

## 4<sup>ème</sup> Journée MATHEC

La 4<sup>ème</sup> Journée MATHEC s'est déroulée le 22 janvier 2021 de 9 heures 00 à 15 heures 30.

167 personnes étaient inscrites, 121 personnes ont participé (77 professionnels de santé et 44 patients).

### Session patients :

Après la présentation des outils à destination des patients du CRMR MATHEC (disponible sur [www.mathec.com](http://www.mathec.com)) et ceux de la Fai2r (disponible sur [www.mathec.com](http://www.mathec.com)) un temps d'échange sur les questionnements et témoignages des patients et aidants a eu lieu. Dans un premier temps le Pr D. Farge et le Pr G. Pignet ont répondu aux questions que nous avaient fait remonter les patients (réponses ci-dessous).

De nombreuses thématiques ont pu être abordées et plusieurs pistes de travail ont émergé.

Tout d'abord le besoin d'information sur la maladie et le parcours de soin. Plusieurs patients ont témoigné du manque d'information concernant certaines atteintes spécifiques à leur pathologie (soucis ORL et buccodentaires dans la Sclérodémie systémique (SSc) par exemple) ou encore sur l'impact des traitements (l'infertilité due à la chimiothérapie). Une partie du Guide MATHEC sera donc dédiée à ces questions : gynécologie, ORL.

Egalement certains patients ont évoqué le suivi post autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui leur a semblé très désorganisé lors de leur prise en charge et non formalisé. Ils témoignent de la nécessité de ne pas se sentir seul à la suite d'une telle procédure et d'avoir le sentiment d'être suivi. Ces patients ont le sentiment de ne pas avoir été correctement suivi et laissés seul face à la difficulté post greffe. Il existe pour le CRMR MATHEC et le suivi à St-Louis un calendrier de suivi disponible sur le site internet MATHEC : <https://mathec.com/patients/sinformer/le-parcours-du-patient-autogreffe/#section19> et intégré au livret d'information du parcours de soin du patient autogreffé : [https://mathec.com/wp-content/uploads/2020/09/1\\_aaa\\_LivretAutogreffe\\_V5W.pdf](https://mathec.com/wp-content/uploads/2020/09/1_aaa_LivretAutogreffe_V5W.pdf)

Chaque centre greffeur a ses propres modes de fonctionnement et les outils proposés par MATHEC sont élaborés de manière collective avec les experts des services d'hématologie et des maladies auto-immunes concernées (Annexe 1). Ces documents sont accessibles à tous.

Le manque d'information des praticiens généralistes et de Centres Hospitaliers (CH) non universitaires a également été soulevé. Effectivement des patients témoignent de la difficulté d'obtenir un diagnostic et une prise en charge adaptée lorsqu'ils n'ont pas accès aux CHU. Le besoin de formation des médecins généralistes et de CH a été évoqué. Il existe des dispositifs pour former les praticiens sur tout le territoire tel que l'Alliance Maladies Rares qui travaille à faire connaître les maladies rares auprès du public, des pouvoirs publics et des professionnels de santé : <https://www.alliance-maladies-rares.org/>. Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est également un outil à destination des praticiens pour le diagnostic et la prise en charge des maladies rares : <https://mathec.com/soignants/recommandations-de-bonnes-pratiques/>, [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds). Ces témoignages nous amènent à envisager de déployer les formations faites dans les CHU aux CH. L'idée doit être réfléchie avec l'ensemble des praticiens du réseaux MATHEC.

L'impact psychologique de la maladie pour le patient et les proches est un sujet complexe mais extrêmement important et central dans le parcours de soin. A l'unanimité les participants à cette réflexion ont jugé nécessaire de mettre en place un support (nous n'avons pas déterminé officiellement lequel) pour aider le patient comme les aidants à mieux vivre cet aspect de la maladie. Il a été évoqué l'idée de mettre en place une ligne d'écoute sur Allomathec.

V. Unfer prendra contact avec les représentantes de l'Association des Sclérodermiques de France (ASF) pour travailler conjointement sur le sujet. Le suivi psychologique n'étant pas accessible à tous, même lors d'une venue à l'hôpital, du fait du manque de personnel, il nous paraît important de répondre à cette demande autrement.

Enfin un échange a eu lieu avec l'association SEPROGRESSIF qui réunit des patients atteints de SEP. Un contact sera pris pour prévoir des interventions dans cette association sur le sujet de l'autogreffe dans les maladies neurologiques.

## **Questions des patients**

### 1. Sait-on d'où vient la SSc ? Existe-t-il des études en cours ou passées ?

La cause de la sclérodermie systémique n'est pas encore connue. Il est probable que l'association d'une prédisposition génétique particulière et des éléments de l'environnement entraînent la survenue de cette maladie. Ainsi un événement extérieur toxique ou un agent infectieux pourraient déclencher sur un terrain génétique prédisposé la survenue d'anomalie des vaisseaux artériels de petit calibre appelés capillaires, et un dérèglement du système immunitaire induisant l'activation de cellules spécialisées appelées fibroblastes qui fabriquent en excès des composants de la fibrose. Cependant la sclérodermie systémique n'est pas une maladie héréditaire. La Fai2r met à disposition pour les patients et les médecins les informations concernant la physiopathologie et la prise en charge selon les recommandations actuelles de la science sur son site internet : <https://www.fai2r.org/> . Ces données évoluent au fil du temps et sont régulièrement mises à jour.

L'intérêt d'une prise en charge en Centre de Référence/Centre de compétence pour cette maladie est donc fondamental pour permettre un suivi régulier depuis le diagnostic et l'organisation du suivi par réalisation d'examens complémentaires réguliers afin de redéfinir la stratégie de prise en charge tout en veillant à l'information et à l'éducation thérapeutique du malade et de sa famille, de manière multidisciplinaire. Une dynamique de coordination entre les différents Centres de Référence permet aussi une surveillance épidémiologique de la maladie et à la conduite d'essais thérapeutiques.

### 2. La SSc entraîne-elle des douleurs ?

Oui, la sclérodermie peut entraîner des douleurs d'intensité variable et de sièges différents selon les organes atteints. Cette douleur peut être articulaire avec des arthralgies inflammatoires, tendineuse, musculaire, cutanée en cas d'ulcérations pulpaires, de calcinose au niveau des doigts ou de syndrome de Raynaud et nécrose digitale, thoracique rétrosternale en cas de RGO.

On peut soulager cette douleur par les traitements antalgiques classiques, mais aussi par les traitements spécifiques de l'atteinte organique qui est à l'origine de cette douleur.

### 3. Qu'est-ce que l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (explication, indications, refus...) ? Et l'injection de cellules souches mésenchymateuses ?

Cette procédure est le seul traitement à avoir prouvé son efficacité dans la sclérodermie systémique cutanée diffuse sévère précoce.

Elle se déroule en plusieurs étapes permettant une réinitialisation du système immunitaire afin de prévenir l'inflammation chronique induite par l'activation des cellules du système immunitaire dans la sclérodémie systémique, la sclérose en plaque ou la maladie de Crohn.

Un consentement lu et signé en plusieurs exemplaires est délivré au patient qui a le temps nécessaire de la réflexion. Ce temps permettra aussi au patient de poser des questions.

Une première étape dite de « mobilisation » consiste en un recueil des cellules souches hématopoïétiques après stimulation de la moelle osseuse par injection de facteur de croissance après une courte chimiothérapie.

La seconde étape dite de « conditionnement » consiste à l'administration d'une chimiothérapie forte dose puis d'une réinjection des cellules souches précédemment recueillies lors de la phase de mobilisation.

Fait important, le patient est surveillé de manière rapprochée lors du processus d'autogreffe afin de prévenir l'apparition d'une complication, veiller à la reconstitution immunitaire, et une évaluation régulière de la sclérodémie systémique lors de réévaluations régulières en hospitalisation programmée ou en consultation.

D'autres types de thérapie cellulaire sont actuellement testés pour les patients qui ne pourraient pas bénéficier de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. MATHEC conduit actuellement 2 protocoles de recherche utilisant l'injection de cellules souches mésenchymateuses dans le traitement des formes sévères de Sclérodémie Systémique et de Lupus. Ces cellules souches peuvent être isolées à partir de différentes sources chez un donneur sain (moelle osseuse, tissu graisseux ou cordon ombilical principalement) et ont pour caractéristiques intéressantes qu'elles sont capables de moduler voire d'inhiber la réponse immunitaire et inflammatoire dérégulée chez les patients atteints de maladies auto-immunes. Ces cellules souches sont injectées par voie intraveineuses mais contrairement à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la procédure ne nécessite pas de traitement par chimiothérapie au préalable.

#### 4. Est-ce que les injections de cellules souches mésenchymateuse sont devenues un traitement conventionnel ?

Non les injections de cellules souches mésenchymateuse dans le traitement de la Sclérodémie systémique n'est pour l'instant qu'au stade d'essai clinique.

Un essai a été proposé à l'hôpital St-Louis dans le service du Pr Farge pour analyser la tolérance de l'administration de cellules souches mésenchymateuse (CSM) allogéniques dans le traitement de la SSc diffuse sévère ou rapidement progressive et réfractaire aux traitements classiques. 20 patients ont été inclus de 2014 à début 2020. Aujourd'hui les inclusions sont terminées et le suivi des patients en cours (suivi prévu de 2 ans). Un article est en cours de rédaction sur les résultats de cet essai. Il sera ajouté à la bibliographie du site internet MATHEC quand il sera paru.

Aujourd'hui une deuxième étude est en cours sur le sujet (coordination, Pr G. Pugnet (Toulouse)) : ADUSE sur l'injection de cellules souches mésenchymateuses autologues issues de tissu adipeux dans la prise en charge des ulcères digitaux de la sclérodémie systémique : <https://mathec.com/2018/01/04/sclerodermie-systemique-aduse-injections-sous-cutanees-de-cellules-souches-autologues-derivees-de-tissus-adipeux-dans-le-traitement-des-ulceres-digitaux/>.

Un troisième essai utilisant les injections de cellules souches mésenchymateuses dans le cadre du traitement du lupus érythémateux systémique est également en cours à l'hôpital St-Louis : <https://mathec.com/2018/02/13/mesenchymateuses-allogenes/>.

#### 5. Pourquoi existe-t-il différentes façons de pratiquer l'autogreffe ?

Avant de proposer l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques aux patients atteints de maladie auto-immune sévère notamment la Sclérodémie Systémique, les dossiers sont discutés en RCP MATHEC de façon détaillée afin de valider l'indication, d'éliminer les contre-indications et d'évaluer les facteurs de risque d'une toxicité à la chimiothérapie proposée lors du conditionnement pour l'autogreffe.

Après cette évaluation si l'indication est validée et que le patient ne présente pas de contre-indication alors soit :

- Le patient n'a pas de facteur de risque de toxicité de la chimiothérapie, une autogreffe avec un conditionnement classique lui est proposé.
- L'évaluation met en évidence des facteurs de risque de mauvaise tolérance de la chimiothérapie, les membres de la RCP lui proposeront une autogreffe avec un conditionnement atténué (qui comporte des doses de chimiothérapie moindre et/ou des médicaments moins toxiques) pour réduire le risque d'une toxicité sévère de la chimiothérapie.

#### 6. La perte de mémoire peut-elle être une conséquence de l'autogreffe ?

La grande fatigue liée à la maladie, aux fortes doses de médicaments, à la mauvaise qualité du sommeil peut être associée à des troubles de la mémoire immédiate qui sont témoins de la fatigue et de l'anxiété. Il n'existe pas de preuve scientifique établie d'une relation de cause à effet entre la réalisation d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et la survenue d'une perte de mémoire.

#### 7. Qu'est-ce que la RCP MATHEC ?

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) « regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science. »

Les RCP MATHEC réunissent donc différents spécialistes des maladies auto-immunes (MAI) et auto-inflammatoire (interniste, neurologue, rhumatologue, hématologue, etc.) afin de discuter des différentes stratégies thérapeutiques qui s'offrent aux patients atteints de MAI.

Les dossiers sont discutés par ce groupe d'experts qui statue de façon collégiale pour chaque patient. La décision prise est tracée, puis est soumise et expliquée au patient.

Cette réunion a lieu tous les quinze jours (1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> mercredi du mois).

La présentation d'un patient au cours d'une RCP se fait via un formulaire qui doit être complété et retourné par le médecin référent de la maladie auto-immune (MAI) à l'équipe MATHEC.

Il est possible pour les patients de nous contacter via AlloMATHEC : 06.24.81.03.91 ou [allo.mathec.sls@aphp.fr](mailto:allo.mathec.sls@aphp.fr) pour faire étudier leur dossier pour une présentation en RCP MATHEC.

Lorsque vous nous contactez pour cette demande nous vous renverrons un document « Procédure de premier contact » qu'il faudra nous retourner avec les documents demandés. Après étude de votre dossier par des spécialistes de l'équipe MATHEC nous vous informerons si votre dossier répond aux critères d'éligibilités pour être présenté en RCP MATHEC.

#### 8. Pourquoi ne pas proposer l'autogreffe à tous les patients ?

Il s'agit d'une procédure qui n'est pas indemne de risque pour les patients dont l'indication d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été posée. En effet, cette procédure comporte notamment l'administration de chimiothérapie induisant de fait un déficit immunitaire raison pour laquelle après la greffe le patient reste immunodéprimé pendant 1 an environ, nécessitant des précautions et traitements particuliers jusqu'à ce que la reconstitution immunologique soit acquise.

L'évaluation de l'indication d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) où, pour chaque patient présenté par le médecin référent, les bénéfices et les risques attendus d'une telle procédure, permet de réduire de potentielles complications pour le patient.

#### 9. Que faire en cas de refus d'autogreffe en RCP ? possibilité d'une injection de cellules souches mésoenchymateuses ?

Les membres de la RCP refusent de proposer l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques à un patient s'ils jugent que la balance bénéfices/risques de ce traitement est défavorable, soit parce que :

- La maladie n'est pas assez grave actuellement et ne justifie pas un traitement aussi lourd, les membres de la RCP proposent des alternatives thérapeutiques adaptées. Le patient sera ensuite réévalué. S'ils ne répondent pas ou s'il y a une aggravation, le dossier sera rediscuté en RCP.
- Si le patient présente une contre-indication : dans ce cas, 2 situations sont possibles :
  1. Si la contre-indication est réversible : les membres de la RCP proposent des traitements, afin de résoudre le problème qui représente une contre-indication. Dès la disparition de cette contre-indication, le dossier du patient sera rediscuté en RCP pour proposer une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
  2. Si la contre-indication est irréversible : les médecins experts participant à la RCP proposeront d'autres thérapeutiques selon la pathologie avec une surveillance régulière.

Les injections de cellules souches mésoenchymateuses représentent une des alternatives thérapeutiques, mais actuellement c'est un traitement qui ne peut être proposé que dans le cadre d'un protocole de recherche.

#### 10. Point sur le vaccin Covid19

En janvier 2021 la campagne de vaccination contre la COVID-19 a débuté.

Pour le moment, seul le vaccin à ARN messager Pfizer est disponible sur notre territoire, bientôt d'autres vaccins seront également accessibles.

Quelles sont les personnes prioritaires ?

- Les personnes âgées en résidence de long séjour car elles ont plus de risques de développer des formes sévères de la maladie ainsi que les personnels travaillant dans ces structures s'ils sont sujet fragile, les personnels de santé de plus de 50 ans et/ou avec comorbidité
- Puis au fur et à mesure des livraisons les personnes ayant des facteurs de risque de forme sévère ou une pathologie chronique (voir recommandations de vaccination HAS [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3225633/fr/vaccination-contre-la-covid-19-la-has-precise-ses-recommandations-sur-la-priorisation-des-publics-cibles](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225633/fr/vaccination-contre-la-covid-19-la-has-precise-ses-recommandations-sur-la-priorisation-des-publics-cibles) )

La sécurité et l'efficacité des vaccins disponibles ont été vérifiées en population générale. Les données concernant les patients immunodéprimés ne sont pas encore connues.

Pour les patients immunodéprimés par la maladie ou par les traitements médicamenteux (prise de corticoïdes au long cours, immunosuppresseurs, rituximab ou autre biothérapies), le vaccin sera administré (des recommandations de bonne pratique sont en cours d'élaboration par les différentes sociétés savantes à l'échelon national et international) et les indications clairement établies en fonction des avis d'experts qui seront régulièrement mises à jour pour chaque type de patient.

Il sera essentiel de se vacciner dès que le produit est accessible et l'indication clarifiée en maintenant les gestes barrières.

Si vous êtes atteint de la Covid19, dans ce cas, il faudra respecter un délai minimum de 3 mois après le début des symptômes de la COVID-19.

Pour protéger au mieux les patients immunodéprimés, la vaccination de l'entourage et le respect des gestes barrières restent les meilleurs moyens pour éviter une contamination.

**Conclusion :** en accord avec les patients il est proposé de débiter « les vendredis de MATHEC », sous forme de questions/réponses avec les experts sur la thérapie cellulaire dans les MAI.

La 5<sup>ème</sup> Journée MATHEC aura lieu le **vendredi 21 janvier 2022**, plus d'information sur le site internet MATHEC : <https://mathec.com/> .

**ANNEXE 1 :**

Tableau de suivi des patients autogreffés à St-Louis :

Date prévue	1 an					2 ans		3 ans		4 ans		5 ans		5/10 ans	Après 10 ans
	M0	M3	M6	M9	M 12	M 18	M 24	M 30	M 36	M 42	M 48	M 54	M 60	1 fois/an	1 fois/ 2 ans
Examen clinique (médecin spécialiste)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Scores fonctionnels	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X	X	X	X	X
Bilans biologiques (sanguins et urinaires)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	x	X	X
Holter ECG	X				X		X		X		X		X	X	X
Echo cœur	X		X		X	X	X		X		X		X	X	X
IRM cardiaque	X				X		X		X		X		X	X	X
Radio poumons	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Test de marche	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EFR	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Scanner pulmonaire	x				x		x		x		X		X	X 1 an/2	X
Consultation stomato + panoramique dentaire	X				X		X		X		X		X	X	X
Consultation ORL	X				X		X		x		x		x	x	x
Consultation diététicienne	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	x	x	x	x	x
Consultation ophtalmo	X				X		X		X		x		x	x	x
Consultation gynécologie	X						X		X		x		x	x	x
Mammographie	X						X				x			x	x
Kinésithérapie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

CR réalisé par VU validé par DF, GP et patients