

# Protocole National de Diagnostic et de Soins

## Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

The logo for MATHEC (Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares d'Ile-de-France) is located in a white circle on the left. It features the word "MATHEC" in purple, with "Maladies Auto Immunes & Thérapie Cellulaire" written in smaller text below it.

MATHEC

Maladies Auto Immunes  
& Thérapie Cellulaire

The logo for fai2r (Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares) is in a white circle. It consists of a colorful molecular structure above the text "fai2r" in blue and red.

fai2r

The logo for MaRIH (Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques) is in a white circle. It features a red and white graphic of a cell or molecule above the text "MaRIH" in red, with "Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques" in smaller text below.

MaRIH

Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

The logo for Filières de santé (National Reference Centres for Rare Diseases) is in a white circle. It features a stylized DNA double helix in red and blue above the text "Filières de santé" in red.

Filières de santé

maladies rares

The year "2022" is displayed in a green circle on the right side of the graphic.

2022

Ce PNDS a été rédigé sous l'égide de :

Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif, Saint-Louis, AP-HP) : MATHEC, maladies Auto-immunes et Thérapies Cellulaires.

Sous l'égide des filières de santé :

Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI<sup>2</sup>R

Filière de santé des maladies rares immuno-hématologiques MaRIH

## Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Dominique FARGE<sup>1</sup>, Grégory PUGNET<sup>2</sup>, Mathieu ALLEZ<sup>3</sup>, Cristina CASTILLA LLORENTE<sup>4</sup>, Emmanuel CHATELUS<sup>5</sup>, Pascal CINTAS<sup>6</sup>, Catherine FAUCHER-BARBEY<sup>7</sup>, Pierre LABAUGE<sup>8</sup>, Céline LABEYRIE<sup>9</sup>, Bruno LIOURE<sup>10</sup>, Alexandre MARIA<sup>11</sup>, David MICHONNEAU<sup>12</sup>, Mathieu PUYADE<sup>13</sup>, Marie TALOUARN<sup>14</sup>, Louis TERRIOU<sup>15</sup>, Xavier TRETON<sup>16</sup>, Géraldine WOJTASIK<sup>17</sup>, Hélène ZEPHIR<sup>18</sup>, Zora MARJANOVIC<sup>14</sup>

1. Médecine interne, Paris, Hôpital Saint-Louis, AP-HP
2. Médecine interne et immunologie clinique, CHU Rangueil, Toulouse
3. Gastro-entérologie, Paris, Hôpital Saint-Louis, AP-HP
4. Hématologie, Paris, Institut Gustave Roussy
5. Rhumatologie, Strasbourg
6. Neurologie, Toulouse
7. Agence de biomédecine, Saint-Denis
8. Neurologie, Montpellier
9. Neurologie, Kremlin-Bicêtre, AP-HP
10. Médecine interne, Strasbourg
11. Médecine interne, Montpellier
12. Hématologie, Paris, Hôpital Saint-Louis, AP-HP
13. Médecine interne, Poitiers
14. Hématologie, Paris, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP
15. Hématologie, Lille
16. Gastro-entérologie, Paris, Hôpital Beaujon, AP-HP
17. CeRAINO, FAI<sup>2</sup>R, Lille
18. Neurologie, Lille

Dominique FARGE, Grégory PUGNET et Zora MARJANOVIC ont coordonné ce PNDS.

\*Collaborateurs : David ADAMS, neurologie, Le Kremlin-Bicêtre ; Laurent ALRIC, médecine interne, Toulouse ; Clément BARON, neurologie, Poitiers ; Mathilde BAUDET, cardiologie, Paris ; Jacques-Olivier BAY, hématologie, Clermont-Ferrand ; Sabine BERTHIER, médecine interne, Dijon ; Christian CHABANNON, hématologie, Marseille ; Patrice CHEVALLIER, hématologie, Nantes ; Gandhi-Laurent DAMAJ, hématologie, Caen ; Jérôme DE SEZE, neurologie, Strasbourg ; Éric DECONINCK, médecine interne, Besançon ; Christophe DELIGNY, médecine interne, Fort de France ; Anne-Laure FAUCHAIS, médecine interne, Limoges ; Nathalie FEGUEUX, hématologie, Montpellier ; Sabine FURST, hématologie, Marseille ; Dominique GODARD, Association des Sclérodermiques de France ; Sarah GUENOUNOU, hématologie, Toulouse ; Éric HACHULLA, médecine interne, Lille ; Anne HUYNH, hématologie, Toulouse ; Marie JACHIET, dermatologie, Paris ; David LAHARIE, gastro-entérologie, Bordeaux ; Olivier LAMBOTTE, médecine interne, Le Kremlin-Bicêtre ; Aurélia LANTERI, médecine interne, Antibes ; Brigitte LANTZ, néphrologie, Paris ; Gwenaël LORILLON, pneumologie, Paris ; Romain MARIGNIER, neurologie, Lyon ; Thierry MARTIN, médecine interne, Strasbourg ; Christophe MARTINAUD, médecine interne, Clamart ; Guillaume MATHEY, neurologie, Nancy ; Nicolas MAUBEUGE, neurologie, Poitiers ; François MAURIER, médecine interne, Metz ; Arsène MEKINIAN, médecine interne, Paris ; Guillaume NICOLAS, neurologie, Garches ; Nicolas NOEL, médecine interne, Le Kremlin-Bicêtre ; Caroline PAPEIX, neurologie, Paris ; Nicolas PASIAN, médecine générale, Toulouse ; Vincent POINDRON, médecine interne, Strasbourg ; Laetitia QUESNEL, neurologie, Toulon ; Viviane QUEYREL, Médecine interne, Nice ; Marianne RIVIERE, Association Française du Lupus et autres maladies auto-immunes ; Sophie RIVIERE,

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

médecine interne, Montpellier ; Marie ROBIN, hématologie, Paris ; Marc RUIVARD, médecine interne, Clermont-Ferrand ; Françoise SARROT-REYNAULD, médecine interne, Grenoble ; Eric SIRVENT, représentant de patients ; Carmen STEFANESCU, gastro-entérologie, Beaujon ; My-Linh TRANMINH, gastro-entérologie, Saint-Louis, Paris ; José TORREGROSA, hématologie, Poitiers ; Mathieu VAILLANT, neurologie, Grenoble ; Sandra VUKUSIC, neurologie, Lyon ; Ibrahim YAKOUB-AGHA, hématologie, Lille ; Camille ZALLOT, gastro-entérologie, Nancy.

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## Sommaire

Liste des participants à l'élaboration du PNDS.....	1
Sommaire .....	3
Liste des abréviations.....	7
Synthèse à destination du médecin traitant.....	9
1. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....	12
2. Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques.....	14
2.1 Objectifs.....	14
2.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	14
2.3 Sclérodémie Systémique.....	15
2.3.1 Généralités .....	15
2.3.2 Indications de la greffe de CSH .....	16
2.4 Lupus Systémique.....	17
2.4.1 Généralités .....	17
2.4.2 Indications de la greffe de CSH .....	18
2.5 Autres maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques .....	18
2.5.1 Généralités .....	18
2.5.2 Indications de la greffe de CSH .....	18
3. Maladies neuro-inflammatoires et neurologiques autoimmunes.....	20
3.1 Objectifs.....	20
3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	20
3.3 Sclérose en Plaques.....	21
3.3.1 Généralités .....	21
3.3.2 Indications de la greffe de CSH .....	22
3.4 Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique .....	22
3.4.1 Généralités .....	22
3.4.2 Indications de la greffe de CSH .....	23
3.5 Autres maladies neurologiques auto-immunes .....	23
3.5.1 Myasthénie.....	24
3.5.1.1 Généralités .....	24
3.5.1.2 Indications de la greffe de CSH .....	25
3.5.2 Maladie du spectre de la Neuromyéélite Optique .....	25
3.5.2.1 Généralités .....	25
3.5.2.2 Indications de la greffe de CSH .....	25
3.5.3 Syndrome de l'Homme Raide .....	26
3.5.3.1 Généralités .....	26
3.5.3.2 Indications de la greffe de CSH .....	26
4. Maladie auto-immune et auto-inflammatoire digestive : Maladie de Crohn .....	27
4.1 Objectifs.....	27
4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	27
4.2.1 Généralités .....	28
4.2.2 Indications de la greffe de CSH .....	30
5. Évaluation globale avant greffe de CSH pour maladie auto-immune.....	31
5.1 Pour tous les patients .....	31
5.2 Conseil génétique.....	32
5.3 Autres examens systématiques spécifiques de la MAI considérée : évaluation datant de moins de 3 mois .....	33

## **PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes**

5.3.1	Pour la Sclérodémie Systémique.....	33
5.3.2	Pour la Sclérose en Plaques.....	34
5.3.3	Pour les autres maladies neuro-inflammatoires.....	34
5.3.3.1	Polyradiculoneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique.....	34
5.3.3.2	Maladie du spectre de la Neuromyéélite Optique .....	34
5.3.3.3	Myasthénie.....	34
5.3.3.4	Syndrome de l'Homme Raide .....	34
5.3.4	Pour la maladie de Crohn .....	34
5.4	Recherche de contre-indications spécifiques à l'intensification thérapeutique et à la greffe de CSH.....	35
5.4.1	Contre-indications absolues .....	35
5.4.2	Contre-indications absolues selon le type de la MAI.....	36
5.4.3	Contre-indications relatives.....	36
5.4.4	Contre-indications relatives selon le type de la MAI .....	36
6.	Validation en RCP nationale MATHEC et accréditation des centres et des procédures.....	37
7.	Prise en charge thérapeutique globale.....	39
7.1	Objectifs.....	39
7.2	Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	39
7.3	Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques autologues.....	39
7.3.1	Attitude vis-à-vis des traitements immunosuppresseurs/biothérapies avant la mobilisation .....	39
7.3.2	Mobilisation et recueil des Cellules Souches Hématopoïétiques.....	40
7.3.3	Soins de supports spécifiques.....	40
7.3.4	Cas particulier de la mobilisation des CSH des patients avec Maladie de Crohn ...	41
7.3.5	Conditionnement par immunosuppression intensive et réinjection des CSH autologues .....	41
7.3.6	Conditionnement standard par chimiothérapie .....	41
7.3.7	Conditionnement « atténué »: alternative au conditionnement standard .....	42
7.3.8	Greffe de CSH autologues.....	42
7.3.9	Soins de support pendant la procédure d'intensification avec greffe de CSH autologues .....	42
7.4	Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques allogéniques .....	43
8.	Suivi des patients après greffe de CSH.....	45
8.1	Objectifs.....	45
8.2	Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	45
8.3	Rythme et contenu des consultations .....	45
8.3.1	Suivi Immunologique .....	46
8.3.2	Suivi du risque infectieux et prophylaxie des complications infectieuses.....	47
8.3.3	Suivi spécifique à chaque maladie auto-immune pendant les 5 premières années après greffe de CSH.....	48
8.3.3.1	Sclérodémie Systémique .....	48
8.3.3.2	Lupus Systémique.....	49
8.3.3.3	Sclérose en Plaques.....	49
8.3.3.4	Autres maladies neuro-inflammatoires : .....	49
8.3.3.4.1	Polyradiculoneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique .....	49
8.3.3.4.2	Maladie du spectre de la Neuromyéélite Optique.....	50
8.3.3.4.3	Myasthénie .....	50
8.3.3.4.4	Syndrome de l'Homme Raide .....	50
8.3.3.5	Maladie de Crohn .....	50

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

8.3.4	Suivi Biothèque.....	51
8.3.5	Dépistage des complications à plus long terme commun à toutes les MAI.....	51
9.	Parcours de soins et ETP.....	53
9.1	Parcours de soins.....	53
9.2	Éducation Thérapeutique du patient ETP.....	54
	Annexe 1 : Sociétés savantes et groupes d'étude .....	56
	Annexe 2 : Filières de santé maladies rares .....	56
	Annexe 3 : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins .....	57
	Annexe 4 : Associations de patients pour les maladies rares.....	58
	Annexe 5 : Chronologie de la procédure d'intensification thérapeutique par chimiothérapie suivie d'une autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) Périphériques.....	59
	Annexe 6 : Critères de classification ACR-EULAR 2013 de la Sclérodémie Systémique (ScS).....	60
	Annexe 7 : Anticorps antinucléaires associés à la sclérodémie systémique (ScS).....	61
	Annexe 8 : Score de Rodnan Modifié (mRSS) : évaluation de la sclérose cutanée pour la ScS.....	62
	Annexe 9 : Questionnaire de qualité de vie spécifique ScS–Self health assessment questionnaire : HAQ sclérodémie (SSc-SHAQ).....	63
	Annexe 10 : Version française du questionnaire de santé SF36 .....	65
	Annexe 11 : Scanner thoracique - Recommandations techniques pour un bilan de Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID).....	68
	Annexe 12 : Evaluation avant greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour Sclérodémie Systémique .....	69
	Annexe 13 : Critères de classification EULAR/ACR 2019 Lupus.....	70
	Annexe 14 : Critères de classification du Lupus Systémique selon le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC).....	71
	Annexe 15 : Critères de classification du Lupus Systémique (LS) selon le score SLEDAI.....	73
	Annexe 16 : Sclérose en Plaques : critères diagnostiques de Mc Donald 2017 .....	74
	Annexe 17 : Score d'évaluation du handicap neurologique au cours de la sclérose en plaques : l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale).....	75
	Annexe 18 : Technique pour la réalisation des examens d'imagerie cérébrale et médullaire par résonance magnétique (IRM) selon les protocoles recommandés par l'Observatoire Français de la SEP.....	76
	Annexe 19 : Polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante : critères diagnostiques sur l'examen clinique et électroneuromyogramme (ENMG) .....	77
	Annexe 20 : Evaluation du handicap neurologique au cours des PIDC : Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS).....	79
	Annexe 21 : Score Medical Research Council (MRC).....	80

Annexe 22 : Evaluation du handicap neurologique au cours des PIDC selon le Score Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group - Sensory Sum Score (INCAT-SSS) .....	81
Annexe 23 : Evaluation du handicap au cours de la Myasthénie selon le Score de Garches .....	83
Annexe 24 : Classification clinique de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) .....	84
Annexe 25 : Critères diagnostiques de la Neuromyélite Optique Démyélinisante (NMO) .....	85
Annexe 26 : Syndrome de l'homme raide : critères diagnostiques de Dalakas 2009 .....	86
Annexe 27 : Evaluation du handicap neurologique selon le score de Rankin modifié .....	87
Annexe 28 : Classification de la Maladie de Crohn selon l'âge au diagnostic, la topographie et l'évolution des lésions : Classification de Montréal .....	88
Annexe 29 : Evaluation de l'activité de la maladie de Crohn selon le score Crohn Disease Activity Index (CDAI) .....	89
Annexe 30 : Score et qualité de vie Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) dans la Maladie de Crohn .....	90
Annexe 31 : Évaluation de l'atteinte digestive par examen endoscopique au cours de la maladie de Crohn : Simple Endoscopic Score for Crohn Disease (score SES-CD) .....	94
Annexe 32 : Évaluation clinique de la maladie de Crohn : Score clinique de Harvey-Bradshaw .....	95
Annexe 33 : Plateforme de séquençage génomique à très haut débit .....	96
Annexe 34 : En pratique .....	97
Bibliographie .....	98

## Liste des abréviations

ACR	American College of Rheumatology
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AQP4	Aquaporine 4
ARC	Attaché de recherche clinique
CPT	Capacité pulmonaire totale
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CVF	Capacité vitale forcée
DLCO	Diffusion libre du monoxyde de carbone
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr virus
ECG	Électrocardiogramme
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
EFS	Établissement français du sang
ENMG	Électroneuromyogramme
ETP	Éducation thérapeutique du patient
ETT	Échocardiographie transthoracique
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FC	Fréquence cardiaque
FDA	Food and drug administration
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
GAD	Glutamate décarboxylase
GLS	Global Longitudinal Strain
HSV	Herpes simplex virus
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IT	Insuffisance tricuspide
JACIE	Joint accreditation committee for ISCT Europe and EBMT
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
LS	Lupus systémique
MAI	Maladie auto-inflammatoire / auto-immune
MATHEC	Maladies Auto Immunes et Thérapie Cellulaire
MC	Maladie de Crohn
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
mRSS	Score de Rodnan modifié
NFS	Numération Formule Sanguine
NMOSDSD	Maladies du spectre de la neuromyéélite optique
ONLS	Overall Neuropathy Limitations Scale
PAP	Pression artérielle pulmonaire
PIDC	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNMR	Plan national maladies rares
RCH	Rectocolite hémorragique
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SAL	Sérum anti-lymphocytaire polyclonal
SAPL	Syndrome des antiphospholipides

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

SEP	Sclérose en plaques
SFGM-TC	Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
ScS	Sclérodermie systémique
PA	Pression artérielle
TEC	Technicien d'Études Cliniques
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
ViT	Vitesse du flux de régurgitation tricuspide
VZV	Virus Varicelle Zona

## Synthèse à destination du médecin traitant

Le traitement de première intention des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (MAI) (8-10 % de la population) systémiques, neurologiques ou gastroentérologiques repose sur l'utilisation de différents types de médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, notamment les biothérapies, utilisés seuls ou en association, selon des schémas standardisés dits de référence (validés par consensus d'experts sur niveau de preuve établi). Leur utilisation prolongée, lorsque la MAI est réfractaire aux traitements de référence, est associée à une morbidité et une mortalité élevées en raison : a) de l'évolutivité à court terme de la MAI ; b) des complications (infectieuses, néoplasiques, vasculaires et métaboliques) induites par la corticothérapie et les autres médicaments immunosuppresseurs et immunomodulateurs prescrits au long cours. Dans ce contexte, l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), développée depuis 25 ans pour certaines formes sévères de MAI(1,2), constitue aujourd'hui un traitement validé par les différentes sociétés savantes nationales et internationales pour les formes précoces sévères de sclérodémie systémique (ScS)(3-7). Cette option thérapeutique est également envisagée, avec différents niveaux de preuve d'efficacité, comme alternative aux traitements classiques pour d'autres MAI réfractaires, dans certains cas bien définis de connectivites (8,9) et de vascularites (10-13), de maladies digestives (maladie de Crohn, MC) (3,14-16) ou de maladies neurologiques inflammatoires (polyneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) (17-19), sclérose en plaques (SEP) (3,20-22), maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) (23-25), syndrome de l'homme raide (26), dont les indications doivent être présélectionnées en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP).

Le principe thérapeutique de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), le plus souvent autologue et exceptionnellement allogénique dans ces indications, repose sur :

- Le prélèvement des cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues du sang périphérique par cytophérèse après mobilisation des CSH à partir de la moelle osseuse ou exceptionnellement par prélèvement direct au niveau de la moelle osseuse ; en cas de greffe allogénique, le prélèvement des CSH (le plus souvent à partir de la moelle osseuse) est effectué à partir d'un donneur apparenté compatible.
- Une immunosuppression intensive obtenue lors du conditionnement par chimiothérapie, pour inhiber de manière durable l'activation de la réponse immune et éradiquer les cellules auto-réactives.
- L'administration simultanée ou consécutive de sérum anti-lymphocytaire polyclonal (SAL) ou d'autres anticorps monoclonaux pour renforcer la déplétion lymphocytaire de manière globale (par du sérum anti-lymphocytaire polyclonal) ou plus ciblée pour renforcer la déplétion lymphocytaire T ou B in vivo (par un anticorps monoclonal).
- Suivre de la réinjection des CSH avec ou sans sélection ex-vivo (CD34+) préalable ([Annexe 5](#)).

Les différentes procédures utilisées (nature et dose de chimiothérapies, sérum anti-lymphocytaire, anticorps monoclonaux) peuvent modifier les résultats cliniques, d'où la nécessité d'harmoniser les pratiques. L'analyse de la reconstitution immunologique après greffe de CSH autologues montre la possibilité d'une « remise à zéro » de la réponse immune associée à 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 (1,27-32).

De 1996 à 2022, environ 5 000 greffes de CSH au monde ont été réalisées pour MAI, dont 3000 en Europe (greffe de CSH et autres thérapies cellulaires) et 190 en France dans des centres experts, sous l'égide de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). L'expérience française concernant la greffe de moelle pour les MAI acquise au fil des ans (33-36) repose sur la mise en application des recommandations européennes (2,3). L'évolution des indications et des pratiques a

conduit les membres du groupe de travail MATHEC à définir et mettre à jour régulièrement les protocoles de soins dits de « référence », avec le soutien méthodologique de l'Agence de Biomédecine, et ce, en application du Plan national maladies rares ([PNMR 3](#)), pour les patients souffrant de MAI en vue de leur prise en charge pour une greffe de CSH (4,6,18,37,16,38,20).

Le rôle du médecin traitant dans cette prise en charge est central, car il participe à la coordination du parcours de soins et à la surveillance du patient en ambulatoire avec les équipes spécialisées. La prise en charge simultanée par le médecin traitant référent du patient, par les spécialistes des services de greffe de CSH, de thérapie cellulaire et les spécialistes de la maladie auto-immune et auto-inflammatoire (MAI) systémique, neurologique, gastroentérologique est établie selon des procédures codifiées avant et après traitement par greffe de CSH tout au long du parcours de soins, qui comporte successivement :

- La nécessité de réunir tous les éléments cliniques et paracliniques d'évaluation de la MAI initiale (systémique, neurologique ou gastroentérologique), avec un bilan datant de moins de 3 mois, afin de valider ou non l'indication de la greffe de CSH.
- L'évaluation et la validation de l'indication à la greffe de CSH auront déjà été évaluées par les spécialistes de la MAI au sein d'une Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) locale ou nationale spécifique de la MAI : internistes exerçant en CRMR ou en CCMR dans la Filière FAI<sup>2</sup>R; neurologues exerçant en CRC-SEP ou dans le cadre de la RCP MIRCEM nationale ou gastroentérologue exerçant en centres experts. La validation finale de l'indication de la procédure de greffe de CSH nécessitant la validation de la faisabilité hématologique est réalisée secondairement lors d'une Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale : la [RCP nationale MATHEC](#). Les nombreuses comorbidités (atteintes viscérales multiples) induites par la MAI ainsi que les traitements immunosuppresseurs préalables influencent alors la décision thérapeutique.
- La procédure de greffe de CSH, le plus souvent autologue et exceptionnellement allogénique, doit dans tous les cas être réalisée dans un centre accrédité JACIE pour l'allogreffe de CSH, compte tenu de patients polyopathologiques et fragiles.
- Le suivi après la greffe de CSH de la reconstitution immunologique et de la MAI initiale. D'autres spécialistes aux rôles complémentaires sont impliqués dans ces prises en charge thérapeutiques aux différentes étapes du parcours de soins complexes : infirmière(s), kinésithérapeutes, orthésistes, psychologues, assistant(e)s social. D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soin de suite et de réadaptation, unité de soins palliatifs, hospitalisation à domicile, réseau de santé, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical).

Les champs d'application sont en expansion. Certaines indications (ScS évolutive) relèvent désormais du domaine des soins courants (avec un niveau de preuve d'efficacité de grade A) (35,5,7) ([PNDS ScS](#)), et d'autres sont prises en charge dans des services autorisés à ces procédures, accrédités JACIE, au sein du réseau MATHEC. L'accès à certaines thérapies cellulaires, développées dans certains pays d'Europe et dans le monde entier, amène aujourd'hui un nombre croissant de patients atteints de MAI à poser souvent eux-mêmes la question de l'indication à un traitement par greffe de CSH ou à un autre mode de thérapie cellulaire. Le médecin traitant, comme les autres spécialistes de la MAI considérée, peuvent alors être confrontés à différentes situations pour un patient donné :

- a) il existe une indication à la greffe de CSH ou à une autre thérapie cellulaire, mais le patient n'a pas été encore référé à un centre expert ni le dossier présenté en [RCP nationale MATHEC](#) ;
- b) le patient lui-même s'interroge sur une indication à la thérapie cellulaire et rencontre alors son médecin généraliste et son médecin référent de la MAI, qui le renseigne sur les possibilités d'un tel traitement ;
- c) exceptionnellement, certains patients ayant reçu une greffe de CSH ou une autre thérapie cellulaire à l'étranger demandent alors une prise en charge et un suivi au retour.

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

Ce PNDS « Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes », est élaboré par les membres des groupes d'experts de différentes spécialités, travaillant ensemble et réunis dans le cadre du réseau MATHEC, sous la coordination du Centre de référence des Maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile de France MATHEC ([CRMATHEC](#)) au sein de la [Filière FAI<sup>2</sup>R](#) et en lien avec la [Filière MaRIH](#).

## 1. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est :

- De fournir aux professionnels concernés les éléments actualisés de prise en charge optimale par thérapie cellulaire et expliciter le parcours de soins d'un patient atteint de maladie auto-immune (MAI) et traité par greffe de CSH.
- De définir les bonnes pratiques de prise en charge de ces patients une fois validée l'indication de greffe de CSH.
- D'informer le patient de la nature des traitements envisageables ainsi que des risques de iatrogénie. Les différentes options thérapeutiques doivent être exposées au patient, avec leurs avantages et inconvénients pour une décision éclairée.
- De conduire un traitement adapté au patient et à sa maladie, le but étant d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.
- D'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients, mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) ou au médecin spécialiste.

Il a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la [HAS](#)).

Le présent PNDS de greffe de cellules souches s'attache donc plus à :

- Définir les professionnels impliqués et les modalités de coordination dans le cadre du parcours de soins du patient atteint de MAI pouvant relever d'une indication par greffe de CSH ;
- Préciser les éléments diagnostiques et pronostiques permettant de porter l'indication de greffe de CSH chez les patients atteints de maladies auto-immunes et auto inflammatoire (MAI) systémique, neurologique, gastroentérologique lors du diagnostic ou au cours de l'évolution de la MAI ;
- Expliciter les investigations nécessaires à l'évaluation de la sévérité de la maladie et au bilan d'extension, ainsi qu'à la recherche de contre-indications à la greffe de CSH ;
- Définir la démarche de présentation des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale du réseau Maladies Auto-Immunes et Thérapies Cellulaires (MATHEC) pour valider l'indication finale de greffe de CSH après une première évaluation par les spécialistes de la MAI en centre expert de la MAI ;
- Expliciter la prise en charge optimale et le parcours de soins lors d'une greffe de CSH, le plus souvent autologue et exceptionnellement allogénique : modalités pratiques des procédures du traitement (mobilisation des CSH de la moelle osseuse et recueil dans le sang périphérique lors de la procédure de cytophérèse, conditionnement par chimiothérapie avant la greffe de CSH)
- Présenter le suivi standardisé après la greffe, ainsi que l'adaptation des traitements spécifiques de la MAI traitée (MAI systémique, MAI neurologique, MAI gastroentérologique) avant la procédure de thérapie cellulaire et tout au long du suivi ultérieur du patient ;
- Accompagner le patient et son entourage dans la connaissance et les compétences nécessaires pour participer à la prise en charge et gérer au mieux le parcours de greffe, la surveillance après la greffe des complications éventuelles, notamment infectieuses à prévenir, et de la MAI initiale en lien avec les spécialistes référents ;

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

- Préserver la qualité de vie : la proposition de soins de support, en particulier du fait des handicaps liés à la MAI initiale et fixés avant la proposition de greffe de CSH, ne doit pas être oubliée.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites possibles de prise en charge ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint d'une maladie auto-immune traitée par thérapie cellulaire. Il sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

## 2. Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques

### 2.1 Objectifs

Dans le cadre de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de greffe de cellules souches hématopoïétiques, les objectifs de ce chapitre sont de :

- Guider les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'une maladie auto-immune et auto-inflammatoire (MAI) systémique sévère rapidement évolutive et/ou réfractaire aux traitements conventionnels et relevant d'une indication d'intensification thérapeutique avec greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH): Sclérodémie Systémique (ScS), Lupus érythémateux systémique (LS) et autres connectivites, vascularites systémiques ;
- Présenter les professionnels impliqués et les modalités de coordination dans le cadre du parcours de soins du patient porteur d'une MAI systémique sévère pouvant relever d'une indication de greffe de CSH ;
- Souligner les éléments diagnostiques et pronostiques permettant de porter l'indication de greffe de CSH chez les patients avec un diagnostic de MAI systémique sévère ;
- Préciser les investigations nécessaires au bilan d'extension et à l'évaluation de la sévérité de la MAI systémique ;
- Expliciter le bilan nécessaire à la recherche de contre-indications à la procédure de greffe de CSH ;
- Décrire la démarche nécessaire en vue de l'analyse des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale du réseau Maladies Auto-Immunes et Thérapies Cellulaires (MATHEC) pour décision collégiale.

Ne seront pas abordées dans le cadre de ce PNDS, les autres approches de thérapies cellulaires, non validées en pratique clinique et qui relèvent des recherches cliniques en cours. Néanmoins, les professionnels de santé sont invités à suivre les différentes options thérapeutiques innovantes dans le cadre d'essais cliniques et à participer à l'inclusion et au suivi adaptés des patients à travers le réseau MATHEC. La liste des essais cliniques en cours est disponible sur les sites internet du Centre de Référence des Maladies auto-immunes systémiques Rares d'Ile-de-France, site constitutif Saint-Louis, Maladies Auto-immunes et Thérapie Cellulaire ([CRMR MATHEC](#)), de la [FAI<sup>2</sup>R](#) et de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire ([SFGM-TC](#)).

### 2.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le diagnostic, l'évaluation initiale, l'évaluation de la sévérité, comme la prise en charge thérapeutique du patient reposent sur une collaboration pluridisciplinaire concertée entre le médecin généraliste, le médecin spécialiste de la MAI systémique, tous deux référents du patient et le médecin hématologue, exerçant dans un centre du réseau MATHEC sous l'égide de la [SFGM-TC](#).

La prise en charge du patient atteint d'une MAI systémique sévère traité par greffe de CSH et le suivi du patient tout au long d'un parcours de soins complexes sont assurés par :

- Le médecin généraliste traitant du patient ;
- Le médecin spécialiste de la MAI systémique travaillant au sein des différents centres nationaux de référence ou de compétence, appartenant au réseau MATHEC ;
- Le médecin hématologue, exerçant dans un centre accrédité JACIE pour la greffe de moelle sous l'égide de la [SFGM-TC](#), appartenant au [réseau MATHEC](#) ;

Dans le cadre du suivi de ces procédures de thérapie cellulaire, seront impliqués :

- Les infirmière(s) de coordination de greffe ;
- Les praticiens issus d'autres spécialités médicales, éventuellement associés dans la prise en charge de ces patients : pneumologues, cardiologues, néphrologues, hépato-gastroentérologues, médecins de médecine physique et réadaptation, stomatologues, oto-rhino-laryngologistes, médecins nutritionnistes ;
- Les laboratoires de biologie médicale et d'immunologie pour le monitoring immunologique et les centres de ressources biologiques pour le biobanking ;
- Un radiologue référent expert dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque ;
- Les autres professionnels de santé, dont l'implication est essentielle pour les soins de support et de réadaptation : kinésithérapeute, diététicien(ne), psychologue, ergothérapeute, prothésistes...
- Les membres des différentes équipes devront renseigner les bases de données nationales (MATHEC/SFGM-TC) et européennes (EBMT) de suivi des MAI systémiques sévères traités par greffe de CSH. Ce suivi pour la biocollection des données peut également impliquer des acteurs de la recherche clinique : Techniciens d'Études cliniques (TEC), Attachés de Recherche Clinique (ARC).

## 2.3 Sclérodémie Systémique

### 2.3.1 Généralités

La sclérodémie systémique (ScS) est une connectivite auto-immune multi-systémique rare à prédominance féminine avec un sexe ratio de 3 à 8 femmes pour 1 homme. Les premiers signes, en dehors du phénomène de Raynaud, surviennent entre 40 et 60 ans. La prévalence de la ScS chez l'adulte est de 130 à 228 cas par million d'habitants, soit environ 8000 à 10000 patients en France, dont 30 % sont représentés par des patients avec ScS cutanées diffuses ([PNDS ScS](#)).

Au plan physiopathologique, la ScS est caractérisée par une vasculopathie initiale, associée à des anomalies de l'immunité innée et acquise, et à l'apparition d'une fibrose progressive plus ou moins extensive de la peau, du tractus gastro-intestinal, des poumons, du cœur, des reins et des différents organes.

L'expression clinique est très variable d'un patient à l'autre. Les manifestations cliniques apparentes symptomatiques les plus fréquentes sont le phénomène de Raynaud, la sclérose cutanée limitée ou diffuse plus ou moins rapidement extensive, le reflux gastro-œsophagien et les atteintes articulaires et tendineuses. On distingue classiquement deux formes de ScS sur la base de leur atteinte cutanée :

- Les formes diffuses : caractérisées par une fibrose extensive et d'évolution souvent rapide dans les 3 à 5 premières années suivant le diagnostic, touchant la peau, le poumon, le cœur, le rein et d'autres organes ;
- Les formes limitées : dominées par des manifestations vasculaires, une atteinte cutanée limitée, une fibrose de certains organes (poumon et tube digestif principalement) et de progression plus lente.

D'autres manifestations spécifiques sévères peuvent survenir au diagnostic ou pendant l'évolution de la ScS : atteinte pulmonaire (pneumopathie interstitielle diffuse), cardiaque (cardiomyopathie, péricardite et hypertension artérielle pulmonaire), rénale (crise rénale) et digestive (pseudo-obstruction intestinale chronique, incontinence anale).

Devant toute suspicion clinique de ScS, l'existence d'anticorps anti-nucléaires et d'autres anticorps associés spécifiques sera recherchée ([PNDS ScS](#)) : anticorps anti-topoisomérase I (ou anti-Scl 70) plus fréquents dans les formes diffuses et avec fibrose pulmonaire ; anticorps anti RNA polymérase III dans

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

les formes diffuses à risque de fibrose pulmonaire et de crise rénale ([Annexe 7](#)) ; anticorps anti-centromère volontiers associés aux formes cutanées limitées ; beaucoup plus rarement (moins de 10 % des patients avec ScS), aucun auto-anticorps n'est retrouvé.

L'ensemble de ces éléments diagnostiques permet pour chaque patient d'utiliser les critères de classification établis par l'EULAR et l'ACR en 2013 (39) pour le diagnostic de ScS ([Annexe 6](#)).

Associée à l'atteinte cutanée, l'existence d'une atteinte viscérale cardiaque, souvent infraclinique, pulmonaire, ou rénale apparaissant dans les 3 à 5 premières années suivant le diagnostic de ScS est un facteur de risque de mortalité (40,41) ([PNDS ScS](#)).

Les facteurs pronostiques indépendants de survie validés sont :

- L'extension de l'atteinte cutanée (score de Rodnan modifié  $\geq 15$ ) (42) et la rapidité de la progression ;
- L'existence d'une atteinte cardiaque : trouble du rythme ou de la conduction à l'ECG de surface ou sur le Holter ECG, ischémie ou fibrose myocardique à l'IRM myocardique, épanchement péricardique d'abondance variable, dysfonction ventriculaire gauche ou droite, HTAP à l'échocardiographie transthoracique confirmée par le cathétérisme cardiaque droit ;
- La sévérité ou la progression de l'atteinte pulmonaire : évaluée par les épreuves fonctionnelles respiratoires, le test de marche de 6 minutes et le scanner thoracique ;
- L'existence d'une atteinte rénale (protéinurie, crise rénale).

La survie observée à 3 ans dans la cohorte européenne EUSTAR varie de 53 à 98 % en fonction des critères de gravité associés (40,41). Ces formes sévères, rapidement progressives ou avec atteinte viscérale précoce, justifient alors un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur ([PNDS ScS](#)) pouvant conduire à l'utilisation de mycophénolate mofétil (MMF), de cyclophosphamide, de rituximab (anti CD20), du tocilizumab (TCZ) ou plus récemment d'un médicament antifibrosant (nintedanib) pour l'atteinte interstitielle pulmonaire. Aucun de ces traitements immunosuppresseurs (43) ou biothérapies, utilisés seuls ou successivement, n'a montré un impact significatif sur la survie globale ni sur la survie sans progression dans le cas des ScS sévères.

La greffe de CSH autologues pour le traitement des formes sévères progressives et récentes de ScS (33,34,44-48), avec atteinte cutanée diffuse et atteinte viscérale précoce, est la seule approche thérapeutique ayant aujourd'hui démontré une amélioration de la survie des patients à 5 et à 7 ans après greffe de CSH (44,46,7,49), ainsi qu'une régression effective de la fibrose cutanée (50) et pulmonaire (51,45) avec une amélioration de la qualité de vie (52,53). Cependant pour limiter les risques de décès liés à la procédure, des critères précis ont été définis pour la sélection des patients (4,6,37,54). Ces données ont été acquises à partir de trois essais cliniques randomisés de phase 2 ou 3 (45-47) avec un haut niveau de preuve (niveau de preuve 1A) (35,5,7). Comme indiqué dans le [PNDS ScS](#) mis à jour en 2020, dans les formes rapidement progressives de ScS, les plus sévères, l'intensification thérapeutique avec greffe de CSH autologues est alors discutée et évaluée en RCP nationale MATHEC après discussion préalable en RCP locale ou nationale de la filière FAI<sup>2</sup>R.

### 2.3.2 Indications de la greffe de CSH

Une greffe de CSH autologues peut être discutée dans les situations suivantes (3,4,37,5,7) :

- Patient atteints de ScS selon les critères de classification ACR/EULAR de 2013 (39) ;
- Âgés de 18 à 65 ans ; certaines indications pédiatriques pourront être considérées au cas par cas par un panel d'experts, incluant pédiatres hématologues et spécialistes de la ScS ;

- Avec durée de la ScS depuis les premières manifestations viscérales (cutanées, cardiaques, digestives, pulmonaires ou rénales) hors syndrome de Raynaud :
  - Inférieure à 2 ans avec un phénotype clinique de ScS diffuse, un score de Rodnan modifié (mRSS) supérieur à 20, une vitesse de sédimentation > 25 mm ou une protéine C-réactive élevée > 5 mg/L, ou un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dL non expliqué par d'autres causes que l'évolutivité de la ScS ;
  - Inférieure à 5 ans avec un mRSS > 15, associée à une atteinte viscérale sévère :
    - Pulmonaire : atteinte interstitielle pulmonaire au scanner thoracique à haute résolution (atteinte bronchiolaire, plages de verre dépoli ou fibrose) avec retentissement fonctionnel respiratoire (EFR) défini par une DLCO et/ou CVF inférieures à 80 % de la valeur théorique ;
    - Rénale : hypertension artérielle, anomalies urinaires persistantes (protéinurie, hématurie, cylindres), anémie hémolytique micro-angiopathique, insuffisance rénale de novo, toute cause non liée à la ScS ayant été éliminée ;
    - Cardiaque : troubles du rythme auriculaires ou ventriculaires (épisodes récidivants de fibrillation ou flutter auriculaire, tachycardie atriale paroxystique, tachycardie auriculaire ou ventriculaire), bloc du 2e ou 3e degré, épanchement péricardique, fibrose myocardique, insuffisance cardiaque congestive régressive, toute cause non liée à la ScS ayant été éliminée ;
  - Inférieure à 5 ans avec un mRSS < 14 (atteinte cutanée limitée), en cas d'atteinte pulmonaire sévère évolutive coexistante (altération de la CVF et/ou CPT ≥ 10 % et/ou de la DLCO ≥ 15 % par rapport à une valeur initiale obtenue 12 ± 6 mois auparavant).

## 2.4 Lupus Systémique

### 2.4.1 Généralités

Le lupus systémique (LS) est une affection auto-immune systémique hétérogène rare qui touche préférentiellement la femme jeune (sex-ratio 9 femmes pour 1 homme), évoluant par poussées. À côté des atteintes le plus souvent sans gravité (cutanées, articulaires, sériques), certaines atteintes viscérales (rénales, neurologiques, parfois hématologiques ou cardiaques) peuvent aboutir à des tableaux très sévères.

La prise en charge du LS grave s'est améliorée au cours des dernières décennies grâce à un diagnostic et un traitement précoce. Cependant, il existe encore un sous-groupe exceptionnel de patients dont l'évolution reste péjorative.

Le traitement du LS grave repose sur l'hydroxychloroquine associée à une corticothérapie prolongée, puis à un traitement immunosuppresseur et/ou biologique, selon des schémas standardisés cités en référence dans le [PNDS Lupus Systémique](#) (validés par consensus d'experts et selon différents niveaux de preuve).

L'intensification thérapeutique avec greffe de CSH peut être envisagée, au même titre que d'autres traitements (3ème intention) de même niveau de preuve (Option Clinique), en cas de résistance aux traitements conventionnels (incluant les biothérapies) après vérification d'une observance correcte (28,55,56,35,8). Les indications sont discutées (3,4,37) au cas par cas et doivent faire l'objet d'une validation après consensus d'experts multidisciplinaires au sein de la RCP nationale MATHEC.

## 2.4.2 Indications de la greffe de CSH

Les indications possibles (Option Clinique) d'intensification thérapeutique avec greffe de CSH au cours du LS sont exceptionnelles et le niveau de preuve relève d'une option clinique (inférieur à celui de la ScS). Au cas par cas néanmoins, ce traitement peut être envisagé devant un LS multiréfractaire et discuté alors en RCP nationale MATHEC selon les critères suivants :

- Patient atteint de LS selon les critères EULAR/ARC 2019 ([Annexe 13](#)) et/ou critères de classification du Lupus Systémique selon le « Systemic Lupus International Collaborating Clinics » (SLICC) ([Annexe 14](#)) ;
- Âgé de 18 à 65 ans. Certaines indications pédiatriques pourront être considérées au cas par cas par un panel d'experts, incluant pédiatres hématologues et spécialistes du LS (RCP de la filière FAI<sup>2</sup>R) ;
- LS persistant ou récidivant avec un « Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index » SLEDAI > 8 (57) ([Annexe 15](#)) ;
- Présence d'au moins une atteinte viscérale sévère active de niveau A ou B « British Isles Lupus Assessment Group BILAG » (58) ;
- Réfractaire aux traitements préalables de 2ème ou de 3ème intention, validés selon le [PNDS LS](#) et cortico-dépendance de haut degré.

## 2.5 Autres maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques

### 2.5.1 Généralités

D'autres MAI systémiques réfractaires sévères ou rapidement progressives peuvent justifier d'une intensification thérapeutique avec greffe de CSH, telles que :

- Les vascularites : artérite de Takayasu (12), vascularites associées aux ANCA (11), polychondrite atrophiante et maladie de Behçet (10), dont les indications sont rares mais en développement ;
- D'autres connectivites : arthrite juvénile idiopathique (9) dont les indications à la greffe de CSH sont exceptionnelles, et relèvent de certaines options cliniques.

Le traitement de première intention de ces maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques repose sur une corticothérapie prolongée, seule ou en association à différents médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (notamment les biothérapies), selon des schémas standardisés cités en référence dans les PNDS (validés par consensus d'experts et selon différents niveaux de preuve). L'utilisation prolongée de ces médicaments est associée à une morbidité élevée et une mortalité non négligeable en raison de :

- L'évolutivité à court terme de la MAI systémique, lorsque celle-ci est réfractaire aux traitements de première et deuxième lignes ;
- Les complications à moyen et long terme (infectieuses, vasculaires, métaboliques et néoplasiques) induites par l'utilisation prolongée de la corticothérapie et des autres médicaments immunosuppresseurs et immunomodulateurs.

L'intensification thérapeutique avec greffe de CSH est alors envisagée, au même titre que d'autres traitements (3ème intention) de même niveau de preuve (option clinique), en cas de résistance aux traitements conventionnels.

### 2.5.2 Indications de la greffe de CSH

La greffe de CSH, le plus souvent autologue, peut être discutée pour les patients de moins de 65 ans avec les pathologies suivantes :

- Diagnostic de :

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

- Vascularites selon la classification de Chapel Hill : [Maladie de Takayasu](#), [Vascularites associées aux ANCA](#)
- [Polychondrite atrophiante](#), VEXAS, [Maladie de Behçet](#)
- Connectivites selon critères ACR/EULAR : [Arthrite juvénile idiopathique](#) ;
- Réfractaires à un traitement conventionnel, réfractaires à plusieurs lignes de traitements immunosuppresseurs et biothérapies
- Forme Sévère ou rapidement progressive (selon avis d'experts).

L'intensification thérapeutique avec greffe de CSH est alors envisagée, au même titre que d'autres traitements (3ème intention) de même niveau de preuve, en cas de résistance aux traitements conventionnels. Les indications ainsi que les modalités de greffe (autologue (7.3) ou allogénique (7.4)) sont discutées au cas par cas et doivent faire l'objet d'une validation après consensus d'experts multidisciplinaires au sein de la [RCP nationale MATHEC](#).

## 3. Maladies neuro-inflammatoires et neurologiques autoimmunes

### 3.1 Objectifs

Dans le cadre de ce PNDS de greffe de cellules souches hématopoïétiques, les objectifs de ce chapitre sont de :

- Guider les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'une maladie auto-immune et auto-inflammatoire (MAI) neurologique de type : sclérose en plaques (SEP) (59,60), polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ([PIDC](#)) (61,62), [myasthénie](#), neuromyérite optique ([NMOSD](#)) (25), syndrome de l'homme raide (63,64);
- Présenter les professionnels impliqués et les modalités de coordination dans le cadre du parcours de soins du patient porteur d'une MAI neurologique pouvant relever d'une indication de greffe de CSH ;
- Préciser les investigations nécessaires à l'évaluation de la sévérité de la MAI neurologique et au bilan pré-thérapeutique ;
- Expliciter le bilan nécessaire à la recherche de contre-indications à la procédure de greffe de CSH ;
- Définir ou préciser les éléments diagnostiques et pronostiques permettant de porter l'indication de greffe de CSH chez les patients avec un diagnostic de MAI neurologique sévère (65,21) et les indications de l'intensification thérapeutique avec greffe de CSH des patients atteints de SEP (66,20,65,21), PIDC (65,18), NMOSD(23-25), syndrome de l'homme raide (26);
- Définir les contre-indications à l'intensification thérapeutique avec greffe de CSH chez les patients atteints de SEP, PIDC, NMOSD, syndrome de l'homme raide ;
- Décrire la démarche nécessaire en vue de l'analyse finale des dossiers en [RCP nationale MATHEC](#) pour décision collégiale.

Ne seront pas abordées dans le cadre de ce PNDS, les autres approches de thérapies cellulaires, non validées en pratique clinique et qui relèvent des recherches cliniques en cours. Néanmoins, les professionnels de santé sont invités à suivre les différentes options thérapeutiques innovantes dans le cadre d'essais cliniques et à participer à l'inclusion et au suivi adaptés des patients à travers le réseau MATHEC. La liste des essais cliniques en cours est disponible sur les sites internet du Centre de Référence des Maladies Rares Maladies Auto-immunes et Thérapie Cellulaire ([CRMATHEC](#)), de la [FAI<sup>2</sup>R](#) et de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire ([SFGM-TC](#)).

### 3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge du patient atteint d'une MAI neurologique traitée par greffe de CSH, comme le suivi du patient tout au long d'un parcours de soins complexe, est assurée par :

- Le médecin généraliste traitant du patient ;
- Le médecin neurologue traitant du patient ; il peut s'agir d'un neurologue libéral, exerçant en centre hospitalier général ou en centre expert ;
- Le médecin hématologue, exerçant dans un centre accrédité JACIE pour la greffe de moelle sous l'égide de la SFGM-TC et participant au réseau MATHEC ;

La coordination entre ces partenaires se fera par la participation à la [RCP nationale MATHEC](#), une prise en charge et un suivi du patient avant et après traitement selon des procédures bien codifiées en lien avec le [CRMATHEC](#) et avec des consultations combinées entre hématologues et neurologues.

Dans le cadre du suivi de la procédure de greffe de CSH, seront également impliqués :

- Les infirmières de coordination de greffe ;
- Les infirmières de coordination en neurologie ;

- Les laboratoires de biologie médicale et d'immunologie, pour le monitoring immunologique et les CRB pour le biobanking ;
- Les praticiens issus d'autres spécialités médicales, éventuellement impliquées dans la prise en charge de ces patients : médecins de médecine physique et réadaptation, urologues, médecins nutritionnistes, psychiatre, pneumologues, cardiologues, ORL et stomatologues, neuroradiologues ;
- L'expertise d'un radiologue référent dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque est nécessaire (après traitement par Mitoxantrone);
- Les autres professionnels de santé dont l'implication est essentielle pour les soins de support et de réadaptation : kinésithérapeute, prothésiste, ergothérapeute, psychologue, diététicien(ne)... ;

Les membres des différentes équipes devront renseigner les bases de données nationales ([MATHEC/SFGM-TC](#)/Observatoire Français de la SEP ou [OFSEP](#)) et européennes ([EBMT](#)) de suivi des MAI neurologiques traitées par greffe de CSH. Ce suivi, pour la collection des données, peut impliquer des acteurs de la recherche clinique (TEC, ARC).

### 3.3 Sclérose en Plaques

#### 3.3.1 Généralités

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante et neurodégénérative chronique du système nerveux central (SNC), dont la prévalence est de l'ordre de 120 000 patients en France avec une incidence d'environ 100/100 000 habitants en moyenne. Elle est à prédominance féminine (sex ratio de 3/1), débute en général entre 20 et 40 ans et représente toujours la 2<sup>ème</sup> cause de handicap médical du sujet jeune. Il s'agit d'une maladie évolutive pouvant être responsable d'un handicap physique moteur, sensitif et sensoriel, mais aussi cognitif. Le diagnostic repose sur les critères de McDonald 2017 (60) ([Annexe 16](#)) associant des paramètres cliniques, biologiques et IRM pour définir une maladie disséminée dans l'espace (cerveau, moelle épinière, nerfs optiques) et le temps (plusieurs poussées ou aggravation clinique dans le temps, accumulation de lésions en IRM et/ou présence de bandes oligoclonales dans le liquide cébro-spinal).

La SEP peut être de phénotype clinique rémittent (s'exprimant par des poussées cliniques avec ou sans récupération mais sans progression entre les poussées) ou progressive, soit secondaire à la forme rémittente, soit primaire sans poussée inaugurale (SEP progressive primaire). Dans les formes progressives, le handicap évolue insidieusement sans véritable poussée. Le Score Expanded Disability Scale (EDSS) ([Annexe 17](#)) (est un score clinique de 0 à 10 qui mesure le degré de handicap résiduel (en dehors de poussée). Le sujet sans handicap est à 0, il est à 6.0 lorsqu'il marche avec une canne une centaine de mètres, à 7.0 lorsqu'il a besoin d'un fauteuil roulant, le décès correspond à un score EDSS de 10 (67).

Quelle que soit la forme phénotypique de la SEP, il faut ajouter la notion de l'activité inflammatoire de la maladie. Cette activité inflammatoire est définie selon les critères de Lublin, cliniquement par une poussée ou d'une aggravation clinique de la maladie et/ou radiologiquement par l'apparition d'une nouvelle lésion T2 sur l'IRM en comparaison avec une IRM datant de moins d'un an ou par l'apparition d'une prise de gadolinium sur une IRM en comparaison avec une IRM ([Annexe 18](#)) datant de moins d'un an (59).

La SEP est une maladie dont le contrôle anti-inflammatoire repose sur un arsenal thérapeutique de près d'une quinzaine de spécialités pharmaceutiques d'efficacité prouvée sur des études pivots randomisées et contrôlées de phase III. Il s'agit d'immunothérapies modulatrices ou suppressives reposant sur différents mécanismes d'action et qui peuvent se concevoir :

- en traitement de première ligne ou d'efficacité modérée (interféron beta, acétate de glatiramer, teriflunomide, diméthylfumarate) ;
- en traitement de seconde ligne ou de haute efficacité (fingolimod, natalizumab, anti-CD20, mitoxantrone, alemtuzumab, cladribine).

Ces traitements peuvent également se concevoir comme traitement d'induction (mitoxantrone, alemtuzumab, cladribine) ou traitement chronique. Les indications sont majoritairement les formes rémittentes et les formes progressives avec une activité inflammatoire.

Le traitement de la SEP est initié le plus précocement possible dès le premier événement, lorsque les critères diagnostiques sont rassemblés, afin de réduire le risque de progression de la maladie. Cette prise en charge précoce est associée à une surveillance clinique et IRM régulière au moins annuelle, afin de définir une escalade thérapeutique en cas d'échappement clinique ou IRM. L'objectif du traitement de la SEP, et surtout dans les formes actives ou agressives est la rémission (NEDA, no evidence of disease activity) définie par l'absence de poussée, de progression et de nouvelles lésions T2 et de prise de gadolinium sur Gado + en IRM (68).

### 3.3.2 Indications de la greffe de CSH

Les indications de greffe de CSH dans la SEP reprennent les propositions de la SFSEP/MATHEC (20) et reposent en un premier temps sur la validation de l'indication au cours de la RCP nationale CRC-SEP (réunion nationale mensuelle supplémentaire aux RCP locale de chaque CRC-SEP) :

- Diagnostic établi de SEP de forme rémittente selon les critères de McDonald 2017
- Être âgé de moins de 60 ans ;
- Avoir un score EDSS  $\leq 6$  (67) à distance d'au moins 6 mois de toute poussée clinique ;
- Être sous traitement de haute efficacité bien conduit depuis au moins six mois ;
- Présenter nécessairement des éléments indicateurs d'une activité inflammatoire récente définie comme suit :
  - présenter au moins une poussée significative sur le plan clinique : augmentation de 1 point sur l'un des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS de Kurtzke aboutissant à un score fonctionnel coté à plus de 2 pour le paramètre le plus affecté ( $\geq 3$  pour le paramètre sensitif) ;
  - avec présence d'une activité radiologique sur l'IRM cérébrale ou médullaire datant de moins de 3 mois.

## 3.4 Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique

### 3.4.1 Généralités

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. La prévalence de la PIDC est de 1 à 10 personnes pour 100 000 habitants (61).

La pathogénie de la PIDC reste incertaine, mais la présence d'infiltrats inflammatoires à la biopsie et l'efficacité des traitements immunomodulateurs témoignent de l'implication de mécanismes immunologiques. Les infiltrats inflammatoires nerveux sont polymorphes, lymphocytaires préférentiellement T, non monotypiques. Il s'y associe l'implication de l'immunité humorale médiée par les lymphocytes B avec des cibles antigéniques non encore clairement identifiées, mais quelques auto-anticorps anti-gangliosides ou dirigés contre les protéines du nœud de Ranvier (anti-contactine et anti-neuro-fasciine) ont été décrits chez certains patients.

La présentation clinique typique est soit d'installation progressive, soit rémittente avec évolution par poussées successives en plus de 8 semaines. Elle associe l'apparition d'un déficit moteur symétrique proximal et/ou distal, d'une atteinte sensitive des 4 membres et d'une diminution voire abolition des réflexes ostéo-tendineux, d'installation progressive ou récurrente sur une durée supérieure à 2 mois. L'atteinte des nerfs crâniens est possible. Des variantes existent, distales, motrices pures, sensibles pures, asymétriques (type Lewis-Sumner) et focales (61).

Le diagnostic de PIDC définie par l' European Association of Neurology and Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) repose sur l'association des critères cliniques, électro-neuro-myographiques et si besoin de « critères dits de support » (62) ([Annexe 19](#)).

Le pronostic neurologique à long terme dans les formes sévères est conditionné par la perte axonale nerveuse secondaire à l'inflammation et à une démyélinisation prolongée, cette perte axonale étant souvent irréversible.

Le degré de handicap neurologique est évalué par les scores : Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS) ([Annexe 20](#)), Medical Research Council (MRC) ([Annexe 21](#)) et Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group – Sensory Sum Score (INCAT-SSS) ([Annexe 22](#)).

Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention repose sur l'immunomodulation : les immunoglobulines polyvalentes, la corticothérapie ou les échanges plasmatiques avec une efficacité équivalente, exception faite des formes motrices pures ou l'utilisation de corticoïdes en 1<sup>ère</sup> intention est discutable (69). Leur choix dépend du terrain et de la présence de contre-indications et d'éventuelles pathologies associées.

Les traitements de 2<sup>ème</sup> intention (autres immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, biothérapies), fréquemment proposés, ont une efficacité variable à l'échelon individuel.

Environ 80 % des patients répondent à un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, et parmi ceux-ci : 60 % peuvent ensuite être sevrés et considérés en rémission de leur maladie et 40 % restent dépendants du traitement (62).

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) constitue alors une alternative efficace chez des patients sélectionnés selon des critères spécifiques (17–19).

### 3.4.2 Indications de la greffe de CSH

Les indications de greffe dans la PIDC sont :

- PIDC prouvée (critères EAN/PNS) (62) avec si possible preuve histologique par biopsie nerveuse.
- Age ≤ 65 ans.
- PIDC sévère : score Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS) ≥ 3 (70) ([Annexe 20](#)) aux membres supérieurs (au moins une fonction des mains impossible) et/ou un score ≥ 2 aux membres inférieurs (au moins marche 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, associé à des signes de démyélinisation majeure à l'ENMG : bloc de conduction selon les critères EAN/PNS (62).
- Réponse clinique fluctuante ou insuffisante aux traitements : PIDC en échec de deux traitements de 1<sup>ère</sup> ligne (échanges plasmatiques, corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes) et après échec ou contre-indication à un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.

## 3.5 Autres maladies neurologiques auto-immunes

### 3.5.1 Myasthénie

#### 3.5.1.1 Généralités

La [myasthénie](#) auto-immune est une maladie auto-immune à l'origine d'un bloc de la jonction neuromusculaire se traduisant cliniquement par un déficit moteur fluctuant. Sa prévalence estimée est de 50 à 200 personnes pour 1 million d'habitants. La physiopathologie de la myasthénie reste incomplètement élucidée, mais implique le thymus et l'immunité humorale avec l'identification d'anticorps spécifiques recherchés dans le sang : anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH) et anticorps anti-MuSK (muscle specific kinase) présents dans plus de 90 % des cas pour les formes généralisées.

L'atteinte motrice fluctuante s'aggravant à l'effort peut être cantonnée aux muscles oculomoteurs (ptosis, diplopie), mais dans d'autres formes atteindre également les muscles pharyngés (dysphonie, troubles de la déglutition), voire être généralisée avec une atteinte des muscles axiaux et des quatre membres. Les poussées graves de myasthénie peuvent impliquer la déglutition ou la respiration et mettre ainsi en jeu le pronostic vital des patients. Les anti-RACH sont retrouvés dans plus de 75 % des formes généralisées et les anti-MuSK sont retrouvés dans 40 % des formes RACH négatives. Les myasthénies séronégatives pour les anti-RACH et anti-MuSK peuvent être positives pour certaines spécificités plus rares : anti-RACH de faible affinité, antiLRP4.

Le diagnostic de myasthénie repose sur un faisceau d'arguments énoncés dans le [PNDS Myasthénie](#) :

- Clinique : déficit moteur exclusif, pur et fluctuant, volontiers aggravé par l'effort ;
- Bloc neuromusculaire en électroneuromyographie (décrément  $\geq 10\%$ , au minimum sur 2 couples nerf-muscle, lors des stimulations répétitives à 3 cycles/seconde à l'ENMG ou allongement du jitter si étude en fibre unique) ;
- Auto-anticorps spécifiques dans le sang périphérique : anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine (anti-RACH) et si négatifs anticorps anti-MuSK (muscle specific kinase);
- Réponse au traitement d'épreuve par anticholinestérasique plus particulièrement utile dans les formes focales, en particulier oculaires.

Les scores utilisés pour l'évaluation de la sévérité de la myasthénie sont :

- le score myasthénique fonctionnel : score de Garches (71) ([Annexe 23](#)),
- la classification clinique de la gravité de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (72) ([Annexe 24](#)).

Le pronostic de la myasthénie est évalué par les scores sus cités, ainsi que

- la cotation clinique du résultat thérapeutique de la MGFA (72) ;
- la résistance au traitement immunosuppresseur et la cortico-dépendance à haut degré ;
- la toxicité des traitements.

Le traitement associe traitement symptomatique, traitement de la poussée et traitement de fond pour prévenir les poussées ultérieures. Le traitement symptomatique repose sur les anticholinestérasiques. Le traitement des poussées sur l'immunomodulation (corticoïdes, échanges plasmatiques et IgIV), tandis que le traitement de fond nécessite souvent l'utilisation d'immunosuppresseurs.

Le traitement de première intention repose classiquement sur une corticothérapie éventuellement associée à de l'azathioprine. Les traitements de deuxième ligne ne font pas l'objet d'un haut niveau de preuve : mycophénolate mofétil, ciclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide et plus récemment le rituximab (anti CD20) et l'éculizumab, inhibiteur de la voie terminale du complément. La thymectomie

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

est indiquée de façon formelle en cas de thymome associé, mais également au cours d'une myasthénie récente, en présence d'anti-RACH, chez le sujet de moins de 55 ans.

En cas d'échec des traitements préalables, la greffe de CSH représente une alternative efficace chez des patients sélectionnés selon des critères spécifiques (73).

### 3.5.1.2 Indications de la greffe de CSH

Les indications de la greffe de CSH dans la myasthénie sont :

- Diagnostic de myasthénie prouvée selon les critères diagnostiques du [PNDS](#) ;
- Age ≤ 65 ans ;
- Myasthénie sévère Classe III MGFA ;
- Échec des traitements de première et deuxième ligne par immunosuppresseurs bien conduits.

## 3.5.2 Maladie du spectre de la Neuromyéélite Optique

### 3.5.2.1 Généralités

La neuromyéélite optique (NMO) est une maladie démyélinisante auto-immune du système nerveux central, associée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre la protéine aquaporine 4 (anti-AQP4). Longtemps confondue avec la sclérose en plaques, elle est maintenant considérée comme une pathologie indépendante. C'est une maladie rare avec une prévalence estimée entre 0.7 et 0.9 pour 105 habitants en Europe. La NMO touche plus la femme que l'homme avec un sex-ratio de 9/1 et peut débuter à tous les âges de la vie, avec un pic entre 20 et 40 ans. L'origine de la NMO n'est pas connue, mais il n'y a aucun élément en faveur d'une cause génétique. Cliniquement, elle se manifeste par des épisodes d'atteinte du nerf optique (névrite optique) et de la moelle épinière (myélite). D'autres présentations cliniques sont possibles, comme les atteintes du tronc cérébral ou de l'encéphale. Ces épisodes sont sévères, et associés à un risque élevé de rechutes et de séquelles.

Les critères actuels permettent de réaliser un diagnostic précoce, possible dès le premier épisode ([Annexe 25](#)).

Compte tenu de la sévérité des épisodes et du handicap potentiel, une poussée de NMO est une urgence. Le traitement d'une poussée repose sur la corticothérapie à forte dose, et les échanges plasmatiques. Le traitement de fond, préventif du risque d'une nouvelle poussée, repose sur l'utilisation précoce et prolongée de molécules immunoactives. Historiquement les traitements utilisés étaient les immunosuppresseurs large spectre, exposant à des risques infectieux importants. La découverte de l'anti-AQP4 et du rôle des lymphocytes B ont abouti à l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD20. Récemment, plusieurs nouvelles molécules ont démontré une efficacité majeure dans la prévention du risque de poussée. Il s'agit d'anticorps monoclonaux ciblant le complément (eculizumab), les plasmablastes (inebilizumab) ou l'interleukine 6 (tocilizumab, satralizumab).

La prise en charge diagnostique et thérapeutique de la NMO en France est résumée dans un [PNDS](#).

### 3.5.2.2 Indications de la greffe de CSH

Il n'y a actuellement pas d'indication pour le recours à la greffe de CSH dans le NMOSD. Pour des situations exceptionnelles : échec avéré ou impossibilité de recours aux différentes thérapies recommandées dans le [PNDS NMOSD](#) et citées ci-avant, et après discussion et validation du dossier par

le groupe expert [NOMADMUS](#) lors d'une RCP MIRCEM, un recours à la greffe de CSH (23,24) pourra être discuté en réunion lors d'une [RCP nationale MATHEC](#).

### 3.5.3 Syndrome de l'Homme Raide

#### 3.5.3.1 Généralités

Le syndrome de l'homme raide est une affection auto-immune rare, dont la prévalence est estimée à 1 à 2 sur 1 million de personnes (64). Cette pathologie affecte préférentiellement l'adulte jeune entre 20 et 50 ans, affecte rarement l'enfant. Elle est plus fréquente chez la femme. Il peut s'y associer un diabète de type 1 ou d'autres pathologies auto-immunes. Ce syndrome de l'homme raide peut également s'intégrer dans le cadre d'un syndrome neurologique paranéoplasique.

Le tableau clinique habituel associe l'installation progressive d'une raideur musculaire du tronc et des membres, des secousses et des spasmes souvent réflexes. Des formes focales et des formes à type d'encéphalomyélite progressive avec rigidité et myoclonies sont également observées. La présence d'anticorps anti-acide glutamique décarboxylase (GAD) dans plus de 70 % des cas conforte l'origine auto-immune, mais n'est pas indispensable au diagnostic. L'examen électroneuromyogramme (ENMG) retrouve une activité motrice continue lors de la détection.

Le diagnostic de syndrome de l'homme raide repose essentiellement sur les critères de Dalakas (63) ([Annexe 26](#)) associant deux critères cliniques, un critère ENMG, un critère immunologique et la réponse au traitement par benzodiazépines.

L'affirmation de la progression de la maladie reste essentiellement clinique, basée sur la progression du handicap selon :

- Les scores fonctionnels ONLS (70) ([Annexe 20](#)), Rankin modifié (74) ([Annexe 27](#)) et cliniques (rétractions) évalués au moins tous les 6 mois ;
- Et les résultats d'un ENMG datant de moins de 3 mois.

Les benzodiazépines et le baclofène sont utilisées au titre de traitement symptomatique. Les thérapies immunomodulatrices (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses, plasmaphérèse) ou immunosuppressives (rituximab) sont les traitements de fond, malgré leur faible niveau de preuve et des échappements thérapeutiques fréquents.

Dans ce cadre, la greffe de CSH représente une alternative chez des patients sélectionnés selon des critères spécifiques (26).

#### 3.5.3.2 Indications de la greffe de CSH

Les indications de la greffe de CSH autologue dans le syndrome de l'homme raide sont :

- Diagnostic de syndrome de l'homme raide prouvé selon les critères de Dalakas 2009 (63) ([Annexe 26](#)) ;
- Age  $\leq$  65 ans ;
- Syndrome de l'homme raide invalidant ;
- Échec des traitements symptomatiques adaptés et des immunosuppresseurs.

## 4. Maladie auto-immune et auto-inflammatoire digestive : Maladie de Crohn

### 4.1 Objectifs

Dans le cadre de ce PNDS de greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'objectif de ce chapitre est de guider les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'une maladie de Crohn (MC) sévère et réfractaire aux thérapeutiques habituelles relevant d'une indication d'intensification thérapeutique avec greffe de CSH, les objectifs de ce chapitre sont de :

- Guider les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'une MICI sévère pouvant relever d'une indication de thérapie cellulaire ;
- Présenter les professionnels impliqués et les modalités de coordination dans le cadre du parcours du patient porteur d'une MICI sévère pouvant relever d'une indication de greffe de CSH ;
- Préciser les éléments diagnostiques et pronostiques permettant de porter l'indication de greffe de CSH chez les patients avec un diagnostic de MICI sévère ;
- Préciser les investigations nécessaires au bilan d'extension et à l'évaluation de la sévérité de la maladie ;
- Expliciter les investigations nécessaires à la recherche de contre-indication à la greffe de CSH ;
- Définir les indications à l'intensification thérapeutique avec autogreffe de CSH des patients atteints d'une MC;
- Définir les contre-indications à l'intensification thérapeutique avec autogreffe de CSH des patients atteints d'une MC ;
- Définir la démarche de présentation des dossiers en RCP nationale du [réseau MATHEC](#) pour décision collégiale.

Ne seront pas abordées dans le cadre de ce PNDS, les autres approches de thérapies cellulaires, non validées en pratique clinique et qui relèvent des recherches cliniques en cours. Néanmoins, les professionnels de santé sont invités à suivre les différentes options thérapeutiques innovantes dans le cadre d'essais cliniques et à participer à l'inclusion et au suivi adaptés des patients à travers le réseau MATHEC. La liste des essais cliniques en cours est disponible sur les sites internet du Centre de Référence des Maladies Rare Maladies Auto-immunes et Thérapies Cellulaires ([CRMR MATHEC](#)), de la [FAI<sup>2</sup>R](#) et de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire ([SFGM-TC](#)).

### 4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le diagnostic, l'évaluation initiale, l'évaluation de la sévérité, comme la prise en charge thérapeutique du patient reposent sur une collaboration pluridisciplinaire concertée entre le médecin généraliste, le gastroentérologue référent du patient et le médecin hématologue, exerçant dans un centre accrédité JACIE pour l'allogreffe sous l'égide de la SFGM-TC et participant au réseau MATHEC.

La prise en charge du patient atteint d'une MC sévère traité par greffe de CSH et le suivi du patient tout au long d'un parcours de soins complexes sont assurés par :

- Le médecin généraliste traitant du patient ;
- Le gastroentérologue référent du patient travaillant au sein des différents centres experts pour la prise en charge de la MC et participant au réseau MATHEC;
- Le médecin hématologue exerçant dans un centre accrédité JACIE pour l'allogreffe et participant au réseau MATHEC (Joint Accreditation Committee [ISTC EBMT](#));
- Le chirurgien digestif ;
- D'autres spécialités médicales sont éventuellement impliquées dans la prise en charge de ces malades : proctologue, radiologue, médecins de médecine physique et réadaptation, psychiatre, médecins nutritionnistes ;

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

- D'autres professionnels de santé (stomathérapeute, kinésithérapeute, psychologue, diététicien(ne)...) peuvent être impliqués.

Dans le cadre du suivi de la procédure de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seront impliqués :

- Les infirmier(e)s de coordination de greffe ;
- Les laboratoires de biologie médicale et d'immunologie pour le monitoring immunologique et les CRB par le biobanking;
- Les praticiens issus d'autres spécialités médicales, éventuellement associés dans la prise en charge de ces malades : pneumologues, cardiologues, néphrologues, ORL et stomatologues ;
- Les autres professionnels de santé, dont l'implication est essentielle pour les soins de support et de réadaptation : kinésithérapeute, diététicien(ne), psychologue, ergothérapeute...
- Les membres des différentes équipes contribueront à renseigner les bases de données nationales (MATHEC/SFGM-TC) et européennes (EBMT) de suivi des MC sévères traités par greffe de CSH. Ce suivi peut donc impliquer des acteurs de la recherche clinique (TEC, ARC).

### 4.2.1 Généralités

La Maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique intestinale, caractérisée par des lésions digestives inflammatoires de sévérité, d'activité et de topographie variées. Cette pathologie complexe, multifactorielle, à forte composante environnementale, a une incidence variant entre 4 et 15 pour 100000 habitants selon les zones géographiques. En France, on estime à près de 150000 le nombre de patients atteints d'une maladie de Crohn avec une incidence en augmentation chez les sujets de moins de 20 ans. Le tabagisme actif est un facteur aggravant reconnu de la MC (75).

Les symptômes dépendent de la topographie des lésions et de leur sévérité. L'existence de douleurs abdominales, de signes d'obstruction digestive partielle, de troubles du transit, de selles glairo-sanglantes, ainsi que des signes généraux (amaigrissement, anémie, fièvre) font partie du tableau clinique. Parfois, la maladie de Crohn est révélée brutalement par une complication inaugurale : abcès anal, abcès digestif, occlusion digestive. Environ 30 % des patients présentent des manifestations extradigestives : ophtalmologiques (uvéites, conjonctivites, sclérites), cutanées (érythème noueux, pyoderma gangrenosum, syndrome de Sweet) ou articulaires (arthrites périphériques ou spondyloarthrites). En plus des signes cliniques et de l'élévation des marqueurs biologiques d'inflammation (CRP, calprotectine fécale), les endoscopies digestives hautes et basses avec biopsies sont essentielles au diagnostic positif de maladie de Crohn. Les endoscopies peuvent montrer une inflammation muqueuse (œdème, érythème, hémorragie...), des ulcérations aphtoiïdes, superficielles ou profondes (mettant à nu la musculature), des sténoses intestinales, voire des orifices de fistule.

Les lésions inflammatoires peuvent siéger sur n'importe quel segment intestinal entre la bouche et l'anus, avec une atteinte préférentielle au niveau de l'iléon terminal et du côlon droit (76,77). Les lésions intestinales élémentaires peuvent être de différents types : œdème et érythème muqueux, ulcérations de taille, de topographie et de profondeur variables. En l'absence de traitement efficace, elles peuvent aboutir à une destruction intestinale progressive, évoluant, parfois rapidement, vers des complications irréversibles digestives ou anopérinéales avec sténoses et/ou fistules et abcès (30-40 % des patients). Le phénotype de la maladie de Crohn est décrit par la classification de Montréal (78) ([Annexe 28](#)). A long terme, l'inflammation chronique non contrôlée favorise l'apparition d'un cancer, principalement au niveau colo-rectal, mais aussi au niveau de l'intestin grêle et de l'anus.

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

Les lésions histologiques peuvent comporter des infiltrats inflammatoires chroniques et aigus, des ulcérations, des granulomes, une fibrose, mais aucun de ces signes n'est spécifique de la maladie.

Le diagnostic de maladie de Crohn est établi selon des critères cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques et histologiques définis par l'European Crohn's and Colitis Organisation ([ECCO](#)) (79).

L'évolution de la MC est difficile à prédire. Des facteurs pronostiques d'évolution péjorative tels qu'un âge < 18 ans au diagnostic, des lésions du tractus digestif supérieur, la nécessité d'un recours rapide aux corticoïdes et l'apparition précoce de fistules (phénotype pénétrant) sont globalement admis. Le caractère réfractaire avec échec des traitements majeurs (immunosuppresseurs et immunomodulateurs incluant des lignes successives de biothérapies), le recours répété à des résections digestives avec récidives postopératoires itératives et la persistance de lésions ano-périnéales complexes sont aussi des éléments de gravité.

Différents scores cliniques et endoscopiques sont utilisés (principalement dans les essais cliniques) pour évaluer et suivre sous traitement, l'activité de la maladie de Crohn :

- Crohn's Disease Activity Index CDAI (80) ([Annexe 29](#)) ;
- Inflammatory Bowel Disease Questionnaire IBDQ (81) ([Annexe 30](#)) pour le suivi des symptômes cliniques et biologiques;
- Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease SES-CD (76) ([Annexe 31](#)) pour l'évaluation en endoscopie des lésions muqueuses.

Selon la dernière mise à jour du consensus d'experts STRIDE-II (77), la prise en charge thérapeutique a pour objectif :

- A court terme, le soulagement des symptômes (principalement les douleurs abdominales et la diarrhée) accompagné de la normalisation des marqueurs sanguins et fécaux d'inflammation.
- A plus long terme (6 à 9 mois), la rémission clinique et endoscopique et/ou radiologique, ainsi que l'absence d'invalidité et une bonne qualité de vie. La rémission morphologique est définie comme l'absence d'ulcération en iléo-coloscopie, ou la résolution des signes d'inflammation en imagerie en coupe chez des patients qui ne peuvent pas être évalués de manière adéquate par l'iléo-coloscopie.

Les traitements médicamenteux actuellement utilisés incluent :

- les corticoïdes per os à faible biodisponibilité systémique type budésonide, à diffusion systémique ou par voie intraveineuse ;
- les immunosuppresseurs conventionnels (thiopurines, méthotrexate) ;
- les biothérapies : anticorps monoclonaux anti-TNF, anti-intégrine  $\alpha 4\beta 7$  et anti-interleukines [IL 12/23] sont utilisées en monothérapie ou en association avec les immunosuppresseurs (en particulier l'association anti-TNF avec azathioprine (AZA) ou Méthotrexate (MTX)). L'utilisation des biothérapies (principalement les anti-TNF utilisés en première ligne de biothérapies) permet d'obtenir une rémission à un an chez 40 % des patients, laquelle est maintenue à long terme chez un patient sur deux. L'efficacité d'une autre ligne de biothérapie, tels le vedolizumab (anti-intégrine  $\alpha 4\beta 7$ ) ou l'ustekinumab (anti-IL-12/IL-23), après échec d'un anti-TNF, n'excède pas 20-25 % à un an.
- D'autres traitements sont en cours d'évaluation pour le traitement de la maladie de Crohn (anti-JAK, autres anticorps monoclonaux anti-IL23 ou anti-P40, ozanimod (inhibiteur sélectif de la sphingosine 1-phosphate (S1P), transplantation de microbiote fécal, etc.).
- Des nouvelles stratégies d'utilisation et/ou d'associations de traitements biologiques disponibles ou à venir pourraient permettre d'accroître leur efficacité.

- Les traitements chirurgicaux comportant une ou plusieurs résections intestinales sont nécessaires chez 30 à 50 % des patients (75).

Dans les formes sévères de MC réfractaires à de nombreuses lignes préalables des différents traitements médicaux disponibles ou chirurgicaux, la greffe de CSH constitue une alternative thérapeutique chez des patients très sélectionnés selon des critères spécifiques (82,14,15,83,84,16,85). La greffe de CSH est envisagée sur des malades très sélectionnés après discussion par des experts en RCP gastro-entérologique experte, pour des patients atteints de formes sévères et réfractaires de MC.

### 4.2.2 Indications de la greffe de CSH

La greffe de CSH peut être discutée pour les patients ayant une maladie de Crohn :

- Avec un diagnostic établi selon des critères cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques et histologiques définis par l' ECCO (79) ;
- Age  $\leq$  60 ans ;
- Active. L'activité de la maladie doit être objectivée par les examens endoscopiques (iléo-coloscopie et/ou endoscopie oeso-gastro-duodénale) avec la présence d'ulcérations et un SES-CD  $\geq$  2 (76) sur au moins 1 segment et/ou par imagerie (entéro-IRM) avec relecture par un radiologue expert, ainsi que par une élévation des marqueurs biologiques d'inflammation (CRP  $>$  5 mg/L et/ou calprotectine fécale  $>$  150  $\mu$ g/g de selles) ;
- Réfractaire comme définie par l'ECCO, c'est-à-dire en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications aux immunosuppresseurs (thiopurines, méthotrexate ou JAK inhibiteurs), et échec avéré ou contre-indication des biothérapies disponibles sur le marché à des doses optimisées (anti-TNF, ustekinumab/anti-IL23 et vedolizumab) ;
- Non accessible à un traitement chirurgical (75) ou à risque de survenue d'une insuffisance intestinale chronique avec syndrome de grêle court dans les suites de l'intervention chirurgicale.

L'indication de greffe de CSH est discutée au cas par cas en RCP :

- 1) lorsque le patient, informé des risques de morbi-mortalité associés à la procédure de greffe de CSH et ayant donné son accord, refuse catégoriquement une stomie définitive et qu'il existe des lésions inflammatoires intestinales actives et réfractaires ;
- 2) chez certains patients dont l'âge est compris entre 18 et 60 ans.

## 5. Évaluation globale avant greffe de CSH pour maladie auto-immune

L'évaluation globale du patient permet de s'assurer de l'absence de contre-indication à la procédure d'intensification avec greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH), le plus souvent autologue (2,35) et exceptionnellement à partir d'un donneur allogénique (86,87). Compte tenu du risque de progression de la MAI sous-jacente et de la toxicité potentielle de la chimiothérapie, certaines évaluations (notamment des fonctions cardiaque, pulmonaire et rénale) peuvent être répétées entre la date du recueil des CSP et de la procédure de greffe de CSH (qui sont espacées en général de 15 jours au minimum à 3 mois maximum) (4,37).

### 5.1 Pour tous les patients

Évaluation clinique générale :

- Performance Status, score OMS, questionnaires de qualité de vie : SF36 (88) ([Annexe 10](#)), [EQ5D](#) ;
- Tabagisme (présence ou absence/date de sevrage et nombre de paquets-année) ;
- Poids / Taille / Index de Masse Corporelle (IMC) ;
- Pression artérielle (PA) / Fréquence cardiaque (FC) ;
- Examen physique complet.

Évaluation cardiaque :

- Biomarqueurs cardiaques : troponine-HS, NT-proBNP ;
- ECG, complété par un Holter sur 24 heures selon la MAI et si anomalies cliniques ou électriques ;
- Échographie cardiaque (ETT) avec mesure de la FEVG, pressions de remplissage, PAP systolique, Vitesse de l'IT

Évaluation pulmonaire :

- Radiographie et scanner thoraciques ;
- Épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec mesure de la DLCO corrigée selon l'hémoglobine.

Évaluation rénale :

- Créatininémie avec calcul de la clearance de la créatinine ;
- Sédiment urinaire et devant toute anomalie biologique ou du sédiment urinaire évocatrice, réaliser un bilan d'hémolyse

Évaluation hématologique :

- NFS, plaquettes, réticulocytes.
- Hémostase. TP TCA fibrinogène
- Groupe sanguin, RAI

Évaluation digestive et métabolique :

- Bilan nutritionnel, électrophorèse des protéides sanguins, albuminémie, dosage de pré-albumine sanguine ;
- Glycémie, hémoglobine glyquée A1c ;
- Vitamines B1, B6, B9, B12, C et sélénium ;
- Bilan hépatique ;
- Bilan phosphocalcique ;
- Ferritine ; coefficient de saturation de la transferrine.

Évaluation infectieuse :

- Recherche et traitement éventuel de foyers ou antécédents infectieux ;
- Scanner des sinus, consultation ORL de moins de 4 mois pour écarter un foyer infectieux ;

- Panoramique dentaire ou « dentascanner » et consultation stomatologique de moins de 4 mois pour rechercher et traiter d'éventuels foyers infectieux ;
- Sérologie syphilis, TPHA VDRL ;
- Test IGRA de détection par l'interféron gamma pour la tuberculose, recherche d'antécédents cliniques de tuberculose : un contact récent avec une personne atteinte de tuberculose, des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, un test IGRA positif doivent faire discuter une prophylaxie antituberculeuse parallèlement à l'instauration de la corticothérapie et des immunosuppresseurs par Isoniazide + Rifampicine par jour pendant 3 mois. En cas de prescription de rifampicine, les doses de corticoïdes doivent être majorées d'environ 30 % pour contrebalancer l'effet d'induction enzymatique hépatique de la rifampicine.
- Sérologies VIH1 et 2, HTLV 1 et 2, HBV, HCV, CMV, HSV, EBV, VZV, HHV6/8;
- PCR sanguine EBV et PCR CMV systématiques et si besoin pour toute sérologie virale positive doit être complétée par une PCR virale ;
- Sérologie et PCR nasopharyngée SARS-COV-2 (89);
- Sérologies toxoplasmose, aspergillose ;
- Leishmaniose à discuter en zone endémique (sud de la France) ;
- L'anguillulose d'hyper-infestation ou anguillulose maligne doit être prévenue par un traitement antiparasitaire éradicateur avant l'introduction de la corticothérapie et des immunosuppresseurs chez tout patient ayant séjourné dans une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe).

Dépistage de néoplasies :

- Cancer colo-rectal (hémocult) recherche immunologique de sang dans les selles à jour à partir de 50 ans ;
- En fonction du contexte, un TEP-scanner sera fait pour compléter l'enquête néoplasique.

Évaluation génito-urinaire :

- Chez les femmes :  $\beta$ HCG chez la femme en âge de procréer, mammographie, consultation gynécologique avec échographie pelvienne et frottis cervico-vaginal de moins d'un an incluant une recherche d'HPV ; contraception efficace avec  $\beta$ HCG une semaine avant le début de la mobilisation des CSH et aussi du conditionnement par chimiothérapie intensive ;
- Chez les hommes : dosage PSA et toucher rectal.
- Préservation de la fertilité : Anticiper et prévoir une consultation spécialisée pour conservation d'ovocytes après stimulation hormonale, cryoconservation de tissu ovarien, cryoconservation de sperme.

Évaluation psychologique dédiée :

- Cette évaluation prend en compte les différentes étapes du parcours de soin qui seront explicitées au patient.

### 5.2 Conseil génétique

La recherche d'autres cas de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires dans la famille et la réalisation d'un arbre généalogique sont des éléments importants de la prise en charge pour toutes les MAI. L'analyse détaillée de l'arbre généalogique en cas d'association de formes MAI familiales pourra conduire à envisager la nécessité d'une enquête génétique après présentation du dossier en RCP multidisciplinaire spécifique. En effet, au plan thérapeutique la mise en évidence de gènes de susceptibilité avec homozygotie dans la famille conduirait alors à envisager une procédure d'allogreffe de moelle plutôt qu'une intensification thérapeutique avec greffe de CSH autologues.

Le dossier sera donc présenté en [RCP nationale génomique FAI<sup>2</sup>R](#) avec remplissage du [formulaire](#), disponible sur le site internet de la filière. Une fois la décision de séquençage validée, les prélèvements sanguins seront réalisés, selon le lieu de prise en charge du patient et la nature de la MAI considérée, par

recours à la plateforme séquençage génomique très haut débit pour une analyse en Whole Genome Sequency, via (Plateforme séquençage génomique très haut débit, SeqOIA ou AURAGEN) ([Annexe 33](#)).

Le site internet de [SeqOIA](#) regroupe tous les documents et tutoriels nécessaires à la e-prescription :

- La prescription d'un examen pangénomique : le parcours ;
- Les documents d'information : formulaires, consentements, conditions d'acheminement des échantillons ...)

MAI systémiques :

- La ScS n'est pas une maladie à composante génétique, mais d'exceptionnelles formes familiales de ScS peuvent être observées.
- Des formes rares de LS monogéniques sont décrites (déficits constitutionnels de fractions du complément, interféronopathies monogéniques, déficit en PI3K-delta notamment). Ces formes génétiques doivent être particulièrement suspectées en cas de début très précoce, de lupus familial, de consanguinité, d'atteintes syndromiques associées (notamment neurologiques).

MAI neuro-inflammatoires :

- La SEP n'est pas une maladie monogénique
- La NMO n'est pas une maladie à composante génétique
- La PIDC n'est pas une maladie à composante génétique, mais il importe de rechercher et d'éliminer une neuropathie d'origine génétique en cas d'antécédent familial de neuropathie et de conforter ainsi le diagnostic de PIDC, avant de valider l'indication à la greffe de CSH.
- La myasthénie n'est pas une maladie à composante génétique. Certaines formes génétiques sont à l'origine de myasthénies congénitales, non immunologiques liées à des mutations des constituants de la jonction neuromusculaire.
- Le syndrome de l'homme raide n'est pas une maladie à composante génétique.

MAI gastroentérologiques :

- Pour les formes à début pédiatrique (avant l'âge de 15 ans), il convient de manière systématique d'éliminer une cause monogénique d'entéropathie inflammatoire, en ciblant un panel de gènes connus à l'origine des maladies inflammatoires digestives, par targeted next generation sequencing (TNGS) et ce, avant d'envisager la greffe de CSH. En cas de très forte suspicion de maladie monogénique (multiples cas dans la famille, autres atteintes dysimmunitaires, âge très jeune au diagnostic (<6 ans)), une exploration par whole exome sequencing NGS sera réalisée. En cas de maladie monogénique et en fonction du type de mutation, une allogreffe de CSH sera alors discutée.

### **5.3 Autres examens systématiques spécifiques de la MAI considérée : évaluation datant de moins de 3 mois**

#### **5.3.1 Pour la Sclérodémie Systémique**

- Score de Rodnan modifié mRSS (42) ([Annexe 8](#)) ;
- Score de qualité de vie : Self Health Assessment Questionnaire : SSc-HAQ (90) ([Annexe 9](#));
- Scanner thoracique systématique avec coupes fines pour évaluer l'extension et la sévérité de la pneumopathie interstitielle ;
- Biomarqueurs cardiaques : Troponine Ic et Nt ProBNP ;
- Test de marche de 6 minutes ;
- Holter du rythme cardiaque sur 24 h systématique ;

- IRM myocardique avec mesure T1 mapping, T2 mapping, recherche de dysfonction droite « septal D-sign » et de prise de contraste tardive ou LGE « late gadolinium enhancement » ;
- Cathétérisme cardiaque droit avec mesure de la PAP moyenne, de la PAPO (pression capillaire d'occlusion), du débit cardiaque, des résistances vasculaires pulmonaires, incluant une épreuve de charge hydrosodée (« remplissage » par 10 cc/kg (500-1000 mL) de sérum salé réchauffé et perfusé sur une période de 10 minutes ; épreuve non « masquée » : patient hors traitement vasodilatateur de l'artère pulmonaire type antagonistes du récepteur de l'angiotensine ou inhibiteur de phosphodiesterase) (6).

### 5.3.2 Pour la Sclérose en Plaques

- Score Expanded Disability Status Scale : EDSS (67) ([Annexe 17](#)) ;
- IRM cérébrale et médullaire (séquence OFSEP) datant de moins de 3 mois ([Annexe 18](#)) ;
- Échographie vésicale avec recherche et quantification du résidu post mictionnel ;
- Chez les patients ayant reçu des traitements cardiotoxiques (mitoxantrone ou forte dose cumulée de cyclophosphamide), une IRM myocardique sera réalisée.

### 5.3.3 Pour les autres maladies neuro-inflammatoires

#### 5.3.3.1 Polyradiculoneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique

- Scores fonctionnels : ONLS (70) ([Annexe 20](#)), Rankin modifié (74) ([Annexe 27](#)) ;
- Scores cliniques : MRC (91) ([Annexe 21](#)), INCAT-SSS ([Annexe 22](#)) (69) ;
- ENMG de référence datant de moins de trois mois.

#### 5.3.3.2 Maladie du spectre de la Neuromyéélite Optique

- Score EDSS (67) ([Annexe 17](#)) ;
- IRM cérébrale avec séquences sur le nerf optique et médullaire datant de moins de 3 mois (séquence OFSEP) ([Annexe 18](#)) ;
- Dosage des anti-AQP4, 3 mois après la greffe puis à 6 mois et 1 an ;
- Chez les patients ayant reçu des traitements cardiotoxiques, comme la mitoxantrone ou une forte dose cumulée de cyclophosphamide, une IRM myocardique sera faite.

#### 5.3.3.3 Myasthénie

- Score fonctionnel : score de Garches (71) ([Annexe 23](#)), score de sévérité clinique : MGFA (72) ([Annexe 24](#)) ;
- ENMG de référence datant de moins de trois mois.

#### 5.3.3.4 Syndrome de l'Homme Raide

- Score EDSS (67) ([Annexe 17](#)) ;
- Scores fonctionnels : ONLS (70) ([Annexe 20](#)), Rankin modifié (74) ([Annexe 27](#)) ;
- Score clinique de rétraction.

### 5.3.4 Pour la maladie de Crohn

- Scores d'activité clinique : CDAI (80) ([Annexe 29](#)), Harvey-Bradshaw ([Annexe 32](#)) et IBDQ (81) ([Annexe 30](#)) ;

- Dosage de la calprotectine fécale ;
- Coproculture, même en l'absence de diarrhée avec recherche de toxines de clostridium difficile ;
- Évaluation par endoscopies digestives, œsogastroduodénale et iléo-coloscopie, avec calcul du score SES-CD (76) ([Annexe 31](#)) et dépistage de dysplasie ;
- Rechercher une infection à CMV et/ou à EBV sur les biopsies de la muqueuse digestive ;
- Vidéocapsule endoscopique de l'intestin grêle si nécessaire ;
- Entéro-IRM si nécessaire ;
- IRM périanale en cas d'antécédents personnels d'atteinte périanale à répéter en cas de symptômes (suppuration périnéale, tuméfaction et/ou douleurs périnéales).

### 5.4 Recherche de contre-indications spécifiques à l'intensification thérapeutique et à la greffe de CSH

Ces contre-indications sont fonction des résultats du bilan d'évaluation de moins de 3 mois et peuvent être absolues ou relatives.

#### 5.4.1 Contre-indications absolues

Elles sont liées à la procédure de greffe de CSH qui nécessite de fortes doses de chimiothérapie, associée à une hydratation conséquente des patients (2 à 3 litres par 24 heures minimum sur 4 jours), au risque infectieux notamment pendant la période d'aplasie (en moyenne de 5 à 12 jours selon l'intensité du conditionnement), à la toxicité des médicaments, et aux comorbidités éventuelles du patient.

Les contre-indications absolues (14,16) sont :

- Age > 65 ans ;
- Tabagisme actif ou non sevré depuis moins de 3 mois ;
- Grossesse ou absence de contraception adaptée pendant toute la procédure et jusqu'à au moins trois ans après la greffe ;
- Atteinte respiratoire : contre-indication formelle si DLCO < 30% de la théorique et/ou en cas d'insuffisance respiratoire définie par une pression artérielle en oxygène au repos (PaO<sub>2</sub>) < 8 kPa (< 60 mmHg) et/ou une pression artérielle en dioxyde de carbone au repos (PaCO<sub>2</sub>) > 6,7 kPa (> 50 mmHg) sans oxygénothérapie ;
- Atteinte cardiaque : signe clinique d'insuffisance cardiaque congestive réfractaire, FEVG < 45 %, coronaropathie sévère non revascularisée, arythmie ventriculaire non contrôlée, épanchement péricardique avec retentissement hémodynamique sévère évalué par l'échocardiographie, mouvement paradoxal diastolique du septum inter-ventriculaire (septal « D sign ») à l'IRM myocardique, HTAP confirmée par le cathétérisme droit avec épreuve de charge hydrosodée par un « remplissage » par 10 cc/kg (500-1000 mL) de sérum salé réchauffé et perfusé sur une période de 10 minutes, épreuve non « masquée » (patient hors traitement vasodilatateur de l'artère pulmonaire type antagonistes du récepteur de l'angiotensine ou inhibiteur de phosphodiesterase ) et définie par : PAPs > 40 mmHg ou PAPm > 25 mmHg à l'état basal (nouvelle définition HTAP ≥ 20), ou PAPs > 45 mmHg ou PAPm > 30 mmHg après remplissage, augmentation des résistances artérielles pulmonaires > 3 unités Wood après remplissage ; un débit cardiaque inchangé ou diminué après remplissage ; un aspect en dip-plateau ;
- Atteinte rénale : débit de filtration glomérulaire < 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> surface corporelle;
- Néoplasie active ou diagnostiquée depuis moins de 5 ans à l'exception du cancer du col *in situ* ou du carcinome basocellulaire d'exérèse complète. Devant une néoplasie en rémission complète depuis moins de 5 ans, la greffe de CSH peut se discuter au cas par cas, en fonction du cancer (type, localisation, extension) et de ses traitements (chirurgie seule, chimiothérapie utilisée, radiothérapie, hormonothérapie...) toujours en concertation avec l'oncologue référent du patient, les hématologues et le spécialiste de la MAI au cours de la [RCP nationale MATHEC](#) ;

- Myélodysplasie concomitante ;
- Insuffisance médullaire persistante définie par : neutropénie  $< 0,5.10^9/L$ , et/ou thrombopénie  $< 50.10^9/L$ , et/ou lymphopénie  $CD4 < 200/mm^3$  ;
- Infection aiguë ou chronique non contrôlée, séropositivité VIH 1/2 ou HTLV1/2, hépatite chronique B ou C active, infection récente ( $< 3$  mois) à SARS-COV-2 ;
- En période pandémique COVID, la PCR nasopharyngée SARS-CoV-2 et/ou d'autres examens seront renouvelés en fonction des recommandations en cours avant la mobilisation et la procédure de conditionnement (89) ;
- Pathologie psychiatrique active ;
- Incapacité à comprendre le projet thérapeutique, la compliance nécessaire au traitement et le suivi pendant et après la procédure de greffe ;
- Incapacité à signer le consentement éclairé.

### 5.4.2 Contre-indications absolues selon le type de la MAI

Syndrome du grêle court si Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)(14,84)

### 5.4.3 Contre-indications relatives

Certaines contre-indications sont susceptibles de s'améliorer sous traitement spécifique et soins de support préalables à la procédure de greffe de CSH. Ceci peut être alors évalué en [RCP nationale MATHEC](#). Les contre-indications relatives les plus susceptibles de s'améliorer sont :

- Intoxication tabagique non sevrée ;
- Anémie ou atteinte cardiaque ou autre cause susceptible de concourir à des anomalies fonctionnelles, mais atteintes potentiellement réversibles si accessibles à un traitement (notamment au cours de la ScS) ;
- Atteinte hépatique persistante ou évolutive définie comme une augmentation persistante du taux des transaminases ou de la bilirubine à 2 fois la normale ;
- Dénutrition significative : IMC  $< 18$ , albuminémie  $< 20$  g/L ;
- Exposition professionnelle pulmonaire à des toxiques, à la silice (au cours de la ScS) nécessitant alors une enquête approfondie avec fibroscopie avec lavage alvéolaire et recherche de minéraux. Si le bilan est négatif, la greffe de CSH autologue pourra être envisagée.

### 5.4.4 Contre-indications relatives selon le type de la MAI

- Pour la ScS : crise rénale sclérodermique dans les 6 mois précédents avec amélioration secondaire ;
- Pour la maladie de Crohn : contre-indications temporaires digestives (abcès ano-périnéaux, abcès digestifs, sténoses digestives symptomatiques et dysplasies digestives). Les fistules anales doivent être drainées et les sténoses symptomatiques irréversibles opérées avant la procédure.

## 6. Validation en RCP nationale MATHEC et accréditation des centres et des procédures

Conformément aux recommandations de bonnes pratiques cliniques françaises de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) et internationales (JACIE/EBMT), l'indication de la greffe de CSH doit être évaluée et validée au cours d'une RCP spécifique : la RCP nationale MATHEC, FAI<sup>2</sup>R. Il est recommandé de réaliser les greffes de CSH pour MAI dans les centres experts accrédités JACIE (Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT : Comité d'accréditation conjoint ISCT et EBMT pour la greffe de cellules souches), compte tenu de la fragilité des patients liée :

- a) aux comorbidités induites par la MAI initiale et
- b) au degré d'immunosuppression et aux risques infectieux associés, plus proches de ceux observés chez des patients allogreffés que des patients autogreffés pour hémopathie maligne.

En pratique, pour tous les patients traités pour MAI, il est d'usage d'évaluer la sévérité de la MAI systémique, neurologique ou gastro-entérologique, et d'envisager les différentes options thérapeutiques en centre spécialisé (centre de référence ou de compétence pour la MAI considérée) et en lien avec le médecin spécialiste traitant. Les décisions se prennent alors au cours d'une RCP, organisée par les membres des CRMR/CCMR à proximité du lieu de prise en charge des patients atteints de la MAI systémique, neurologique ou gastroentérologique considérée. La distribution et le nombre de ces centres experts permettent de couvrir la prise en charge des patients sur l'ensemble du territoire national pour les MAI systémiques et auto-inflammatoires (FAI<sup>2</sup>R), Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID), Centre des maladies rares digestives (MaRDi), Centres de Ressource et Compétence pour la SEP (CRC-SEP), Filière de Santé Maladies Rares du système Nerveux Central (Brain-TEAM), Filière Neuromusculaire (FILNEMUS).

Au cours de ces RCP, seront envisagées les meilleures options thérapeutiques, parmi les différents traitements/biothérapies disponibles, les traitements chirurgicaux (pour la maladie de Crohn). Dans certains cas, la greffe de CSH, le plus souvent autologue et exceptionnellement allogénique, ou d'autres modalités de thérapie cellulaire sont alors évoquées. Si le patient lui-même, le médecin traitant ou le spécialiste de la MAI s'interroge sur une indication à la greffe de CSH, il est invité à se rapprocher du centre expert de la MAI dans un premier temps pour discuter du dossier en RCP de la MAI. Si l'indication de la greffe se conforte en RCP de la MAI, le dossier est alors présenté secondairement en [RCP nationale MATHEC](#) pour validation finale si la faisabilité se confirme.

La [RCP nationale MATHEC](#), coordonnée par le Centre de référence CRMR MATHEC (Hôpital Saint-Louis), FAI<sup>2</sup>R, réunit des spécialistes des maladies auto-immunes (internistes, neurologues, gastro-entérologues, rhumatologues), des hématologues faisant partie des équipes de greffe, les responsables des cytophèreses et d'autres médecins et paramédicaux des centres experts impliqués dans la coordination des soins et le suivi spécifique de ces patients. Le dossier est présenté en téléconférence nationale par le médecin référent de la MAI lors de la [RCP nationale MATHEC](#). La discussion multidisciplinaire par les différents experts réunis permet d'évaluer l'ensemble des aspects cliniques et fonctionnels (cardiaque, respiratoire, rénal, nutritionnel et infectieux), la faisabilité de la procédure de greffe de CSH ou thérapie cellulaire, et améliore substantiellement la reproductibilité des décisions et l'évaluation pronostique des cas difficiles. La pertinence des décisions prises en discussion multidisciplinaire est étroitement dépendante du niveau d'expertise des participants.

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

En France, la RCP nationale MATHEC, organisée par le centre de référence maladies auto-immunes systémiques rares d'Île de France, sous l'égide de la SFGM-TC se réunit deux fois par mois en visio-conférence sécurisée (le 1er et le 3e mercredi de chaque mois).

En pratique, une fiche de RCP spécifique pour chaque type de MAI et téléchargeable sur le site du [CRMATHEC](#) ([Annexe 34](#)), doit être préalablement remplie et adressée au coordinateur de la [RCP nationale MATHEC](#).

Chaque observation anonymisée est ensuite diffusée à l'ensemble des correspondants du réseau MATHEC, permettant l'évaluation collégiale multidisciplinaire du dossier lors de la RCP nationale afin de :

- S'assurer de la bonne indication à la greffe de CSH, conformément aux recommandations de MATHEC sous l'égide de la SFGM-TC et des recommandations européennes de l'EBMT;
- Valider de manière consensuelle, collégiale et pluridisciplinaire l'indication et les modalités de la greffe de CSH, dans la majorité des cas autologue, exceptionnellement allogénique, conformément aux bonnes pratiques cliniques édictées par le comité JACIE ;
- S'assurer de l'absence de contre-indications (absolues ou relatives/définitives ou temporaires) à la procédure de greffe de CSH ;
- Proposer les procédures de mobilisation des CSH et le conditionnement de l'intensification thérapeutique les plus adaptés au contexte du patient, à la MAI et à ses atteintes (notamment cardiaque, pulmonaire et rénale).

La proposition de traitement est ainsi définie lors de la RCP nationale MATHEC. Elle s'appuie sur des référentiels de bonne pratique pour les patients avec MAI et prise en charge pour greffe de CSH, élaborées depuis 5 ans par les spécialistes réunis dans le cadre du réseau MATHEC, sous l'égide du conseil scientifique de la SFGM-TC, avec le soutien méthodologique de l'Agence de Biomédecine et en application du Plan National Maladies Rares ([PNMR 3](#)). Le compte rendu de la RCP nationale MATHEC est intégré au dossier médical informatisé. Il est transmis systématiquement au médecin traitant par le médecin spécialiste présentant le dossier en RCP.

Le programme personnalisé de soins (PPS) reprend les différentes étapes de la prise en charge ainsi qu'un calendrier de soins. Le médecin hématologue et le médecin référent de la MAI fournissent ce programme à leurs patients. Le PPS est aussi transmis au médecin traitant.

L'accès aux soins complémentaires et d'accompagnement, les besoins du patient en soins de support sont évalués dès l'annonce de la maladie et tout au long du parcours de soins avant et après la greffe de CSH.

## 7. Prise en charge thérapeutique globale

### 7.1 Objectifs

Les objectifs sont de décrire les étapes de la mobilisation et du recueil des CSH, ainsi que de la prise en charge thérapeutique optimale actuelle du conditionnement et de la réinjection des CSH d'un patient traité pour une MAI afin d'optimiser et d'harmoniser les prises en charge sur l'ensemble du territoire.

### 7.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La coordination du parcours de soins du patient pendant les phases de mobilisation, de recueil de CSH, puis du conditionnement par chimiothérapie suivi de la réinjection (greffe) des CSH est assurée par l'équipe d'hématologie en lien avec l'unité de thérapie cellulaire et le médecin référent spécialiste de la MAI initiale (systémique, neurologique ou gastroentérologique).

Les spécialistes les plus souvent impliqués sont :

- Hématologues ;
- Médecin référent de la MAI : internistes, rhumatologues, neurologues, gastro-entérologues, ;
- Infirmier(e)s coordinateur(rice)s de greffe ;
- Infirmier(e)s en pratique avancée ;
- Praticiens des unités de cytophérèse, Établissement Français du Sang (EFS) ;
- Nutritionnistes ou diététicien(ne)s ;
- Psychologues ;
- Ergothérapeutes ;
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique (réanimateur, cardiologue, pneumologue et néphrologue).

### 7.3 Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques autologues

Les principes de la procédure de greffe et les différentes étapes des traitements et du parcours de soins préalablement évoqués avec le médecin référent de la MAI sont à nouveau expliqués au patient par l'hématologue :

- Mobilisation des CSH et cytophérèse par collection des CSH en sang périphérique ;
- Conditionnement par chimiothérapie et greffe de CSH autologues.

La notice d'information (MATHEC/SFGMTC) dédiée à cette procédure de greffe de CSH dans les MAI est remise au patient ([Annexe 34](#)).

Le patient signera un consentement informé pour la greffe de CSH ([Annexe 34](#)), le consentement pour le transfert de ses données pseudo-anonymisées au registre de l'[EBMT](#) ([Annexe 34](#)), registre à partir duquel les équipes françaises et l'Agence de BioMédecine (ABM) peuvent obtenir des extractions des données concernant les patients traités en France.

#### 7.3.1 Attitude vis-à-vis des traitements immunosuppresseurs/biothérapies avant la mobilisation

- Tous les traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs en cours, hormis les corticoïdes, doivent être impérativement arrêtés avant la mobilisation et ce, dans des délais variables selon la classe thérapeutique utilisée ;
- Toutes les biothérapies doivent être arrêtées au moins 3 mois avant la mobilisation, compte tenu de leur longue demi-vie afin d'éviter un échec de recueil de CSH ;

- Les immunosuppresseurs, ainsi que la colchicine, doivent être arrêtés au moins un mois avant la date prévue pour la mobilisation des CSH ;
- Les corticoïdes peuvent être maintenus à la dose minimale nécessaire jusqu'à la procédure sans dépasser 60 mg/j ;
- En cas de médicament utilisé dans le cadre d'un essai thérapeutique, la situation sera évaluée, au cas par cas, en fonction du médicament à l'étude ;
- En période pandémique COVID, la PCR nasopharyngée SARS-CoV-2 et/ou d'autres examens seront renouvelés en fonction des recommandations [MATHEC](#)-SFGM-TC en cours avant la mobilisation et la procédure de conditionnement ;
- Chez les femmes non ménopausées : contraception efficace avec test de grossesse une semaine avant la mobilisation et aussi avant le début du conditionnement.

### 7.3.2 Mobilisation et recueil des Cellules Souches Hématopoïétiques

La procédure de mobilisation des CSH doit être réalisée dans un service autorisé à cette pratique et en lien avec le service d'hématologie accrédité JACIE pour l'allogreffe et l'unité de cytophérèse. La mobilisation des CSH vers le sang périphérique nécessite un traitement par cyclophosphamide et G-CSF, qui est réalisé en général 10 à 15 jours avant le recueil par cytophérèse. Le planning de mobilisation des CSH est déterminé en concertation avec le centre de cytophérèse.

Les différentes étapes de la procédure de recueil des CSH comportent :

- Pose d'un cathéter veineux central adapté à la réalisation d'une cytophérèse en cas d'abord veineux périphérique ne permettant pas d'envisager la cytophérèse (à évaluer par anticipation) ;
- Électrocardiogramme de référence 12 dérivations avant chaque administration de cyclophosphamide IV ;
- Administration de cyclophosphamide IV : 1000 mg/m<sup>2</sup>/j à J1 et J2, associé aux mesures habituelles de protection vésicale : hydratation, uromitexan, sondage vésical si besoin (vessie neurologique); ce traitement est réalisé à l'hôpital ;
- Administration de G-CSF à la posologie de 5 à 10 µg/kg/j, dont les modalités d'injection (dose/durée) sont fonction des habitudes du centre de greffe ;
- La richesse optimale de cellules CD34+ est de 3,0 x 10<sup>6</sup>/kg. La richesse minimale du greffon avant congélation est de 2,5 x 10<sup>6</sup>/kg.

### 7.3.3 Soins de supports spécifiques

- En cas de sérologie VHB montrant la présence d'anticorps anti-HBc (y compris sans Ag HBs), un traitement préemptif de la réactivation du VHB par Entécavir 0,5 mg/jour ou par Ténofovir-disoproxil 245 mg/ jour sera prescrit au long cours depuis la mobilisation des CSH jusqu'à la fin de la période nécessaire à la reconstitution immunologique après greffe de CSH autologues (92,93) ;
- En cas d'antécédents de tuberculose : non traitée et spontanément guérie, de contact récent avec une personne atteinte de tuberculose et surtout si test IGRAs (test de détection de l'interféron gamma) positif, une prophylaxie antituberculeuse par Isoniazide + Rifampicine quotidienne pendant 3 à 6 mois sera systématique, parallèlement à l'instauration de la corticothérapie et des immunosuppresseurs. Les doses de corticoïdes doivent être majorées d'environ 30 % pour contrebalancer l'effet d'induction enzymatique hépatique de la rifampicine ;
- L'anguillulose d'hyper-infestation ou anguillulose maligne doit être prévenue par un traitement antiparasitaire éradicateur avant l'introduction de la corticothérapie et des immunosuppresseurs chez tout patient ayant séjourné dans une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe).

### **7.3.4 Cas particulier de la mobilisation des CSH des patients avec Maladie de Crohn**

Le cyclophosphamide entraîne une aplasie courte avec un risque élevé de translocation bactérienne et infections, liées à la présence d'ulcérations dans la muqueuse intestinale, nécessitant décontamination digestive et prophylaxie anti infectieuse adaptées. Le patient est donc hospitalisé durant toute la procédure de mobilisation et recueil de CSH.

Les modalités sont les suivantes (14,94) :

- Nutrition parentérale exclusive pendant toute la durée de la procédure ;
- La levofloxacine 500 mg IV par jour est commencée à J1 de la mobilisation des CSH par cyclophosphamide. À J5 de la mobilisation, elle est arrêtée et relayée par une bêtalactamine anti pyocyanique, type pipéracilline/tazobactam ou doripénème, qui sera poursuivie jusqu'à la fin du recueil de CSH. Compte tenu de l'émergence de bactéries multirésistantes, ces schémas prophylactiques sont à adapter à l'écologie locale. En cas d'aggravation de l'état clinique du malade, une modification de l'antibiothérapie pour un carbapénème (imipénème) sera implémentée... ;
- Le fluconazole 400mg/jour intraveineux (IV) est prescrit dès J1 de la mobilisation et jusqu'à la fin du recueil des CSH ;
- Si le patient est séropositif pour un virus herpès (HSV+), une prophylaxie anti herpès est nécessaire également de type valaciclovir 500mg x 2 par jour per os.

### **7.3.5 Conditionnement par immunosuppression intensive et réinjection des CSH autologues**

La procédure d'autogreffe de CSH est planifiée dès que possible, au minimum 2 semaines après le recueil des CSH (afin d'obtenir les contrôles de qualité des prélèvements) et au maximum 3 mois après le bilan d'éligibilité à la greffe, compte tenu du risque de progression de la MAI initiale. Cette étape de la procédure est précédée d'un nouveau bilan pré-greffe obligatoire, organisé en général par la coordination de greffe du service d'hématologie qui va accueillir le patient. L'évaluation nécessaire comprend un bilan biologique adapté, une échographie cardiaque, des EFR et d'autres examens si besoin. Un médecin hématologue voit le patient à cette occasion et valide en fonction des résultats et en dernière instance la faisabilité de la procédure.

La pose d'un cathéter central est nécessaire pour toute la durée d'hospitalisation et doit être anticipée avant l'entrée. Il peut être retiré en général à la sortie d'hospitalisation, sauf pour les patients atteints de ScS.

Le patient est hospitalisé dans un service d'Hématologie accrédité JACIE la veille du début du conditionnement par chimiothérapie intensive. Bien que la durée attendue d'aplasie consécutive au conditionnement soit courte, la procédure d'intensification et autogreffe de CSH doit être réalisée dans un secteur protégé compte-tenu du risque important de complications afin de permettre une surveillance rapprochée. Un service de réanimation doit être disponible à proximité également.

### **7.3.6 Conditionnement standard par chimiothérapie**

Il repose sur une chimiothérapie non myéloablative associant :

- Cyclophosphamide 50 mg/kg/jour de J-5 à J-2 soit une dose totale de 200 mg/kg, associée aux mesures habituelles de protection vésicale : hydratation, uromitexan, sondage vésical si besoin (vessie neurologique) ;
- Sérum anti- lymphocytaire (SAL, Thymoglobuline, Sérum de lapin) 0,5 mg/kg à J-5, 1 mg/kg à J-4 puis 1,5 mg/kg de J-3 à J-1 (soit 6,0 mg/kg au total) administré en perfusion lente au minimum sur 12h et idéalement sur 18h, sous couvert d'une prémédication par corticoïdes IV 2 mg/kg/24h en perfusion continue de J-5 à J-1, antihistaminiques systématiques et si besoin antipyrétique. Ce protocole est disponible sur le site du [CRM MATHEC](#).

### 7.3.7 Conditionnement « atténué »: alternative au conditionnement standard

Le cyclophosphamide peut être associé à une toxicité spécifique chez ces patients fragiles. Un conditionnement atténué est utilisé, en cas de contre-indication à l'utilisation de fortes doses de cyclophosphamide et selon les comorbidités cardiovasculaires, pulmonaires et rénales du patient. Le conditionnement « atténué » (95) associe :

- Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/jour de J-5 à J-2, soit 120 mg /m<sup>2</sup> dose totale ;
- Cyclophosphamide 60 mg/m<sup>2</sup> à J-2, avec les mesures habituelles de protection vésicale : hydratation, uromitexan, sondage vésical si besoin (vessie neurologique) ;
- Sérum anti-lymphocytaire (SAL, Thymoglobuline, sérum de lapin) 0,5 mg/kg à J-5, 1 mg/kg à J-4 puis 1,5 mg/kg de J-3 à J-1 (soit 6,0 mg/kg au total) administré en perfusion lente en un minimum de 12h (idéalement 18h) sous couvert d'une prémédication par corticoïdes IV à 2mg/kg/24h, maintenue en perfusion continue de J-5 à J-1, avec des antihistaminiques systématiques et si besoin antipyrétiques ;
- Rituximab 500 mg IV à J-6 et à J+1, après une prémédication systématique par 100 mg de solumédrol IV, antihistaminiques et 1000 mg de paracétamol. Ce protocole est disponible sur le site du [CRM MATHEC](#).

### 7.3.8 Greffe de CSH autologues

- La greffe de CSH a lieu par définition à J0 (le lendemain de la fin du conditionnement par chimiothérapie) et repose sur la réinjection des CSH préalablement collectées et conservées, après décongélation du greffon. Il s'agit d'une transfusion sur le cathéter qui dure environ 45 minutes à 1 heure avec nécessité d'une surveillance infirmière. Un médecin doit être présent à proximité en cas de problème.
- L'utilisation ou non de G-CSF post-greffe pour diminuer la durée de la période d'aplasie se fera selon les protocoles habituels du service de greffe.

### 7.3.9 Soins de support pendant la procédure d'intensification avec greffe de CSH autologues

La procédure doit être réalisée dans le secteur protégé du centre d'allogreffe. La prise en charge du patient hospitalisé jusqu'à la sortie d'aplasie se fait selon l'habitude des centres.

La prophylaxie anti-infectieuse est la suivante :

- Antibactérien : la prescription d'une antibioprofylaxie n'est pas systématique et varie selon les habitudes et les protocoles de l'équipe en charge de la greffe. Chez les patients greffés par CSH autologue pour MC, l'antibioprofylaxie sera systématique et mise en œuvre avec les mêmes recommandations que pour la procédure de mobilisation (levofloxacine, relayée par une

bêtalactamine anti pyocyanique de type pipéracilline/tazobactam ou doripénème, adaptée à l'écologie locale, mise au repos du tube digestif avec nutrition parentérale exclusive) ;

- Antiviral : La prophylaxie anti Herpès/VZV est systématique par : valaciclovir 500 mg X 2/j ou aciclovir 5mg/kg/8h en cas d'impossibilité de prise orale. En cas de sérologie VHB montrant la présence d'anticorps anti-HBc (y compris sans Ag HBs), le traitement préemptif de la réactivation du VHB (commencé lors de la mobilisation) sera maintenu jusqu'à la fin de la reconstitution immunologique soit par Entécavir 0.5 mg/ jour ou par Ténofovir-disoproxil 245 mg/ jour ;
- Antifongique : la prescription d'un antifongique prophylactique (triflucan 400mg/jour) n'est pas systématique en dehors des bains de bouche au bicarbonate/fungizone varie selon les habitudes et les protocoles de l'équipe en charge de la greffe ;
- Antiparasitaire : la prophylaxie anti pneumocystis sera commencée après la sortie de la période d'aplasie.

L'évaluation diététique systématique doit permettre d'adapter le régime alimentaire et de maintenir les apports caloriques oraux ou parentéraux nécessaires pendant toute la durée de la procédure de chimiothérapie intensive et de greffe de CSH.

La kinésithérapie adaptée selon le type de MAI traitée et la nature du handicap du patient devra être maintenue trois fois par semaine. Le maintien d'une activité physique adaptée doit être favorisée, si possible avec un enseignant en activité physique adaptée (EAPA) selon les disponibilités des centres.

Le port des orthèses avec ergothérapie si possible sera éventuellement adapté pendant toute la durée de la procédure.

Le suivi par stomathérapeute sera maintenu.

Le médecin spécialiste de la MAI (interniste, rhumatologue, neurologue, gastro-entérologue) participe au suivi, en lien avec l'équipe de greffe, pendant toute la durée de la greffe, en évaluant régulièrement le malade sur le plan clinique. Il est conseillé de prévoir un séjour d'aval pour les patients greffés pour une maladie auto-immune en Médecine Physique et Réadaptation ou autre structure de soins de suite adaptée afin d'optimiser la réhabilitation du patient.

### 7.4 Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques allogéniques

La greffe de CSH allogénique est largement utilisée pour traiter les patients atteints d'hémopathies malignes et non malignes. Elle représente une option thérapeutique théoriquement intéressante pour les patients atteints de MAI réfractaire, offrant l'avantage de l'éradication complète des cellules autoréactives, combinée à la régénération d'un système immunitaire sain, tolérant aux auto-antigènes. La greffe de CSH allogénique a été utilisée au cas par cas dans le traitement des MAI (2,3), principalement en Amérique du Nord où le nombre d'allogreffes de CSH rapportés dans le registre du « Center for International Blood and Marrow Transplant Research » (CIBMTR) représente 8.5% (n = 104) de tous les patients (n = 1228) traités pour MAI de 1996 à 2019. En Europe, son utilisation a été plus limitée, retenue comme option clinique, principalement en cas d'association MAI et hémopathie maligne selon le consensus de de 1997 (2), et l'allogreffe de CSH représente 7% (n = 262) des 3777 cas de greffe de moelle rapportés dans le registre l'EBMT de 1997 à 2021 (86,87).

L'indication à réaliser une allogreffe de CSH est évoquée, en cas de formes réfractaires et exceptionnelles de : cytopénies auto-immunes, d'arthrite juvénile idiopathique sévère, de formes monogéniques familiales de maladie de Crohn.

La toxicité de la procédure d'allogreffe de CSH, dominée par le risque de réaction du Greffon contre l'hôte, reste supérieure à celle associée à la pratique de l'autogreffe de CSH, avec un taux de mortalité associée à la procédure rapporté à 12% pour le traitement des MAI par allogreffe de CSH (87).

Au cours de la dernière décennie, des changements majeurs dans le domaine de l'allogreffe de CSH allogénique ont permis d'étendre les indications (âge, affections non malignes y compris les MAI) et d'en améliorer le profil de sécurité en utilisant des conditionnements atténués.

Après validation en [RCP nationale MATHEC](#) d'une indication à l'allogreffe de CSH, les modalités (choix du donneur, source du greffon, conditionnement, prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte) devront être directement discutées avec l'équipe d'allogreffe en fonction de l'âge du patient et de la pathologie sous-jacente.

## 8. Suivi des patients après greffe de CSH

### 8.1 Objectifs

Les objectifs du suivi des patients atteints de MAI sévère initiale après traitement par intensification thérapeutique avec greffe de CSH, concerne :

- La surveillance de la reconstitution immunitaire progressive avec acquisition d'une tolérance de novo, au cours des deux premières années après greffe (27,3,29,96,31,32,38) ;
- Le suivi spécifique de la MAI, afin d'évaluer la réponse au traitement et de détecter toute évolutivité ou rechute ultérieure ;
- Le suivi des complications potentielles, liées à la MAI, aux traitements antérieurs et à la période d'immunodépression après greffe de CSH (4,37,97), voire apparition d'une maladie auto-immune secondaire (98,99) ;
- Ces complications sont avant tout infectieuses à court et moyen terme (infections bactérienne, virale, fongique, parasitaire) (100,93) et notamment un risque de réactivation à EBV, CMV, d'infection à VZV, d'infection à Pneumocystis jirovecii. Beaucoup plus rarement peuvent survenir des complications néoplasiques à plus long terme. Toute complication survenant au cours du suivi sera rapportée au réseau régional/national de pharmacovigilance, et dans les registres dédiés pour le suivi des patients (SFGM-TC-MATHEC et EBMT). Les événements seront gradés selon la classification [CTCAE v5](#). La gestion de ces complications, et des éventuelles rechutes et/ou MAI secondaires après greffe de CSH, pourra faire l'objet d'une discussion collégiale en [RCP nationale MATHEC](#).

### 8.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le suivi des patients atteints de MAI sévères traités par intensification thérapeutique avec greffe de CSH est coordonné par :

- Le médecin généraliste ;
- Le médecin référent de la MAI appartenant à un centre de référence ou de compétence national d'une des filières concernées, dont les centres d'expertise sont listés en Filières santé maladies rares ([Annexe 2](#)), notamment :
  - Pour les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques : [FAI<sup>2</sup>R](#) ;
  - Pour les maladies rares du système nerveux central : [BRAIN-TEAM](#) ;
  - Pour les maladies rares neuromusculaires : [FILNEMUS](#) ;
  - Pour les maladies rares digestives : [FIMATHO](#) ;
  - Le médecin hématologue exerçant dans un centre autorisé pour l'activité d'allogreffe ;
  - Le médecin référent de la maladie neurologique appartenant aux CRC-SEP (centre de ressource, de recherche et de compétence pour la SEP).

Les autres professionnels impliqués dans le suivi et la réhabilitation des patients sont :

- Professionnels des laboratoires de biologie médicale et d'immunologie (pour l'analyse de la reconstitution immune), centre de ressources biologiques (bio-banque) ;
- Les médecins nutritionnistes diététicien(ne)..., stomatologues ;
- Les médecins de médecine physique et réadaptation, les ergothérapeutes, les kinésithérapeutes (22) ;
- Psychologues ;
- Les personnels impliqués dans programmes d'Éducation Thérapeutique spécifiques pour le suivi après greffe de CSH.

### 8.3 Rythme et contenu des consultations

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

Le suivi des patients atteints de MAI sévères traités par intensification thérapeutique avec greffe de CSH doit s'effectuer en consultation alternée associant le médecin généraliste qui veille au parcours de soins du patient, le spécialiste de la MAI et le médecin hématologue qui a effectué la greffe. Ce suivi est nécessaire pour prévenir et dépister au plus tôt d'éventuelles complications et évaluer la réponse au traitement. Il s'agit d'un suivi prévu toute la vie.

Le rythme de suivi est codifié mais doit être adapté à chaque patient. Il repose sur :

- Une évaluation clinique et paraclinique globale et des soins de support en hôpital de jour d'hématologie ou du service référent pour la MAI tous les 15 jours pendant les 3 mois après la greffe, puis :
  - Une consultation au minimum tous les 3 mois pendant un an ;
  - Une consultation au minimum tous les 6 mois jusqu'à 5 ans ;
  - Une consultation au minimum tous les ans jusqu'à 10 ans ;
  - Une consultation au minimum tous les 2 ans au-delà ;

En cas de facteur de fragilité, les consultations seront plus rapprochées.

Chaque visite de suivi permet l'évaluation et le recueil :

- Des données cliniques de suivi de la MAI et de la greffe de CSH incluant les scores fonctionnels (performance status) et scores cliniques de la MAI, poids, pression artérielle, fréquence cardiaque et bandelette urinaire et un examen clinique complet ;
- La durée et le type des traitements immunosuppresseurs ;
- Des données biologiques et immunologiques avec au minimum à chaque consultation un hémogramme avec réticulocytes, évaluation de la fonction rénale (créatininémie, protéinurie sur créatininurie sur échantillon, examen cyto bactériologique des urines, protéine C-réactive et fibrinogène, bilan hépatique complet ;
- L'analyse de la reconstitution immunologique (38) à M3, M6, M12, M18 et M24, puis de manière annuelle ;
- Des prélèvements pour bio-banque (après le consentement du patient).

Sont aussi nécessaires au suivi :

- Une consultation stomatologique annuelle incluant le panoramique dentaire ;
- Une consultation gynécologique annuelle incluant un frottis cervico-vaginal ;
- Une consultation ophtalmologique annuelle ;
- Une consultation diététicienne, dont le rythme sera adapté au statut nutritionnel du patient.

### 8.3.1 Suivi Immunologique

Le suivi immunologique de chaque patient traité par greffe de CSH pour MAI doit être évalué à l'état basal (avant la procédure de mobilisation) et après la greffe de CSH à 3, 6 et 12 mois pendant la première année, puis tous les 6 mois la deuxième année puis tous les ans jusqu'à 5 ans.

Ces analyses, communes à l'ensemble des patients avec MAI traités par greffe de CSH, sont réalisées en soins courants et doivent comprendre, a minima :

- L'immunophénotypage par cytométrie en flux des cellules mononucléées du sang périphérique pour mesurer l'évolution des taux de lymphocytes T CD3+, CD4+ et CD8+, de lymphocytes B (CD19+), des lymphocytes NK (CD16+ et/ ou CD56+) et des monocytes (CD14+ et/ou CD16+) ;
- Le dosage des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) dans le sérum.

En fonction de chaque MAI traitée par greffe de CSH, il est également recommandé que certains biomarqueurs cellulaires, protéiques ou d'autre nature, spécifiques des pathologies, soient analysés de manière complémentaire au suivi général (38).

Les analyses minimales recommandées ci-dessus devront pouvoir être complétées, en fonction des questions posées par un protocole de recherche translationnelle, permettant de mieux appréhender les mécanismes d'action de la greffe de CSH dans les MAI et d'identifier des facteurs prédictifs de la réponse après greffe (27-31,84,32). Il semble ainsi important d'envisager et de codifier la conservation d'échantillons biologiques supplémentaires prélevés chez les patients MAI avant et après greffe de CSH afin de pouvoir mener des recherches spécifiques ultérieurement (96,38).

### 8.3.2 Suivi du risque infectieux et prophylaxie des complications infectieuses

Les complications infectieuses nécessitent une vigilance accrue après greffe de CSH, compte tenu du degré d'immunosuppression lié à la MAI et au conditionnement par chimiothérapie intensive avant la greffe de CSH, ainsi que la durée et/ou l'intensité des traitements antérieurs. Les infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires doivent être systématiquement dépistées et prévenues dans la 1ère année et jusqu'à 2 ans après la greffe. Les complications les plus fréquentes sont les primo infections ou les réactivations à EBV, CMV, HSV, VZV et la pneumocystose (93,100). Des risques spécifiques peuvent également concerner certains malades et justifier d'une approche spécifique (exemple : LEMP en cas de SEP).

Suivi du risque d'infection bactérienne et traitements prophylactiques :

- Prévention primaire du risque d'infection à pneumocoque par amoxicilline 500mg deux fois par jour pendant 1 an.

Suivi du risque d'infection virale et traitements prophylactiques :

- PCR CMV et PCR EBV toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois après greffe de CSH pour MAI, puis à 3 mois, puis tous les 3 mois la première année et jusqu'à l'obtention d'une reconstitution immunologique. Ces tests sont répétés en cas de suspicion d'infection virale, selon le degré d'immunosuppression ;
- En cas de réactivation EBV (PCR EBV > 4.5 log lors de 2 examens successifs, avec ou sans symptôme clinique), un traitement préemptif par rituximab sera institué avec répétition des doses selon le protocole local. L'évolution de la charge virale sera 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) ;
- En cas de réactivation CMV : traitement par ganciclovir IV 5 mg /kg toutes les 12h pendant 14 jours (ou selon l'évolution de la charge virale), puis un traitement d'entretien par valganciclovir peut être instauré ;
- Prophylaxie anti-VZV et anti-HSV par valaciclovir 500 mg 2 fois par jour pendant 1 an ou plus si reconstitution immunitaire insuffisante (T4 <200/mm<sup>3</sup>) ;
- Traitement prophylactique des infections par hépatite B (entecavir) chez les patients porteurs chroniques du HBV pendant toute la procédure de greffe et pendant 1 an ou plus si reconstitution immunitaire insuffisante (T4 <200/mm<sup>3</sup>).

Suivi du risque d'infection fongique et traitements prophylactiques :

- Le risque d'aspergillose invasive est plus important dans les 6 mois suivant la greffe surtout si une corticothérapie est maintenue, modalité fréquente dans cette population de MAI, pouvant justifier d'un dépistage systématique.

Suivi du risque d'infection parasitaire et traitements prophylactiques :

- Le risque d'une infection à pneumocystis est plus important dans les 6 mois suivant la greffe surtout si une corticothérapie est maintenue, modalité fréquente dans cette population de MAI, justifiant d'une prophylaxie systématique ;
- Prophylaxie du pneumocystis par sulfaméthoxazole/triméthoprim fort 1 comprimé 3/semaine ou faible quotidien (alternatives : aérosols de pentacarinate ou atovaquone si allergie au sulfamide-triméthoprim) pour une durée minimale de 6 mois ou jusqu'à reconstitution immunitaire suffisante ( $T4 > 200/mm^3$ ).

Vaccinations :

Les vaccinations seront mises à jour idéalement avant la greffe de CSH et à partir de trois mois après la greffe (100). Les vaccins recommandés après greffe de CSH sont les mêmes que ceux recommandés pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique. Ce sont les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur, et en sus sont recommandées, au-delà du calendrier vaccinal habituel :

- Immunisation contre le pneumocoque par un schéma vaccinal renforcé : une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) (PREVENAR®), suivi d'une dose de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent (VPP23), deux mois plus tard ;
- Immunisation contre le virus de l'hépatite B (si non vacciné ou anticorps anti-HbS  $< 10$  UI/L) (92);
- Immunisation antigrippale annuelle ;
- Immunisation contre le SARS-Cov-2 à adapter aux recommandations en vigueur (conseil d'orientation et de la stratégie vaccinale et SFGM-TC) (89) ([Annexe 34](#));
- Tout vaccin vivant atténué (varicelle, zona, la fièvre jaune, rougeole-oreillons-rubéole et typhoïde notamment, Polio oral, grippe intranasal, et BCG-thérapie) est contre-indiqué après la greffe de CSH.

Transfusions :

En cas de besoin, le patient doit être transfusé en culots globulaires et plaquettaires irradiés jusqu'à au moins 6 mois post greffe.

### **8.3.3 Suivi spécifique à chaque maladie auto-immune pendant les 5 premières années après greffe de CSH**

#### **8.3.3.1 Sclérodémie Systémique**

- Score mRSS (42) ([Annexe 8](#)) à 1 mois, puis tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois la deuxième année puis tous les ans ;
- Scores SSc-HAQ (90) ([Annexe 9](#)) semestriel pendant un an, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans;
- Protéinurie/créatininurie sur échantillon trimestriel ; examen cyto bactériologique des urines (ECBU) trimestriel ;
- Bilan d'hémolyse à la recherche d'une micro-angiopathie thrombotique (réticulocytes, schizocytes, haptoglobine, LDH, protéinurie) trimestriel ;
- Biomarqueurs cardiaques : Troponine Ic et Nt ProBNP trimestriel ;
- Bilan immunologique (AAN, DOT sclérodémie) à 6 mois et 1 an, puis suivi annuel ;
- EFR + DLCO, test de marche de 6 minutes à 3 mois, 6 mois et 1 an, puis suivi annuel ;
- ECG tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois la deuxième année, puis au minimum annuel ;

- Échographie cardiaque (mesure PAP, ViT, FEVG) à 3 mois, 6 mois et 1 an puis suivi annuel ;
- Holter ECG annuel ;
- IRM myocardique annuelle les 3 premières années et à adapter secondairement ;
- Scanner thoracique annuel les 3 premières années et à adapter ensuite en fonction de la sévérité de l'atteinte respiratoire initiale, de la symptomatologie et des EFR.

### 8.3.3.2 Lupus Systémique

- Scores d'activité SELENA-SLEDAI (57) ([Annexe 15](#));
- Fonction rénale ; Protéinurie/créatininurie sur échantillon trimestriel ; examen cyto bactériologique des urines (ECBU) trimestriel ;
- Bilan immunologique : Ac anti-ADN, C3, C4, trimestriel ;
- EFR + DLCO à 3 mois, 6 mois et 1 an puis à adapter au cas par cas ;
- Échographie cardiaque (mesure PAP, ViT, FEVG, GLS) à 3 mois, 6 mois et 1 an puis suivi annuel ;

### 8.3.3.3 Sclérose en Plaques

- Score EDSS (67) ([Annexe 17](#)), tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis au minimum tous les ans;
- IRM cérébrale et médullaire (séquence OFSEP) ([Annexe 18](#)) à M6, M12 puis une fois par an ;
- Échographie vésicale avec recherche et quantification du résidu post mictionnel semestrielle (à adapter selon l'atteinte) et ECBU ;
- EFR + DLCO, à 3 mois, 6 mois et 1 an puis à adapter au cas par cas ;
- Échographie cardiaque (mesure PAP, ViT, FEVG, GLS) à 3 mois, 6 mois et 1 an puis suivi annuel ;
- Chez les patients ayant reçu des traitements cardiotoxiques (mitoxantrone ou haute dose cumulée de cyclophosphamide) : une IRM myocardique sera réalisée de manière annuelle pendant les 3 premières années puis au cas par cas.

### 8.3.3.4 Autres maladies neuro-inflammatoires :

#### 8.3.3.4.1 Polyradiculoneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique

A chaque visite clinique (tous les 3 mois la première année, puis tous les 3 à 6 mois) et en cas de rechute clinique :

- Scores fonctionnels ONLS (70) ([Annexe 20](#)), Rankin modifié (74) ([Annexe 27](#)) et MRC (91) ([Annexe 21](#)), INCAT-SSS ([Annexe 22](#)) (69) ;
- La rééducation, l'ergothérapie et le port des orthèses doivent être analysés (OUI/NON) et évalués.

A 3, 6, 12, 18 mois puis annuellement et en cas de rechute :

- ENMG ;
- Test de marche de 6 minutes ;
- EFR + DLCO à 3 mois, 6 mois et 1 an, puis suivi annuel ;
- Échographie cardiaque (mesure PAP, ViT, FEVG, GLS) à 3 mois, 6 mois et 1 an puis suivi annuel.

#### 8.3.3.4.2 Maladie du spectre de la Neuromyéélite Optique

A chaque visite clinique (tous les 3 mois la première année, puis tous les 3 à 6 mois) et en cas de rechute clinique :

- Score EDSS (67) ([Annexe 17](#)) ;
- IRM cérébrale et médullaire (séquence OFSEP) ([Annexe 18](#)) à M6, M12 ;
- La rééducation, l'ergothérapie et le port des orthèses doivent être analysés et évalués ;
- Dosage des anticorps AQP4 à 3 mois de la greffe puis à 6 mois et 1 an ;
- EFR + DLCO à 3 mois, 6 mois et 1 an puis suivi annuel ;
- Échographie cardiaque (mesure PAP, ViT, FEVG, GLS) à 3 mois, 6 mois et 1 an puis suivi annuel.

#### 8.3.3.4.3 Myasthénie

A chaque visite (tous les 3 mois la première année puis tous les 3 à 6 mois) et en cas de rechute clinique :

- Scores fonctionnels de Garches (71) ([Annexe 23](#)), et de sévérité clinique MGFA (72) ([Annexe 24](#)).

A 3, 6, 12, 18 mois puis annuellement et en cas de rechute :

- Dosage des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine ou anti MUSK ;
- ENMG ;
- Test de marche de 6 minutes ;
- EFR + DLCO à 3 mois, 6 mois et 1 an, puis suivi annuel ;
- Échographie cardiaque (mesure PAP, ViT, FEVG, GLS) à 3 mois, 6 mois et 1 an puis suivi annuel.

#### 8.3.3.4.4 Syndrome de l'Homme Raide

A chaque visite (tous les 3 mois la première année puis tous les 3 à 6 mois) et en cas de rechute clinique:

- Score EDSS (67) ([Annexe 17](#)) ;
- Scores fonctionnels ONLS (70) ([Annexe 20](#)), Rankin modifié (74) ([Annexe 27](#)) et clinique (rétractions évaluées par la mesure des amplitudes articulaires en degrés) ;
- La rééducation, l'ergothérapie et le port des orthèses doivent être analysés et évalués ;

A 3, 6, 12, 18 mois puis annuellement et en cas de rechute :

- Dosage des anticorps anti-acide glutamique décarboxylase (GAD) ;
- ENMG : pour évaluer l'activité résiduelle de la maladie ;
- IRM cérébrale et médullaire (séquence OFSEP) ([Annexe 18](#)) ;
- EFR + DLCO à 3 mois, 6 mois et 1 an puis suivi annuel ;
- Échographie cardiaque (mesure PAP, ViT, FEVG, GLS) à 3 mois, 6 mois et 1 an puis suivi annuel.

#### 8.3.3.5 Maladie de Crohn

A chaque visite clinique (tous les 3 mois la première année puis tous les 3 à 6 mois) et en cas de rechute clinique :

- Scores d'activité clinique : CDAI (80) ([Annexe 29](#)), Harvey-Bradshaw ([Annexe 32](#)) et IBDQ (81) ([Annexe 30](#)) ;
- Dosage de la calprotectine fécale ;
- Coproculture, même en l'absence de diarrhée avec recherche de toxines de clostridium difficile.

A 6, 12 mois, puis annuellement et en cas de rechute :

- Évaluation par endoscopies digestives : endoscopie œsogastroduodénale et iléocoloscopie avec calcul du score SES-CD (76) ([Annexe 31](#)) et dépistage de dysplasie ;
- Rechercher une infection à CMV/EBV sur les biopsies de la muqueuse digestive ;
- Entéro-IRM si nécessaire ;
- IRM péri-anale en cas d'antécédents personnels d'atteinte péri-anale à répéter en cas de symptômes (suppuration périnéale, tuméfaction et/ou douleurs périnéales) ;
- Vidéocapsule endoscopique de l'intestin grêle si nécessaire.

### 8.3.4 Suivi Biothèque

Les analyses minimales recommandées ci-dessus devront pouvoir être complétées, en fonction des questions posées, pour mieux comprendre le ou les mécanismes de la greffe de CSH dans la MAI considérée et identifier des facteurs prédictifs de la réponse des patients à ce traitement. Il est ainsi nécessaire d'anticiper la conservation d'échantillons biologiques supplémentaires prélevés chez les patients MAI avant et après greffe de CSH au cours de leur suivi codifié pour pouvoir mener ces recherches ultérieurement (96,38).

### 8.3.5 Dépistage des complications à plus long terme commun à toutes les MAI

Dépistage des complications cardiovasculaires et métaboliques reposera sur :

- L'exploration d'une anomalie lipidique et de la glycémie à jeun tous les ans ;
- Un ECG et une échographie cardiaque annuelle jusqu'à 5 ans, puis tous les 2 ans.

L'intervention d'un(e) diététicien(ne) doit être proposée systématiquement pour la mise en place d'un régime alimentaire adapté en termes d'apports glucidiques et protéiques, mais aussi pour prévenir la prise de poids ou la rétention hydrosodée (conseils sur les apports caloriques et sodés).

Pour la prévention de la myopathie cortisonique, il est conseillé aux patients de pratiquer une activité physique régulière (marche rapide 30 à 45 minutes par jour), et des séances de kinésithérapie de renforcement musculaire en cas d'amyotrophie avérée.

Au plan osseux :

- Mesure du taux de 25-OH-vitamine D (à maintenir > 30 ng/mL) ;
- Encourager l'activité physique ;
- Densitométrie osseuse à 3 et 5 ans ;
- Encourager des apports suffisants quotidiens en calcium, de préférence via l'alimentation.

L'importance de la prévention de l'ostéoporose cortisonique est souvent sous-estimée. Son objectif est de limiter le risque de fracture chez les patients recevant une corticothérapie au long cours ( $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone pendant  $\geq 3$  mois). Des recommandations françaises ont été émises concernant le cas des femmes non ménopausées et des hommes de moins de 50 ans (la conduite à tenir en prévention de l'ostéoporose cortisonique est moins évidente que pour une population plus âgée). La réalisation d'une densitométrie osseuse est recommandée pour les patients débutant une corticothérapie prolongée ou chez ceux recevant une corticothérapie depuis plus de 3 mois sans densitométrie osseuse initiale.

- Le dépistage de fractures infracliniques par des radiographies du rachis doit être réalisé en cas de perte de taille  $\geq 4$  cm par rapport à la taille à l'âge de 20 ans, ou de perte de taille  $\geq 2$  cm au cours du suivi, ou de douleurs rachidiennes, ou chez l'enfant. L'utilisation du score FRAX® (détermination du risque fracturaire à 10 ans) n'est pas validée chez les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 50 ans. La mesure des marqueurs de remodelage osseux n'a pas d'intérêt.

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

- Prescrire la dose minimale efficace de corticoïdes.

Dépistage des complications néoplasiques reposera sur le(s) :

- Suivi clinique exhaustif : examen physique complet, incluant palpation mammaire, thyroïdienne, aires ganglionnaires, toucher rectal annuel ;
- Examen gynécologique annuel ; Frottis cervico-vaginal annuel ; Mammographie annuelle ;
- Suivi de l'hémogramme ; recours au myélogramme en cas de cytopénie inexpliquée notamment d'anémie, ou de macrocytose sans carence vitaminique identifiée ;
- Dosage du PSA +/- rapport PSA/PSA libre annuel ;
- Hémocult (recherche immunologique de sang dans les selles) de dépistage annuel.

## 9. Parcours de soins et ETP

De nombreux travaux en thérapeutique et des études en population générale s'intéressant à la qualité de vie de ces patients ont montré qu'une meilleure connaissance de leurs traitements s'accompagne d'une meilleure compliance et observance. L'annonce d'un diagnostic grave et/ou chronique chez un individu lui fait perdre une partie de ses repères personnels, familiaux, professionnels et sociaux ; il doit réorganiser sa vie, revoir ses priorités et trouver les stratégies d'adaptation qui lui permettront de faire face. Il est primordial de permettre aux patients de participer pleinement aux décisions qui les concernent. Pour cela, l'information délivrée par le médecin référent de la spécialité doit être précise, compréhensible et adaptée dans toutes les étapes du parcours, y compris sur la recherche et les essais cliniques.

L'étude prospective observationnelle e Form Innov (Fondation Maladies Rares 2017 équipe MATHEC), qui avait pour objectif d'identifier les difficultés rencontrées par des patients atteints d'une MAI sévère relevant d'un bio-médicament ou d'une autogreffe de CSH par une approche expérientielle, a montré que ces patients expriment un besoin d'informations et d'explications des médecins spécialistes, d'accompagnement au cours de leur parcours de soins notamment pour rompre leur sentiment l'isolement, mais aussi pour mieux appréhender et gérer leur pathologie au quotidien.

Si le patient atteint de MAI sévère a la possibilité d'avoir accès à un traitement par greffe de CSH, il doit être informé des procédures de cette approche thérapeutique et du parcours de soin par le médecin greffeur, en ayant défini les ressources dont il aura besoin lors des différentes étapes de soins (9.1) et en s'appuyant sur l'éducation thérapeutique (ETP) (9.2).

### 9.1 Parcours de soins

Le parcours de soins des patients atteints de MAI sévères traités par greffe de CSH est particulièrement complexe, compte tenu des nombreuses étapes et des différents intervenants impliqués simultanément ou successivement dans :

- La prise en charge et le suivi de la MAI ;
- La procédure de greffe de CSH et les traitements médicamenteux ;
- Les soins de support ;
- Et les démarches administratives.

L'information du patient n'a pas lieu seulement dans le service de l'hôpital.

Le médecin traitant est au centre de la prise en charge et interagit avec les différents acteurs, qui interviennent dans le parcours de soins avant et après la greffe de CSH.

Les associations, dont les sites internet sont documentés, ont un rôle important pour l'information et les liens sociaux.

Le Centre de Référence MATHEC a mis en place un « [Guide MATHEC](#) » qui recense un ensemble d'informations sur les sujets suivants :

- Les associations de patients : en France, il existe plus de 14 000 associations de patients et 30 % d'entre elles concernent des maladies rares ([Annexe 4](#)) ; les associations de patients participent à rompre l'isolement que peut provoquer la maladie, à faire connaître des affections souvent mal connues mais également à recueillir et porter les voix des personnes concernées et de leurs proches ;
- Les maladies rares, en lien avec les données spécifiques de chaque filière de soins adaptée à la MAI traitée ;

- La greffe de CSH autologue et allogénique, en lien avec la [SFGM-TC](#) ;
- Le parcours de soins ;
- La prise en charge sociale ;
- La prise en charge kinésithérapie ;
- La prise en charge diététique ;
- Les soins dentaires ;
- Les droits des usagers.

### 9.2 Éducation Thérapeutique du patient ETP

L'ETP est un élément-clé de la prise en charge globale du patient. Cette démarche qui se doit d'être pluridisciplinaire a été définie par l'OMS : « L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique." Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, tous conçus pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but, tout en collaborant ensemble, d'aider (les patients et leurs aidants) à comprendre leur maladie et leur traitement, et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge afin de maintenir et d'améliorer leur qualité de vie.

Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. » « La démarche éducative est participative et centrée sur la personne et non sur la simple transmission de savoirs ou de compétences. » « Il s'agit d'une relation de partenariat entre le patient, son entourage et l'équipe soignante qui a pour objectif d'aider la personne malade à prendre soin d'elle-même ».

Ainsi, l'ETP donne aux patients l'opportunité de s'inscrire au centre d'un parcours de santé individualisé et maîtrisé, entre une norme thérapeutique proposée par l'équipe soignante et celle du patient issu de ses représentations et de ses projets. Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider à constituer des projets d'éducation thérapeutique spécifique. Les centres de référence et de compétence ainsi que les filières de santé maladies rares ont en particulier des missions d'information. Les associations de patients peuvent aussi apporter des informations utiles et représenter les patients, notamment auprès de MATHEC.

Concernant les patients atteints de MAI systémiques, neurologiques ou gastro-entérologiques et traités par greffe de CSH, l'éducation thérapeutique est un soin indissociable de la prise en charge. Il est donc recommandé de mettre en place des programmes ETP pour les patients et leurs aidants, afin de leur permettre d'être autonomes et impliqués dans la gestion de leur traitement.

Le parcours post autogreffe de CSH chez les patients traités par MAI est long, complexe et dominé à la fois par :

- La période de reconstitution immunologique progressive, qui dure en moyenne un an mais qui peut être parfois prolongée. Cette période présente un risque de complications infectieuses, soulignent l'importance des mesures d'éducation et d'explication sur l'hygiène de vie et les traitements prophylactiques (antibactérien, antiviraux et antiparasitaire) nécessaires ;
- La récupération progressive du handicap qui peut varier selon l'importance des lésions plus ou moins fixées avant la greffe de CSH et selon le type de la maladie (ScS, SEP, Crohn...). Cette période nécessite un renforcement des séances de rééducation et de kinésithérapie (après la greffe de CSH ainsi que des programmes de rééducation individualisés et adaptés à chaque individu). L'objectif étant au minimum un maintien des possibilités physiques avec au minimum

limitation de l'aggravation à des fins d'autonomie et de poursuivre la rééducation en vue d'une amélioration avec récupération progressive ;

- Les effets indésirables potentiels de l'immunosuppression intensive : l'ETP pourra permettre au patient de mieux comprendre l'intérêt et l'enjeu de suivre les consignes d'hygiène et la thérapeutique afin de retrouver une vie plus autonome dans de meilleures conditions, plus rapidement et en sécurité.

Aussi, des équipes pluridisciplinaires doivent être formées afin d'acquérir ou approfondir des compétences en éducation thérapeutique autour d'un projet commun, structuré et formalisé : éducation des infirmiers (es) dans les services d'hématologie aux spécificités liées aux MAI traitées et réciproquement formation des médecins et des personnels paramédicaux dans les services prenant en charge les patients atteints de MAI, au suivi des patients après greffe de CSH pour coordonner au mieux le parcours de soins du patient concerné. Il est également important que les professionnels tels que les kinésithérapeutes, diététicien(ne)s soient formés à cette prise en charge spécifique après greffe de CSH. Les exercices physiques seront adaptés au cas par cas et réévalués en se basant sur les bilans effectués par le même kinésithérapeute dans les mêmes conditions. Il n'y a pas actuellement de programme d'éducation thérapeutique du patient atteint de MAI dédié à La greffe de cellules souches hématopoïétique validé par une ARS. Cependant, les patients atteints de maladies auto-immunes rares, autogreffés ou non, peuvent :

- Contacter [Allo-MATHEC](#) qui travaille à l'orientation des patients atteints de MAI rares ;
- Participer aux programmes d'ETP spécifiques proposés dans le cadre de leur pathologie, des pathologies chroniques rares ou encore aux traitements autres que la greffe.

## Annexe 1 : Sociétés savantes et groupes d'étude

Sociétés savantes et groupes d'étude :

- Centre de Références Maladies Rares - Maladies Auto-immunes et Thérapie Cellulaire : [CRM](#)  
[MATHEC](#) ;
- Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire : [SFGM-TC](#) ;
- Société Nationale de Médecine Interne : [SNFMI](#) ;
- Société Francophone de la Sclérose en Plaques : [SF-SEP](#) ;
- Cohorte française de Neuro-optico-myélite aiguë de Devic et des syndromes neurologiques apparentés : [NOMAD'MUS](#) ;
- Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif : [GETAID](#) ;
- Filière nationale des maladies rares abdomino-thoraciques : [FIMATHO](#) ;
- Centre des maladies rares digestives : [MaRDi](#) ;
- The European Society of Blood and Marrow Transplantation: [EBMT](#).

## Annexe 2 : Filières de santé maladies rares

- Filière de Santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares : [FAI<sup>2</sup>R](#) ;
- Filière de santé maladies rares immuno- hématologiques [MaRIH](#) ;
- Filière de Santé Maladies Rares du système Nerveux Central : [Brain-TEAM](#) ;
- Filière de Santé des maladies neuromusculaires rares : [FILNEMUS](#) ;
- Filière de santé maladies rares sclérose latérale amyotrophique et maladies du neurone moteur [FILSLAN](#) ;
- Filière de santé des maladies rares abdomino-thoraciques [FIMATHO](#) ;

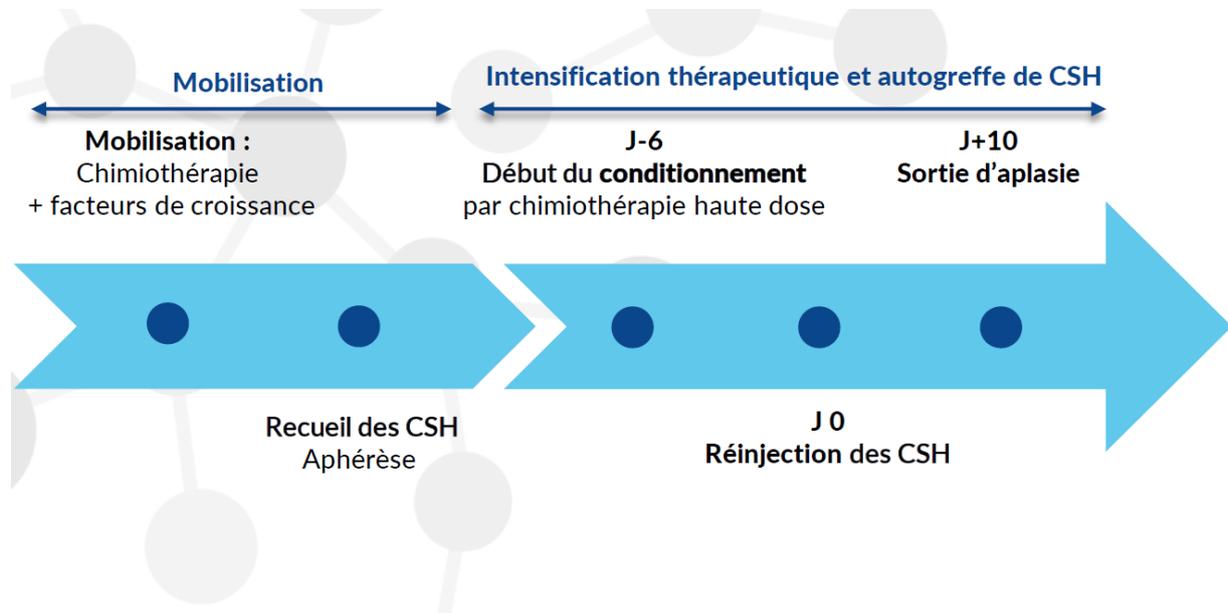
### **Annexe 3 : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins**

1. PNDS [Sclérodémie systémique](#)
2. PNDS [Lupus systémique](#)
3. PNDS [Vascularites associées aux ANCA](#)
4. PNDS [Maladie de Behçet](#)
5. PNDS [Artérite de Takayasu](#)
6. PNDS [Arthrite juvénile idiopathique](#)
7. PNDS [Polychondrite atrophiante](#)
8. PNDS [Polyradiculoneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique](#)
9. PNDS [Myasthénie](#)
10. PNDS des maladies du spectre de la [Neuromyéélite Optique](#)
11. PNDS [Maladie de Crohn](#)

## Annexe 4 : Associations de patients pour les maladies rares

- Au niveau national :
  - Maladies rares infos services : [Maladies Rares Infos Services](#) ;
  - Alliance maladies rares : [Alliance Maladies Rares - Accueil \(alliance-maladies-rares.org\)](#);
  - Association AFM-Téléthon : [AFM-Téléthon : innover pour guérir \(afm-telethon.fr\)](#);
  - Réseau de patients greffés : [Présentation | Réseau de patients greffés de moelle osseuse \(greffes-moelle.fr\)](#)
  - Association des Sclérodermiques de France (ASF) : [Page d'accueil - ASF \(association-sclerodermie.fr\)](#) ;
  - Association Française du Lupus et Autres Maladies Auto-Immunes (AFL+) : [Association Française du Lupus et Autres Maladies Auto-immunes \(lupusplus.com\)](#);
  - Association de patients atteints de vascularites : [L'association \(association-vascularites.org\)](#);
  - Association Française de la maladie de Behçet : [Association Française de la maladie de Behçet | HelloAsso](#) ;
  - Association française des Sclérosés en plaques (AFSEP) : [La sclérose en plaques - AFSEP - Association Française des Sclérosés en Plaques](#) ;
  - Association SEProgressif : <https://seprogressif.fr/index.php/fr/>
  - Association Française contre les neuropathies périphériques (AFNP) : [AFNP - Association Française contre les Neuropathies Périphériques \(neuropathies-peripheriques.org\)](#);
  - Réseau français des associations de patients atteints de neuropathies périphériques (ALLIANCE-NEURO) : [AFANP - Alliance Française Neuropathies Périphériques \(alliance-neuro.org\)](#) ;
  - Association AFA Crohn RCH France : [Bienvenue sur la page d'accueil de notre site internet : Afa Crohn RCH](#) ;
  
- Au niveau européen :
  - Rare Diseases Europe (EURORDIS) : <https://www.eurordis.org/>
  
- Au niveau international :
  - Communauté de malades atteints de maladies rares : [RareConnect](#).

## Annexe 5 : Chronologie de la procédure d'intensification thérapeutique par chimiothérapie suivie d'une autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) Périphériques



## Annexe 6 : Critères de classification ACR-EULAR 2013 de la Sclérodémie Systémique (ScS)

van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-47.

De nouveaux critères de classification de la Sclérodémie Systémique (ScS) ont été établis par l'EULAR et l'ACR. Ils apportent une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour la classification des patients comparativement aux critères précédents. Le score obtenu en utilisant ces critères n'est en aucun cas un score de gravité.

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
	Télangiectasies	2
	Anomalies capillaroscopiques	2
	Atteinte pulmonaire	2
	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
	Phénomène de Raynaud	3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I	3
	Anticorps anticentromères	
	Anti-ARN polymérase de type III	

ARN : acide ribonucléique ; MCP : métacarpo-phalangiennes ; ScS : sclérodémie systémique.

[PNDS Sclérodémie systémique](#)

## Annexe 7 : Anticorps antinucléaires associés à la sclérodémie systémique (ScS)

Spécificités des anticorps antinucléaires	Aspect de la fluorescence	% de patients	Forme de la maladie	Phénotype Clinique
<b>Ac anti-centromère</b>	Centromérique	20 à 40 %	ScS cutanée limitée	HTAP Atteinte vasculaire périphérique sévère
<b>anti-ScI-70 ou Ac anti-topoisomérase</b>	Homogène et nucléolaire	20 à 30 %	ScS cutanée diffuse	PID sévère Atteinte vasculaire périphérique sévère
<b>anti-ARN polymérase de type III</b>	Mouchetée (± nucléolaire)	20 à 25 % chez les caucasiens d'Amérique du Nord, au Royaume-Uni et environ 5 % en France, en Allemagne, en Italie et au Japon	ScS cutanée diffuse	Atteinte cutanée rapidement progressive Crise rénale sclérodermique Cancer
<b>anti-U3-RNP (anti-fibrillarine)</b>	Nucléolaire	Dans 4 à 10 %	ScS cutanée diffuse > ScS cutanée limitée	PID HTAP Crise rénale Atteinte digestive du grêle
<b>Anti-Th/To</b>	Nucléolaire	2 à 5 %	ScS cutanée limitée	PID HTAP
<b>Anti-Pm-ScI</b>	Moucheté et nucléolaire	2%	ScS cutanée limitée (chevauchement avec myosite)	Myosite
<b>Anti-U1 RNP</b>	Mouchetée		ScS cutanée limitée (chevauchement, MCTD)	Arthrite Myosite HTAP
<b>Anti U11/U12 RNP</b>	Mouchetée	1 à 3 %	ScS cutanée diffuse / ScS cutanée limitée	PID sévère
<b>Anti-Ku</b>	Mouchetée		ScS cutanée limitée (syndrome de chevauchement avec myosite)	Myosite
<b>Anti-RuvBL 1/2</b>	Mouchetée	1 à 3 %	ScS cutanée diffuse (chevauchement myosite)	Myosite

Ac : anticorps ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; PID : pneumopathie infiltrante diffuse ; ARN : acide ribonucléique ; RNP : ribonucléoprotéine ; MCTD : mixed connective tissue disease.

[PNDS Sclérodémie systémique](#)

## Annexe 8 : Score de Rodnan Modifié (mRSS) : évaluation de la sclérose cutanée pour la ScS

Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* Jan-Apr 2017;2(1):11-18.

Ce score évalue la sclérose cutanée par la palpation en 17 points du corps et détermine l'importance de l'épaississement cutané:

0 = Épaisseur cutanée normale

1 = Épaississement minime 2 = Épaississement modéré 3 = Épaississement sévère

Il s'agit d'un score non invasif, facile à réaliser mais nécessitant un apprentissage, validé comme marqueur pronostique par plusieurs études.

Le total est sur 51.

	DROIT				GAUCHE			
Doigts	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Mains	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Avant-bras	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Bras	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Cuisses	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Jambes	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Pieds	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Face	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Face antérieure du thorax	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Abdomen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Pour savoir comment réaliser en pratique le score de Rodnan Modifié, suivez le lien : <https://www.youtube.com/watch?v=IUtCq3JPfAc&feature=youtu.be>  
[PNDS Sclérodemie systémique](#)

## Annexe 9 : Questionnaire de qualité de vie spécifique ScS–Self health assessment questionnaire : HAQ sclérodermie (SSc-SHAQ)

Georges C, Chassany O, Mouthon L et al. Validation of French version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (ScS HAQ). Clin Rheumatol. 2005 Feb;24(1):3-10.

Auto-évaluation de l'état de santé au cours de la sclérodermie

(score HAQ modifié pour la sclérodermie)

Questionnaire à remplir par le patient lui-même

Date du recueil de données    |||/|||/||||

### Aujourd'hui, êtes-vous capable :

(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Sans aucune difficulté	Avec une légère difficulté	Avec une grande difficulté	Incapable
• de vous habiller tout(e) seul(e) y compris de lacer vos chaussures et d'attacher vos boutons ?	0	1	2	3
• de vous laver la tête tout(e) seule	0	1	2	3
• de vous lever d'une chaise de 40 cm ?	0	1	2	3
• de vous coucher et de vous lever tout(e) seul(e) de votre lit ?	0	1	2	3
• de couper vous-même votre viande?	0	1	2	3
• de porter à vos lèvres une tasse ou un verre rempli à ras bord	0	1	2	3
• d'ouvrir une «brique» de lait en carton ?	0	1	2	3
• de marcher dehors en terrain plat ?	0	1	2	3
• de monter cinq marches ?	0	1	2	3
• de vous laver et de vous essuyer de la tête aux pieds	0	1	2	3
• de prendre un bain dans une baignoire	0	1	2	3
• de vous asseoir et de vous relever du siège des toilettes	0	1	2	3
• d'attraper juste au dessus de votre tête un poids de 2.5 kg et de le mettre plus bas ?	0	1	2	3
• de vous pencher pour attraper vos affaires sur lesol	0	1	2	3
• d'ouvrir les portes de votre voiture	0	1	2	3
• d'ouvrir des pots qui ont déjà été ouverts	0	1	2	3
• d'ouvrir ou de fermer des robinets	0	1	2	3
• de vous promener et de faire des courses	0	1	2	3
• de rentrer et de sortir d'une voiture	0	1	2	3
• de passer l'aspirateur ou de jardiner ?	0	1	2	3

### Aujourd'hui, êtes-vous capable :

Cotation: les capacités sont cotées comme suit :

Sans aucune difficulté : 0    Avec une légère difficulté: 1    Avec une grande difficulté: 2    Incapable : 3

En l'absence de réponse à un item, cet item n'est pas comptabilisé. L'index de validité est la somme des scores obtenus pour chaque item, divisée par le nombre d'items auxquels a répondu le patient.

**Cochez chacun des appareils dont vous vous servez régulièrement :**

- Canne
- Déambulateur
- Siège pour s'asseoir dans le bain
- Barre de soutien pour rentrer dans la baignoire
- Ouvre-bouteille
- Béquilles
- Fauteuil roulant
- Aide à l'habillage (passe-boutons, chausse-pieds,...)
- Ustensiles spéciaux
- Prolongateur pour attraper les objets
- Prolongateur pour la salle de bain
- Surélévateur
- Chaise sur mesure
- Autre (préciser).....

**Cochez chacun des items pour lesquels vous avez habituellement besoin de l'aide d'une autre personne :**

- Hygiène
- Pour attraper
- Pour prendre et ouvrir les choses
- Pour vous promener et faire vos courses

**Quelle a été l'intensité de votre douleur à cause de votre maladie au cours de la semaine passée? (Faites un trait sur la ligne pour indiquer, sur une échelle de 0 à 100, l'intensité de la douleur)**

1. Au cours de la semaine dernière, combien votre syndrome de Raynaud a-t-il gêné vos activités?		
	Pas de douleur	Douleur très sévère
2. Au cours de la semaine dernière, dans quelle mesure les ulcérations de vos doigts ont-elles gêné vos activités?		
	Pas de douleur	Douleur très sévère
3. Au cours de la semaine dernière, dans quelle mesure vos troubles gastro-intestinaux ont-ils gêné votre activité?		
	Pas de douleur	Douleur très sévère
4. Au cours de la semaine dernière, combien vos problèmes pulmonaires ont-ils interféré avec votre activité?		
	Pas de douleur	Douleur très sévère
5. Au cours de la semaine dernière, jusqu'à quel point tous les problèmes en rapport avec votre sclérodémie ont-ils interféré avec l'ensemble de vos activités?		
	Pas de douleur	Douleur très sévère

## Annexe 10 : Version française du questionnaire de santé SF36

Georges C, Chassany O, Mouthon L et al. Quality of life assessment with the MOS-SF36 in patients with systemic sclerosis. Rev Med Interne. 2004 Jan;25(1):16-21

Comment répondre : Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours. Veuillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

**1) Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :**

*Entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- Excellente ..... 1
- Très bonne ..... 2
- Bonne ..... 3
- Médiocre ..... 4
- Mauvaise ..... 5

**2) Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?**

*Entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- Bien meilleur ..... 1
- Plutôt meilleur ..... 2
- À peu près pareil ..... 3
- Plutôt moins bon ..... 4
- Beaucoup moins bon ..... 5

**3) Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique**

*Entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- |  | OUI | NON |
|--|-----|-----|
| ▪ Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?<br>.....  | 1   | 2   |
| ▪ Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? .....  | 1   | 2   |
| ▪ Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ? .....   | 1   | 2   |
| ▪ Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ?<br>Par exemple, cela vous a-t-il demandé un effort supplémentaire ? ..... | 1   | 2   |

**4) Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se), déprimé(e))**

*Entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- |   | OUI | NON |
|---|-----|-----|
| ▪ Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?<br>.....                                   | 1   | 2   |
| ▪ Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? .....   | 1   | 2   |
| ▪ Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de<br>soin et d'attention que d'habitude ? ..... | 1   | 2   |

**5) Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?**

*Entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- Pas du tout ..... 1
- Un petit peu ..... 2
- Moyennement ..... 3
- Beaucoup ..... 4
- Énormément ..... 5

**6) Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?**

*Entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- Nulle..... 1
- Très faible ..... 2
- Faible..... 3
- Moyenne.... 4
- Grande.... 5
- Très grande ..... 6

**7) Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?**

*Entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- Pas du tout ..... 1
- Un petit peu ..... 2
- Moyennement ..... 3
- Beaucoup..... 4
- Énormément ..... 5

**8) Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?**

*Entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- En permanence..... 1
- Une bonne partie du temps ..... 2
- De temps en temps ..... 3
- Rarement. .... 4
- Jamais..... 5

9) Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel. (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités		Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
<b>a</b>	Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
<b>b</b>	Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
<b>c</b>	Soulever et porter les courses	1	2	3
<b>d</b>	Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
<b>e</b>	Monter un étage par l'escalier	1	2	3
<b>f</b>	Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
<b>g</b>	Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
<b>h</b>	Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
<b>i</b>	Marcher une centaine de mètres	1	2	3
<b>j</b>	Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10) Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités		En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
<b>a</b>	Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
<b>b</b>	vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1	2	3	4	5	6
<b>c</b>	vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1	2	3	4	5	6
<b>d</b>	vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1	2	3	4	5	6
<b>e</b>	vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
<b>f</b>	vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	1	2	3	4	5	6
<b>g</b>	vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	1	2	3	4	5	6
<b>h</b>	vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
<b>i</b>	vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	1	2	3	4	5	6

11) Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités		Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt faux	Totalement faux
<b>a</b>	Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
<b>b</b>	Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
<b>c</b>	Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
<b>d</b>	Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

Veuillez vérifier que vous avez bien fourni une réponse pour chacune des questions. Merci de votre collaboration.

copyright © New England Medical Center Hospitals, Inc., 1993 All rights reserved. (IQOLA SF-36 French (France) Version 1 3)

[PNDS Sclérodémie systémique](#)

## Annexe 11 : Scanner thoracique - Recommandations techniques pour un bilan de Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID)

Le scanner thoracique en mode haute résolution est indispensable pour affirmer le diagnostic de pneumopathie infiltrante diffuse. Il permet d'apprécier au mieux la topographie des lésions. Les conditions techniques de réalisation de cet examen sont indiquées dans le **tableau ci-dessous** :

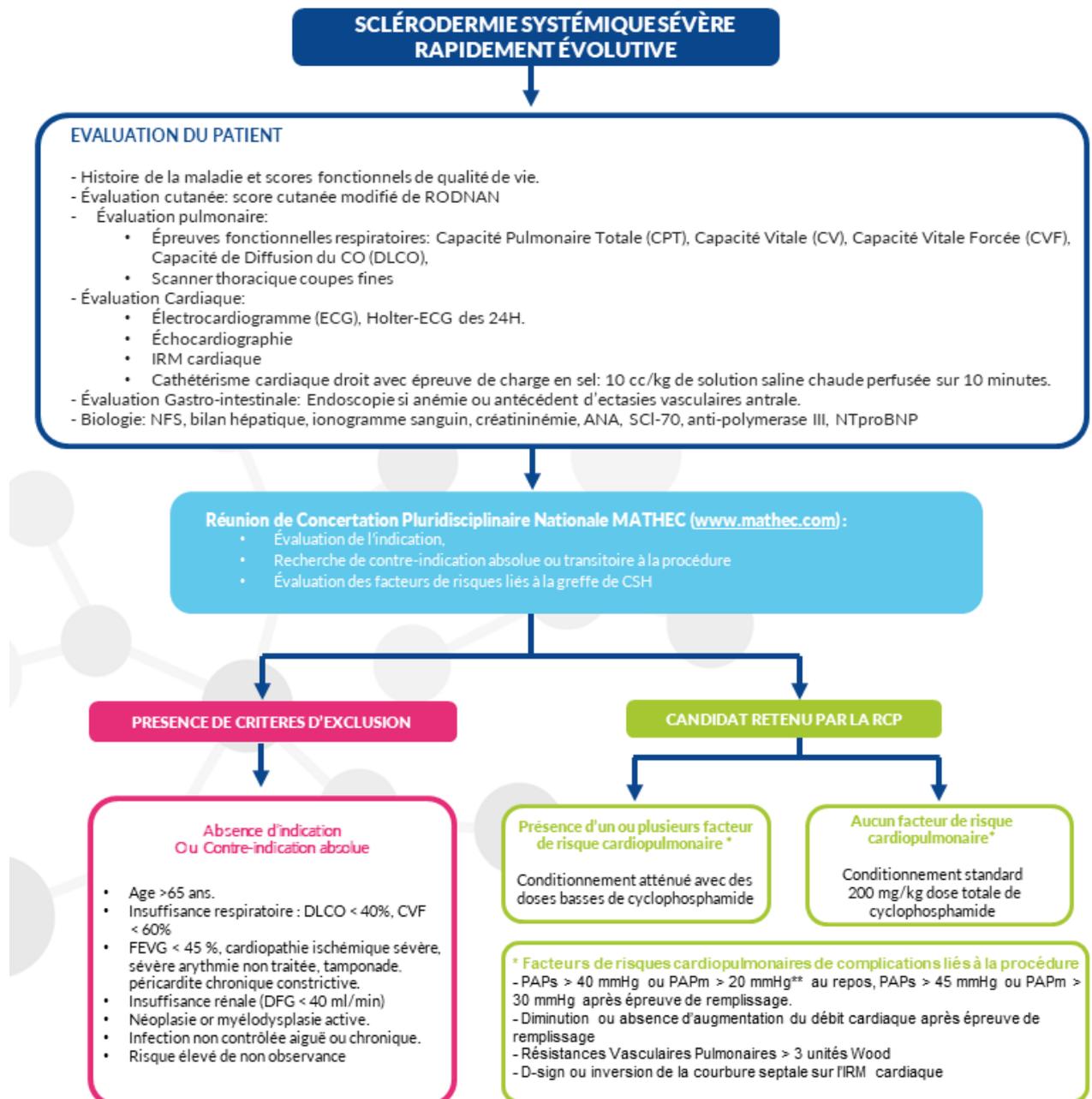
<p><b>1. Examen sans injection de produit de contraste</b></p>
<p><b>2. Acquisition volumique du thorax avec sélection des paramètres suivants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Collimation inframillimétrique</li> <li>• Temps de rotation le plus court</li> <li>• Pitch le plus élevé</li> <li>• Adaptation du kilovoltage et milliampérage au morphotype du patient :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Classiquement : 120 kV et ≤ 240 mAs</li> <li>o Bas kilovoltage avec ajustement du milliampérage chez les patients minces</li> </ul> </li> <li>• Utilisation des techniques permettant de réduire les doses d'irradiation à l'acquisition (modulation automatisée du milliampérage)</li> </ul>
<p><b>3. Reconstruction de coupes fines (≤ 1,5 mm)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coupes contiguës ou chevauchées</li> <li>• Utilisation d'algorithmes de haute fréquence spatiale</li> <li>• Utilisation d'algorithmes de reconstruction itérative ou en utilisant l'intelligence artificielle</li> </ul>
<p><b>4. Nombre d'acquisitions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Décubitus : fin d'inspiration profonde (volumique)</li> <li>• Décubitus (conseillé) : expiration (volumique ou séquentielle)</li> <li>• Procubitus (si nécessaire) : fin d'inspiration (volumique ou séquentielle)</li> </ul>
<p><b>5. Recommandations dosimétriques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-3 mSv (examens à dose « réduite »)</li> <li>• Proscrire les examens « ultra-basse dose » (&lt; 1 mSv)</li> </ul>

PNDS Fibrose Pulmonaire Interstitielle ([FPI](#))

## Annexe 12 : Evaluation avant greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour Sclérodémie Systémique

Farge D, Ait Abdallah N, Marjanovic Z et al. Autologous stem cell transplantation in scleroderma. Presse Med. 2021 Apr;50(1):104065.

Tableau (CYC= cyclophosphamide) \*\* Selon les nouvelles définitions



## Annexe 13 : Critères de classification EULAR/ACR 2019 Lupus

D'après Martin et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Arthritis Rheumatol. 2019 Sep;71(9):1400-1412.

**Critère d'entrée :**  
**Recherche d'ANA à un titre  $\geq$  1/80 sur cellules Hep-2**  
**ou un test équivalent positif (au moins une fois)**

Si le critère d'entrée est absent, ne pas classer le patient en tant que LS.  
 Si le critère d'entrée est validé, utiliser les critères ci-dessous

<b>Critères supplémentaires :</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne pas compter un critère s'il est causé par une autre étiologie que le LS</li> <li>- La survenue d'un critère au moins une fois est suffisante pour le compter</li> <li>- Au moins un critère clinique et un total <math>\geq</math> 10 est requis</li> <li>- Les critères doivent être présents simultanément</li> <li>- Dans chaque domaine, seul le critère le plus élevé doit être comptabilisé</li> </ul>			
<b>Critères cliniques</b>	<b>Points</b>	<b>Critères immunologiques</b>	<b>Points</b>
<b>Constitutionnels</b> Fièvre	2	<b>Anticorps antiphospholipides</b> Anticardiolipines ou anti- $\beta$ 2GP1 ou anticoagulant circulant	2
<b>Hématologiques</b> Leucopénie Thrombopénie Hémolyse d'origine auto-immune	3	<b>Complément</b> C3 OU C4 bas C3 ET C4 bas	3
	4		4
		Anticorps spécifiques du LS Anti-ADN natifs ou anti-Sm	2
<b>Neuropsychiatriques</b> Délires Psychose Convulsion	2 3 5		
<b>Muco-cutanés</b> Alopécie non-cicatricielle Erosion buccale Lésions cutanées de lupus discoïde OU subaigu Lésions cutanées de lupus aigu	2 2 4 6		
<b>Séieux</b> Épanchement pleural ou péricardique Péricardite aiguë	5 6		
<b>Musculosquelettiques</b> Atteinte articulaire	6		
<b>Rénaux</b> Protéinurie > 0,5 g/24h Glomérulonéphrite lupique de classe II ou V Glomérulonéphrite lupique de classe III ou IV	4 8 10		
<b>Total Score : .....</b>			
<b>La présence d'un total supérieur ou égal à 10 permet d'affirmer l'existence d'un lupus systémique avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 93%</b>			

## Annexe 14 : Critères de classification du Lupus Systémique selon le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)

Stoll T, Seifert B, Isenberg D A. SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1996 Mar;35(3):248-54.

Critères cliniques	
1.	<p>Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde),</li> <li>- Lupus bulleux,</li> <li>- Nécrolyse toxique épidermique lupique,</li> <li>- Éruption maculo-papuleuse lupique,</li> <li>- Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite,</li> </ul> <p>OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).</p>
2.	<p>Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lupus discoïde classique :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o localisé (au-dessus du cou)</li> <li>o généralisé (au-dessus et en dessous du cou),</li> </ul> </li> <li>- Lupus hypertrophique ou verruqueux,</li> <li>- Panniculite lupique ou lupus cutané profundus,</li> <li>- Lupus chronique muqueux,</li> <li>- Lupus tumidus,</li> <li>- Lupus engelure,</li> <li>- Forme frontière lupus discoïde / lichen plan.</li> </ul>
3.	<p>Ulcères buccaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Palatins,</li> <li>- Bouche,</li> <li>- Langue,</li> </ul> <p>OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides.</p>
4.	<p>Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique.</p>
5.	<p>Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement, OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes.</p>
6.	<p>Sérites</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pleurésie typique &gt; 24 h,                              OU Épanchement pleural,                              OU Frottement pleural,</li> <li>- Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) &gt; 24 h,                              OU Épanchement péricardique,                              OU Frottement péricardique,                              OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler.</li> </ul>

7.	Atteinte rénale : - Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée) OU Cylindres hématiques.
8.	Atteinte neurologique : - Convulsions, - Psychose, - Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, - Myélite, - Neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs craniens en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète, - Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse).
9.	Anémie hémolytique.
10.	Leucopénie (< 4000/mm <sup>3</sup> , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...), OU Lymphopénie (< 1000/mm <sup>3</sup> , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections).
11.	Thrombopénie (< 100 000/mm <sup>3</sup> , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT).
<b>Critères immunologiques</b>	
1.	Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire.
2.	Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA).
3.	Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm.
4.	Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : - Présence d'un anticoagulant circulant, - Sérologie syphilitique faussement positive, - Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort, - Anticorps anti- β2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM).
5.	Diminution du complément : - C3 bas, - C4 bas, - CH50 bas.
6.	Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).

**La présence d'au moins 4 critères, dont au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des AAN et/ou des anticorps anti-DNA natifs permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%.**

SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics ; HTP = hypertension portale ; PTT = purpura thrombocytopénique thrombotique ; AAN = anticorps antinucléaires ; anti- ADNdb = anti-ADN double brin ; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay ; RPR = rapid plasma reagin.

## Annexe 15 : Critères de classification du Lupus Systémique (LS) selon le score SLEDAI

Bombardier C, Gladman D D, Urowitz M B et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992 Jun;35(6):630-40.

Cochez la case si le patient est concerné au moment de la visite ou dans les 10 jours précédents

Coef	Présent	Manifestations	Définition
8	<input type="checkbox"/>	Convulsion	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses
8	<input type="checkbox"/>	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse.
8	<input type="checkbox"/>	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.
8	<input type="checkbox"/>	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.
8	<input type="checkbox"/>	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien
8	<input type="checkbox"/>	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.
8	<input type="checkbox"/>	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.
8	<input type="checkbox"/>	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.
4	<input type="checkbox"/>	Arthrites	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire)
4	<input type="checkbox"/>	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.
4	<input type="checkbox"/>	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges
4	<input type="checkbox"/>	Hématurie	> 5 g/champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause
4	<input type="checkbox"/>	Protéinurie	> 0,5g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5 g/24h.
4	<input type="checkbox"/>	Pyurie	>5 GB/champ en l'absence d'infection
2	<input type="checkbox"/>	Eruption	Apparition récente ou récurrence d'une éruption inflammatoire
2	<input type="checkbox"/>	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse.
2	<input type="checkbox"/>	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales
2	<input type="checkbox"/>	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural
2	<input type="checkbox"/>	Péricardite	Douleur thoracique avec au moins l'une des manifestations frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique
2	<input type="checkbox"/>	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire.
2	<input type="checkbox"/>	Anti-Adn	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire
1	<input type="checkbox"/>	Fièvre	> 38° en l'absence de cause infectieuse
1	<input type="checkbox"/>	Thrombocytopénie	<100 000 plaquettes/mm <sup>3</sup>
1	<input type="checkbox"/>	Leucopénie	<3000 GB/mm <sup>3</sup> en l'absence de cause médicamenteuse.
Total :			

## Annexe 16 : Sclérose en Plaques : critères diagnostiques de Mc Donald 2017

Tiré du site [sfsep.org](http://sfsep.org) pour les critères de SEP à poussées. Thompson et al. Lancet Neurol 2018.

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	<b>DIS</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC <b>OU</b> par IRM
1 poussée clinique et preuve clinique objective de ≥ 2 lésions	<b>DIT</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique <b>OU</b> par IRM <b>OU</b> BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	<b>DIS</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC <b>OU</b> par IRM <b>DIT</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique <b>OU</b> par IRM <b>OU</b> BOC spécifique du LCR

Pour les formes progressives primaires (Thompson et al., Lancet Neurol 2018) : une SEP progressive d'emblée peut être diagnostiquée par :

- ≥1 an de progression du handicap (déterminé rétrospectivement ou prospectivement) libre de poussée clinique

**Plus 2 des 3** critères suivants :

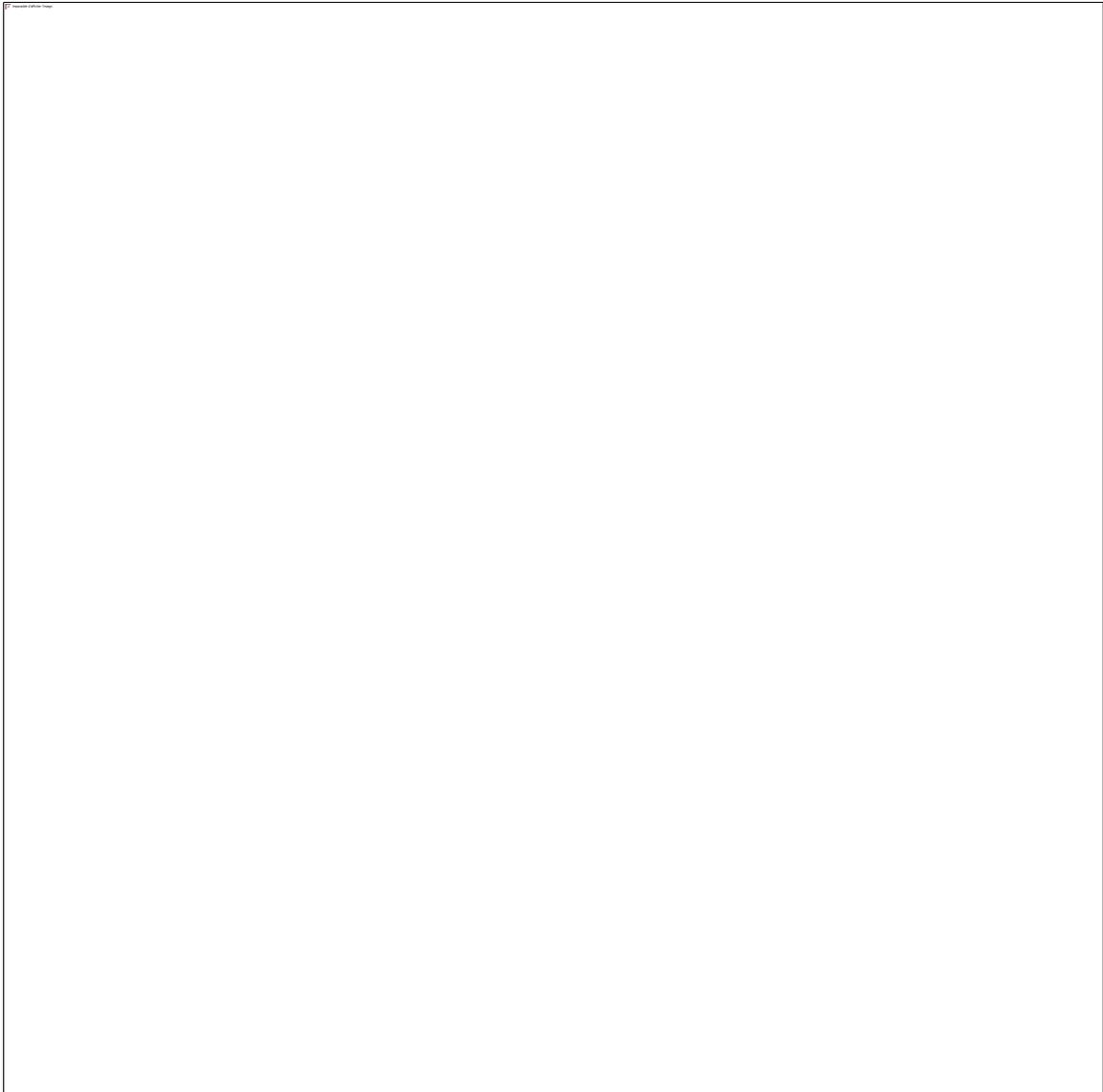
- ≥1 lésion hyper-T2 dans ≥1 localisation cérébrale caractéristique de la SEP (périventriculaire, corticale/juxtacorticale, or infratentorielle)
- ≥2 lésions hyper-T2 dans la moelle épinière
- Démonstration de la présence de BOC dans le LCR

## Annexe 17 : Score d'évaluation du handicap neurologique au cours de la sclérose en plaques : l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33: 1444-1452

SCORE	CRITERES
0.0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas, strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10.0	Décès lié à la SEP.

**Annexe 18 : Technique pour la réalisation des examens d'imagerie cérébrale et médullaire par résonance magnétique (IRM) selon les protocoles recommandés par l'Observatoire Français de la SEP**



## Annexe 19 : Polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante : critères diagnostiques sur l'examen clinique et électroneuromyogramme (ENMG)

Source Pr G Nicolas

Bergh PYKV den, Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. *Eur J Neurol* 2021;28(11):3556-3583.

Le diagnostic de PIDC repose sur l'association de critères cliniques et d'anomalies évocatrices de démyélinisation sur les nerfs moteurs, mais également sur la présence d'anomalies sensibles spécifiques (EAN/PNS). Une distinction est également faite pour les critères diagnostiques électrophysiologiques, en fonction du caractère clinique typique ou atypique de la PIDC. A côté des formes classiques, sont répertoriées des formes multifocales, distales, motrices ou sensibles pures ou prédominantes. Les critères électrophysiologiques exigés pour le diagnostic de PIDC sont donc variables en fonction de la présentation clinique.

### ► Critères cliniques EAN/PNS

La première étape consiste donc à définir la catégorie clinique de la suspicion de PIDC :

- Présentation typique de PIDC

Présentation typique : Progressive ou à rechute. Installation  $\geq 8$  semaines. Atteinte symétrique, proximale et distale des MS et MI. Atteinte sensible  $\geq 2$  membres. Réduction ou abolition des ROT aux 4 membres

- Variantes de PIDC

Pour toutes ces présentations atypiques, les ROT peuvent être normaux au niveau des membres non affectés

- Présentation distale : Troubles sensitifs et moteurs distaux, prédominants aux MI.
- Présentation multifocale : Atteinte sensible et faiblesse motrice multifocale  $\geq 1$  membre, habituellement asymétrique. Prédomine souvent aux MS.
- Présentation focale : Atteinte sensible et faiblesse motrice sur un membre.
- Présentation motrice : Signes et symptômes moteurs, sans atteinte sensible.
- Présentation sensible : Signes et symptômes sensitifs, sans atteinte motrice.

Ensuite, des anomalies fortement évocatrices de démyélinisation doivent être présentes sur au moins 2 nerfs pour retenir le diagnostic de PIDC. Si ce type d'anomalie n'est présente que sur 1 nerf, le diagnostic de PIDC ne sera considéré que comme possible.

Par ailleurs, des critères concernant les conductions sensibles ont été ajoutés. Enfin, une distinction a été faite pour l'application de ces critères en fonction de la présentation clinique typique ou atypique de PIDC.

### ► Critères électrophysiologiques EAN/PNS

- Anomalies de conduction motrices **fortement** évocatrices de démyélinisation :
  - Au moins 1 de ces critères sur au moins 2 nerfs :
    - Latences distales allongées (de plus de 50% de la LSN) ; nerfs Médians exclus
    - Vitesse de conduction réduite (de plus de 30% de la LIN)
    - Latences des ondes F allongées (de plus de 20% de la LSN ou de plus de 50% de la LSN si l'amplitude distale est inférieure à 80% de la LIN)
    - Ondes F absentes (si l'amplitude distale  $\geq 20\%$  de la LIN) + 1 anomalie évocatrice de démyélinisation sur au moins 1 autre nerf.

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

- **Bloc de conduction** (de plus de 30% si l'amplitude distale  $\geq$  20% de la LIN) ; nerf Tibial exclu
- **Dispersion temporelle** (augmentation de la durée du potentiel de plus de 30% et de plus
- ou au moins 1 de ces critères sur au moins 1 nerf :
  - **Bloc de conduction** (de plus de 30% si l'amplitude distale  $\geq$  20% de la LIN) + **1 anomalie** évocatrice de démyélinisation  $\geq$  1 autre nerf (à l'exception de l'allongement des ondes F)
  - **Durée du potentiel distal augmentée** + **1 anomalie** évocatrice de démyélinisation  $\geq$  1 autre nerf (valeurs variables en fonction des nerfs et des filtres utilisés)
- Anomalies de conduction motrices **faiblement** évocatrices de démyélinisation :  
Mêmes critères qu'au-dessus, mais sur 1 seul nerf.
- Anomalies sensibles évocatrices de démyélinisation :  
Au moins 1 de ces anomalies sur au moins 2 nerfs
  - Allongement des latences
  - Réduction des amplitudes
  - Ralentissement des vitesses

## Annexe 20 : Evaluation du handicap neurologique au cours des PIDC : Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)

R C Graham, R A C Hughes. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Aug;77(8):973-6.

Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)			
<b>1° Membres supérieurs</b>			
Le patient a-t-il des symptômes dans les membres supérieurs : fourmillements, maladresse, faiblesse ? OUI/NON (si non, aller directement à la partie sur les membres inférieurs)			
Fonction des membres supérieurs	Normal	Affecté mais possible	Impossible
Laver et brosser les cheveux			
Tourner une clef dans une serrure			
Utiliser des couverts			
Utiliser une fermeture éclair			
Habille le haut du corps			
Cotation 0 : normal			
1 : symptômes mineurs ou signes dans un ou les deux bras mais n'affectant aucune des fonctions listées ci-dessus			
2 : symptômes modérés ou signes dans un ou les deux bras affectant une ou plusieurs des fonctions listées ci-dessus mais n'en empêchant aucune			
3 : symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant au moins une des fonctions listées ci-dessus mais pas toutes			
4 : symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant toutes les fonctions listées ci-dessus mais certains mouvements utiles sont possibles			
5 : symptômes sévères ou signes dans les deux bras empêchant tout mouvement utile			
<b>Score membres supérieurs</b>			<b>/ 5</b>
<b>2° Membres inférieurs</b>	Oui	Non	NA
Difficultés pour monter les escaliers ou courir			
Difficultés pour marcher			
Aide à la marche			
Parcourir 10 mètres			
Sans aide			
Avec une canne ou une aide humaine			
Avec 2 cannes ou une canne plus une aide humaine			
En fauteuil roulant			
Si patient en fauteuil roulant, capacité à se lever et à faire quelques pas avec une aide humaine ?			
Si confiné au lit, capacité à faire quelques mouvements utiles ?			
Le patient utilise-t-il des releveurs de pied ou des orthèses	OUI	NON	
Cotation			
0 : la marche/course/montée des escaliers n'est pas affectée			
1 : la marche/course/montée des escaliers est affectée mais la démarche paraît normale 2 : marche seul mais la démarche est anormale			
3 : aide unilatérale pour marcher 10 mètres 4 : aide bilatérale pour marcher 10 mètres			
5 : fauteuil roulant pour 10 mètres mais peu marcher un mètre avec de l'aide 6 : confiné au fauteuil mais peut faire quelques mouvements utiles des jambes			
7 : confiné au fauteuil ou au lit, incapable de faire des mouvements utiles des jambes			
<b>Score membres inférieurs</b>			<b>/ 7</b>
<b>Score total :</b>			<b>/ 12</b>
Existe-t-il un autre problème que la neuropathie périphérique pouvant interférer avec le score ci-dessus ? OUI NON			

## Annexe 21 : Score Medical Research Council (MRC)

*Kleyweg R P, van der Meché F G, Schmitz P I. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. Muscle Nerve. 1991 Nov;14(11):1103-9.*

Le score MRC est un outil clinique d'évaluation du système nerveux périphérique. Il permet de standardiser les résultats de l'examen clinique. Développé depuis les années 1940, il est publié sous la forme d'un manuel à destination des professionnels de santé. La cotation MRC pour l'étude du testing moteur est actuellement utilisée mondialement en pratique clinique quotidienne, même si l'analyse de l'ensemble des muscles requis pour l'étude du score en lui-même n'est pas réalisée systématiquement. En revanche, l'examen sensitif réalisé en pratique clinique courante pour les neuropathies ne suit pas celui du score MRC qui n'est que peu suivi et utilisé en pratique. Le score MRC moteur comporte un examen de la force motrice contre résistance à réaliser muscle par muscle de façon bilatérale et symétrique. La cotation de la force s'échelonne de 0 (absence de contraction visible) à 5 (force normale) :

- 0 : pas de contraction
- 1 : contraction visible mais pas de mouvement
- 2 : mouvement possible dans le plan
- 3 : mouvement possible contre la gravité
- 4 : mouvement possible contre résistance. Les grades 4-, 4 et 4+ peuvent être utilisés pour exprimer la force de la résistance
- 5 : force normale

L'addition de tous les scores de 0 à 5 donne le score MRC. Le choix des muscles testés dépend de la pathologie suivie.

Bien qu'il systématise et quantifie de la force motrice, le score MRC est variable entre les opérateurs. Il est cependant un bon marqueur de suivi intra-individuel.

	Droit	Gauche
Deltoïde	/5	/5
Biceps	/5	/5
Triceps	/5	/5
Brachialis	/5	/5
Extenseur carpe	/5	/5
Fléchisseur carpe	/5	/5
Extenseur commun des doigts	/5	/5
Interosseux	/5	/5
Pince I/II	/5	/5
Pince I/V	/5	/5
MRC membre supérieur	/50	/50
Psoas	/5	/5
Quadriceps	/5	/5
Ischio-jambier	/5	/5
Moyen fessier	/5	/5
Grand fessier	/5	/5
Jambiers antérieurs	/5	/5
Péroniers latéraux	/5	/5
Triceps sural	/5	/5
Releveur gros orteil	/5	/5
Fléchisseur gros orteil	/5	/5
MRC membre inférieur	/50	/50
<b>MRC total</b>	<b>/ 200</b>	

## Annexe 22 : Evaluation du handicap neurologique au cours des PIDC selon le Score Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group - Sensory Sum Score (INCAT-SSS)

Hughes R, Bensa S, Willison H et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 2001 Aug;50(2):195-201.

Le score INCAT est un score de suivi de la sensibilité, développé en 1999 par le groupe néerlandais INCAT, un groupe de neurologues experts (90). Le score initialement décrit est sur 20, 0 étant le score de sensibilité normale.

- **Une première partie sur 8 points** explore la sensibilité à la pique. 4 points sont attribuables pour les membres supérieurs et 4 points pour les membres inférieurs. Un hémicorps seulement est exploré, par convention le plus atteint cliniquement. A l'aide d'une aiguille, une hypoesthésie ou une dysesthésie est recherchée en commençant par les extrémités. La cotation se fait sur le niveau de l'atteinte le long du membre étudié. Si l'hypoesthésie est limitée aux doigts, le score est de 1 au membre supérieur. Si l'anomalie de la sensibilité remonte jusqu'à l'épaule, le score est de 4.
- **Une deuxième partie sur 8 points** (4 points pour les membres supérieurs et 4 points pour les membres inférieurs) explore la pallesthésie via la sensibilité au diapason de Rydel. De la même façon, l'exploration débute par les extrémités puis remonte vers le tronc. La cotation se fait en fonction du premier examen anormal.
- Le tact épicrotique est exploré via la capacité de discrimination de 2 points sur la face ventrale de l'index grâce à un compas permettant de stimuler deux points de contact à une distance choisie. L'item est coté 0, si les deux points sont distants de moins de 4 mm ; 1 si entre 5 et 9 mm ; 2, si entre 10 et 14 mm ; 3, si entre 15 et 19 mm ; 4 si les deux points sont distants de plus de 20 mm.

La cohorte exploratoire comprenait 113 patients (83 patients ayant un SGB, 22 patients PIDC et 8 patients avec une neuropathie démyélinisante associée à une MGUS). La concordance inter-observateur ( $r = 0.89$ , soit  $p < 0.0001$ ) et intra-observateur ( $r = 0.85$  soit  $p < 0.0001$ ) était satisfaisante.

**Table 1** Inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore (ISS)\*

Pinprick sensation, sites of examination and corresponding grades		Vibration sensation, † sites of examination and corresponding grades		Two-point discrimination, ‡ site of examination and corresponding grades
Arms	Legs	Arms	Legs	Index finger <sup>K</sup>
Normal sense 0 = at index finger <sup>A</sup>	Normal sense 0 = at hallux <sup>F</sup>	Normal sense 0 = at index finger <sup>A</sup>	Normal sense 0 = at hallux <sup>F</sup>	Normal sense 0 = ( $\leq 4$ mm)
Abnormal sense 1 = at index finger <sup>B</sup>	Abnormal sense 1 = at hallux <sup>G</sup>	Abnormal sense 1 = at index finger <sup>B</sup>	Abnormal sense 1 = at hallux <sup>G</sup>	Abnormal sense 1 = 5–9 mm
2 = at wrist <sup>C</sup>	2 = at ankle <sup>H</sup>	2 = at wrist <sup>C</sup>	2 = at ankle <sup>H</sup>	2 = 10–14 mm
3 = at elbow <sup>D</sup>	3 = at knee <sup>I</sup>	3 = at elbow <sup>D</sup>	3 = at knee <sup>I</sup>	3 = 15–19 mm
4 = at shoulder <sup>E</sup>	4 = at groin <sup>J</sup>	4 = at shoulder <sup>E</sup>	4 = at groin <sup>J</sup>	4 = $\geq 20$ mm

\* ISS composition: pinprick arm grade (range, 0–4) and vibration arm grade (range, 0–4), pinprick leg grade (range, 0–4) and vibration leg grade (range, 0–4), and two-point discrimination grade (range, 0–4).

† Vibration was assessed using the Rydel–Seiffer graduated tuning fork, and the values obtained were compared with the published normative vibration threshold values.<sup>34</sup> Pinprick and vibration sense examination took place distal to proximal, and only the highest extension of dysfunction of the most affected arm and leg was recorded separately for both qualities.

‡ ISS range: 0 (normal sensation) to 20 (most severe sensory deficit).

<sup>A, B</sup> = index finger (dorsum distal interphalangeal joint); <sup>C</sup> = ulnar styloid process; <sup>D</sup> = medial humerus epicondyle; <sup>E</sup> = acromioclavicular joint; <sup>F, G</sup> = hallux (dorsum interphalangeal joint); <sup>H</sup> = medial malleolus; <sup>I</sup> = patella; <sup>J</sup> = anterior superior iliac spine; <sup>K</sup> = index finger (ventral side = distal phalanx).

En pratique, le test au compas est peu utilisé et l'INCAT-SSS est souvent réalisé sur 16 points seulement correspondant à l'étude de la pique et de la pallesthésie.

Tableau : Exemple de l'INCAT Sensory Sum Score

I S Merkies , P I Schmitz, F G van der Meché, et al. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Neurology. 2000 Feb 22;54(4):943-9.

Score sensitif	Côté à Préciser	Piqûre	Vibration	Total
Membre supérieur		/4	/4	/8
Membre inférieur		/4	/4	/8
Score actuel		/8	/8	/16

0 = Normal, 1 = Anomalie inter-phalangienne distale, 2 = Anomalie cheville/poignet, 3 = Anomalie coude/genou, 4 = Anomalie épaule/hanche

Valeurs normales diapason de Rydell-Seiffer : pour les plus de 41 ans  $\geq 6,0$  et pour les moins de 40 ans  $\geq 6,5$

## Annexe 23 : Evaluation du handicap au cours de la Myasthénie selon le Score de Garches

Gajdos P, Simon N, de Rohan-Chabot P et al. Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study. Presse Med. 1983 Apr 2;12(15):939-42.

**Manœuvre de Barré** (Membres supérieurs étendus à l'horizontale en antéroposition (1 point par 10 secondes).

- 15 - Pendant 150 secondes (2'30)
- 10 - Pendant 100 secondes (1'40)
- 5 - Pendant 50 secondes
- 0 - Impossible

**Manœuvre de Mingazzini** (Membres inférieurs, malade en décubitus dorsal, cuisses fléchies à 90° sur le bassin, jambes à 90° sur les cuisses: (1 point par 5 secondes)

- 15 - Pendant 75 secondes (1'15)
- 10 - Pendant 50 secondes
- 5 - Pendant 25 secondes
- 0 - Impossible

**Flexion de la tête** (Le malade en décubitus dorsal)

Le malade en décubitus dorsal.

- 10 - Contre résistance
- 5 - Sans résistance
- 0 - Impossible

**Passage de la position couchée à la position assise**

- 10 - Sans l'aide des mains
- 0 - Impossible

**Oculomotricité extrinsèque** (Motricité oculaire et palpébrale)

- 10 - Normale
- 5 - Ptosis isolé
- 0 - Diplopie

**Occlusion palpébrale**

- 10 - Complète
- 5 - Incomplète
- 0 - Nulle

**Mastication** (Le patient est capable de conserver un abaisse langue entre les dents contre résistance)

- 10 - Normale
- 5 - Diminuée
- 0 - Nulle

**Déglutition**

- 10 - Normale
- 5 - Dysphagie sans fausse route
- 0 - Dysphagie avec fausse route

**Phonation**

- 10 - Voix normale
- 5 - Voix nasonnée
- 0 - Aphonie

PNDS [Myasthénie auto-immune](#)

## Annexe 24 : Classification clinique de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Jaretzki 3rd A, Barohn R J, Ernstoff R M et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Ann Thorac Surg. 2000 Jul;70(1):327-34.

Le score analytique quantitatif permet de mesurer le déficit moteur à un moment donné. La nécessité d'une sonde gastrique seule place le malade en classe IV.

- **Classe I** : déficit des muscles oculaires. Peut avoir une faiblesse de l'occlusion des yeux. La force de tous les autres muscles est normale ;
- **Classe II** : déficit discret des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :
  - **IIa** : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
  - **IIb** : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;
- **Classe III** : déficit modéré des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :
  - **IIIa** : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
  - **IIIb** : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;
- **Classe IV** : déficit sévère des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle **qu'en soit la sévérité** :
  - **IVa** : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
  - **IVb** : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;
- **Classe V** : nécessité d'une intubation.

### Cotation clinique de la MGFA du résultat thérapeutique

**1 Rémission complète stable** : pas de signes ou de symptômes de myasthénie depuis au moins un an, aucun traitement. Examen : aucune faiblesse, faiblesse isolée paupières acceptée

**2 Rémission pharmacologique** : idem 1 sauf poursuite de traitement

**3 Manifestation minimale** : Le patient n'a pas de symptôme d'une limitation fonctionnelle due à la myasthénie, mais il a quelques faiblesses à l'examen de quelques muscles

**4 Amélioré** : Une diminution substantielle des manifestations notées avant traitement, ou une réduction substantielle et durable dans les traitements de la myasthénie

**5 Inchangé** : Pas de changement substantiel dans les manifestations cliniques présentes avant le traitement ou de réduction dans les traitements de la myasthénie

**6 Aggravation** : Augmentation substantielle des manifestations cliniques notées avant traitement ou augmentation des traitements de la myasthénie.

**7 Poussée** : Le patient a rempli les critères pour une rémission complète stable, une rémission pharmacologique ou des manifestations minimales, mais il développe secondairement des signes cliniques plus importants que ceux permis par ces critères.

PNDS [Myasthénie auto-immune](#)

## Annexe 25 : Critères diagnostiques de la Neuromyéélite Optique Démyélinisante (NMO)

Critères diagnostiques de la NMO révisés en 2015, sont basés sur la présence ou non d'anticorps anti AQP4

Présence d'anticorps anti-AQP4	Absence d'anticorps anti-AQP4
Au moins une manifestation clinique*	1. Au moins 2 manifestations cliniques différentes* 2. Au moins une névrite optique, une myélite aiguë transverse longitudinale étendue ou un syndrome de l'area postrema 3. Lésion(s) IRM en rapport avec les manifestations cliniques

---

### Manifestations cliniques

- Névrite optique
- Myélite aiguë
- Syndrome de l'area postrema
- Atteinte du tronc cérébral
- Narcolepsie symptomatique ou syndrome diencephalique aigu avec lésion(s) IRM
- Syndrome encéphalique symptomatique avec lésion(s) IRM.

---

AQP4 : Aquaporine 4, IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

## **Annexe 26 : Syndrome de l'homme raide : critères diagnostiques de Dalakas 2009**

*Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. Curr Treat Options Neurol. 2009 Mar;11(2):102-10.*

Le diagnostic de syndrome de l'homme raide repose sur l'association de :

- Deux critères cliniques,
- Un critère ENMG,
- Un critère immunologique
- Réponse au traitement par diazepam
- Rigidité des muscles axiaux, particulièrement sur l'abdomen et les muscles paraspinaux thoraco-lombaires, entraînant une hyperlordose
- Spasmes douloureux surajoutés, déclenchés par des stimuli tactiles ou auditifs
- EMG : mise en évidence d'une activité continue agoniste ou antagoniste, qui disparaît pendant le sommeil et avec le diazepam
- Absence d'autres anomalies neurologiques pour évoquer un autre diagnostic
- Mise en évidence d'anticorps anti-acide glutamique décarboxylase (GAD) en immunohistochimie, western blot ou radioimmunoassay.

## **Annexe 27 : Evaluation du handicap neurologique selon le score de Rankin modifié**

*van Swieten J C , Koudstaal P J, Visser M C et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. 1988 May;19(5):604-7.*

Le score de Rankin modifié est un score simple de cotation du handicap effectué en hétéro-évaluation. Il comporte 6 catégories selon la sévérité du handicap :

- 0, aucun symptôme,
- 1, pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées,
- 2, handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie conservée,
- 3, handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance,
- 4, handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide, et
- 5, handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent.

## Annexe 28 : Classification de la Maladie de Crohn selon l'âge au diagnostic, la topographie et l'évolution des lésions : Classification de Montréal

Satsangi J, Silverberg M S, Vermeire S et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55(6):749-53.

Classification de Montréal de la Maladie de Crohn		
Critère		Montréal
Âge au diagnostic (A)	< 17 ans	A1
	17-39 ans	A2
	≥ 40 ans	A3
Localisation (L)	Iléon	L1
	Côlon uniquement	L2
	Iléon et Colon	L3
	Tube digestif haut*	L4
Évolution (B)	Inflammatoire	B1
	Sténosante	B2
	Fistulisante	B3
Maladie Périnéale		p

## Annexe 29 : Evaluation de l'activité de la maladie de Crohn selon le score Crohn Disease Activity Index (CDAI)

Best W R, Beckett J M, Singleton J W et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3):439-44.

	Valeur
<b>Bien-être général :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bon = 0</li> <li>• moyen = 1</li> <li>• médiocre = 2</li> <li>• mauvais = 3</li> <li>• très mauvais = 4</li> </ul>	
<b>Douleurs abdominales :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• absentes = 0</li> <li>• faibles = 1</li> <li>• moyennes = 2</li> <li>• intenses = 3</li> </ul>	
Selles liquides : nombre/jour	
<b>Masse abdominale :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• absente = 0</li> <li>• douteuse = 1</li> <li>• certaine = 2</li> <li>• certaine avec défense</li> </ul>	
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale : 1 point par item présent	
<b>Score (= somme)</b>	
Score inférieur à 4 : maladie inactive	Score compris entre 8 et 12 : maladie active modérée
Score compris entre 4 et 8 : maladie active minimale	Score supérieur à 12 : maladie active sévère

## Annexe 30 : Score et qualité de vie Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) dans la Maladie de Crohn

Guyatt G, Mitchell A, Irvine E J et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989 Mar;96(3):804-10.

Bouguen G, Dewitte M, Siproudhis L et al. Validation de la version française de l'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) chez les patients atteints d'une MICI. P.099. 2020 [cited 2021 Nov 30].

A la fin des années 1980, Guyatt et al. présentaient le premier questionnaire de qualité de vie spécifique aux patients atteints de MICI, l'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Composé de 32 questions, il explore 4 domaines de QDV : physique, incluant des symptômes généraux et des symptômes liés à la MICI (15 questions), émotionnel (12 questions) et social (5 questions). Le questionnaire peut être rempli par le patient lui-même et porte sur les symptômes des deux dernières semaines. La réponse à chaque question est faite par une échelle de gradation à 7 niveaux, allant de l'état le plus invalidant (1 point) à l'état le moins invalidant (7 points). Le score ainsi obtenu va de 32 à 224. Ce questionnaire est validé et traduit dans de nombreuses langues, dont le français.

---

NOM :

Date :

Le but de ce questionnaire est de nous permettre de savoir comment vous vous êtes senti(e) au cours des 2 dernières semaines. On vous demande de répondre à des questions sur les symptômes que vous avez eus du fait de votre maladie, sur la manière dont vous vous êtes senti(e) en général, ainsi que sur votre moral.

### 1) Quelle a été la fréquence de vos selles au cours des deux dernières semaines ?

*Entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- Selles aussi fréquentes ou plus fréquentes que jamais ..... 1
- Extrêmement fréquents ..... 2
- Très fréquentes ..... 3
- Une augmentation moyenne de la fréquence des selles ..... 4
- Une légère augmentation de la fréquence des selles ..... 5
- Une très légère augmentation de la fréquence des selles ..... 6
- Normales, pas d'augmentation de la fréquence des selles ..... 7

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

Pour chacune des propositions présentées dans le tableau ci-dessous, indiquez votre degré d'accord en choisissant entre 7 possibilités :

1 : Tout le temps      2 : Presque tout le temps      3 : Assez souvent      4 : Parfois  
5 : Rarement      6 : Très rarement      7 : Jamais

	1	2	3	4	5	6	7
2. Au cours des deux dernières semaines, la sensation de fatigue, d'épuisement ou la sensation d'être fourbu(e) vous a-t-elle posé problème ?							
3. Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) frustré(e), agité(e) ou avez-vous manqué de patience ?							
4. Au cours des deux dernières semaines, vos problèmes intestinaux vous ont-ils empêché(e) d'aller sur votre lieu d'études ou de travailler ?							
5. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu des selles liquides ?							
6. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu de l'énergie ?							
7. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous été inquiet(e) à l'idée de devoir vous faire opérer un jour à cause de vos problèmes intestinaux ?							
8. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous du retarder ou annuler une sortie avec des amis, de la famille etc. en raison de vos problèmes intestinaux ?							
9. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu des spasmes intestinaux ?							
10. Au cours des deux dernières semaines, vous est-il arrivé de ne pas vous sentir bien, de manière générale ?							
11. Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) gêné(e) par la crainte de ne pas trouver de toilettes ?							

**12) Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu des difficultés à pratiquer les activités sportives ou de loisirs que vous auriez aimé faire, à cause de vos problèmes intestinaux ?**

*Entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- D'énormes difficultés ; activités devenues impossibles .....1
- Beaucoup de difficultés.....2
- Pas mal de difficultés .....3
- Quelques difficultés .....4
- Peu de difficultés .....5
- Presque aucune difficulté .....6
- Pas de difficultés : mes problèmes intestinaux n'ont pas limité mes activités sportives ou de loisirs .....7

## PNDS Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

Pour chacune des propositions présentées dans le tableau ci-dessous, indiquez votre degré d'accord en choisissant entre 7 possibilités :

1 : Tout le temps      2 : Presque tout le temps      3 : Assez souvent      4 : Parfois  
5 : Rarement      6 : Très rarement      7 : Jamais

	1	2	3	4	5	6	7
13. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous en mal au ventre?							
14. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu des problèmes pour bien dormir ou vous êtes-vous réveillé(e) la nuit ?							
15. Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ou découragé(e) ?							
16. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous dû éviter de sortir dans des endroits où il n'y avait pas de toilettes à proximité ?							

Pour chacune des propositions présentées dans le tableau ci-dessous, indiquez votre degré d'accord en choisissant entre 7 possibilités :

1 : Un problème énorme      2 : Un gros problème      3 : Un problème important  
4 : Un problème moyennement important      5 : Un léger problème  
6 : Presque pas un problème      7 : Pas un problème

	1	2	3	4	5	6	7
17. Au cours des deux dernières semaines, le fait d'évacuer beaucoup de gaz intestinaux a été un problème pour vous ?							
18. Globalement, au cours des deux dernières semaines, le fait de maintenir ou d'atteindre le poids que vous souhaitez a-t-il été un problème pour vous?							

Pour chacune des propositions présentées dans le tableau ci-dessous, indiquez votre degré d'accord en choisissant entre 7 possibilités :

1 : Tout le temps      2 : Presque tout le temps      3 : Assez souvent      4 : Parfois  
5 : Rarement      6 : Très rarement      7 : Jamais

	1	2	3	4	5	6	7
19. Beaucoup de patient(e) ayant des problèmes intestinaux ressentent souvent de l'inquiétude et de l'angoisse à propos de leur maladie. Cette inquiétude peut être la crainte d'avoir un jour un cancer, de ne jamais se sentir mieux ou de faire une rechute. Globalement, au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) ou anxieux(se) ?							
20. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous des ballonnements intestinaux ?							
21. Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) détendu(e) ?							
22. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous remarqué qu'il y avait du sang dans vos selles ?							
23. Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) embarrassé(e) à cause de vos problèmes intestinaux ?							
24. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous été gêné(e) par la sensation d'avoir à aller aux toilettes alors que vos intestins étaient vides ?							
25. Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) perturbé(e) ou sur le point de pleurer ?							
26. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous été gêné(e) parce-que vous aviez tâché vos sous-vêtements ?							
27. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous éprouvé du ressentiment à cause de vos problèmes intestinaux ?							

**28) Au cours des deux dernières semaines, vos problèmes intestinaux ont-ils limité votre activité sexuelle ?**

*Entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- Pas d'activité sexuelle en raison de mes problèmes intestinaux .....1
- Limitation importante en raison de mes problèmes intestinaux.....2
- Limitation moyenne en raison de mes problèmes intestinaux .....3
- Limitation légère en raison de mes problèmes intestinaux.....4
- Limitation très légère en raison de mes problèmes intestinaux.....5
- Presque pas de limitation en raison de les problèmes intestinaux.....6
- Aucune limitation en raison de mes problèmes intestinaux .....7

Pour chacune des propositions présentées dans le tableau ci-dessous, indiquez votre degré d'accord en choisissant entre 7 possibilités :

1 : Tout le temps      2 : Presque tout le temps      3 : Assez souvent      4 : Parfois  
 5 : Rarement      6 : Très rarement      7 : Jamais

	1	2	3	4	5	6	7
29. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu des nausées ou avez-vous eu envie de vomir ?							
30. Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) irritable ?							
31. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous ressenti un manque de compréhension de la part des autres ?							
32. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous été satisfait(e), heureux(se), ou conten(e) de votre vie professionnelle ?							

## Annexe 31 : Évaluation de l'atteinte digestive par examen endoscopique au cours de la maladie de Crohn : Simple Endoscopic Score for Crohn Disease (score SES-CD)

*Daperno M, D'Haens G, Van ASchShe G et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc. 2004 Oct;60(4):505-12.*

	Taille des ulcérations	Surface des ulcérations	Surface des lésions	Sténoses
Iléon	0-3	0-3	0-3	0-3
Colon droit	0-3	0-3	0-3	0-3
Colon transverse	0-3	0-3	0-3	0-3
Colon gauche	0-3	0-3	0-3	0-3
Rectum	0- 3	0-3	0-3	0-3

Les points sont attribués en fonction des observations résultant de l'examen de chacun des segments et doivent ensuite être additionnés :

### Taille des ulcérations :

aucune ulcération = 0 ; aphtes = 1 ; ulcérations importantes (jusqu'à 2 cm) = 2 ;  
ulcérations très importantes (> 2 cm) = 3

### Étendue des ulcérations :

aucune ulcération - 0 ; < 10 % - 1 ; 10 à 30 % - 2 ; > 30 % -

### Étendue des lésions :

segment non touché = 0 ; < 50% = 1 ; 50 à 75 % = 2 ; > 75 % - 3

### Sténoses :

aucune sténose = 0 ; sténose unique, franchissable = 1 ; sténoses multiples, franchissables = 2 ; sténose non franchissable = 3

## Annexe 32 : Évaluation clinique de la maladie de Crohn : Score clinique de Harvey-Bradshaw

Harvey R F, Bradshaw J M. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet. 1980 Mar 8;1(8167):514.

<b>Initiales du patient :</b> [ ][ ]/[ ][ ]	<b>N° du patient :</b> [ ][ ]/[ ][ ][ ][ ]
---	--

### Score de Harvey-Bradshaw :

Bien être général <input type="checkbox"/> 0 bon <input type="checkbox"/> 1 moyen <input type="checkbox"/> 2 médiocre <input type="checkbox"/> 3 intense <input type="checkbox"/> 4 (très mauvais)	[ ][ ]
Douleur abdominale <input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 légère <input type="checkbox"/> 2 moyenne <input type="checkbox"/> 3 sévère	[ ][ ]
Selles liquides (nombre par jour)	[ ][ ][ ][ ]
Masse abdominale <input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 douteuse <input type="checkbox"/> 2 certaine <input type="checkbox"/> 3 certaine et douloureuse	[ ][ ]
Signes extradigestifs : (1 point par item présent) Arthralgie, Uvéite, Kératite, Érythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes buccaux, fissure anale, fistule, abcès	[ ][ ]
Total Score	[ ][ ][ ][ ]

## Annexe 33 : Plateforme de séquençage génomique à très haut débit

SeqOIA et AURAGEN sont les deux plateformes nationales de séquençage génomique très haut débit sélectionnées dans le cadre du plan gouvernemental France Génomique 2025.

Elles ont pour mission de permettre un accès égal de tous aux analyses génomiques afin de faire bénéficier les patients atteints de cancer, de maladies rares ou de maladies plus communes des dernières avancées en matière de médecine prédictive et personnalisée.



<https://www.chu-lyon.fr/auragen-plateforme-de-sequencage-du-genome-tres-haut-debit>



<https://laboratoire-seqoia.fr>

FRANCE MÉDECINE  
GÉNOMIQUE 2025



<https://www.france-genomique.org/plateformes-et-equipements/plateforme-sequencage-ligan/>

## Annexe 34 : En pratique

- ▶ **Formulaires pour présentation des patients en RCP nationale MATHEC, selon le type de MAI:**
  - Accès sur le site internet CRM MATHEC: <http://mathec.com/soignants/rcp-mathec/>
  - Formulaire ScS : <https://www.mathec.com/soignants/rcp-mathec/>
  - Formulaire SEP : <https://www.mathec.com/soignants/rcp-mathec/>
  - Formulaire PIDC : <https://www.mathec.com/soignants/rcp-mathec/>
  - Formulaire maladie de Crohn: <https://www.mathec.com/soignants/rcp-mathec/>
  - Formulaire autres MAI : <https://www.mathec.com/soignants/rcp-mathec/>
  
- ▶ **Notice d'information et formulaire de consentement MATHEC/SFGM-TC pour les patients avec MAI candidats à une procédure d'autogreffe de CSH :**
  - **Notice d'information MATHEC/SFGM-TC** au patient avec MAI en vue d'une autogreffe de CSH: <http://mathec.com/soignants/protocoles-therapeutiques/>
  - **Formulaire de consentement informé MATHEC/SFGM-TC** pour les patients avec MAI avant autogreffe de CSH : <http://mathec.com/soignants/protocoles-therapeutiques/>
  - **Formulaire d'information et de consentement** pour le recueil de données des patients avec MAI traités par autogreffe de CSH, dans le registre de l'EBMT : <http://mathec.com/soignants/protocoles-therapeutiques/>
  
- ▶ **Autres documents :**
  - Common Terminology Criteria for Adverse Events ([CTCAE](#))
  - Recommandations SFGM-TC COVID-19 pour les patients immunodéprimés : <https://www.sfgm-tc.com/la-societe-francophone-de-greffe-de-moelle-et-de-therapie-cellulaire/actualites/3000-recommandations-de-la-sfgm-tc-concernant-le-coronavirus-sars-cov-2>
  - Accréditation JACIE : <https://www.ebmt.org/jacie-accreditation>
  - [PNMR 3](#)

## Bibliographie

1. Sykes M, Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. *Nature*. 2 juin 2005;435(7042):620-7.
2. Tyndall A, Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in auto-immune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. avr 1997;19(7):643-5.
3. 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*. juin 2012;47(6):770-90.
4. Farge D, Terriou L, Badoglio M, Cras A, Desreumaux P, Hadj-Khelifa S, et al. [Autologous stem cell transplantation for autoimmune diseases: recommendations from the SFGM-TC]. *Pathol Biol (Paris)*. août 2014;62(4):204-8.
5. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. août 2017;76(8):1327-39.
6. Farge D, Burt RK, Oliveira MC, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z, et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant*. nov 2017;52(11):1495-503.
7. Sullivan KM, Majhail NS, Bredeson C, Carpenter PA, Chatterjee S, Crofford LJ, et al. Systemic Sclerosis as an Indication for Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2018;24(10):1961-4.
8. Goklemez S, Hasni S, Hakim FT, Muraro PA, Pirsl F, Rose J, et al. Long-term follow-up after lymphodepleting autologous hematopoietic cell transplantation for treatment-resistant systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. 7 déc 2021;keab877.
9. M F Silva J, Ladomenou F, Carpenter B, Chandra S, Sedlacek P, Formankova R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis. *Blood Adv*. 10 avr 2018;2(7):777-86.
10. Daikeler T, Kötter I, Bocelli Tyndall C, Apperley J, Attarbaschi A, Guardiola P, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for vasculitis including Behcet's disease and polyarthritidis: a retrospective analysis of patients recorded in the European Bone Marrow Transplantation and European League Against Rheumatism databases and a review of the literature. *Ann Rheum Dis*. févr 2007;66(2):202-7.
11. Alexander T, Samuelson C, Daikeler T, Henes J, Akil M, Skagerlind L, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: a retrospective survey of patients reported to European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) registry. *Bone Marrow Transplant*. juill 2020;55(7):1512-5.
12. Laurent C, Marjanovic Z, Ricard L, Henes J, Dulery R, Badoglio M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens in refractory Takayasu arteritis: a retrospective multicenter case-series from the Autoimmune Diseases Working Party

- (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* nov 2020;55(11):2109-13.
13. Puyade M, Patel A, Lim YJ, Blank N, Badoglio M, Gualandi F, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Behçet's Disease: A Retrospective Survey of Patients Treated in Europe, on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Front Immunol.* 2021;12:638709.
  14. Jauregui-Amezaga A, Rovira M, Marín P, Salas A, Pinó-Donnay S, Feu F, et al. Improving safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2016;65(9):1456-62.
  15. Lindsay JO, Allez M, Clark M, Labopin M, Ricart E, Rogler G, et al. Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* juin 2017;2(6):399-406.
  16. Puyade M, Treton X, Alric L, Badoglio M, Castilla Llorente C, Fotsing G, et al. [Crohn's disease and autologous hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer (Paris).* déc 2020;107(12S):S140-50.
  17. Burt RK, Balabanov R, Tavee J, Han X, Sufit R, Ajroud-Driss S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol.* nov 2020;267(11):3378-91.
  18. Puyade M, Labeyrie C, Badoglio M, Cintas P, Guenounou S, Lansiaux P, et al. [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)]. *Bull Cancer (Paris).* janv 2020;107(1S):S104-13.
  19. Urbain F, Puyade M, Labeyrie C, Maubeuge N, Puma A, Cintas P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: French experience about four patients, under the behalf of French society for bone marrow transplantation. *J Neurol.* avr 2021;268(4):1536-9.
  20. Zephir H, Puyade M, Gueguen A, Michel L, Terriou L, Dive D, et al. [Indications and follow-up for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) in association with the Francophone Society of Multiple Sclerosis]. *Bull Cancer (Paris).* janv 2019;106(1S):S92-101.
  21. Miller AE, Chitnis T, Cohen BA, Costello K, Sicotte NL, Stacom R, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Multiple Sclerosis: Recommendations of the National Multiple Sclerosis Society. *JAMA Neurol.* 1 févr 2021;78(2):241-6.
  22. Roberts F, Hobbs H, Jessop H, Bozzolini C, Burman J, Greco R, et al. Rehabilitation Before and After Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) for Patients With Multiple Sclerosis (MS): Consensus Guidelines and Recommendations for Best Clinical Practice on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party, Nurses Group, and Patient Advocacy Committee of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Front Neurol.* 2020;11:556141.
  23. Greco R, Bondanza A, Oliveira MC, Badoglio M, Burman J, Piehl F, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in neuromyelitis optica: a registry study of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* févr 2015;21(2):189-97.

24. Burt RK, Balabanov R, Han X, Burns C, Gastala J, Jovanovic B, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for neuromyelitis optica. *Neurology*. 29 2019;93(18):e1732-41.
25. Ceglie G, Papetti L, Valeriani M, Merli P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Neuromyelitis Optica-Spectrum Disorders (NMO-SD): State-of-the-Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 26 juill 2020;21(15):E5304.
26. Burt RK, Balabanov R, Han X, Quigley K, Arnautovic I, Helenowski I, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Stiff-Person Spectrum Disorder: A Clinical Trial. *Neurology*. 9 févr 2021;96(6):e817-30.
27. Muraro PA, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-Ingoni R, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med*. 7 mars 2005;201(5):805-16.
28. 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*. 1 janv 2009;113(1):214-23.
29. Muraro PA, Robins H, Malhotra S, Howell M, Phippard D, Desmarais C, et al. T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *J Clin Invest*. mars 2014;124(3):1168-72.
30. Arruda LCM, Clave E, Moins-Teisserenc H, Douay C, Farge D, Toubert A. Resetting the immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Curr Res Transl Med*. juin 2016;64(2):107-13.
31. Farge D, Arruda LCM, Brigant F, Clave E, Douay C, Marjanovic Z, et al. Long-term immune reconstitution and T cell repertoire analysis after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 19 2017;10(1):21.
32. Harris KM, Lim N, Lindau P, Robins H, Griffith LM, Nash RA, et al. Extensive intrathecal T cell renewal following hematopoietic transplantation for multiple sclerosis. *JCI Insight*. 30 janv 2020;5(2):127655.
33. Binks M, Passweg JR, Furst D, McSweeney P, Sullivan K, Besenthal C, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis*. juin 2001;60(6):577-84.
34. 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*. déc 2002;119(3):726-39.
35. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, Giebel S, McGrath E, Marjanovic Z, et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv*. 26 déc 2017;1(27):2742-55.
36. Guillaume-Jugnot P, Badoglio M, Labopin M, Terriou L, Yakoub-Agha I, Martin T, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in autoimmune disease adult patients in France: analysis of the long-term outcome from the French Society for Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Clin Rheumatol*. mai 2019;38(5):1501-11.
37. Pugnet G, Castilla-Llorente C, Puyade M, Terriou L, Badoglio M, Deligny C, et al. [Indications and follow-up for autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune and

- autoinflammatory diseases: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2017;104(12S):S169-80.
38. Lansiaux P, Loisel S, Castilla-Llorente C, Fontenille C, Kabdani S, Marjanovic Z, et al. [Autologous hematopoietic cells for severe autoimmune diseases: Guidelines of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) for immune monitoring and biobanking]. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2021;108(12S):S72-81.
  39. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. nov 2013;65(11):2737-47.
  40. Fransen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, Carreira P, Valentini G, Beretta L, et al. Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres. *Ann Rheum Dis*. oct 2011;70(10):1788-92.
  41. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. nov 2017;76(11):1897-905.
  42. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. avr 2017;2(1):11-8.
  43. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis*. juill 2017;76(7):1207-18.
  44. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FHJ, Zohar S, Schattenberg AVMB, Fibbe WE, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. janv 2008;67(1):98-104.
  45. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 6 août 2011;378(9790):498-506.
  46. 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*. 25 juin 2014;311(24):2490-8.
  47. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med*. 04 2018;378(1):35-47.
  48. Henes J, Oliveira MC, Labopin M, Badoglio M, Scherer HU, Del Papa N, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive systemic sclerosis: a prospective non-interventional study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party. *Haematologica*. 1 févr 2021;106(2):375-83.
  49. Ait Abdallah N, Wang M, Lansiaux P, Puyade M, Berthier S, Terriou L, et al. Long term outcomes of the French ASTIS systemic sclerosis cohort using the global rank composite score. *Bone Marrow Transplant*. sept 2021;56(9):2259-67.
  50. Verrecchia F, Laboureau J, Verola O, Roos N, Porcher R, Bruneval P, et al. Skin involvement in scleroderma--where histological and clinical scores meet. *Rheumatol Oxf Engl*. mai 2007;46(5):833-41.

51. Launay D, Marjanovic Z, de Bazelaire C, Florea L, Zohar S, Keshtmand H, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant in systemic sclerosis: quantitative high resolution computed tomography of the chest scoring. *J Rheumatol*. juill 2009;36(7):1460-3.
52. Puyade M, Maltez N, Lansiaux P, Pugno G, Roblot P, Colmegna I, et al. Health-related quality of life in systemic sclerosis before and after autologous haematopoietic stem cell transplant-a systematic review. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 2020;59(4):779-89.
53. Maltez N, Puyade M, Wang M, Lansiaux P, Marjanovic Z, Charles C, et al. Association of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Systemic Sclerosis With Marked Improvement in Health-Related Quality of Life. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. févr 2021;73(2):305-14.
54. Farge D, Ait Abdallah N, Marjanovic Z, Del Papa N. Autologous stem cell transplantation in scleroderma. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. avr 2021;50(1):104065.
55. Illei GG, Cervera R, Burt RK, Doria A, Hiepe F, Jayne D, et al. Current state and future directions of autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. déc 2011;70(12):2071-4.
56. Alchi B, Jayne D, Labopin M, Demin A, Sergeevicheva V, Alexander T, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry. *Lupus*. mars 2013;22(3):245-53.
57. 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*. juin 1992;35(6):630-40.
58. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. juill 2005;44(7):902-6.
59. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):278-86.
60. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. févr 2018;17(2):162-73.
61. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc*. nov 1975;50(11):621-37.
62. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. sept 2021;26(3):242-68.
63. Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol*. mars 2009;11(2):102-10.
64. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2015;86(8):840-8.
65. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the

- EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. févr 2020;55(2):283-306.
66. Cohen JA, Baldassari LE, Atkins HL, Bowen JD, Bredeson C, Carpenter PA, et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment-Refractory Relapsing Multiple Sclerosis: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mai 2019;25(5):845-54.
  67. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-52.
  68. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. juill 2015;4(4):329-33.
  69. 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*. août 2001;50(2):195-201.
  70. Graham RC, Hughes R a. C. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2006;77(8):973-6.
  71. Gajdos P, Simon N, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, Goulon M. [Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2 avr 1983;12(15):939-42.
  72. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg*. juill 2000;70(1):327-34.
  73. Bryant A, Atkins H, Pringle CE, Allan D, Anstee G, Bence-Bruckler I, et al. Myasthenia Gravis Treated With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA Neurol*. 1 juin 2016;73(6):652-8.
  74. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. mai 1988;19(5):604-7.
  75. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. févr 2017;11(2):135-49.
  76. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. oct 2004;60(4):505-12.
  77. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. avr 2021;160(5):1570-83.
  78. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. juin 2006;55(6):749-53.
  79. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. mars 2006;55 Suppl 1:i16-35.

80. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. mars 1976;70(3):439-44.
81. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. mars 1989;96(3):804-10.
82. Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, Labopin M, Lindsay JO, Ricart E, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15 déc 2015;314(23):2524-34.
83. Brierley CK, Castilla-Llorente C, Labopin M, Badoglio M, Rovira M, Ricart E, et al. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Crohn's Disease: A Retrospective Survey of Long-term Outcomes From the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Crohns Colitis*. 29 août 2018;12(9):1097-103.
84. Pockley AG, Lindsay JO, Foulds GA, Rutella S, Gribben JG, Alexander T, et al. Immune Reconstitution After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Crohn's Disease: Current Status and Future Directions. A Review on Behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party and the Autologous Stem Cell Transplantation In Refractory CD-Low Intensity Therapy Evaluation Study Investigators. *Front Immunol*. 2018;9:646.
85. Burt RK, Craig R, Yun L, Halverson A, Quigley K, Arnautovic I, et al. A pilot feasibility study of non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn Disease. *Bone Marrow Transplant*. déc 2020;55(12):2343-6.
86. Daikeler T, Hügler T, Farge D, Andolina M, Gualandi F, Baldomero H, et al. Allogeneic hematopoietic SCT for patients with autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant*. juill 2009;44(1):27-33.
87. Greco R, Labopin M, Badoglio M, Veys P, Furtado Silva JM, Abinun M, et al. Allogeneic HSCT for Autoimmune Diseases: A Retrospective Study From the EBMT ADWP, IEWP, and PDWP Working Parties. *Front Immunol*. 2019;10:1570.
88. Georges C, Chassany O, Mouthon L, Tiev K, Marjanovic Z, Meyer O, et al. [Quality of life assessment with the MOS-SF36 in patients with systemic sclerosis]. *Rev Med Interne*. janv 2004;25(1):16-21.
89. Greco R, Alexander T, Burman J, Del Papa N, de Vries-Bouwstra J, Farge D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in the time of COVID-19: EBMT guidelines and recommendations. *Bone Marrow Transplant*. juill 2021;56(7):1493-508.
90. Georges C, Chassany O, Mouthon L, Tiev K, Toledano C, Meyer O, et al. Validation of French version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SSc HAQ). *Clin Rheumatol*. févr 2005;24(1):3-10.
91. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. nov 1991;14(11):1103-9.
92. Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis*. mai 2016;16(5):606-17.

93. Burt RK, Farge D. Infectious Complications in Patients Undergoing Hsct for Autoimmune Diseases. In: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies for Autoimmune Diseases. CRC Press; 2021.
94. Roberts F, Hobbs H, Jessop H, Bozzolini C, Burman J, Greco R, et al. Rehabilitation Before and After Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) for Patients With Multiple Sclerosis (MS): Consensus Guidelines and Recommendations for Best Clinical Practice on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party, Nurses Group, and Patient Advocacy Committee of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Front Neurol.* 2020;11:556141.
95. Burt RK, Han X, Quigley K, Arnautovic I, Shah SJ, Lee DC, et al. Cardiac safe hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with poor cardiac function: a pilot safety study that decreases neutropenic interval to 5 days. *Bone Marrow Transplant.* janv 2021;56(1):50-9.
96. Alexander T, Bondanza A, Muraro PA, Greco R, Saccardi R, Daikeler T, et al. SCT for severe autoimmune diseases: consensus guidelines of the European Society for Blood and Marrow Transplantation for immune monitoring and biobanking. *Bone Marrow Transplant.* févr 2015;50(2):173-80.
97. Gernert M, Tony HP, Schwaneck EC, Fröhlich M, Schmalzing M. Low B cell counts as risk factor for infectious complications in systemic sclerosis after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Arthritis Res Ther.* 8 août 2020;22(1):183.
98. Daikeler T, Labopin M, Di Gioia M, Abinun M, Alexander T, Miniati I, et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood.* 11 août 2011;118(6):1693-8.
99. Burt RK, Muraro PA, Farge D, Oliveira MC, Snowden JA, Saccardi R, et al. New autoimmune diseases after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* juill 2021;56(7):1509-17.
100. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019;19(6):e200-12.