients with auto-immune disease; however, the role of this approach remains subject to debate. In the attempt to harmonize clinical practices between different French transplantation centers, the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies (SFGM-TC) set up its fourth annual series of workshops which brought together practitioners from all of its member centers. These workshops took place in September 2013 in Lille. In this article we give an overview regarding the indications of autologous stem cell transplantation in auto-immune diseases as well as recommendations regarding post-transplant follow-up of patients.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : dominique.farge-bancel@sls.aphp.fr (D. Farge).

1. Questions posées

Quelles indications et quelles contre-indications à la réalisation d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH) ?

Quel est le bilan à effectuer avant auto-CSH ?

Quel suivi post-auto-CSH ?

2. État actuel de la question

Le traitement des maladies auto-immunes (MAI) (5–8 % de la population), repose sur l'utilisation de différents types de médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (notamment les différents types de biothérapies), seuls ou en association, selon des schémas standardisés dits de *référence* (validés par consensus d'experts sur niveau de preuve établi). Leur utilisation prolongée est associée à une morbidité et une mortalité élevées en raison :

- de l'évolutivité à court terme de la MAI, lorsqu'elle est réfractaire aux traitements de *référence* ;
- des complications (infectieuses, néoplasiques, vasculaires et métaboliques) induites par l'utilisation de la corticothérapie et des autres médicaments immunosuppresseurs et immunomodulateurs.

Dans ce contexte, l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH), développée depuis 15 ans pour des formes sévères de MAI constitue une alternative thérapeutique aujourd'hui validée avec un niveau de preuve de III pour les formes sévères de sclérodémie systémique (SSc), sclérose en plaques (SEP), lupus érythémateux systémique (LED), maladie de Crohn (MC) selon la gradation de l'EBMT pour des indications ciblées[1]. En l'absence de niveau de preuve suffisamment établi (III ou option clinique selon les normes européennes), l'auto-CSH doit être envisagée pour différentes MAI au même titre que d'autres alternatives en cas de résistance aux traitements classiques. La procédure doit alors être réalisée dans le cadre d'essais cliniques ou à visée compassionnelle.

Le principe thérapeutique de l'auto-CSH repose sur l'immunosuppression intensive obtenue par le conditionnement. Les différentes procédures utilisées (nature et dose de chimiothérapies, sérum antilymphocytaire, anticorps monoclonaux ou sélection des CSH réinjectées) sont susceptibles de modifier les résultats cliniques, d'où la nécessité d'homogénéiser les pratiques. L'analyse de la reconstitution immunologique après auto-CSH a montré la possibilité d'une « remise à zéro » de la réponse immune et l'induction d'une tolérance de novo lors de la période de reconstitution immunologique, via la réémergence de cellules T et B régulatrices, et d'un nouveau répertoire immunologique.

De 1996 à 2014, environ 3500 auto-CSH au monde ont été réalisées pour MAI, dont 1500 en Europe, 1000 aux États-Unis et environ 1000 en Asie et les champs d'application sont en expansion. L'expérience française acquise dans le cadre des différents essais cliniques nationaux de phase I–II ($n = 22$ patients) ou européens de phase III ($n = 32$) ou hors essais ($n = 82$) a conduit les experts du groupe de travail sur les maladies auto-immunes et la thérapie cellulaire (MATHEC) de la SFGM-TC, en association avec des spécialistes de chaque type de MAI dans le cadre de la filière FIA₂R, à définir avec le soutien méthodologique de l'Agence de biomédecine et en application du Plan national maladies rares (PNMR II, 2011–2014) les indications et des protocoles de soins dits de référence pour la prise en charge de ces patients. L'indication de greffe est évaluée lors d'une Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale selon le modèle « Cancer Rare »

(www.SFGM.org) et ne peut être retenue qu'après évaluation rigoureuse du bilan viscéral complet afin de dépister les contre-indications absolues (ou relatives et donc transitoires) à la procédure. À la différence des patients greffés pour hémopathies malignes chez qui la masse tumorale domine le pronostic, les nombreuses comorbidités induites par la MAI et ses atteintes viscérales multiples ainsi que les traitements immunosuppresseurs préalables influencent la décision thérapeutique. Compte tenu de la spécificité des patients, la procédure de greffe de CSH doit être réalisée dans un centre accrédité pour l'allogreffe de CSH et garant d'une prise en charge simultanée tout au long du parcours de soins par les experts de greffe de CSH, de thérapie cellulaire et les spécialistes de la MAI considérée selon des procédures codifiées avant et après greffe.

3. Méthode de travail

Revue de la littérature, expérience des centres et consensus d'experts.

4. Recommandations

4.1. Quels types de MAI ? [1,2]

Le **Tableau 1** résume les MAI pouvant bénéficier d'auto-CSH et le niveau de preuve concernant la procédure.

Tableau 1

Indications d'une autogreffe de CSH dans les maladies auto-immunes (MAI), recommandation de l'EBMT.

Indication	Grade de recommandation	Niveau de preuve
SEP	OC	II
SSc	OC	I
LED	OC	II
MC	OC	II
PR	OC	II
Vascularite	OC	II
Polymyosite/Dermatomyosite	OC	II
PIDC	OC	II
NMO	OC	II
Cytopenie auto-immune	OC	II
Diabète type I	D	III
MCR II	D	III

EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation ; SEP : sclérose en plaque ; SSc : sclérodémie systémique ; LED : lupus érythémateux systémique ; MC : maladie de Crohn ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; PID : polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMO : neuromyélie optique ; MCR II : maladie cœliaque réfractaire type II. Niveau de preuve de l'EBMT ; I : au moins un essai clinique randomisé – méta-analyse d'essais randomisés ; II : essais cliniques non randomisés – cohortes ou études cas-contrôle – méta-analyse de cohortes ; III : analyse d'experts sur la base d'autres données disponibles. Grade de recommandation de l'EBMT : OC : option clinique : peut être envisagé après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. D : en développement.

4.1.1. Sclérodémie systémique (SSc) [3–7]

- âge entre 18 et 65 ans ; certaines indications pédiatriques, notamment chez l'adolescent, peuvent être discutées comme options thérapeutiques par un panel d'experts ;
- SSc diffuse ou limitée avec une durée de la maladie depuis les premiers signes d'atteinte cutanée :
 - ≤ 2 ans avec un score de Rodnan modifié (mRSS) ≥ 20 associé à une atteinte du tronc avec VS > 25 mm/1^{re} heure ou Hb < 11 g/dL, non expliquée par d'autres causes que l'évolutivité de la maladie ou,
 - ≤ 4 ans avec un (mRSS) ≥ 15 associé à une atteinte viscérale significative (ou sévère) ou s'aggravant de manière significative depuis plus de 6 mois et définie comme suit par soit :

- atteinte pulmonaire : DLCO et/ou FVC \leq 80 % (de la valeur théorique) et atteinte interstitielle pulmonaire (radiographie pulmonaire ou scanner pulmonaire ou lavage broncho-alvéolaire),
- atteinte rénale : hypertension artérielle, anomalies urinaires persistantes (protéinurie, hématurie, cylindres), anémie hémolytique microangiopathique, insuffisance rénale de novo, toute cause non liée à la SSc ayant été éliminée,
- atteinte cardiaque : troubles du rythme auriculaires ou ventriculaires (épisodes récidivants de fibrillation ou flutter auriculaires, de tachycardie atriale paroxystique, de tachycardie auriculaire ou ventriculaire), bloc du 2^e ou 3^e degré, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive régressive ; toute cause non liée à la SSc ayant été éliminée ;
- o \leq 4 ans avec un mRSS $<$ 14 (atteinte cutanée limitée) en cas d'atteinte pulmonaire coexistante.

4.1.2. Sclérose en plaques (SEP) [8–11]

- patient âgé de 18 à 55 ans, avec score Extended Disability Scoring Scale (EDSS) compris entre 2,5 et 6, présentant une SEP évoluant depuis moins de 10 ans ;
- forme rémittente ou forme secondairement progressive, avec détérioration clinique rapide au cours des 2 dernières années (aggravation de 1 point du score EDSS pour les formes rémittentes si évaluation initiale $<$ 5, ou aggravation de 0,5 point pour les formes rémittentes et secondairement progressives si score initial $>$ 5) et radiologique (IRM cérébrale ou médullaire) malgré l'utilisation d'au moins une ligne de traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur ;
- forme rémittente ayant présenté une rechute clinique et une aggravation du score EDSS (aggravation de 1 point du score EDSS si évaluation initiale $<$ 5 ou de 0,5 si évaluation initiale \geq 5,0), ou plus de 2 rechutes cliniques sans aggravation du score EDSS en moins d'un an et présentant des signes d'activité à l'IRM cérébrale ou médullaire ;
- forme secondairement progressive avec aggravation du score EDSS et présentant une évolution clinique (une rechute) et une évolution radiologique (apparition d'au moins 2 nouvelles lésions de plus de 3 mm à l'IRM en séquence T2 ou apparition d'une lésion rehaussée par le gadolinium) ;
- SEP aiguë (type Marburg) développant un handicap important dans l'année écoulée ;
- en dehors du type Marburg, les patients ayant perdu l'usage de la marche (EDSS $>$ 6,5) doivent être exclus d'une procédure d'autogreffe.

4.1.3. Maladie de Crohn (MC) [12,13]

- patient âgé de 18 à 50 ans présentant une MC active avec Crohn's Diseases Activity Index (CDAI) $>$ 250 associée à au moins 2 des 3 critères suivants : CRP élevée, maladie active endoscopiquement et confirmée histologiquement, atteinte du grêle à l'entéroscanner ou entéro-IRM ;
- MC évolutive après au moins 3 lignes successives de traitements immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate et traitement anti-TNF) en association à une corticothérapie et en l'absence d'inclusion possible dans un essai thérapeutique ;
- en l'absence d'indication chirurgicale, ou lorsque la chirurgie est à risque de syndrome du grêle court, ou est refusée par le patient ;
- MC avec atteinte colique réfractaire et lésions périanales (prouvées par une IRM périanale et examen chirurgical sous anesthésie générale) lorsqu'une colectomie avec stomie définitive n'est pas envisageable ou refusée par le patient ;

- les indications pédiatriques (patients exclus des essais thérapeutiques) doivent être discutées par un panel d'expert.

4.1.4. Lupus érythémateux systémique (LED) [14–17]

LED d'activité A selon le score de BILAG avec au moins une atteinte viscérale documentée ou réfractaire :

- atteinte rénale selon le critère de lupus rénal A de BILAG, et une clairance de la créatinine $>$ 30 ml/min/m², non expliquée par d'autres causes avec une biopsie rénale de moins de 6 mois montrant une atteinte de classe III ou IV de l'OMS ;
- toute autre atteinte viscérale liée au LED avec un score d'activité BILAG A soit atteinte neurologique, atteinte cardiovasculaire, pulmonaire ou autres vascularites de catégorie A, excepté une vascularite mésentérique ;
- cytopénies auto-immunes (anémie hémolytique et/ou thrombopénie) définies par une catégorie A de BILAG et confirmées par biopsie ostéomédullaire ;
- après 6 mois au moins du traitement standard : cyclophosphamide selon le protocole NIH ou Eurolypus, mycophénolate mofetyl ou anti-CD20 (rituximab) avec cortico-dépendance.

4.1.5. Autres indications

L'indication d'une auto-CSH dans d'autres MAI (polyarthrite rhumatoïde, cytopénies auto-immunes, arthrite chronique juvénile et autres maladies inflammatoires neurologiques dont les polyneuropathies chroniques inflammatoires démyélinisantes et les neuropathies optiques démyélinisantes) pour lesquelles le niveau de preuve d'efficacité de la procédure relève de l'option clinique doivent faire l'objet d'une discussion au cas par cas et d'une validation après consensus d'experts multidisciplinaires au sein de la RCP nationale MATHEC.

4.2. Bilan avant-greffe

Il a pour but d'évaluer la sévérité de la MAI et son retentissement viscéral et de détecter les contre-indications relatives (transitoires : infections, métaboliques) ou absolues (néoplasies, infections virales) à la procédure (Tableau 2). Tous les examens et l'évaluation doivent dater de moins de 3 mois avant la date prévue d'intensification thérapeutique.

Il comprend pour tous les patients une :

- évaluation cardio-pulmonaire : radiographie pulmonaire, ECG et si anomalies cliniques/électriques Holter sur 24 heures, échographie cardiaque avec mesure PAP, Vit, FEVG, PAP \pm IRM cardiaque (SSc, SEP, LED), EFR + D_{LCO}, + test de Marche, (cathétérisme droit si doute sur HTAP) ;
- évaluation digestive et métabolique : bilan nutritionnel (électrophorèse des protéides, albumine, pré-albumine, glycémie, hémoglobine glyquée) bilan hépatique, fonction rénale ;
- évaluation infectieuse :
 - o pour tous les patients : sérologie VIH1 et 2, HTLV, HCV, HBV, CMV, HSV, EBV, VZV, toxoplasmose, aspergillose, rubéole, syphilis,
 - o si sérologie virale positive, compléter le bilan par une PCR virale ;
- panoramique dentaire et consultation stomatologique de moins de 3 mois ;
- consultation gynécologique avec échographie pelvienne et mammographie de moins d'un an chez les femmes, dosage PSA/PSA libre et toucher rectal chez l'homme ;
- si MC : rechercher les infections CMV/EBV sur les biopsies digestives et rechercher la présence de toxines de clostridium dans les selles.

Tableau 2
Suivi des patients autogreffés.

Date prévue	1 an						2 ans						Date prévue	3 ans						4 ans						5 ans									
EXAMENS	M0	M3	M6	M12	M18	M24	EXAMENS	M30	M36	M42	M48	M54	M60	EXAMENS	M30	M36	M42	M48	M54	M60	EXAMENS	M30	M36	M42	M48	M54	M60	EXAMENS	M30	M36	M42	M48	M54	M60	
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	Examen clinique	X	X	X	X	X	X	Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	Examen clinique	X	X	X	X	X	X	Examen clinique	X	X	X	X	X	X
Indice OMS	X	X	X	X	X	X	Indice OMS	X	X	X	X	X	X	Indice OMS	X	X	X	X	X	X	X	Indice OMS	X	X	X	X	X	X	Indice OMS	X	X	X	X	X	X
Scores spécifiques MAI SSc : SHAQ, RODNAN SEP : EDSS MC : CDAI LED : BILAG, SLEDAI	X	X	X	X	X	X	Scores spécifiques MAI SSc : SHAQ, RODNAN SEP : EDSS MC : CDAI LES : BILAG, SLEDAI	X	X	X	X	X	X	Scores spécifiques MAI SSc : SHAQ, RODNAN SEP : EDSS MC : CDAI LES : BILAG, SLEDAI	X	X	X	X	X	X	Scores spécifiques MAI SSc : SHAQ, RODNAN SEP : EDSS MC : CDAI LES : BILAG, SLEDAI	X	X	X	X	X	X	Scores spécifiques MAI SSc : SHAQ, RODNAN SEP : EDSS MC : CDAI LES : BILAG, SLEDAI	X	X	X	X	X	X	
Consult. Stomatologique + panorex	X			X		X	Consult. Stomatologique + panorex		X				X	Consult. Stomatologique + panorex		X				X	Consult. Stomatologique + panorex		X				X	Consult. Stomatologique + panorex		X				X	
Consult. ORL + Radiographies des sinus	X			X		X	Consult. ORL + Radiographies des sinus		X				X	Consult. ORL + Radiographies des sinus		X				X	Consult. ORL + Radiographies des sinus		X				X	Consult. ORL + Radiographies des sinus		X				X	
Consult. ophtalmologie	X			X		X	Consult. ophtalmologie		X				X	Consult. ophtalmologie		X				X	Consult. ophtalmologie		X				X	Consult. ophtalmologie		X				X	
Consult. gynécologique	X			X		X	Consult. gynécologique		X				X	Consult. gynécologique		X				X	Consult. gynécologique		X				X	Consult. gynécologique		X				X	
Bilans biologiques : hématologique, biochimique, immunologique, infectieux	X	X	X	X	X	X	Bilans biologiques : hématologique, biochimique, immunologique, infectieux	X	X	X	X	X	X	Bilans biologiques : hématologique, biochimique, immunologique, infectieux	X	X	X	X	X	X	Bilans biologiques : hématologique, biochimique, immunologique, infectieux	X	X	X	X	X	X	Bilans biologiques : hématologique, biochimique, immunologique, infectieux	X	X	X	X	X	X	
ECBU, protéinurie	X	X	X	X	X	X	ECBU, protéinurie	X	X	X	X	X	X	ECBU, protéinurie	X	X	X	X	X	X	ECBU, protéinurie	X	X	X	X	X	X	ECBU, protéinurie	X	X	X	X	X	X	
Sous-populations lymphocytaires	X	X	X	X	X	X	Sous-populations lymphocytaires	X	X	X	X	X	X	Sous-populations lymphocytaires	X	X	X	X	X	X	Sous-populations lymphocytaires	X	X	X	X	X	X	Sous-populations lymphocytaires	X	X	X	X	X	X	
Sérothèque, Plasmathèque, DNAtèque	X	X	X	X	X	X	Sérothèque, Plasmathèque, DNAtèque		X	X	X	X	X	Sérothèque, Plasmathèque, DNAtèque		X	X	X	X	X	Sérothèque, Plasmathèque, DNAtèque		X	X	X	X	X	Sérothèque, Plasmathèque, DNAtèque		X	X	X	X	X	
ECG	X	X	X	X	X	X	ECG	X	X	X	X	X	X	ECG	X	X	X	X	X	X	ECG	X	X	X	X	X	X	ECG	X	X	X	X	X	X	
Echographie cardiaque	X	X	X	X	X	X	Echographie cardiaque	X	X	X	X	X	X	Echographie cardiaque	X	X	X	X	X	X	Echographie cardiaque	X	X	X	X	X	X	Echographie cardiaque	X	X	X	X	X	X	
IRM cardiaque	X			X		X	IRM cardiaque		X				X	IRM cardiaque		X				X	IRM cardiaque		X				X	IRM cardiaque		X				X	
Radiographie pulmonaire	X	X		X	X	X	Radiographie pulmonaire	X	X	X	X	X	X	Radiographie pulmonaire	X	X	X	X	X	X	Radiographie pulmonaire	X	X	X	X	X	X	Radiographie pulmonaire	X	X	X	X	X	X	
Test de Marche	X	X	X	X	X	X	Test de Marche	X	X	X	X	X	X	Test de Marche	X	X	X	X	X	X	Test de Marche	X	X	X	X	X	X	Test de Marche	X	X	X	X	X	X	
EFR + D _{lco}	X		X				EFR + D _{lco}	X	X	X	X	X	X	EFR + D _{lco}	X	X	X	X	X	X	EFR + D _{lco}	X	X	X	X	X	X	EFR + D _{lco}	X	X	X	X	X	X	
TDM pulmonaire	X		X				TDM pulmonaire	X	X				X	TDM pulmonaire	X	X				X	TDM pulmonaire	X	X				X	TDM pulmonaire	X	X				X	
Ostéodensitométrie	X			X		X	Ostéodensitométrie		X				X	Ostéodensitométrie		X				X	Ostéodensitométrie		X				X	Ostéodensitométrie		X				X	
Consultation diététicienne	X	X	X	X	X	X	Consultation diététicienne	X	X	X	X	X	X	Consultation diététicienne	X	X	X	X	X	X	Consultation diététicienne	X	X	X	X	X	X	Consultation diététicienne	X	X	X	X	X	X	

D_{lco} : capacité de diffusion de monoxyde de carbone ; ECRU : examen cyto bactériologique des urines ; ECG : électrocardiogramme ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; LED : lupus érythémateux systémique ; M : mois ; MAI : maladie auto-immune ; MC : maladie de Crohn ; OMS : organisation mondiale de la santé ; SEP : sclérose en plaque ; SSc : sclérodémie systémique ; TDM : examen tomodensitométrique

4.3. Suivi des patients en post-greffe pour MAI

4.3.1. Modalités

- un suivi systématique et codifié en centre expert par des consultations mixtes en un site unique, garantissant l'accès aux spécialistes de la MAI traitée et aux hématologues du centre de greffe est nécessaire afin d'évaluer la réponse au traitement et de dépister tôt des complications éventuelles (Tableau 2) ;
 - selon un schéma codifié tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans, puis tous les ans jusqu'à 10 ans, puis tous les 2 ans,
 - chaque consultation permet l'évaluation clinique et biologique avec prélèvement sur le site pour bio banque,
 - recueil des données clinique et biologique de suivi de la MAI et de la greffe et transfert des données au registre de suivi des greffes pour MAI au sein de la SFGM-TC et de l'EBMT.

4.3.2. Reconstitution immunologique et risque infectieux

- compte tenu du degré d'immunosuppression lié à la MAI et à ses traitements antérieurs (durée et intensité des traitements antérieurs sont les principaux facteurs de risque), les complications infectieuses sont fréquentes après autogreffe de CSH pour MAI. La reconstitution immunitaire se fait progressivement dans le temps et est généralement acquise vers 12–18 mois ;
- les infections virales, bactériennes et fongiques peuvent survenir quelques mois après la greffe et doivent être systématiquement dépistées dans la 1^{re} année et jusqu'à 2 ans après la greffe. Les complications les plus fréquentes sont les primo-infections ou les réactivations à EBV, HSV, VZV, CMV et la pneumocystose. Le risque d'une infection à pneumocystis est plus important dans les 6 mois suivant la greffe surtout si une corticothérapie est maintenue.

4.3.3. Recommandations

- PCR CMV et EBV : bimensuelle pendant 2 mois, puis au 3^e mois, puis tous les 3 mois pendant deux ans, puis annuelle après autogreffe ;
- prophylaxie anti-VZV et HSV par valaciclovir 500 mg × 2/jour pendant 1 an ;
- antibioprophyllaxie par amoxicilline 500 mg × 2/j pendant 1 an ;
- prophylaxie du pneumocystis par sulfaméthoxazole/triméthoprime fort 1 comprimé × 3/semaine ou faible quotidien (aérosols de pentacarinat ou atovaquone si allergie au sulfamide-thriméthoprime) pour une durée minimale de 6 mois ;
- immunisation par des vaccins inactifs selon les recommandations vaccinales post-greffe : pneumocoque tous les 5 ans et grippe annuelle ; tout vaccin vivant atténué (fièvre jaune et typhoïde notamment) et BCGthérapie sont formellement contre-indiqués ;
- traitement prophylactique des infections par hépatite B (entecavir chez les patients porteurs chroniques du HBV) ;
- en cas de réactivation EBV (PC EBV > 5 log à 2 examens confirmés avec ou sans symptôme clinique), un traitement pré-emptif par rituximab sera institué avec répétition des doses selon le protocole local et l'évolution de la charge virale, monitorée de manière rapprochée. (PCR EBV toutes les semaines initialement, puis au moins tous les 15 jours pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant un an) sera prescrit ;
- en cas d'infection fongique, un traitement antifongique adapté est à instaurer selon les protocoles locaux ;
- suivi de la reconstitution immunologique (taux de gammaglobulines) et des sous-population lymphocytaire T/B/NK à 3, 6, 12, 18 et 24 mois puis de manière annuelle.

4.3.4. Suivi spécifique et évaluation fonctionnelle de la MAI

Pour chacune des MAI traitées, il est indispensable à chaque consultation de suivi de recueillir l'ensemble des données cliniques minimales qui permettront d'évaluer la réponse au traitement et

de transmettre ces données au registre de la SFGM et de l'EBMT selon les données requises pour remplir le MED A et le MED B.

En résumé, nous recommandons :

- en sus des données générales standards cliniques (poids, pression artérielle, fréquence cardiaque) et biologiques (hémogramme et réticulocytes, sous-populations lymphocytaires, urée, créatininémie, protéinurie des 24 heures, examen cytobactériologique des urines-ECBU) ;
- d'effectuer lors de chaque consultation à MO, M3, M6, M12, M18, M24 mois post-greffe puis de manière annuelle jusqu'à 5 ans puis tous les 2 ans le recueil des outils indispensables d'analyse de la réponse au traitement.

SEP : mesure du *performance status*, de l'EDSS, résultats IRM, échographie cardiaque.

Ssc : mesure du *performance status*, Self Health Assessment Questionnaire (SHAQ : 1–3), score de Rodnan modifié, test de marche, EFR + D_{LCO}, échographie cardiaque (mesure PAP, VIT et FEVG ±), scanner thoracique, AC anti-ADN, AC anti-SCL70, anti-RNP.

LED : mesure du *performance status*, SLEDAI, BILAG, échographie cardiaque (incluant mesure PAP, VIT et FEVG ±) mesure PAP, VIT et FEVG, ± EFR + D_{LCO}, fonction rénale, AC anti-ADN, C3, C4, CH50, test de Farr, protéinurie des 24 h, ECBU.

MC : mesure *performance status*, CDAI, échographie cardiaque, ± EFR + D_{LCO}, fonction rénale, albuminémie, électrophorèse des protéines, CRP.

4.3.5. Autres complications

La durée et le type des traitements immunosupresseurs ainsi que la corticothérapie préalable, concourent à augmenter le risque de complications néoplasiques, cardiovasculaires et métaboliques, d'où l'importance d'un suivi régulier et systématique :

- examen clinique régulier, incluant PA, fréquence cardiaque, poids, aires ganglionnaires et marqueurs biologiques (glycémie, hémoglobine glyquée, protéinurie, bilan lipidique, bilan hépatique, électrophorèse des protéines, CRP, ECBU) ;
- ECG, échographie cardiaque à 6 mois, 1 an, 2 ans puis tous les ans jusqu'à 5 ans et tous les 2 ans voir plus si anomalies ou autres facteurs de risque ;
- EFR + D_{LCO} à 3 mois, 1 an et 3 ans ;
- mammographie annuelle et examen gynécologique ;
- toucher rectal, PSA/PSA libre ;
- densitométrie osseuse tous les 3 à 5 ans selon anomalies ;
- le risque de tumeurs solides secondaire (sein, côlon, poumon, ORL/stomato) n'est pas encore évalué chez ces patients, dont la survie a été prolongée par la greffe.

5. Questions résiduelles à explorer

Carnet de suivi individualisé et éducation thérapeutique en lien avec association des patients greffés et l'association française du lupus et d'autres maladies auto-immunes (AFL⁺).

Prise en charge de la rééducation.

Complications à long terme.

Déclaration d'intérêts

La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas Pharma US, Biosafe, Celgene, Chugai, Eusapharma, Gentium, Sanofi, Gilead Sciences, Janssen Research and Development, Macopharma, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Spectrum Pharmaceuticals, Takeda Pharmaceuticals North America, Teva Pharmaceutical Industries, Therakos, Vifor pharma.

Références

- [1] Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010;47:770–90.
- [2] Farge D, Labopin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL, Van Laar J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010;95:284–92.
- [3] Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, Moraes DA, Simoes B, Gheorghide M, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet* 2013;381:1116–24.
- [4] Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1281–5.
- [5] Farge D, Marolleau JP, Zohar S, Marjanovic Z, Cabane J, Mounier N, et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study. *Br J Haematol* 2002;119:726–39.
- [6] Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, Zohar S, Schattenberg AV, Fibbe WE, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:98–104.
- [7] Van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(24):2490–8.
- [8] Burt RK, Loh Y, Cohen B, Stefoski D, Balabanov R, Katsamakis G, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol* 2009;8:244–53.
- [9] Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, Kapinas K, Anagnostopoulos A, Tsimourto V, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology* 2011;76:1066–70.
- [10] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.
- [11] Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:626–36.
- [12] Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdziak P, Bucha J, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood* 2010;116:6123–32.
- [13] Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
- [14] Alexander T, Thiel A, Rosen O, Massenkeil G, Sattler A, Kohler S, et al. Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood* 2009;113:214–23.
- [15] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630–40.
- [16] Burt RK, Traynor A, Statkute L, Barr WG, Rosa R, Schroeder J, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA* 2006;295:527–35.
- [17] Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993;86:447–58.