



Indications de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Mathieu Puyade¹, Céline Labeyrie², Manuela Badoglio³, Pascal Cintas⁴, Sarah Guenounou⁵, Pauline Lansiaux^{6,7}, Zora Marjanovic⁸, Guillaume Nicolas⁹, Amélie Pomies⁵, Louis Terriou¹⁰, Jose-Miguel Torregrosa Diaz¹¹, Clément Baron¹², Cristina Castilla Llorente¹³, Ibrahim Yakoub-Agha¹⁴, Dominique Farge^{6,7,15}

Reçu le 14 juin 2019
Accepté le 16 novembre 2019
Disponible sur internet le :

1. CHU de Poitiers, service de médecine interne, 2, rue De La Milettrie, 86021 Poitiers, France
2. AP-HP, CHU de Bicêtre, service de neurologie, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France
3. Hôpital Saint-Antoine, EBMT office, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
4. CHU Toulouse Purpan, service de neurologie, place du Dr Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France
5. IUCT-Oncopole, service d'hématologie, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France
6. AP-HP, hôpital St-Louis, centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Île-de-France, unité de médecine interne : maladies auto-immunes et pathologie vasculaire (UF 04), 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France
7. Institut de recherche Saint-Louis, université Paris Denis Diderot, Sorbonne Paris Cité, EA 3518, Paris, France
8. Hôpital Saint-Antoine, service d'hématologie, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
9. Hôpital Raymond-Poincaré, service de neurologie, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France
10. CHRU de Lille, hôpital Claude-Huriez, service de médecine interne, rue Michel Polonovski, 59037 Lille cedex, France
11. CHU de Poitiers, pôle régional de cancérologie, service d'hématologie oncologie, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France
12. CHU de Poitiers, service de neurologie, rue de la Milettrie, 86021 Poitiers, France
13. Institut Gustave-Roussy, service d'hématologie, 114, rue Edouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France
14. CHU de Lille, université de Lille, LIRIC, Inserm U995, 59000 Lille, France
15. Department of Internal Medicine, McGill University, Montreal, Canada

Correspondance :

Dominique Farge, AP-HP, hôpital St-Louis, centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Île-de-France, unité de médecine interne : maladies auto-immunes et pathologie vasculaire (UF 04), 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France.
dominique.farge-bancel@aphp.fr

Mots clés

Polyneuropathie
inflammatoire
démyélinisante chronique
Autogreffe de cellules
hématopoïétiques
Mobilisation
Conditionnement
Suivi post autogreffe

Keywords

Chronic inflammatory
demyelinating
polyneuropathy
Autologous hematopoietic
cell transplantation
Mobilization
Conditioning regimen
Post autologous stem cell
transplantation follow-up

Résumé

La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) est une maladie auto-immune affectant le système nerveux périphérique caractérisée par une démyélinisation segmentaire et focale à l'origine d'un déficit neurologique clinique. Son diagnostic nécessite la présence de plusieurs éléments associant des critères cliniques, des critères de démyélinisation à l'électro-neuro-myogramme (ENMG), voire des critères de support au diagnostic (dissociation albuminocytologique, anomalies nerveuses en IRM, autres anomalies mineures à l'ENMG, biopsie nerveuse avec signes de démyélinisation, amélioration sous traitement de première ligne dit immunomodulateur). En cas d'échec à deux traitements successifs immunomodulateurs de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines à doses immunomodulatrices ou échanges plasmatiques), le traitement immunosuppresseur de deuxième intention est mal codifié. Dans ce cadre, l'autogreffe de cellules hématopoïétiques (CH) est une alternative efficace chez des patients sélectionnés selon des critères spécifiques. L'objectif de ces recommandations, élaborées par un groupe d'experts de la Société française de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire (SFGM-TC), du groupe maladies auto-immunes et thérapie cellulaire (MATHEC) et de la filière de santé maladies rares neuromusculaire (FILNEMUS), est de préciser les critères d'éligibilité des patients atteints de PIDC en vue d'une autogreffe de CH, les modalités pratiques des procédures de mobilisation, du conditionnement et du suivi standardisé après autogreffe de CH, ainsi que l'adaptation du traitement neurologique tout au long de la procédure d'autogreffe de CH et au cours du suivi.

Summary

Indication of autologous stem cell transplantation in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) is a chronic autoimmune disease involving the peripheral nervous system, characterized by focal and segmental demyelination accounting for neurological deficit. CIDP diagnosis is based on several criteria and requires the presence of specific clinical symptoms and of demyelinating criteria on the electroneuromyogram (ENMG) or of additional supportive criteria (spinal fluid examination with dissociation between albumin level and cellular abnormalities, nervous abnormalities on MRI or other minor abnormalities on ENMG, demyelinating features on nerve biopsy or patient improvement under so-called first-line therapy with immunodulator treatment). After failure of two successive first line immunomodulating drug therapies (corticosteroids, immunomodulating immunoglobulins, or plasma exchange), several options can be considered as second line therapies. The efficacy of autologous hematopoietic cell transplantation (AHCT) has been shown in CIDP patients. The aim of these recommendations established by a working group of experts from the "Société française de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire (SFGM-TC)", the group "maladies auto-immunes et thérapie cellulaire (MATHEC)" and the "filière de santé maladies rares neuromusculaire (FILNEMUS)" is to specify the eligibility criteria for AHCT in CIDP patients, to describe the mobilization and the conditioning regimen for the AHCT procedure, as well as the patient standardized post-transplant follow-up and the management of neurological treatment throughout the all procedure.

Indications de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Questions posées :

- quels sont les patients atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) candidats à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CH) ? Quel est le bilan à effectuer et quelles sont les mesures à prendre avant l'autogreffe de CH ? Quels sont les contre-indications à la procédure d'autogreffe de CH ?
- quelle Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) doit valider l'indication de l'autogreffe de CH chez un patient atteint de PIDC et comment organiser l'autogreffe de CH ?
- quelles sont les modalités de l'autogreffe de CH chez les patients atteints de PIDC ?
- quel est le suivi hématologique et neurologique spécifique d'un patient atteint de PIDC après autogreffe de CH ?
- quelles sont les questions résiduelles ?

État actuel de la question

La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) est une maladie auto-immune, affectant le système nerveux périphérique, caractérisée par une démyélinisation segmentaire et focale à l'origine d'un déficit neurologique d'expression clinique variable. Elle touche 2 à 9 personnes pour 100 000 habitants [1]. La présentation clinique typique est d'installation progressive ou par poussées successives sans récupération entre les poussées, sur plus de huit semaines, et associe l'apparition d'un déficit moteur symétrique (proximal et/ou distal), d'une atteinte sensitive des quatre extrémités et d'un syndrome neurogène périphérique (diminution voire abolition des réflexes ostéotendineux). Une atteinte des nerfs crâniens est possible. Des formes atypiques existent avec atteinte distale, motrice pure, sensitive pure, asymétrique (type Lewis Sumner) et focale.

Le diagnostic de PIDC définie par l'European Federation of Neurological Society/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) repose sur l'association des critères suivants (Annexe I) [2,3] :

- critère clinique : forme typique ou variante ;
- critère électro-neuro-myographique : présence d'anomalies de la conduction motrice permettant d'affirmer la démyélinisation ;
- critères de support au diagnostic si nécessaires :
 - ponction lombaire : présence d'une dissociation albuminocytologique,
 - imagerie pléxique (IRM) : présence d'anomalies des segments nerveux (hypertrophie et/ou prise de contraste),
 - potentiels évoqués somesthésiques : présence d'anomalies de la conduction proximale,
 - biopsie nerveuse : présence de signes de démyélinisation/remyélinisation segmentaire [4],
 - anomalies ENMG portant sur les paramètres de conduction sensitive.
 - amélioration clinique objective après traitement de première ligne par immunomodulateur ;

élimination des diagnostics différentiels : maladie de Lyme, diphtérie, exposition à un toxique ou à un traitement potentiellement neurotoxique, neuropathie héréditaire démyélinisante neuropathie motrice multifocale à blocs de conduction persistants, neuropathie médiée par les anticorps anti glycoprotéine associée à la myéline (anti-MAG), syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, immunoglobuline monoclonale et atteinte cutanée (Skin)), radiculoplexopathie diabétique et non diabétique, lymphome du système nerveux périphérique et amylose.

L'évaluation du retentissement de l'atteinte neurologique repose sur les résultats des scores de handicap (Annexe III) évaluant la marche et la gêne gestuelle des membres supérieurs (Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS) [5], Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability score) ou plus largement l'autonomie dans la vie quotidienne (Score de Rankin modifié [6]), ainsi que des scores cliniques permettant d'évaluer l'examen clinique moteur (Medical Research Council (MRC) [7]), l'examen sensitif (INCAT sensory sumscore [8]) ou la marche (tests de marche de six minutes ou sur dix mètres) [9].

La pathogénie de la PIDC demeure encore incertaine. La présence d'infiltrats inflammatoires sur la biopsie [10] et l'efficacité des traitements immunomodulateurs [2] font fortement suspecter un mécanisme immunologique. Les infiltrats inflammatoires dans le nerf, lorsqu'ils sont retrouvés, sont périvasculaires, polymorphes lymphocytaires T plus que B, non monotypiques [10]. Le ou les auto-antigènes ne sont pas encore clairement identifiés [11]. Quelques auto-anticorps ont été décrits dans la PIDC, en faveur d'un rôle pathogénique de l'immunité humorale médiée par les lymphocytes B : anti-gangliosides [12] et plus récemment anti-contactine et anti-neurofascine [11,13,14], qui ne sont pas retrouvés chez tous les patients. L'étude du répertoire lymphocytaire T, aussi bien dans le sang que dans les infiltrats cellulaires de biopsie de nerf, a montré une restriction oligo-clonale chez les patients avec PIDC par rapport aux témoins normaux [15]. Le traitement par immunoglobulines intraveineuses diminue cette restriction d'hétérogénéité du répertoire lymphocytaire T CD4 et T CD8 [16]. Le traitement de première intention repose sur l'immunomodulation [2] au choix entre les immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse ou sous-cutanée (IgIV/SC) [17,18], la corticothérapie [19,20] ou les échanges plasmatiques [21]. Ces trois traitements ont démontré leur efficacité sans supériorité l'un par rapport à l'autre [22]. Le choix de ce traitement immunomodulateur de première ligne est laissé à l'appréciation du prescripteur selon le terrain et la présence de contre-indications. Dans ce cadre, les recommandations européennes proposent les échanges plasmatiques qu'en cas d'échecs préalables aux IgIV ou corticoïdes, et ce compte-tenu des effets secondaires possibles des échanges plasmatiques [2]. En cas de non-réponse au traitement par immunomodulateur, un autre traitement de première ligne est recommandé, car les patients peuvent répondre électivement à l'une ou à l'autre de ces thérapeutiques.

En cas d'échec persistant, l'association de deux de ces traitements immunomodulateurs peut être proposée [2]. Environ 80 % des patients sont répondeurs à un traitement de première ligne. Parmi ces patients répondeurs au premier traitement immunomodulateur, 60 % peuvent ensuite être sevrés et considérés alors en rémission de leur maladie, tandis que 40 % restent dépendants des traitements [3,23]. Les patients réfractaires aux thérapeutiques de première ligne sont volontiers sévères, avec un handicap important (Score de Rankin modifié à 3 dans l'étude de Cocito [24]).

En cas d'échec ou de dépendance à deux traitements (simultanés ou successifs de première ligne), différents traitements de deuxième ligne peuvent être proposés. Aucun n'a démontré d'efficacité à un niveau de preuve satisfaisant pour ces patients atteints de PIDC en situation d'échec ou de dépendance aux traitements immunomodulateurs de première ligne [2,25]. Ces différents traitements immunosuppresseurs ou biothérapies, pouvant être utilisés en deuxième ligne, sont les suivants [2,26] :

- immunosuppresseurs oraux : azathioprine, mycophénolate mofétil, méthotrexate, fingolimod ;
- immunosuppresseurs injectables : cyclophosphamide, interféron alpha ou bêta ;
- anti-TNF alpha : étanercept ;
- anticorps monoclonaux : rituximab (anti-CD20), natalizumab (anti- α 4 intégrine), alemtuzumab (anti-CD52).

Le risque à trop différer un traitement efficace dans les formes sévères est la survenue d'une perte axonale nerveuse souvent irréversible, secondaire à une inflammation nerveuse avec démyélinisation prolongée [27].

Actuellement, le niveau de preuve EBMT pour la réalisation de l'autogreffe de cellules hématopoïétiques (CH) est de III en option clinique [28]. Dans la littérature, 21 cas de patients traités par autogreffe de CH pour une PIDC ont été rapportés. Le taux de réponse précoce est de 100 %, avec un risque de rechute à 33 % (tableau I) [29,30-38]. Au niveau du registre de l'*European Bone Marrow Transplantation*(EBMT), 56 patients atteints de PIDC ont déjà été traités par autogreffe de CH. Un essai randomisé comparant l'autogreffe de CH au traitement standard après échec d'une deuxième ligne est en cours (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00278629>).

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la Société française de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire (SFGM-TC) [39].

L'autogreffe de CH ayant montré des bénéfices durables pour le traitement des patients atteints de PIDC, le groupe MATHEC (Maladies auto-immunes et thérapie cellulaire) au sein de la SFGM-TC a réuni des spécialistes francophones d'horizons différents : deux internistes experts dans la procédure d'autogreffe de CH dans les maladies auto-immunes, quatre hématologues

et une infirmière experts en thérapie cellulaires ainsi que de l'auto et de l'allogreffe dans les pathologies hématologiques et auto-immunes, trois neurologues experts en neuromusculaire membres actifs de la filière de santé maladies rares neuromusculaires (FILNEMUS), les coordinatrices d'étude du groupe MATHEC et de EBMT office pour les maladies auto-immunes.

Une revue exhaustive de la littérature a été réalisée par MP et CL, partagée par l'ensemble des membres du groupe de travail durant le printemps 2018. Une conférence téléphonique en septembre 2018 a permis de faire la synthèse des avis, des expériences et des connaissances tirées de la littérature. Le niveau de preuve utilisé dans ces recommandations suit les normes établies par l'EBMT :

- niveau I : au moins un essai clinique randomisé-méta-analyse d'essais randomisés ;
- niveau II : essais cliniques non randomisés-cohortes ou études cas-contrôle-méta-analyse de cohortes ;
- niveau III : analyse d'experts sur la base d'autres données disponibles et la gradation de recommandations de l'EBMT, avec :
 - option clinique : peut être envisagée après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque,
 - en développement.

Rationnel

L'autogreffe de CH permet la réinitialisation du système immunitaire avec reconstitution d'une réponse immune de novo et modification du répertoire lymphocytaire, avec l'apparition d'un répertoire T et B de novo [40] après l'administration d'un conditionnement intensif immunosuppresseur ou myéloablatif, suivi de la réinjection de CH autologues préalablement collectées. Ces données ont été démontrées lors du traitement par autogreffe de CH de nombreux patients atteints de MAI (sclérose en plaques, sclérodermie systémique, maladie de Crohn). Même si il n'y a pas encore d'analyses immunologiques rapportées chez les patients atteints de PIDC dans ce contexte, l'efficacité de l'autogreffe de CH dans la PIDC est probablement sous-tendue par une modification des répertoires lymphocytaires T et B.

Recommandations de l'atelier

Quels sont les patients atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) candidats à une autogreffe de cellules hématopoïétiques (CH) ? Quel est le bilan à effectuer et quelles sont les mesures à prendre avant l'autogreffe de CH ? Quels sont les contre-indications à la procédure d'autogreffe de CH ?

Patients atteints de PIDC ayant une indication à l'autogreffe de CH :

- âge \leq 65 ans ;
- PIDC prouvée (critères EFNS/PNS) (2) avec, si possible, preuve histologique par biopsie nerveuse ;
- PIDC sévère : score ONLS \geq 3 aux membres supérieurs (au moins une fonction des mains impossible) et/ou un score \geq 2 aux membres inférieurs (au moins marche

TABLEAU I
Résumé de la littérature de l'ACSH dans la PIDC (d'après Burman et al. [29])

	n	Âge au début	Sexe	Durée de la PIDC depuis le diagnostic (mois)	Conditionnement	Réponse clinique (score pré-post ACSH)	Durée de suivi après ACSH (mois)	Rechute (mois post-ACSH)
Vermeulen et al. [32,33]	1	38	H	120	BEAM	Bonne récupération, sous prednisone 5 mg/jour	> 60	30
Kamat et al. [37]	2	42	H	24	Cy + SAL	Récupération de la marche	18	Non
		72	H	120	Cy + SAL	Stabilisé	3	Non
Oyama et col. [35]	1	32	F	30	Cy + SAL	Rankin 4-1	22	Non
Barreira et al. [36]	1	24	H	144	Cy + SAL	Réponse transitoire	2	1
Mahdi-Rogers et al. [31]	3	29	F	252	Cy + SAL	MRC 39-48-29	26	18
		58	F	156	Cy + SAL	MRC 58-62	6	Non
		72	H	72	Cy + SAL	MRC 46-34	19	Non
Axelson et al. [34]	1	56	H	11	Cy	INCAT 10-2	101	25
				36	Cy + SAL	INCAT 6-2		Non
Press et col. [30]	11	16-67	10H, 1F	11-228	Cy + SAL (7) BEAM (3) Melphalan (1)	INCAT médian 6-1	6-101	23 14 14
Bregante et al. [38]	1	24	H	7	Thiotepa + Cy + G-CSF Fluda + Cy + ICT	Récupération de la marche Récupération de la marche	60	6 Non

SAL : sérum anti-lymphocytaire ; ICT : irradiation corporelle totale ; BEAM : carmustine + etoposide + sytarabine + melphalan ; Cy : cyclophosphamide ; G-CSF : granulocyte colony stimulating factor ; MRC : Medical Research Council Scale for Muscle Strength ; INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Scale.

paraissant anormale à l'examen clinique sans nécessité d'une canne sur courte distance) ;

- PIDC avec signes de démyélinisation et sans perte axonale massive :
 - déficit moteur sans amyotrophie majeure, laissant présager une réserve axonale
 - signes de démyélinisation majeure à l'EMG : bloc de conduction selon les critères EFNS/PNS,
 - réponse clinique fluctuante ou insuffisante aux traitements.
- PIDC en échec de deux traitements de première ligne (échanges plasmatiques, corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes) et après échec ou en cas de contre-indication à un traitement de deuxième ligne.

Critères de non-indication à l'autogreffe de CH :

En cas de neuropathie non auto-immune et notamment :

- neuropathie héréditaire dont amylose à transthyréline ;
- neuropathie secondaire à un médicament ou à un produit toxique ;
- neuropathie attribuable à une autre étiologie [2,41,42] :
 - maladie de Lyme,
 - POEMS Syndrome,
 - myélome multiple, une maladie de Waldenström, une maladie de Castelman,
 - neuro-lymphomatose ;
- lorsque le bénéfice neurologique attendu est faible, c'est-à-dire en cas de perte axonale importante.

Bilan pré-thérapeutique :

- *Performance Status* ;
- évaluation neurologique :
 - scores fonctionnels (ONLS, Rankin modifié) et cliniques (MRC, INCAT *sensory sumscore*),
 - test de marche de six minutes,
 - électroNeuroMyoGramme (ENMG) de référence datant de moins de trois mois est nécessaire (Annexe II) ;
- bilan biologique standard : Numération Formule Sanguine - plaquettes, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Urée créatininémie, clairance de la créatinine, ECBU, protéinurie 24 h, ASAT, ALAT, GGT, Bilirubine T, TP TCA, Fibrinogène, CRP T4, TSHus, (βHCG si femme en âge de procréer) ;
- bilan biologique infectieux : sérologies VIH, HTLV-1/2, HBV, HCV, HHV8, CMV, EBV, VZV, toxoplasmose, syphilis, antigénémie aspergillaire, Quantiferon® ;
- bilan biologique immunologique : électrophorèse des protéides, immuno-électrophorèse des protéides, dosage pondéral des immunoglobulines, immunophénotypage lymphocytaire (T, B, NK) ;
- consultation stomatologique + ORL de moins de un mois avec panoramique dentaire et radiographie des sinus ;
- échographie cardiaque transthoracique et ECG ;
- explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) avec mesure du transfert de l'oxyde de carbone (DLCO) ;
- scanner thoraco-abdomino-pelvien ;

- consultation gynécologique avec échographie pelvienne et mammographie de moins d'un an chez les femmes, dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et toucher rectal chez l'homme ;
 - consultation diététicienne et évaluation nutritionnelle ;
 - préservation de la fertilité ;
 - prélèvement pour biothèque si disponible sur site.
- Contre-indications à l'autogreffe de CH :

- grossesse ou absence de contraception adaptée pendant toute la procédure ;
- affection(s) concomitante(s) sévère(s) :
 - atteinte respiratoire : insuffisance respiratoire définie par une pression artérielle en oxygène au repos (PaO₂) < 8 kPa (< 60 mmHg) et/ou une pression artérielle en dioxyde de carbone au repos (PaCO₂) > 6,7 kPa (> 50 mmHg) sans oxygénothérapie, DLCO < 30 % de la théorique,
 - atteinte cardiaque : signe clinique d'insuffisance cardiaque congestive réfractaire, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 %, coronaropathie sévère non revascularisée, résistance artérielle pulmonaire > 3 unités Wood, arythmie ventriculaire non contrôlée, épanchement péricardique avec retentissement hémodynamique sévère évalué par l'échocardiographie ou la présence à l'IRM cardiaque d'un aplatissement septal diastolique ou « *D sign* »,
 - atteinte hépatique persistante ou évolutive définie comme une augmentation durable du taux des transaminases ou de la bilirubine > 2 fois la normale,
 - dénutrition significative : indice de masse corporelle (IMC) < 18 kg/m², albuminémie < 20 g/L,
 - néoplasie active ou myélodysplasie concomitante. En cas de néoplasie en rémission complète depuis moins de cinq ans : l'autogreffe peut se discuter au cas par cas, en fonction du cancer (type, localisation, extension) et de ses traitements (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie...) toujours en concertation avec l'oncologue référent du patient, les hématologues et le spécialiste de la PIDC au cours de la RCP nationale MATHEC.

Quelle réunion de concertation pluridisciplinaire doit valider l'indication de l'autogreffe de CH chez un patient atteint de PIDC et comment organiser l'autogreffe de CH ?

Conformément aux recommandations de bonnes pratiques cliniques de la SFGM-TC en France et à l'international (JACIE/EBMT), l'indication de l'autogreffe de CH doit être évaluée et validée en RCP. En France, la RCP MATHEC, coordonnée par le centre de référence maladies auto-immunes systémiques rares d'île-de-France sous l'égide de la SFGM-TC, a lieu deux fois par mois (le premier et le troisième mercredi de chaque mois, modalités de connexion sur <http://www.mathec.com>). Une fiche spécifique pour la PIDC disponible sur <http://www.mathec.com> (Annexe IV) doit être préalablement remplie pour l'évaluation collégiale multidisciplinaire du dossier. Cette RCP en téléconférence permet de réunir neurologues, spécialistes des maladies auto-

Indications de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

immunes, hématologues des équipes de greffe, thérapeutes cellulaires et autres médecins et paramédicaux des centres experts impliqués dans la coordination des soins et le suivi immunologique spécifique de ces patients. L'objectif de cette RCP MATHEC est de :

- s'assurer de la bonne indication à l'autogreffe de CH ;
- vérifier l'absence de contre-indications (absolues ou relatives/définitives ou temporaires) à cette procédure ;
- proposer le conditionnement le plus adapté en fonction des caractéristiques du patient.

Quelles sont les modalités de l'autogreffe de CH chez les patients atteints de PIDC ?

Mobilisation

Attitude vis-à-vis des traitements neurologiques avant et pendant la mobilisation :

- il est nécessaire d'arrêter tous les autres immunosuppresseurs au moins un mois avant la mobilisation. Il convient d'arrêter toute biothérapie, éventuellement utilisée, au moins trois mois avant la mobilisation ;
- il n'y a pas de nécessité d'arrêter les corticoïdes et les Ig IV ou SC avant ou pendant la procédure de mobilisation ;
- les échanges plasmatiques ou le rituximab peuvent être réalisés jusqu'à la veille de la mobilisation. Il ne doit pas y avoir d'échanges plasmatiques entre la mobilisation et le recueil de cellules souches hématopoïétiques périphériques.

Le protocole classique de mobilisation des cellules souches périphériques est le suivant :

- cyclophosphamide IV 1 g/m² j1 et j2 ;
- GCS-F 5 µg/kg/j en sous-cutané dont la durée est fonction des habitudes des centres ;
- pas de sélection CD34+.

Entre le recueil de cellules souches hématopoïétiques périphériques et le conditionnement, selon l'évaluation du neurologue référent et l'état clinique du patient, les traitements possibles sont : les corticoïdes, les immunoglobulines IV ou SC et les échanges plasmatiques.

Conditionnement

En se basant sur les recommandations nationales éditées en 2017 sur la pratique de l'autogreffe de CH chez les patients atteints de maladies auto-immunes [43] un conditionnement non myeloablatif de type cyclophosphamide 50 mg/kg de j-5 à j-2 soit une dose totale de 200 mg/kg, associé à du sérum anti-lymphocytaire (SAL) 0,5 mg/kg à j-5, 1,5 mg/kg de j-4 à j-1 sous couvert d'une prémédication par corticoïdes, antihistaminique, antipyrétique et en perfusion lente (36). Ce protocole est disponible sur le site MATHEC (<http://www.mathec.com>).

En cas de contre-indication absolue ou relative au conditionnement standard, un conditionnement par fludarabine 30 mg/m² j-5 j-4 j-3 j-2 et cyclophosphamide 60 mg/m² à j-2 associés à du SAL 0,5 mg/kg à j-5, 1,5 mg/kg de j-4 à j-1 sous couvert

d'une prémédication par corticoïdes, antihistaminique, antipyrétique et en perfusion lente (36) peut être envisagé. L'utilisation de G-CSF post-greffe se fera selon les protocoles habituels du service où se déroulera la greffe.

Soins de support pendant l'autogreffe de CH :

- prophylaxie anti-infectieuse pendant la greffe : du fait du risque infectieux fongique et viral, une prophylaxie anti-pneumocystose et herpès est nécessaire. L'administration de fluconazole (anti-candida) et d'amoxicilline (anti-pneumococcique) est parfois débutée pendant la greffe selon les habitudes du centre ;
- la kinésithérapie à visée neurologique de mobilisation devra être maintenue trois fois par semaine ;
- l'évaluation diététique est nécessaire pour adapter le régime alimentaire ;
- le suivi ergothérapeutique doit être maintenu, ainsi que le port des orthèses ;
- le neurologue participe au suivi pendant toute la durée de la greffe, en évaluant régulièrement le malade sur le plan clinique, en modifiant si nécessaire en fonction du contexte le traitement de fond neurologique et en s'assurant de la mise en place des mesures de supports à visée neurologique ;
- le traitement de sortie du patient doit être validé par l'hématologue et le neurologue : une réévaluation en hospitalisation en service spécialisé de neurologie pour la CIDP et en sortie d'hospitalisation de greffe est nécessaire ;
- après la sortie d'aplasie, la nécessité ou non du maintien et les modalités d'utilisation du(des) traitement(s) immunosuppresseur(s) et/ou immunomodulateur(s) préalablement utilisé(s) par chaque patient seront ré-évalués par le neurologue référent, lors du suivi tous les 3 mois pendant un an en fonction de l'évaluation clinique et électrophysiologique. En cas de corticothérapie prolongée, un sevrage sera programmé sur quelques semaines, les IgIV/SC et les échanges plasmatiques seront arrêtés. En cas d'impossibilité absolue de sevrage, il faut rechercher la dose minimale efficace ;
- il est nécessaire de prévoir un séjour d'aval pour le patient en Médecine Physique et Réadaptation afin d'optimiser la réhabilitation du patient.

Quel est le suivi spécifique hématologique et neurologique d'un patient atteint de PIDC après autogreffe de CH ?

Modalités

La spécificité du suivi neurologique justifie une évaluation systématique en centre de référence FILNEMUS en lien avec le neurologue référent et couplé au suivi hématologique post-greffe pour :

- évaluer l'évolution de la PIDC
- évaluer la reconstitution immunologique
- prévenir les complications (<http://www.mathec.com>) [43].

Le rythme des consultations et des évaluations doit être de trois mois pendant un an. Au-delà d'un an, le suivi sera réalisé

dans un centre structuré pour le suivi pluridisciplinaire des patients traités par thérapie cellulaire pour maladie auto-immune ou auto-inflammatoire (MATHEC) tous les trois à six mois selon l'évolution clinique.

Au cours de chaque consultation du suivi doit être réalisée une évaluation avec recueil standardisé :

- des données cliniques et électrophysiologiques nécessaires au suivi de la PIDC.
- des données cliniques et biologiques de la greffe avec prélèvement pour biothèque si disponible.

Ces données doivent être rapportées au registre national MATHEC et européen de l'EBMT.

Suivi de l'état général :

- *Performance Status*.

Suivi neurologique :

- à chaque visite (tous les trois mois la première année puis tous les trois à six mois) et en cas de rechute clinique :
 - réalisation des scores fonctionnels (ONLS, Rankin modifié) et cliniques (MRC, INCAT sensory sumscore),
 - recueil de toute nouvelle atteinte neurologique par rapport à l'atteinte initiale (nerf crânien, sensibilité...),
 - nécessité d'introduction d'un traitement à visée neurologique spécifique (type, date d'introduction, doses de ce traitement),
 - évaluation globale par le neurologue de l'état du patient (amélioration/stable/dégradation),
 - auto-évaluation globale par le patient de son état (amélioration/stable/dégradation) ;
- à 3, 6, 12, 18 mois puis annuellement et en cas de rechute :
 - ENMG (protocole minimal en annexe),
 - test de marche de six minutes ;
- la rééducation, l'ergothérapie et le port des orthèses doivent être analysés et évalués, chaque évaluation devant être répétée et tracée dans le dossier médical du patient ;
- la nécessité et les bénéfices attendus d'un suivi en médecine physique et réadaptation doivent être évalués et proposés en concertation avec le patient.

Les critères SFGM-TC- MATHEC et FILNEMUS proposés pour évaluer la réponse des patients atteints de PIDC au traitement par autogreffe de CH sont :

- réponse : baisse d'un point ou plus de l'ONLS ;
- stable : ONLS stable ;
- aggravation : augmentation d'un point ou plus de l'ONLS ou apparition d'une nouvelle manifestation clinique.

Suivi immunologique

Suivi de la reconstitution immunologique : numération formule sanguine – plaquettes, taux de gammaglobulines et des sous-populations lymphocytaires T/B/NK à 3, 6, 12, 18 et 24 mois, puis de manière annuelle en fonction du profil immunologique.

Suivi biothèque

Un suivi en biothèque est recommandé à M3, M6, M12, M18, M24 puis chaque année puis en cas de rechute clinique :

- 1 tube de 10 mL EDTA pour phénotypage T approfondi ;
- 1 tube sec de 4 mL pour conservation du sérum en congélation à -20°C ;
- 4 tubes héparinés de 10 mL pour Ficoll puis division en 3 échantillons pour :
 - congélation des PBMC à -80° ,
 - congélation en ARN total à -80°C ,
 - congélation en ADN copie à -80° .

Suivi immunologique et infectieux

Compte tenu de l'immunosuppression liée aux traitements antérieurs (durée et intensité des traitements antérieurs sont les principaux facteurs de risque), les complications infectieuses sont à surveiller particulièrement. La reconstitution immunitaire post autogreffe de CH se fait progressivement pendant la première année et est généralement acquise vers 12-18 mois mais peut être retardée.

Les infections bactériennes, virales et fongiques peuvent survenir quelques mois après la greffe et doivent être systématiquement dépistées dans la première année et jusqu'à deux ans après la greffe en fonction de la qualité de la reconstitution immunitaire. 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 six mois suivant la greffe surtout si une corticothérapie est maintenue, d'où l'importance des prophylaxies adaptées.

Recommandations de prévention des complications (tirées des recommandations précédentes [43]) :

- calendrier vaccinal à réaliser ; <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504> ;
- surveillance EBV et CMV : PCR bimensuelle pendant trois mois, puis une fois par mois pendant la première année. En cas de réactivation virale EBV (PCR EBV > 5 log à deux examens confirmés avec ou sans symptôme clinique), un traitement pré-emptif par rituximab sera institué avec répétition des doses selon le protocole local. En cas de réactivation virale à CMV : un traitement par valganciclovir 900 mg \times 2 par jour pendant 14 jours, puis 900 mg par jour pendant 14 jours (ou selon l'évolution de la charge virale) sera instauré ;
- prophylaxie anti-VZV et HSV par valaciclovir 500 mg \times 2/jour ou aciclovir 400 mg \times 2/jour pendant 1 an minimum (ou plus si non-récupération des CD4 > 200/mm³) ;
- prophylaxie anti-pneumocystis par sulfaméthoxazole/triméthoprime fort 1 comprimé \times 3/semaine ou faible quotidien associé à de l'acide folinique. En cas d'allergie au sulfaméthoxazole/triméthoprime, sont préconisés des aérosols de pentamidine mensuels ou un traitement par atovaquone. Cette prophylaxie sera maintenue pour une durée minimale de 6 mois (ou plus si non-récupération des CD4 > 200/mm³) ;

Indications de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

- en cas d'infection fongique, un traitement antifongique adapté est à instaurer selon les protocoles locaux.

Quelles sont les questions résiduelles ?

Comment organiser la biothèque nationale pour les patients atteints de PIDC ?

Comment diffuser l'information auprès des neurologues et des patients ?

Remerciements : La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette neuvième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : Astellas, Biotest,

Celgene, Gilead, Jazzpharmaceutical, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Therakos, MSD France, Neovii, Novartis, Octapharma, Pfizer, Sanofi.

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

Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.11.002>.

Références

- [1] Vallat J-M, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol* 2010;9:402-12.
- [2] Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:1-9.
- [3] Viala K, Maisonnobe T, Stojkovic T, Koutlidis R, Ayrygnac X, Musset L, et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:50-6.
- [4] Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41:617-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2027473>.
- [5] Graham RC. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:973-6.
- [6] Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials: A Literature Review and Synthesis. *Stroke* 2007;38:1091-6.
- [7] Kleyweg RP, Van Der Meché FGA, Schmitz PIM. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome: Muscle Strength Assessment in GBS. *Muscle Nerve* 1991;14:1103-9.
- [8] Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Neurology* 2000;54:943-9.
- [9] Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SQ, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-23.
- [10] Rizzuto N, Morbin M, Cavallaro T, Ferrari S, Fallahi M, Galiazzo Rizzuto S. Focal lesions area feature of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Acta Neuropathol* 1998;96:603-9.
- [11] Devaux JJ, Odaka M, Yuki N. Nodal proteins are target antigens in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:62-71.
- [12] Chavada G, Willison HJ. Autoantibodies in immune-mediated neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2012;25:550-5.
- [13] Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014;82:879-86.
- [14] Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Diaz-Manera J, Suárez-Calvet X, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Contactin-1 in Aggressive CIDP. *Ann Neurol* 2013;73:370-80.
- [15] Schneider-Hohendorf T, Schwab N, Uceyler N, Gobel K, Sommer C, Wiendl H. CD8+ T-cell immunity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2012;78:402-8.
- [16] Mausberg AK, Dorok M, Stettner M, Muller M, Hartung HP, Dehmel T, et al. Recovery of the T-cell repertoire in CIDP by IV immunoglobulins. *Neurology* 2013;80:296-303.
- [17] Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838-45.
- [18] Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001797.
- [19] Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195-201.
- [20] Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11.
- [21] Mehndiratta MM, Hughes RAC, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD003906.
- [22] Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Syst Rev* 2017;1.
- [23] Rabin M, Mutlu G, Stojkovic T, Maisonnobe T, Lenglet T, Fournier E, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:901-6.
- [24] Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, Falcone Y, Antonini G, Benedetti L, et al. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis: The effect of immunosuppressive treatment in patients with CIDP. *Eur J Neurol* 2011;18:1417-21.

- [25] Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA, Hughes RA. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5.
- [26] Vallat J-M, Mathis S, Ghorab K, Milor M-A, Richard L, Magy L. Natalizumab as a disease-modifying therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – a report of three cases. *Eur Neurol* 2015;73:294-302.
- [27] Bouchard C, Lacroix C, Planté V, Adams D, Chedru F, Guglielmi JM, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1999;52:498-503.
- [28] on behalf of the EBMT Autoimmune Disease Working Party (ADWP) and Paediatric Diseases Working Party (PDWP), Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transpl* 2012;47:770-90.
- [29] Burman J, Tolf A, Hägglund H, Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:147-55.
- [30] Press R, Askmark H, Svenningsson A, Andersen O, Axelson HW, Stromberg U, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation: a viable treatment option for CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:618-24.
- [31] Mahdi-Rogers M, Kazmi M, Ferner R, Hughes RAC, Renaud S, Steck AJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for chronic acquired demyelinating neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:118-24.
- [32] Vermeulen M, Van Oers MH. Successful autologous stem cell transplantation in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:127-8.
- [33] Vermeulen M, van Oers MHJ. Relapse of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 5 years after autologous stem cell transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1154.
- [34] Axelson HW, Oberg G, Askmark H. Successful repeated treatment with high dose cyclophosphamide and autologous blood stem cell transplantation in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:612-4.
- [35] Oyama Y, Sufit R, Loh Y, Statkute L, Young K, Quigley K, et al. Nonmyeloablative autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory CIDP. *Neurology* 2007;69:1802-3.
- [36] Barreira AA, Marques Júnior W, Ramos J, Brum D, Dos Santos P, Stracieri A, et al. Nonmyeloablative autologous hematopoietic stem cell transplantation for chronic inflammatory demyelinating neuropathy treatment. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:249.
- [37] Kamat AV, Elston T, Tueger S, Ahsan G, Fields P, Hughes RAC, et al. Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy. *Bone Marrow Transpl* 2006;37:S132.
- [38] Bregante S, Gualandi F, van Lint MT, Schenone A, Bacigalupo A, Marmont AM. Sjögren's syndrome associated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) treated with autologous and subsequently allogeneic haematopoietic SCT (HSCT). *Bone Marrow Transpl* 2013;48:1139-40.
- [39] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer* 2016;103:S193-7.
- [40] Arruda LCM, de Azevedo JTC, de Oliveira GLV, Scortegagna GT, Rodrigues ES, Palma PVB, et al. Immunological correlates of favorable long-term clinical outcome in multiple sclerosis patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol* 2016;169:47-57.
- [41] Magy L. Groupe d'étude français des PIDC. [Diagnostic strategy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Recommendations of the French working group]. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:1063-7.
- [42] French CIDP Study Group. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:115-8.
- [43] Pagnet G, Castilla-Llorente C, Puyade M, Terriou L, Badoglio M, Deligny C, et al. Indications et suivi des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer* 2017;104:S169-80.