

PROCEDURE DE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES AUTOLOGUES POUR LE TRAITEMENT DES SCLERODERMIES SYSTEMIQUES SEVERES

AUTOGREFFE DE CSH MATHEC

Document d'Information au Patient

Madame, Monsieur,

Compte tenu de l'absence de réponse aux traitements préalables, vos médecins vous proposent d'être traité(e) par une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Cette procédure de traitement consiste à administrer une forte dose de cyclophosphamide et/ou d'un autre immuno-supresseur (Fludarabine si le cyclophosphamide est contre indiqué) (**intensification thérapeutique**), suivie de l'injection secondaire de vos propres (**autogreffe**) CSH périphériques (cellules sanguines provenant de la moelle osseuse) préalablement récoltées.

Il est important de lire attentivement cette note d'information avant de prendre votre décision. N'hésitez pas à demander à votre médecin toutes les explications afin de bien comprendre les modalités de ce traitement et ses implications. Si vous décidez d'accepter cette procédure d'autogreffe de CSH, la signature d'un consentement écrit vous sera demandée.

1. Justification de la procédure d'autogreffe de CSH

La greffe de CSH est couramment utilisée avec plus de 3000 autogreffes réalisées par an en France pour d'autres maladies que la vôtre, et une mortalité de l'ordre de 1 à 3%, principalement, due aux infections précoces et à la toxicité propre du traitement. Utilisée depuis 1996 pour le traitement de la **Sclérodémie Systémique (SSc)** et d'autres Maladies Auto-immunes, l'autogreffe de CSH au cours de la SSc a permis d'observer une amélioration rapide de la fibrose cutanée et des scores fonctionnels, avec une stabilisation voire une régression des atteintes des organes (poumons, peau, coeur). Depuis 20 ans, plus de 1000 patients ont été auto-greffés dans le monde pour la SSc sévère. Les résultats des différentes études et notamment des 3 essais randomisés en Europe et aux Etats Unis (ASSIST, ASTIS et SCOTT) ont démontré que l'autogreffe de CSH donne un meilleur taux de survie à long-terme que le traitement par cyclophosphamide intraveineux pendant 12 mois dans les formes sévères ou rapidement progressives de SSc et permet notamment de faire régresser la fibrose cutanée et pulmonaire. Ainsi depuis 2012 en Europe et plus spécifiquement en France lors de la remise à jour des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour la Sclérodémie Systémique – Centres de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares / 2017, l'autogreffe de CSH est recommandée dans les formes sévères de Sclérodémie.

Pour ces raisons, votre médecin, après concertation avec les hématologues qui vous prendront en charge et le groupe des experts européens travaillant ensemble sur le sujet, vous a proposé d'avoir recours à ce traitement.

2. But de la procédure d'autogreffe de CSH

L'injection de ces CSH autologues pour un patient atteint de SSc sévère a pour but d'arrêter la progression de la maladie et de permettre la reconstitution de novo du système hématopoïétique ainsi que de permettre l'apparition de nouvelles cellules immunitaires, remplaçant les cellules originelles du système immunitaire, qui ont été éliminées. En intervenant à un stade précoce de la maladie, avant que les atteintes organiques irréversibles ne se constituent, la possibilité d'un bénéfice durable est aujourd'hui démontrée.

Les détails des étapes successives du traitement sont explicités ci-dessous.

3. Déroulement de la procédure d'autogreffe de CSH

Les examens réalisés pour évaluer votre maladie avant la procédure d'autogreffe sont analogues à ceux couramment effectués pour le suivi de votre maladie et seront pratiqués en ambulatoire ou pendant une brève hospitalisation : prélèvements sanguins, examens radiologiques dont un scanner pulmonaire, échographie cardiaque, Résonance Magnétique Nucléaire cardiaque ou scintigraphie myocardique, épreuves fonctionnelles respiratoires. Certains échantillons

(plasma, sérum, cellules, ADN, ARN) pourraient être conservés à des fins de recherches si vous l'acceptez après signature du consentement informé.

Le traitement proposé modifie le système immunitaire, qui est considéré comme partiellement responsable des anomalies observées au cours de la SSc et est impliqué dans l'apparition progressive d'une fibrose de la peau et des organes vitaux dès le stade précoce de la maladie. Le terme « d'intensification thérapeutique » correspond à l'utilisation de fortes doses de cyclophosphamide ou d'un autre immunosuppresseur (fludarabine) et des globulines anti-thymocytaires (sérum anti-lymphocytaire) ayant pour but d'éliminer les cellules du système immunitaire auto-réactives suivies par l'injection secondaire (autogreffe) de vos propres CSH, obtenues de votre sang par une procédure appelée « mobilisation ». L'injection de ces CSH autologues a pour but de limiter la durée de l'aplasie médullaire (baisse des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes) qui suit l'administration de fortes doses de cyclophosphamide ou d'un autre immunosuppresseur.

En pratique la procédure d'autogreffe de CSH se déroule en 2 étapes :

- a) **La mobilisation des cellules souches hématopoïétiques** : vous serez hospitalisé pendant 10 à 15 jours dans un service spécialisé et habilité à réaliser les procédures de Thérapie Cellulaire conformément aux recommandations des Bonnes Pratiques Cliniques de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGMTC) et aux recommandations européennes de l'EBMT. Un cathéter vous sera posé lors de cette hospitalisation et sera conservé jusqu'à la fin de la procédure. Par ce cathéter veineux central, vous serez administrée de fortes doses de cyclophosphamide ou d'un autre immunosuppresseur en une perfusion d'une durée d'une heure. Un facteur de croissance hématopoïétique G-CSF (pour les globules blancs) vous sera injecté et sera poursuivi jusqu'au jour du dernier recueil des cellules sanguines. La période d'aplasie (diminution des globules sanguins), débutant une semaine après le traitement, est de courte durée. A la sortie d'aplasie, les CSH seront prélevées à partir de votre sang au cours d'une à deux séances de cytophèrese (filtration sélective des cellules sanguines) qui se dérouleront une fois par jour, puis elles seront congelées et stockées avant de vous être injectées.
- b) **L'intensification thérapeutique avec transfusion secondaire des CSH (autogreffe)** : cette procédure aura lieu entre 15 jours et au maximum 3 mois après le recueil précédent. Vous serez alors hospitalisé(e) en milieu hématologique protégé sept jours avant l'injection des cellules sanguines. L'intensification consistera en une chimiothérapie par cyclophosphamide à fortes doses (ou d'un autre immunosuppresseur) associée à du sérum anti-thymocytaire. Des précautions d'isolement et de surveillance renforcée sont nécessaires en raison de la diminution des globules sanguins appelée aplasie. Pendant cette période, vous recevrez tous les médicaments anti-infectieux nécessaires pour prévenir les éventuelles infections et des transfusions de globules rouges ou de plaquettes en cas de baisse importante. Après la période d'aplasie, vous sortirez du milieu hématologique pour retourner et être suivi(e) dans votre Service de Médecine d'origine.

4. Calendrier des visites de suivi

Le traitement effectué nécessitera une surveillance régulière, comme cela est déjà le cas pour le suivi de la maladie. Vous serez donc invité(e) à vous présenter aux dates précises de consultation chez vos médecins, tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans, puis tous les six mois pendant 3 ans, puis tous les ans.

5. Risques prévisibles à la procédure d'autogreffe de CSH

Le cyclophosphamide peut entraîner rarement des atteintes cardiaques, respiratoires ou rénales. Ces risques sont néanmoins diminués par la sélection stricte des patients et par la surveillance systématique et rapprochée clinique et biologique pendant toute la durée de la procédure. D'autres effets indésirables du cyclophosphamide, moins sévères, sont plus fréquents, mais réversibles : nausées, vomissements, alopecie (chute des cheveux), cystite hémorragique. Pour chacun de ces effets indésirables des traitements préventifs et/ou curatifs sont proposés. A ces doses le cyclophosphamide entraîne chez les femmes un arrêt des règles qui peut être définitif et une baisse de la fertilité ; chez les hommes, il peut entraîner aussi une diminution de la fertilité. Ces effets indésirables sur la fertilité féminine et masculine peuvent être réversibles chez certains patients.

L'administration de G-CSF peut s'accompagner de douleurs osseuses et de céphalées (syndrome grippal) dans 10 à 40 % des cas, qui sont bien calmées par les antalgiques. L'utilisation du sérum anti-thymocytaire peut s'accompagner de réaction de frissons, fièvre, douleurs articulaires ou musculaires bénéficiant d'un traitement adapté. Les traitements habituels symptomatiques de votre maladie, comme : kinésithérapie (rééducation motrice), corticoïdes à petites doses (environ 15 mg par jour), anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être poursuivis ou institués si des manifestations inflammatoires apparaissent. Des médicaments immuno-modulateurs pourraient également être débutés (ou poursuivis) selon l'avis de votre médecin référent en accord avec l'équipe de greffe.

6. Données recueillies

En application des articles 40.1 et suivant la loi de "Informatique et Liberté", les données médicales vous concernant ainsi que celles relatives à vos habitudes de vie, feront l'objet d'un traitement informatique dans les conditions garantissant leur confidentialité, y compris lorsqu'elles seront transférées au registre Européen de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (www.ebmt.org) et à son équivalent américain Center of International Bone Marrow Transplantation Registry (CIBMTR). Les fichiers informatiques utilisés pour ces registres sont mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi Informatique et Libertés modifiée : loi 78-17 du 6 Janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et la Loi 2018-493 du 20 Juin 2018 relative à la protection des données personnelles) et européenne (au Règlement Général sur la Protection des Données -RGPD). Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement des données couvertes par le secret professionnel utilisées dans le cadre de ces registres. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît votre identité (identifié en première page du présent document).

7. Vos droits

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser d'être traité par la procédure d'autogreffe de CSH. Votre décision n'entraînera aucune conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins que vous êtes en droit d'attendre et sans conséquence sur la relation avec votre médecin.

Conformément aux dispositions de la CNIL (loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de votre maladie et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui seul connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Si vous acceptez cette procédure d'autogreffe de CSH, après avoir lu toutes ces informations et discuté tous les aspects avec votre médecin, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

**PROCEDURE DE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES AUTOLOGUES
POUR LE TRAITEMENT DES SCLERODERMIES SYSTEMIQUES SEVERES
REFRACTAIRES AUTOGREFFE DE CSH**

Consentement éclairé du Patient

Je soussigné(e) (nom, prénom)....., demeurant....., donne mon accord, en toute connaissance de cause et en toute liberté, à la procédure de transplantation de cellules souches hématopoïétiques dans les conditions présentées dans la note d'information qui m'a été remise.

Le Docteur (Nom, prénom, téléphone)..... exerçant à l'Hôpital..... m'a proposé cette intervention et m'a expliqué son but, sa durée, la méthode utilisée, les bénéfices, les contraintes et les risques possibles lié à cette procédure, et il/elle a répondu à toute mes interrogations.

J'ai bien compris en lisant cette note d'information que je suis libre d'accepter ou de refuser cette intervention sans encourir la moindre responsabilité et préjudice sur la qualité de ma relation avec mon médecin ainsi que de mes soins qui me seront prodigués.

Les données médicales me concernant ainsi que celles relatives à mes habitudes de vie, feront l'objet d'un traitement informatique compte tenu de l'objet de la procédure, dans des conditions garantissant leur confidentialité et en application des articles 40.1 et, suivant la loi "Informatique et Liberté". Ces données pourront être transférées au registre de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) et son équivalent américain Center of International Bone Marrow Transplantation Registry (CIBMTR) dont l'objectif est de permettre le développement et l'amélioration des procédures de greffe dans les maladies auto-immunes.

Je pourrais exercer mes droits de rectification auprès de ce même médecin.

Je pourrais demander tout complément d'information à mon médecin habituel.

J'atteste par ce présent consentement avoir :

- Pris(e) connaissance de la note d'information m'expliquant l'objectif de cette intervention et la façon dont elle va être réalisée,
- Conservé(e) un exemplaire de la note d'information et du consentement,
- Reçu(e) des réponses adaptées à toutes mes questions,
- Disposé(e) d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- Accepté(e) que les données enregistrées à l'occasion de cette procédure comportant des données propres puissent faire l'objet d'un traitement informatisé et être utilisées à des fins de recherche sur la maladie sclérodermique systémique sévère,
- Été informé(e) que mes échantillons, prélevés dans le cadre de cette intervention, seront conservés et utilisés ultérieurement à des fins de recherche portant sur la sclérodermie systémique sévère.

Fait à....., le.....

Signature de l'intéressé(e)

Signature de l'investigateur

NB : les pages de ce document sont réalisées en deux exemplaires originaux dont l'un sera gardé par le médecin et l'autre remis à la personne donnant son consentement.