

Vendredi MATHEC - 09/02/2024 : Autogreffe des cellules souches hématopoïétiques pour le traitement des polyneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques

Présenté par le Dr. C. Beuvon, spécialiste en médecine interne, CHU de Poitiers

Maladie auto-immune (MAI) : provoquée par un dérèglement du système immunitaire (qui nous permet de nous défendre contre les infections). Lorsque l'on a une MAI, le système immunitaire représenté par les cellules B ou T, au lieu de se diriger contre les agents extérieurs (antigènes), va se retourner contre certains éléments de soi-même et provoquer des lésions de nos propres organes. Pour traiter les MAI, on va généralement cibler le système immunitaire défaillant en mettant en place un traitement immunosuppresseur (la cortisone par exemple) et d'autres immunosuppresseurs utilisés dans les traitements des maladies inflammatoires.

Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) : Cellules de la moelle osseuse qui donnent naissance aux cellules du sang dans la circulation (globules rouges, globules blancs, plaquettes).

Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) : maladie auto-immune provoquée par une inflammation des nerfs. L'influx nerveux n'est plus conduit correctement. Elle se traduit par des symptômes moteurs ou sensitifs : problèmes d'équilibre, perte de force motrice, douleurs, troubles visuels.

Prévalence : 1 à 10 milles malades pour 100 000 habitants, plus rare que la sclérodémie. En France 6000 cas ont été rapportés.

Traitements de première ligne : corticoïdes, Immunoglobulines intraveineuses, échanges plasmatiques (principe : épurer le sang du patient en le faisant passer par une machine qui dispose d'une membrane filtrante afin d'éliminer tous les anticorps responsables de la maladie)

→ Selon les études, 80% des patients répondent à un de ces traitements.

En cas d'échec des premières et deuxième lignes de traitement, l'indication de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques se pose.

Indication de la greffe en France pour les patients atteints de PIDC :

- PIDC prouvée et sévère
- Age \leq 65 ans
- PIDC sans perte axonale massive avec signes de démyélinisation à l'électromyogramme
- Qui ne répond pas à au moins deux traitements de première ligne voire un traitement de deuxième ligne ou en cas de contre-indication à un traitement de deuxième ligne.

La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) : le parcours d'autogreffe commence lorsque le médecin et le patient s'interrogent sur la possibilité d'une indication à une autogreffe de CSH. La RCP réunit différents spécialistes des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (interniste, neurologue, rhumatologue, hématologue, etc.) dans le but de discuter des différentes stratégies thérapeutiques qui s'offrent aux patients avec MAI. Effectivement, la décision du traitement le plus adéquat doit se faire de manière collégiale sur évaluation des données médicales du patient datant de moins de 3 mois. Il y a une telle variation dans l'ancienneté de la maladie en fonction du patient qu'il faut une évaluation rigoureuse. Le recours à une RCP est désormais institutionnalisé cela signifie qu'il est obligatoire d'y présenter le dossier du patient avant de réaliser un traitement par autogreffe de CSH. Les critères nécessaires à l'évaluation ont été décidés collectivement, et sont exposés dans un protocole national de soins (PNDS) accessible en ligne.

Mobilisation : La mobilisation et la cytophérèse (étape 2) ont lieu pendant une hospitalisation d'environ 7 à 10 jours. Un cathéter central est posé pour faciliter l'administration de la chimiothérapie. La phase de mobilisation commence par l'administration d'une chimiothérapie en perfusion d'1 heure, 2 jours de suite. Cette chimiothérapie induit une période d'aplasie. Quelques jours après l'administration de la chimiothérapie, un facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) est administré par voie sous-cutanée 2 fois par jour (entre sept et dix jours) pour permettre aux CSH de la moelle osseuse d'être libérées dans la circulation sanguine.

Cytophérèse ou collecte des cellules souches hématopoïétiques : L'objectif de cette étape est le recueil des cellules souches hématopoïétiques dans la circulation sanguine. Le recueil est réalisé par une technique simple : la cytophérèse. Le recueil advient dans une unité de cytophérèse et peut durer entre trois et cinq heures et peut être renouvelé plusieurs jours de suite (maximum 4 jours) jusqu'à ce que le nombre de cellules souches prélevées soit suffisant. Généralement un seul recueil est suffisant. Ce recueil se fait à l'aide d'un séparateur de cellules. Cette machine permet de séparer les différentes cellules du sang par une technique de centrifugation. Cette machine va prélever spécifiquement les cellules souches dans le sang. Elles sont congelées (greffon) et conservées jusqu'à la date de l'autogreffe dans un laboratoire de thérapie cellulaire

Chimiothérapie de conditionnement : Le conditionnement pré-greffe a lieu au moins 6 semaines après la cytophérèse. Il s'agit d'un traitement intensif adapté à la pathologie traitée, à l'âge et aux antécédents médicaux du patient. Il consiste en une chimiothérapie (4 jours), associée à du sérum anti-lymphocytaire (5 jours). L'objectif est d'éliminer les cellules « auto-réactives » qui sont à l'origine de la maladie. A la suite de cette chimiothérapie, la moelle osseuse produira moins de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes : c'est ce que l'on appelle l'aplasie qui durera entre 10 et 15 jours en fonction des personnes

Réinjection des cellules souches hématopoïétiques : Après la fin de la chimiothérapie, les cellules souches hématopoïétiques (greffon) sont décongelées au laboratoire de thérapie cellulaire et réinjectées dans le sang du patient ; ce processus est appelé autogreffe.

Aplasia : diminution du nombre de cellules dans la moelle osseuse et dans le sang. La période d'aplasie se caractérise par un déficit en globules blancs (neutropénie), en globules rouges (anémie) et en plaquettes (thrombocytopenie).

Quelle est l'efficacité de la greffe pour la PIDC ? : Selon une étude suédoise publiée en 2014 et réalisée sur 11 patients présentant tous une atteinte motrice sévère, les résultats montrent que 100% des patients sont répondeurs mais 33% rechutent après 1 à 2 ans.

Quels sont les risques de l'autogreffe ? :

- Risque de décès qui peut être dû à plusieurs causes :
 - Infections lors de l'aplasie et dans les mois qui suivent
 - Toxicité des traitements
 - A long terme : (peu de données) maladies auto-immunes secondaires, infertilité (20%), cancer.

→Ceci justifie un suivi prolongé.

Questions :

1/ Est-ce que le protocole BEAM est un protocole myélo-ablatif ?

Le protocole BEAM est utilisé dans le cadre de la SEP mais pas dans cette maladie. Le conditionnement dans le protocole BEAM est myélo-ablatif.

2/ Est-ce que le protocole de conditionnement pour traiter la SEP et la PIDC est le même ?

Dans la littérature, on revoit tous les protocoles de conditionnement pour retenir à la fin celui avec moins d'effets indésirables. En France on évite les conditionnements myélo-ablatifs car ça pourrait induire un cancer dans le futur (cancer médullaire). De plus, les conditionnements myélo-ablatifs ne sont pas supérieurs en termes de résultats par rapport aux conditionnements non myélo-ablatifs.

3/ D'après ce que j'ai compris, cette maladie est curable, n'est-ce pas ?

Justement, sauf qu'il y a des profils variables de patients et des trajectoires différentes.

On parle plutôt de rémission et non pas de guérison. Dans cette maladie, comme évoqué, les études de suivi à 5 ans montrent une rémission chez 80% des patients.

4/ Dans le traitement de la SEP, les médecins disent qu'il vaut mieux garder les traitements de fond que passer à la greffe, et ceci pour éviter le risque de mortalité induit par celle-ci.

Les études ont montré que le risque de mortalité lié à la greffe est minime. Dans le registre européen de greffe, depuis 10 ans il n'y a plus de mortalité. La greffe est plus bénéfique comparativement à un handicap extrêmement important que le patient pourrait vivre.

5/ Avez-vous greffé des patients présentant une durée d'évolution de la maladie auto-immune à plus de 10 ans ?

Oui, on a greffé des patients à plus de 10 ans d'évolution de SEP. Ce qui est primordial, c'est que la maladie soit inflammatoire à l'instantanéité. Pour la sclérodermie, on vise les 5 premières années. Pour la SEP, c'est au cas par cas.

6/ La rémission d'une PIDC est-elle liée à la remyélinisation des nerfs ?

Oui tout à fait. Le nerf peut se remyéliniser progressivement quand l'agression n'est plus là. Par contre, quand le corps du neurone (axone) est lésé, la récupération n'est plus possible.

Prochain Vendredi MATHEC le 12 avril 2024 à 13 heures

**Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement de la sclérose en plaque
avec le Pr. M. Puyade (CHU de Poitiers)**

Plus d'informations sur le site internet www.mathec.com

Vendredi MATHEC - 30/06/2023 : Nouvelles approches de thérapie cellulaire
Pour le traitement des maladies auto-immunes



**NOUVELLES APPROCHES DE THERAPIE CELLULAIRE
POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES AUTOIMMUNES**

Pr Dominique Farge, MD, PhD

*St-Louis Hospital, AP-HP, IRSL EA 3518, Paris University,
Centre de Référence des Maladies auto-immunes systémiques Rares d'Ile-de-France,
Department of Medicine, McGill University
www.mathec.com*



SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES (AD):
a single continuum ≠ clinico-pathological classification



AUTOINFLAMMATORY



Type of Disease	Inflammatory Disorder	Gene/Protein	Cellular Distribution/Function
FMF	MEFV/pyrin		Neutrophils, early monocyte lineage, stromal cells/regulation of inflammatory response
HIDS	MLV/mevalonate kinase		Widespread/cholesterol biosynthesis, prenylation
TRAPS	TNFRSF1A/ TNFR1		Widespread/TNF receptor
Crohn disease	NOD2/NOD2		Macrophages, Paneth cells/bacterial sensing
Ankylosing spondylitis Reactive arthritis Psoriasis/psoriatic arthritis Behcet Syndrome Uveitis (HLA-B27 associated)			
SLE, T1D, AITD	CTLA-4/CTLA-4		Regulation of T lymphocytes activation
RA, SLE, T1D	PTPN22/PTPN22		Regulation of T lymphocytes activation
Many disorders	MHC associations		Multiple T cell functions, including B cell help
APS-1	AIRE/AIRE		Thymic epithelium/negative T cell selection
IPEX	FOXP3/FOXP3		Regulatory T cells/immunomodulation
ALPS	FAS/FAS		Widespread/key role in lymphocyte apoptosis

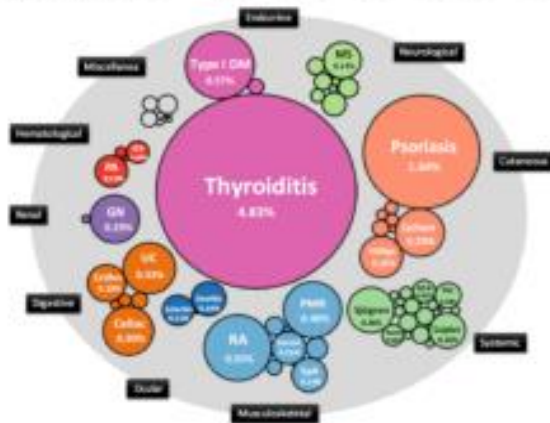
SSc : a GVHd like disease in the autologous setting!

AUTOIMMUNES DISEASES : a group of more than 100 AD

- **Incidence:** 6 - 8 % western population ; ↑ yearly
- **Cluster:** 5-10% (25 M US patients > 1 AD)
- **Multifactorial:**
 - **AG stimulation:** microenvironnement, toxic, infectious
 - **Genetic predisposition:** 80% WOMEN
 - **Loss of self tolerance:** activation of innate/adaptive immune responses
 - Lesions or inflammation due to specific IR against autoAG (self)
- **Chronic conditions:** cure?



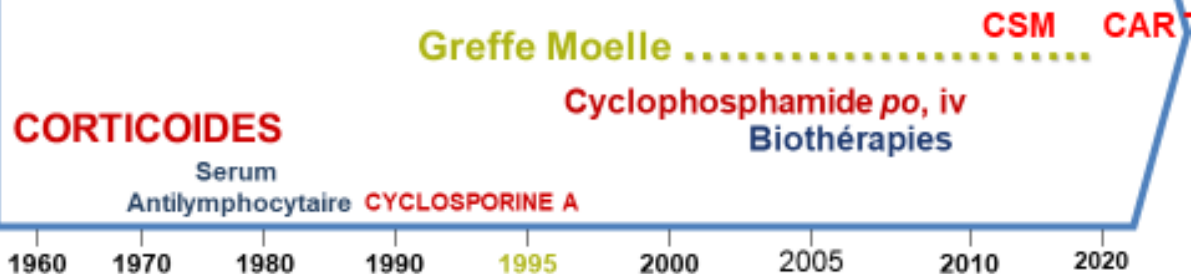
	MS	Autism	T1D	Sjögren	RA	SLE	SSc	PBC	Crohn	Thyr
Prevalence: 100 000	35	100	15	30-100	450	25-150	10	43	84	2000



Catalonia 2012–2017 : 799,003 AD pts, 10.61% prevalence

(MASCAT-PADRI Big Data Project)
Autoimmunity Reviews 19 (2020) 102448

Cellules Souches Hématopoïétiques : Moelle Osseuse, Périphérie, Cordon REINDUCTION de la TOLERANCE



Formes sévères or rapidement évolutives de MAI :

- Sclérodémie systémique¹
Survie 5 ans 30 % 40 - 50%
- Lupus Systémique²
Survie 10 ans /IR 70/50 % 90/35 %
- Sclérose en plaques³ : biothérapies
- Crohn's⁴ : immunosuppresseurs, immunomodulation
- Diabète type I non acido-cétosique⁵ : insuline à vie

1/ Farge D, et al. Bone Marrow Transplantation 2017;1-9. doi: 10.1038/bmt.2017.56. 2/ Illei GG, et al. Ann Rheum Dis 2011;70(12):2071-4. 3/ Muraro PA, et al. JAMA Neurol 2017;74(4):439-69. 4/ Lindsay JO, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:399-406. 5/ Snowden J, et al. Bone Marrow Transplant 2012;47:770-90.

Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Dominique FARGE¹, Grégory PUGNET², Mathieu ALLEZ³, Cristina CASTILLA LLORENTE⁴, Emmanuel CHATELUS⁵, Pascal CINTAS⁶, Catherine FAUCHER-BARBEY⁷, Pierre LABAUGE⁸, Céline LABEYRIE⁹, Bruno LIQUORE¹⁰, Alexandre MARIA¹¹, David MICHONNEAU¹², Mathieu PUYADE¹³, Marie TALOUARN¹⁴, Louis TERRIOU¹⁵, Xavier TRETON¹⁶, Géraldine WOJTASIK¹⁷, Héléne ZEPHIR¹⁸, Zora MARJANOVIC¹⁹

*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 BERTHER, médecine interne, Dijon ; Christian CHABANNON, hématologie, Marseille ; Patrice CHEVALIER, hématologie, Nantes ; Alain CREANGE, neurologie, Créteil ; 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 FEQUEUX, 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 JACHET, dermatologie, Paris ; David LAHARIE, gastro-entérologie, Bordeaux ; Olivier LAMBOTTE, médecine interne, Le Kremlin-Bicêtre ; Aurélie LANTIER, médecine interne, Antibes ; Brigitte LANTZ, néphrologie, Paris ; Gwendal LORILLON, pneumologie, Paris ; Romain MARIGNIER, neurologie, Lyon ; Thierry MARTIN, médecine interne, Strasbourg ; Christophe MARTINAUD, médecine interne, Clermont ; Guillaume MATHEY, neurologie, Nancy ; Nicolas MAUREUGE, neurologie, Poitiers ; François MAURIER, médecine interne, Metz ; Amine MEKRIAN, 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, médecine interne, Montpellier ; Marie ROBIN, hématologie, Paris ; Marc RUVARD, médecine interne, Clermont-Ferrand ; Françoise SARROT-REYNAUD, 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 ZAILLOT, gastro-entérologie, Nancy.

Remerciements



-V. Unfer
-P. Lanstau
-M. Estavies



-Hélène Maillard
-A. Willems
-Eric Hachulla



Points importants de ce PNDS

- Indications de grade A: Sclérodémie, SEP
- Autres indications plus complexes: Lupus, Connectivites mixtes, NMO, Myasthenie
- Indications importantes: PIDC et Crohn
- Importance de la prise en charge coordonnée en centres de référence ou de compétence,
 - accrédité JACIE pour la greffe de moelle ou la thérapie cellulaire
 - décision collégiale en RCP MATHEC réunissant les experts des MAI et d'hématologie
 - bilan exhaustif avant autogreffe de CSH de moins de 3 mois
 - suivi en binôme spécialiste de la MAI et hématologie, tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuel
 - Vaccination avant greffe et prophylaxies infectieuses après ACHS
- Rapporter les données dans registre SFGM-TC EBMT et conservation des échantillons biologiques

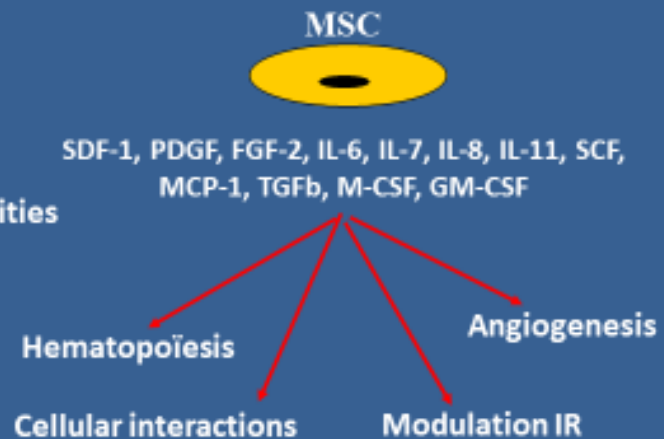
MSC in AD: WHICH RATIONALE ?

Growth factors and cytokines synthesis and release

Sources:

Bone marrow, Adipose Tissue,
Umbilical cord, Placental, Amniotic fluid
Epithelial, synovial membrane, dental

Self renewal + Differentiation capacities



Regenerative medicine: repair of damaged tissue ?

Immunomodulation: homing to inflamed tissue then anti-inflammatory effects

Friedenstein AJ. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. Exp Hematol 1976

Stromal cells and immunomodulation: Toward new immunosuppressive strategies for the treatment of autoimmune diseases?

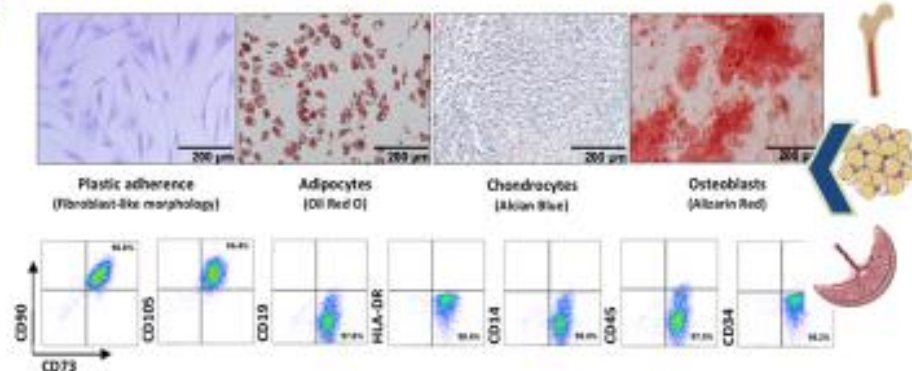
La Revue de médecine interne 2009; 30: 287–299

Mesenchymal Stromal Cells: ISCT guidelines for clinical applications

ISCT DEFINITION

minimal in vitro criteria

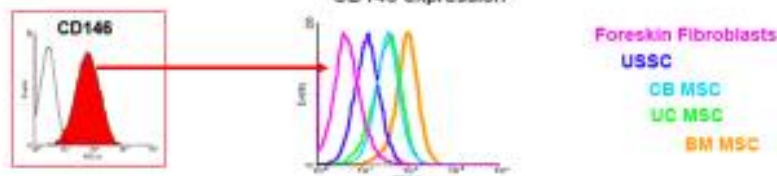
Cytotherapy. 2006



RELEASE CRITERIA: Identity, viability, sterility

Sachetti, Stem cell reports 2016

* **MSC-like cells vs Fibroblast:** no ≠ standard phenotype, but in CD146 (MCAM) expression



ISCT GUIDANCE FOR POTENCY ASSAY

Cytotherapy. 2016; 18(2):151-9

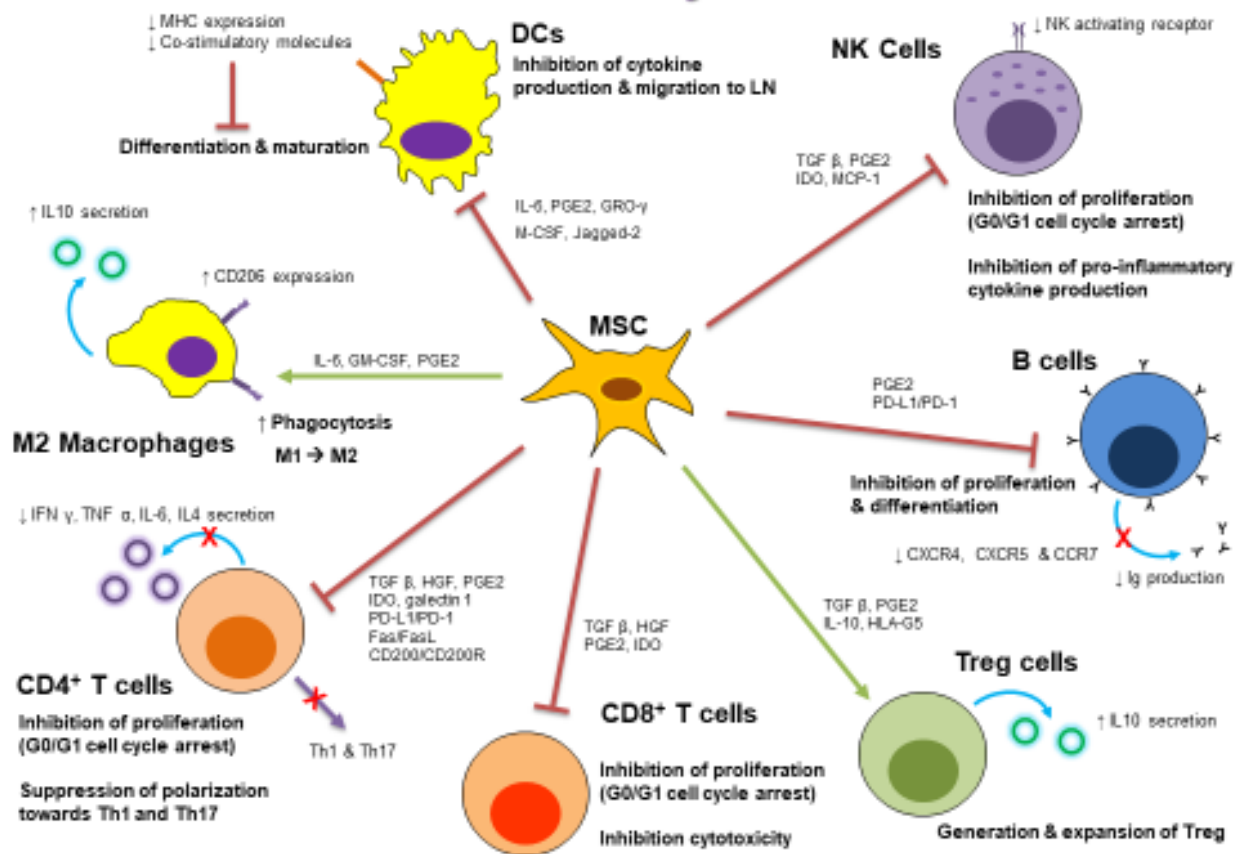
No single test can adequately measure product attributes predicting clinical efficacy

Analytic methods to assess MSC mechanism of action (MOA): quality, consistency, stability

Animal studies, in vitro culture systems

MSC markers deployed by in vitro MSC licensing assay: RNA, flow cytometry, secretome analysis

Immunomodulatory Effects of MSC



UC-MSC in severe SLE phase I-II trial phase I-II n= 8/ 10
D Farge, St-Louis Hospital, M Lowdell UCL London, K Tarte Rennes SITI

Inclusion criteria:

- 18 and 70 yrs
- SLE (ACR criteria anti+ ANA)
- **SELENA- SLEDAI SLE ≥ 6**
- Discontinuation of first and second line therapies of SLE : a) Prednisone po ≥ 6 mg /d for at least 28 days, b) At least **one or > IS** for 3 mths

Primary endpoint: Immediate tolerance at the injection and 10 days after (CTC-AEv4.02)

UC- MSC doses :

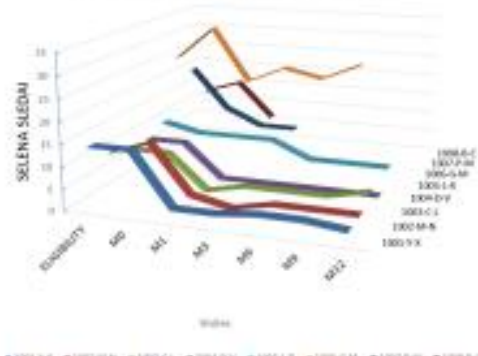
- 5 pts: $2 \cdot 10^6$ MSC/kg
- 5 pts: $4 \cdot 10^6$ MSC/kg

J0: 01/03/2022 J10: 11/03/2022 M1: 05/04/2022



P 6 : MAJOR RESPONSE 1 mth; RELAPSE 10 weeks 2nd injection

SELENA SLEDAI EVOLUTION



ALLOGENEIC-MSC IS A PROMISING THERAPEUTIC OPTION SSC and SLE

1. CONFIRMED SAFETY

Meta-analysis 55 RCT: 2696 pts iv MSC *Thomson M Eclinical Medicine 2020*

20 SSC pts treated with allo-BM-MSC iv *Farge D Lancet Rheum 2022*

2. MSC PRODUCT STANDARDISATION : FIRST KEY to SUCCESS



Parcours du patient CAR-T cells

Qui fait quoi entre spécialiste de la pathologie MAI, l'unité de thérapie cellulaire/greffe, la plateforme d'immuno-monitoring et la SFGM-TC ?

www.mathec.com

D. FARGE, Z. MARJANOVIC, C. LLORENTE, K. TARTE, I. YAKOUB AGHA

Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE)

Haematologica 2018
Volume 103(2):297-306

Shreshth Taksak-Agha,¹ Christian Chakraverty,² Peter Bader,³ Gregoire M. Boudry,⁴ Håvard Brung,⁵ Fabio Ciceri,⁶ Selim Corbacioglu,⁷ Rafael F. Duarte,⁸ Hermann Einsele,⁹ Michael Hudecek,¹⁰ Marie José Kienien,¹¹ Ulfrike Klotz,¹² Jürgen Kuball,¹³ Stephan Meisner,¹⁴ Muhammad Mubtasim,¹⁵ John Murray,¹⁶ Armin Nagler,¹⁷ Stephen Robinson,¹⁸ Riccardo Saccardi,¹⁹ Ferrn Sánchez-Guerra,²⁰ John A. Snowden,²¹ Micha Sroczynski,²² Jan Styczynski,²³ Albert Urbano-Ispizua,²⁴ Patrick J. Walker²⁵ and Nicolas Kröger²⁶

Critères d'éligibilité:

Age, Traitements antérieurs, Immunosuppression
Etat infectieux, atteinte organique (cœur, poumons, système nerveux central)

Evaluation avant cytophérèse:

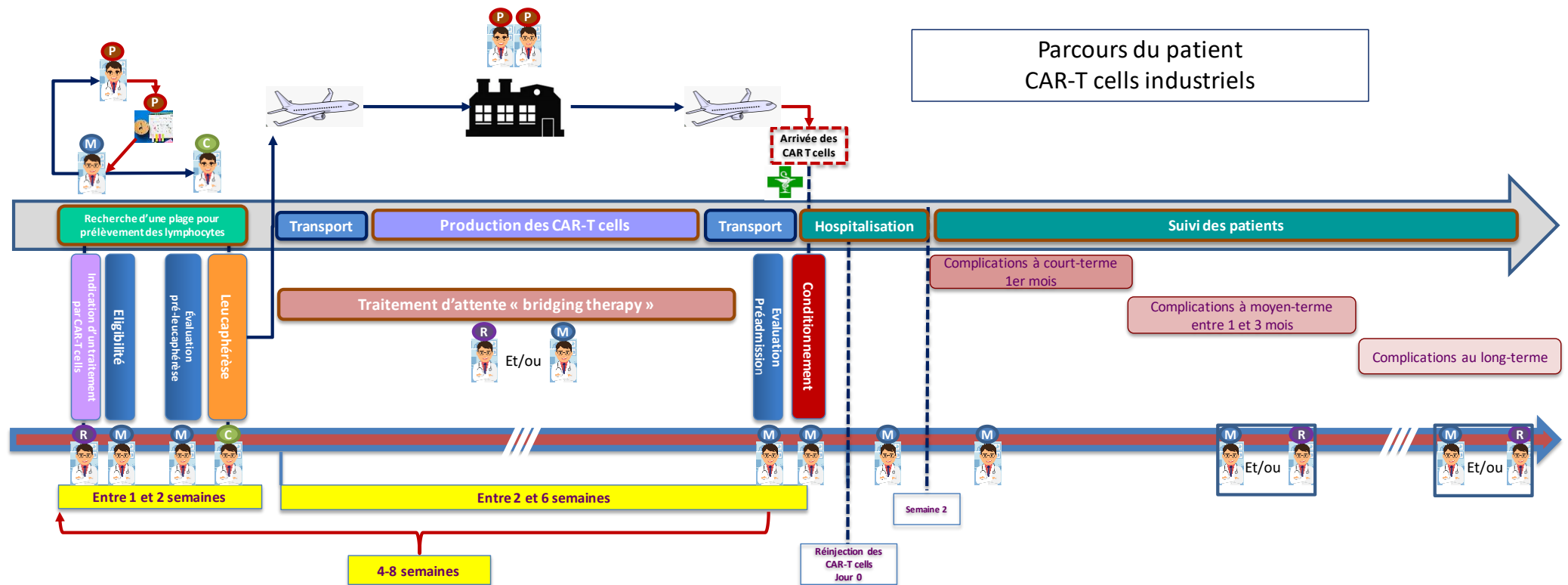
Bilan infectieux, atteinte organique, Fertilité
Arrêt des corticoïdes ou < 5 mg /jour au moins 7 jours
Arrêt des immunosuppresseurs au moins 3 semaines

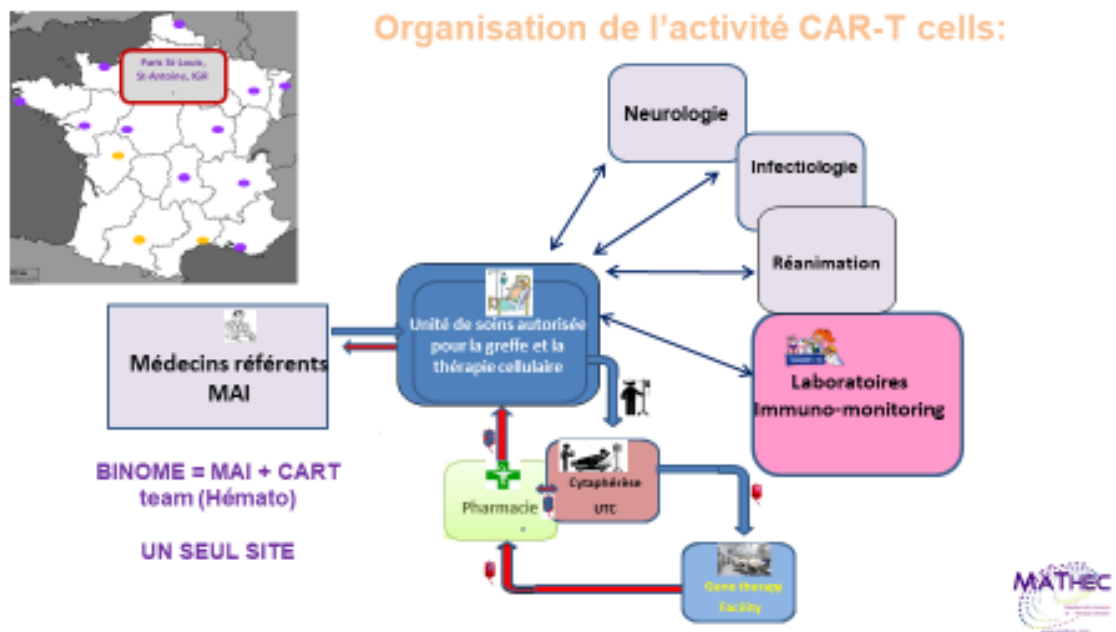
Réévaluation avant injection CART T

Infection, atteinte organique
Pas de corticoïdes

Surveillance au décours

Setting	UPC and protocols	EBMT recommendations	Comments
Day 0 to day +10 post-infusion	Some protocols require 5-14 days hospitalization after the infusion	Ideally, 14 days hospitalization	Shorter hospitalization periods as well as outpatient follow-up are possible in centers that can provide 24/7 contact with immediate availability of specialist inpatient care. Patients must be located within 30 min of the center
From hospital discharge to day +30 post-infusion	Some protocols require that patients be located within 30 to 40 min of the center	Patients must be located within 40 min of the treating unit or a well-equipped center*. The continuous presence of a caregiver who is educated to recognize the signs and symptoms of CRS and ICANS is required	CRS and, in particular, ICANS can occur after the patient has left the hospital. In addition, life-threatening complications may occur during this period e.g. septic shock in neutropenic patients





CHAPITRE 93 EBMT TEXT BOOK 2023 CART cells & other cell therapies (ie MSC, Tregs) in autoimmune diseases Raffaella Greco^{a,1} and Dominique Farge^{b, c}

QUELLES INDICATIONS ET QUELS ACCES AUX TRAITEMENTS POUR LES PATIENTS

Essais industriels (BMS, Novartis) A visée compassionnelle RCP MATHEC-Europe

Which Auto-Immune diseases respond to CD20 antibody treatment?

Rheumatologic Diseases:

- Systemic Sclerosis
- Systemic Lupus erythematosus
- Distinct subtypes of myositis (Anti-Synthetase Syndrome)
- ANCA-associated vasculitis
- Sjogren's syndrome

Neurologic Disorders:

- Multiple Sclerosis
- Myasthenia gravis
- Neuromyelitis optica

Cutaneous Diseases:

- Pemphigus

Fabian Muller
EBMT meeting
Brescia juin 2023



RECOMMANDATIONS MATHEC-SFGMTC : CIRCUIT PATIENT et BPC CART CELL ET MAI

1)- RCP nationale MATHEC-SFGMTC: validation indication expert MAI + CART

- Centre experts LUPUS : CRM ou CCMR de la FAIR
- Hémato Expert CART
- Absence de Contre Indications absolues ou relatives (cf expérience MSC lupus)
-

2)- Présentation en RCP Greffe et CART du CENTRE de TRAITEMENT

3)- Suivi CONJOINT + SIMULTANNE hématologue et MAI spécialiste, même site

- complications immédiates J 1 -3 MOIS spécifiques CART
- complications infectieuses majorés liées la chimiothérapie et à la MAI préexistante
- Pendant 2 ans minimum (M3-M6-M9-M12-M18-M24) puis 1x/an pendant 15 ans)

4)- Plateforme Immunomonitoring (suivi standard dans chaque centre et suivi recherche à Rennes)

5)- Déclaration registre: MATHEC –SFGMTC (registre national DESCAR-T) ET CASTOR EBMT + SFGM/TC

- ⇒ ATELIERS SFGMTC Lille septembre 2023
- ⇒ COSTEM BERLIN: WILL CAR-T BE THE END OF AHSCT
- ⇒ EBMT TEXT BOOK

CIRCUIT PATIENT CART CELL ET MAI : suivre les même référentiels que PNDS 2022 à remettre à jour en 2025

Protocole National de Diagnostic et 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.


















Mathec – Maladies Auto-immunes et Thérapie Cellulaire






M Badoglio, Dr M Labopin, Pr Gluckman, Pr R Burt,
D Rimar, MC Oliveira, J Henes, A Tobias, R Greco ADWP members,
Pr M Lowdell, Pr J Gallipeau ISCT
Pr M Resche Rigghon, L Biard URC et SBIM; DRCI
S Loisel, J Dulong, K Tarte, SITI, Rennes

Vendredi MATHEC - 26/05/2023 : Quelles sont les chimiothérapies utilisées, et pourquoi, lors d'une procédure d'autogreffe de CSH pour MAI

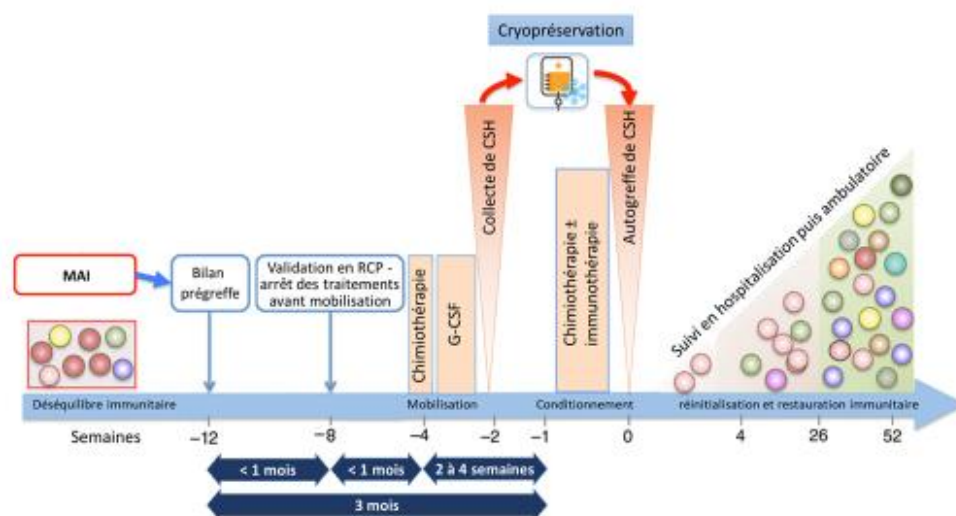


Quelles sont les chimiothérapies utilisées, et pourquoi, lors d'une procédure d'autogreffe de CSH pour MAI

Dr Z. Marjanovic
Service d'Hématologie et Thérapie cellulaire
Hôpital Saint-Antoine Paris

Le principe thérapeutique de la greffe de CSH, le plus souvent autologue

- Le prélèvement des 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.
- 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 (SAL) ou plus ciblée pour renforcer la déplétion lymphocytaire T ou B in vivo (anticorps monoclonal).
- Suivre de la réinjection des CSH avec ou sans sélection ex-vivo (CD34+) préalable.



PROTOCOLE ENDOXAN MOBILISATION

	POSOLOGIE	VOIE ADM	SOLVANT - DUREE	J1	J2	J3	J4	J5 et suivants
Antisémitiques : ONDANSETRON (Zophren®)¹	8 mg 30 min avant la chimiothérapie, à renouveler si besoin	IV	Dans 50 ml de GS % en 15 min	☐	☐	☐ si besoin		
CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®)	1 g/m²/jour	IV	Dans du NaCl 0,9 % (volume total le plus faible possible)	☐	☐			
MesNA (Uromitexan®)	400 mg/m² au minimum x 3 /jour	IV	H2 avec le cyclophosphamide H4 et H8 dans 100 ml de NaCl 0,9 % (ou GS%) en 30 min	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐			
FIUGRASTIM	5 µg/kg x 2 / jour à partir de J5 jusqu'au recueil de CSP, pendant au moins 7 jours	IV ou SC						☐ ☐

**PROTOCOLE DE CONDITIONNEMENT CLASSIQUE :
CYCLOPHOSPHAMIDE 200 mg/kg + SERUM ANTI-LYMPHOCYTAIRES DE LAPIN 6.0mg/kg**

	POSOLOGIE	VOIE ADM	SOLVANT - DUREE	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0 GREFFE
Antéméteux: ONDANÉTRON (Zophren®) ¹	8 mg 30 min avant la chimiothérapie puis 16mg/24h	IV IVSE	Dans 50 ml de G5 % en 15 min	<input checked="" type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/> si besoin	<input type="checkbox"/> si besoin
Polaramine® (avant SAL, avant CSH)	5mg à H0 et à H4 du SAL, 5 mg avant CSH	IV/IVD	30 min	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Methylprednisolone (Solumédrol)	1mg/kg à H0 et 1mg/kg à H4 du SAL	IV ou PO	Dans 50 ml de G5 % ou NaCl 0,9 % en 30 min	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Paracétamol ² (avant SAL, avant CSH)	1g à H0 et 1g à H4 du SAL, 1g avant CSH	IV	Dans 50 ml de G5 % ou NaCl 0,9 % en 30 min	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SERUM ANTI-LYMPHOCYTAIRE DE LAPIN (Thymoglobuline®)	6 mg/kg dose totale	IV	Dans 500 ml de G5 % avec augmentation progressive du débit ³	0.5 mg/kg <input checked="" type="checkbox"/>	1.0 mg/kg <input checked="" type="checkbox"/>	1.5 mg/kg <input checked="" type="checkbox"/>	1.5 mg/kg <input checked="" type="checkbox"/>	1.5 mg/kg <input checked="" type="checkbox"/>	
CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®)	50 mg/kg/j	IV	Dans du NaCl 0,9 % (volume total le plus faible possible)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mesna (Uromitexan®)	25 mg/kg au minimum x 5/j	IV	H0 avec cyclophosphamide H4 et H8 dans 300 ml de NaCl 0,9 % (ou G5%) en 30 min	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>		
Hémisuccinate d'hydrocortisone	50 mg avant CSH	IV							<input checked="" type="checkbox"/>

**PROTOCOLE DE CONDITIONNEMENT ATTENUÉ :
FLUDARABINE 120 mg/m² + ENDOXAN 60 mg/kg + THYMOGLOBULINE 6 mg/kg + RITUXIMAB 1000mg**
(Selon le protocole publié: Bost et al., BMT, 2020)

	POSOLOGIE	VOIE ADM	SOLVANT - DUREE	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0 GREFFE	H1
Surveillance quotidienne du poids et du bilan entrées-sorties 3 fois par jour											
Antéméteux: ONDANÉTRON (Zophren®) ¹	8 mg 30 min avant la chimiothérapie puis 16mg/24h	IV IVSE	Dans 50ml de G5% en 15 min		<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/> si besoin	<input type="checkbox"/> si besoin	
Polaramine® (avant SAL, avant rituximab, avant CSH)	5mg à H0 et à H4 du SAL, 5 mg avant CSH et rituximab	IV/IVD	30 min	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Methylprednisolone (Solumédrol®) avant SAL, avant rituximab	1mg/kg à H0 et 1mg/kg à H4 du SAL et rituximab	IV	Dans 50ml de G5% ou NaCl 0,9% en 30 min	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Paracétamol ² (avant SAL, avant rituximab, avant CSH)	1g à H0 et à H4 du SAL, 1g avant CSH et rituximab	IV	Dans 50ml de G5% ou NaCl 0,9% en 30 min	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
SERUM ANTI-LYMPHOCYTAIRE DE LAPIN (Thymoglobuline®)	6 mg/kg dose totale	IV	Dans 500 ml de G5% avec augmentation progressive du débit ³		0.5 mg/kg <input checked="" type="checkbox"/>	1.0 mg/kg <input checked="" type="checkbox"/>	1.5 mg/kg <input checked="" type="checkbox"/>	1.5 mg/kg <input checked="" type="checkbox"/>	1.5 mg/kg <input checked="" type="checkbox"/>		
RITUXIMAB	500 mg/j	IV	Dans 500ml de NaCl 0,9%	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
	POSOLOGIE	VOIE ADM	SOLVANT - DUREE	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0 GREFFE	H1
FLUDARABINE	30mg/m ² /j	IV	Dans 100ml de G5%		<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>			
CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®)	60 mg/kg/j	IV	Dans du NaCl 0,9 % (volume total le plus faible possible)					<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>			
MESNA (Uromitexan®)	25 mg/kg au minimum x 3/j	IV	H0 avec cyclophosphamide H4 et H8 dans 300 ml de NaCl 0,9 % (ou G5%) en 30 min					<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>			
Hémisuccinate d'hydrocortisone	50 mg avant CSH	IV							<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>		

Vendredi MATHEC - 26/05/2023 : Quelles sont les chimiothérapies utilisées, et pourquoi, lors d'une procédure d'autogreffe de CSH pour MAI

Vendredi MATHEC - 28/04/2023 : Greffe de cellules souches et Sclérose en Plaques

Greffe de cellules souches et Sclérose en Plaques

Pr Laure Michel

Service de Neurologie du CHU de Rennes ; INSERM U1236



Les cellules souches : qu'est ce que c'est ?



Cellules Totipotentes

- Embryon - Morula



Cellules Pluripotentes

- Embryon – Blastocyte
- iPSCs



Cellules Multipotentes

- Foetus et Tissus adulte
- Restreint à une lignée cellulaire
Ex : CSH

Cellules Unipotentes

- Tissus adulte
- Restreint à un seul type cellulaire
Ex : kératinocyte souche

Quelles applications en neurologie ?

Maladies auto-immunes -SEP

- Greffe CSH : « reset » immunitaire
- Greffe CSM : Capacités immunosuppressives

Maladies neuro dégénératives

- Maladie de PK
- Maladie d'Alzheimer
 - SLA
- Chorée de Huntington
- ...

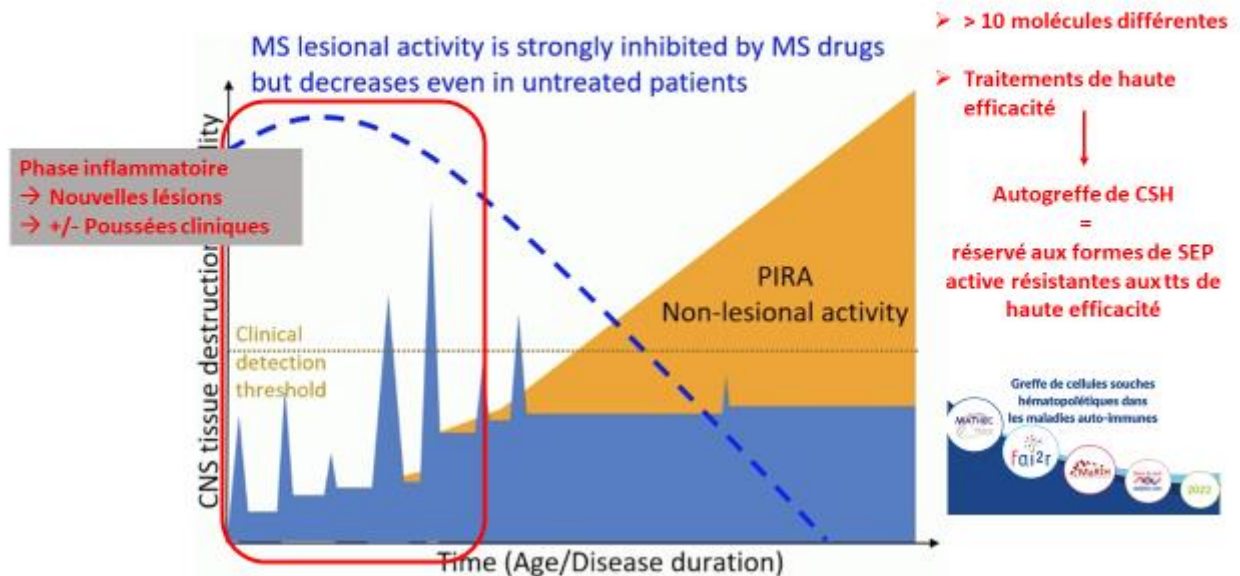
Pathologies vasculaires ischémiques

Pathologies traumatiques

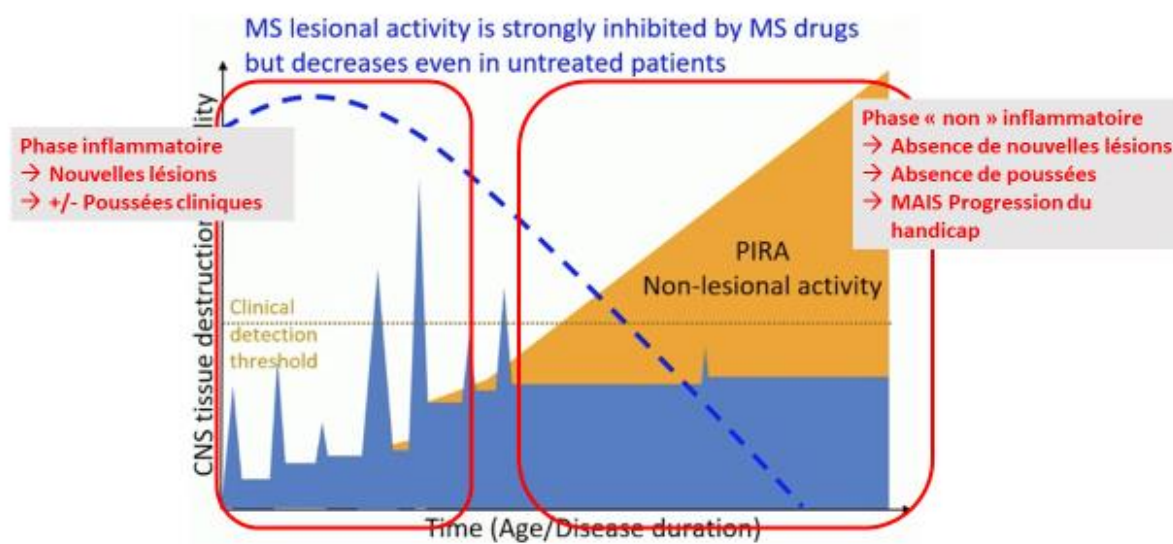
- Lésions traumatique de moelle épinière

Quel type de CS ? Quelle voie ? Quelle dose ? Quelle fréquence ?

La SEP : une maladie en deux phases



La SEP : une maladie en deux phases



Les traitements dans la forme Progressive ?

• **Natalizumab** : Etude ASCEND, n=889 SPMS.

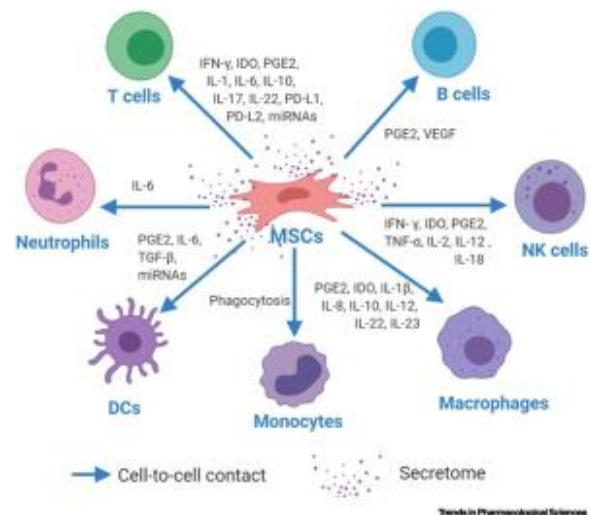
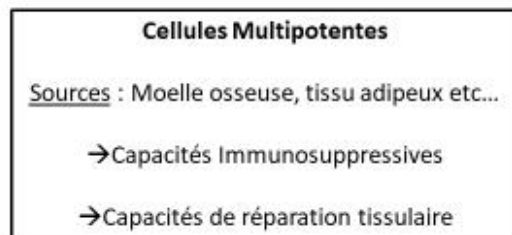
• **Fingolimod** : Etude INFORMS, n=823 PPMS

• **Rituximab** : Etude OLYMPUS, n=439 PPMS

• **Siponimod** : Etude EXPAND, n=1651 SPMS **Non autorisé en France**

• **Ocrelizumab** : Etude ORATORIO, n=732 PPMS **Autorisé en France pour les formes avec activité inflammatoire**

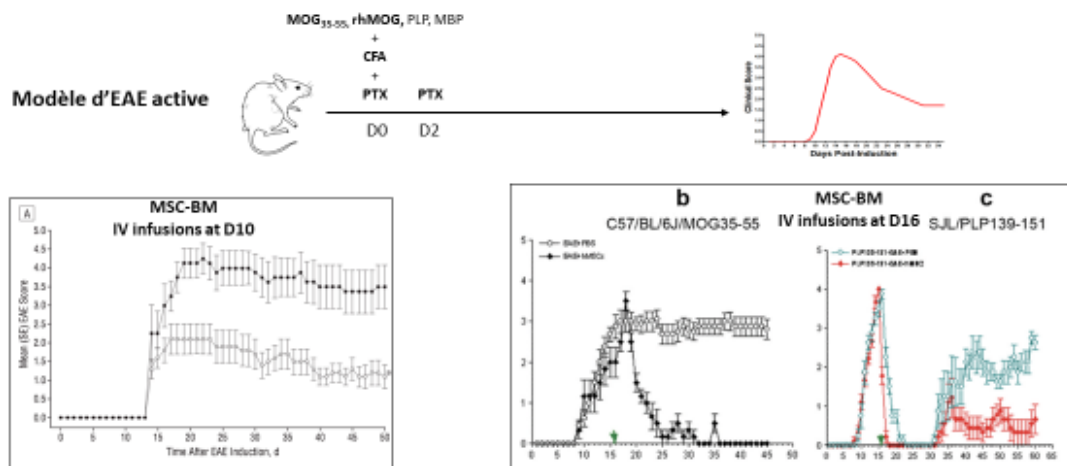
Les Cellules souches mésenchymateuses



Y a t-il un intérêt à la greffe de CSM dans la SEP ?

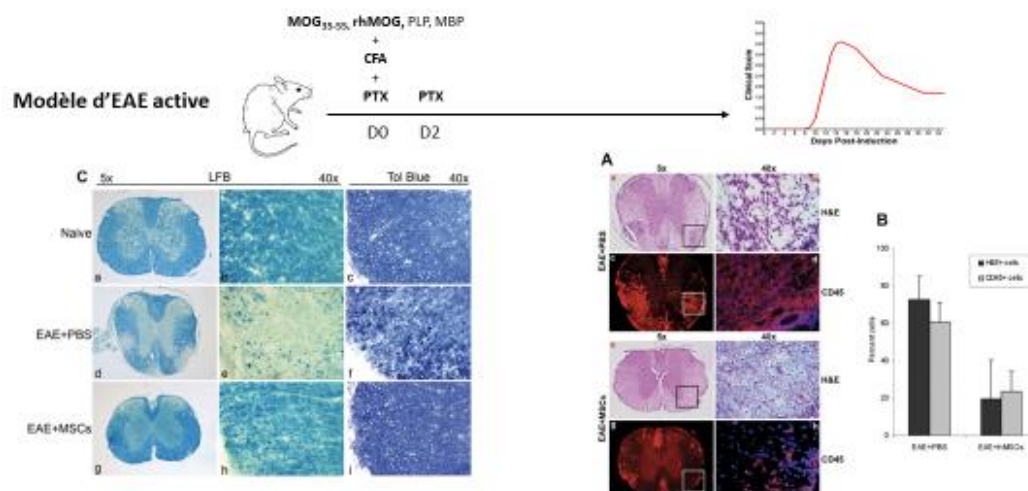
- 1- Les CSM ont-elles des capacités immunorégulatrices en neuroinflammation ?
- 2- Les CSM migrent-elles dans le SNC ?
- 3- Les CSM ont-elles des capacités de réparation tissulaire en neuroinflammation ?

Les CSM ont elles des capacités immunorégulatrices en neuroinflammation ?



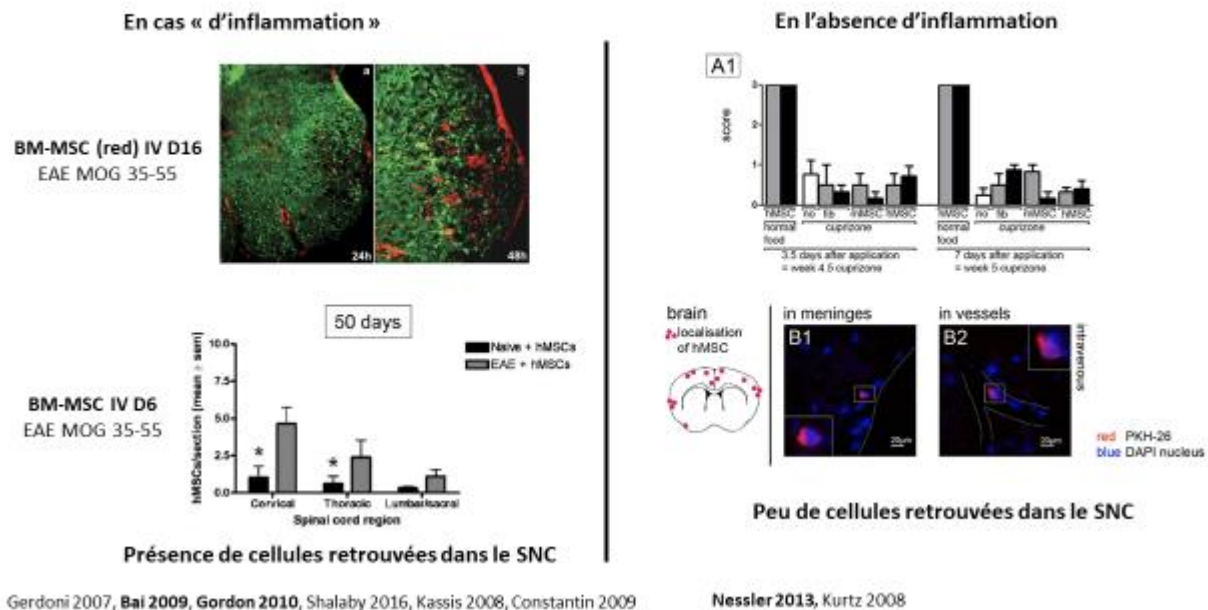
Nasri 2018, Morando 2012, Kassiss 2008, Seman 2014, Constantin 2009, Gordon 2008, zhang 2014, Zappia 2005, Gordon 2010, Bai 2009, Payne 2013, Bai 2009, Gerdoni 2007

Les CSM ont elles des capacités immunorégulatrices en neuroinflammation ?

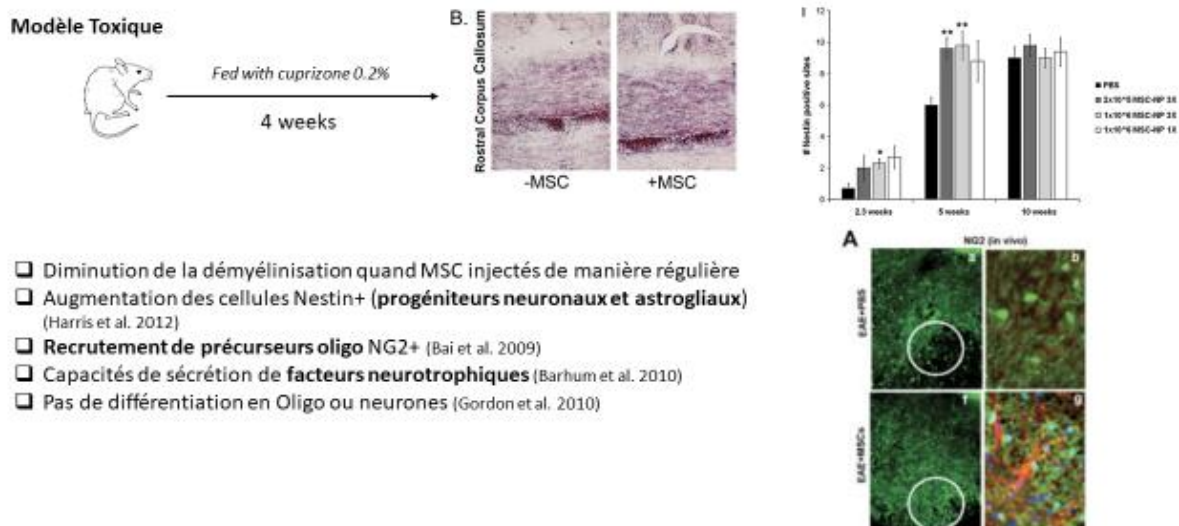


Nasri 2018, Morando 2012, Kassiss 2008, Seman 2014, Constantin 2009, Gordon 2008, zhang 2014, Zappia 2005, Gordon 2010, Bai 2009, Payne 2013, Bai 2009, Gerdoni 2007

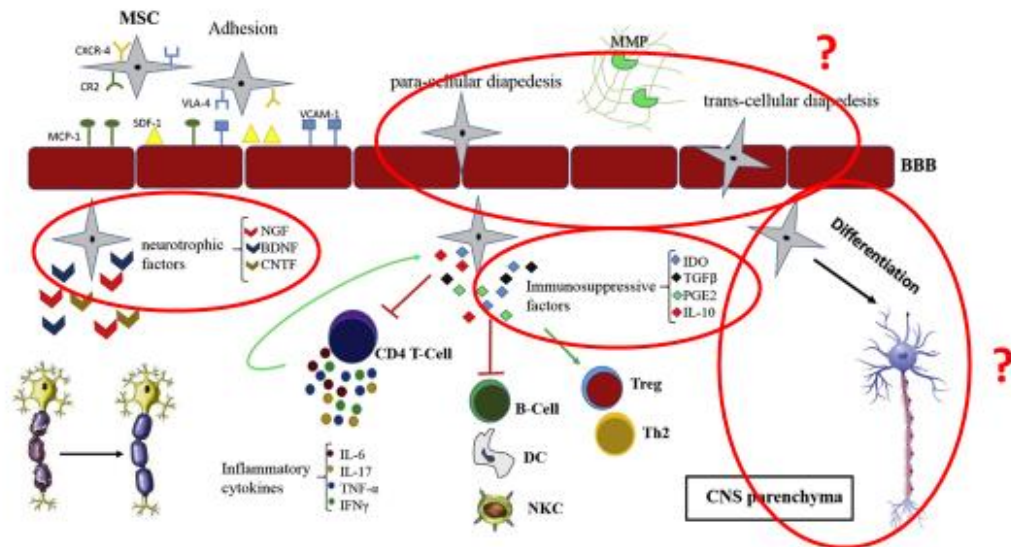
Les CSM migrent elles dans le SNC ?



Les CSM ont elles des capacités de réparation tissulaire au sein du SNC ?



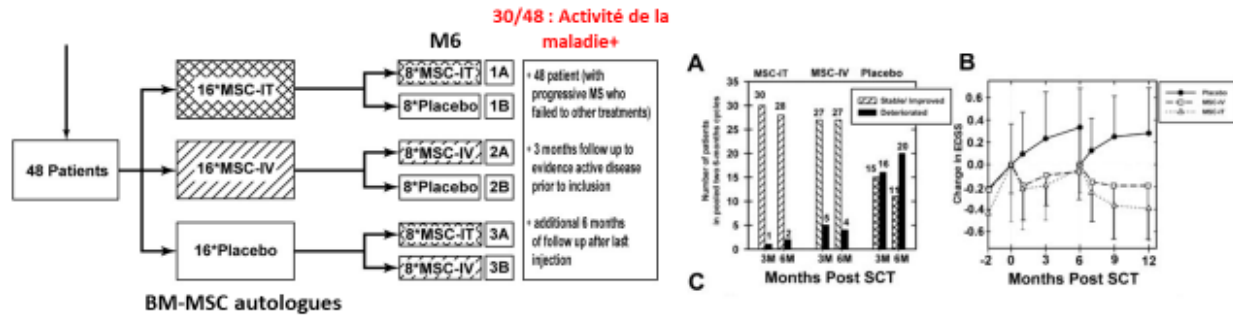
Les CSM : Immunorégulation et réparation tissulaire



Et dans la SEP progressive...

Auteur	Année	Design	Cohorte	CSM	Efficacité	Tolérance
Karussis	2010	I/II	15 MS echec 1 ^{ère} ligne	BM-MSC Auto IV+IT	Amélio EDSS à M6	Fièvre Céphalées
Bonad	2012	I/II	25 SPMS R+ ou P+ EDSS 3.5-7	BM-MSC Auto IT	Stabilité 12/25 IRM+ 6/25	Fièvre Céphalées
Cohen	2018	I/II	24 RRMS ou SPMS R+ ou P+ EDSS 3-6.5 ET atteinte optique	BM-MSC Auto IV	Pas d'amélioration	RAS
Lublin	2014	Ib	16 RRMS ou SPMS actif	Placenta MSC IV vs placebo	Pas d'aggravation	1 phlébite 1 anaphylaxie
Ulfri	2014	II	9 RRMS actif EDSS 3-6.5	BM-MCV auto IV vs placebo/ crossover	Dim Gd+ M6	RAS
Connick	2012	IIa	10 SPMS avec atteinte optique EDSS 2-6.5	BM-MSC auto IV	Amélio paramètres visuels M6-12	1 rash 2 infections
Harris	2018	I	16 SPMS, 4 PPMS / DMD concomittant EDSS > 3 - stables	BM-MSC Auto IT M0-3-6	Amélioration EDSS	Fièvre céphalées
Yamout	2010	I/II	9 SPMS-1 RRMS EDSS 4-7.5	BM-MSC Auto IT	Amélioration EDSS M6 5/7	1 encéphalopathie réversible
Fernandez	2018	I/II	34 SPMS R+ ou P+ EDSS 5.5-9	AdMSC auto IV vs placebo	Pas de modif EDSS, IRM	1 infection urinaire

Et dans la SEP progressive...

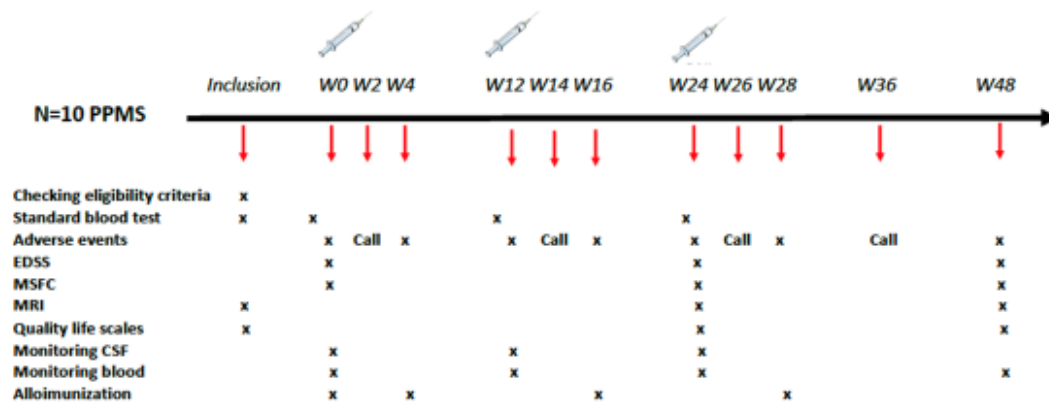


- Effet des MSC sur l'aggravation du handicap et l'activité inflammatoire
- Effet IT x 2 > IV
- Effet sur la progression indépendante de l'activité inflammatoire ?

Petrou et al 2020

- Pour quels patients ?
- Quel type de CSM ? Quelle Quantité ?
- Quelle voie utiliser ?
- A quelle fréquence ?

Allogenic ASC for the treatment of PPMS: an open-label phase I clinical trial



Maladies Auto-immunes et
Thérapie Cellulaire

Centre de Référence des Maladies auto-immunes systémiques rares d'Île-de-France, Filière FAIR



DIRECTION
GÉNÉRALE
DE L'OFFRE
DE SOINS

Financement DGOS 2022 = 800KE

Les difficultés...

- Production des cellules : couteux+++, origine, quantité, hétérogénéité etc..
- Nécessité de données de tolérance pour la voie IT
- Efficacité reste à évaluer
- Accords réglementaires longs et difficiles à obtenir

Vendredi MATHEC - 31/03/2023 : Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour la sclérodémie systémique



The banner features a red-to-orange gradient background. On the left, there is a small image of a building with a dome. The text 'Vendredi MATHEC' is prominently displayed in white. Below it, a black box contains the event details in white text. To the right, an orange box lists the speaker's name and location. At the bottom, there are four logos: Hôpitaux de Toulouse, Université Toulouse III Paul Sabatier, MATHEC (with a circular logo and text 'Maladies Auto-Immunes Thérapie Cellulaire'), and SNFMI (with a logo and text 'Société Française de Neurologie des Maladies Auto-Immunes').

Vendredi MATHEC

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
pour la sclérodémie systémique
Le vendredi 31 mars 2023

Pr Grégory Pugnet
Toulouse

Hôpitaux de Toulouse

UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER

MATHEC
Maladies Auto-Immunes
Thérapie Cellulaire

SNFMI
Société Française de Neurologie
des Maladies Auto-Immunes
APR
Alliance pour la Recherche

TRAITEMENT PAR THÉRAPIE CELLULAIRE

AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

- **L'Autogreffe :**

Greffe dans laquelle le greffon vient du patient lui-même

- **Les Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH):**

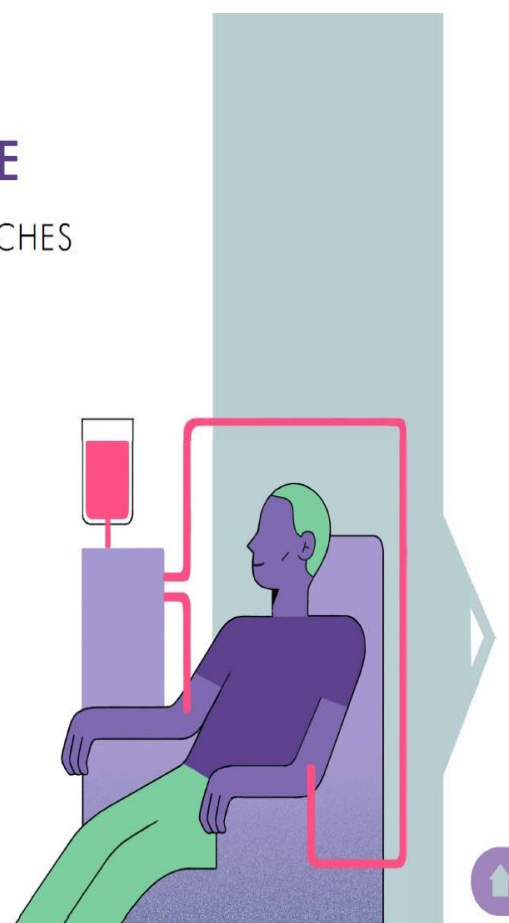
Cellules de la moelle osseuse qui donnent naissance aux cellules du sang périphérique dans la circulation (globules rouges, globules blancs, plaquettes)

- **Le parcours du patient autogreffé :**

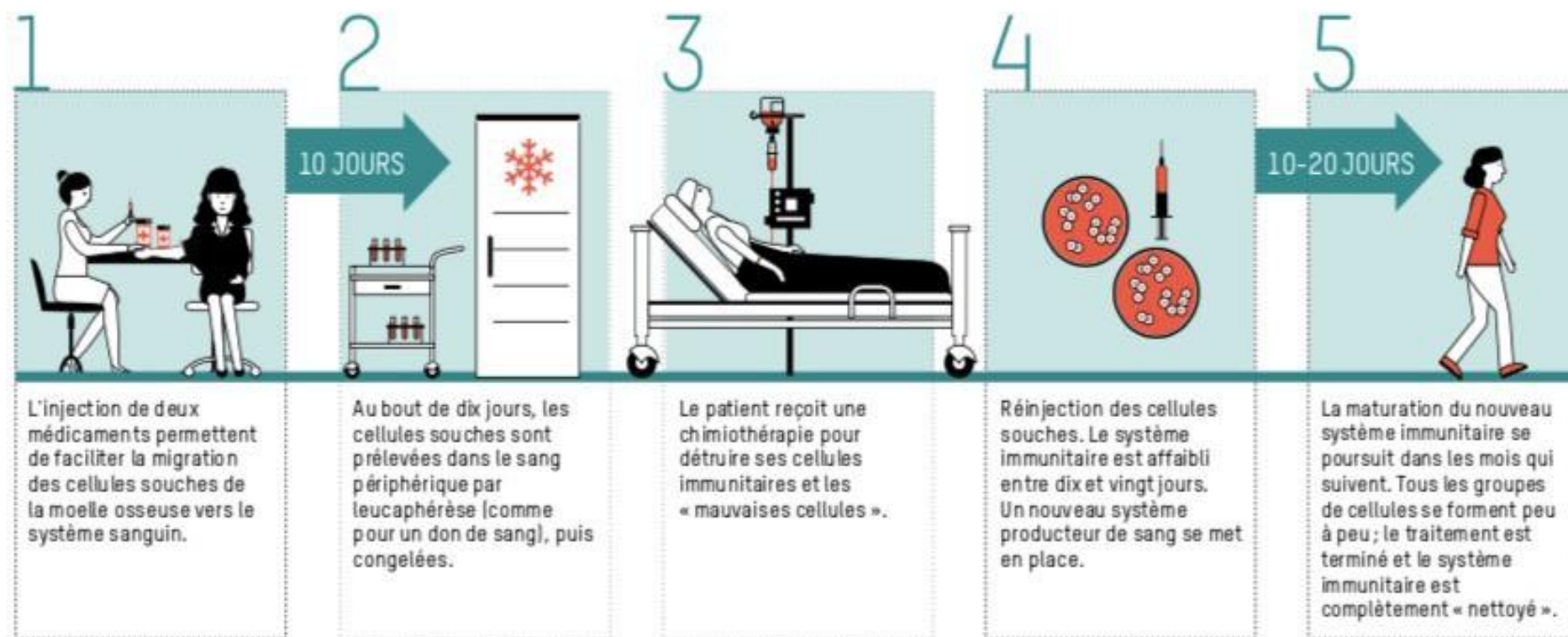
Vous pouvez trouver toutes les informations concernant le déroulement de l'autogreffe dans le document suivant :

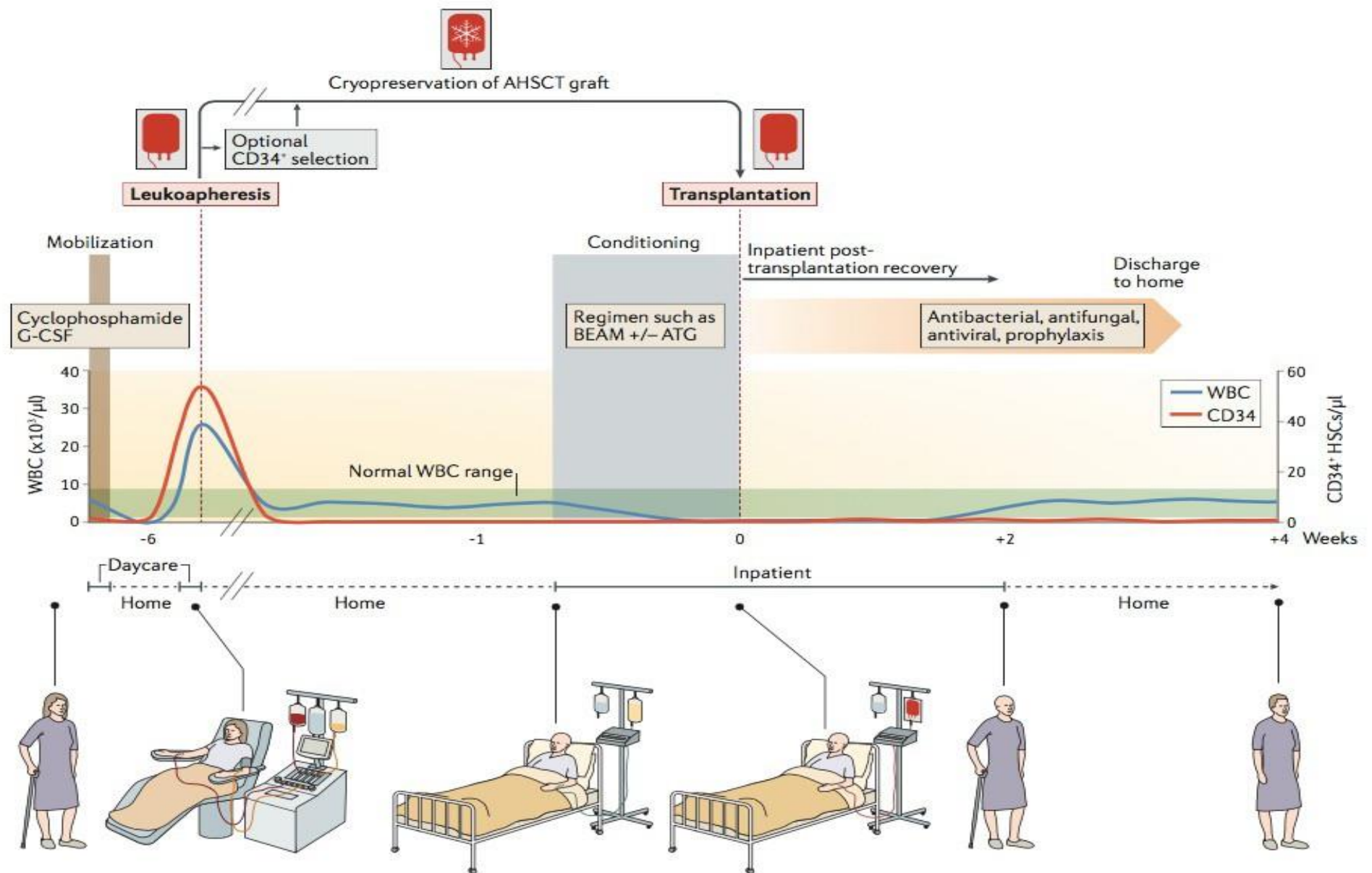


© MATHEC 2019



Les cinq étapes du traitement pour « nettoyer » le système immunitaire





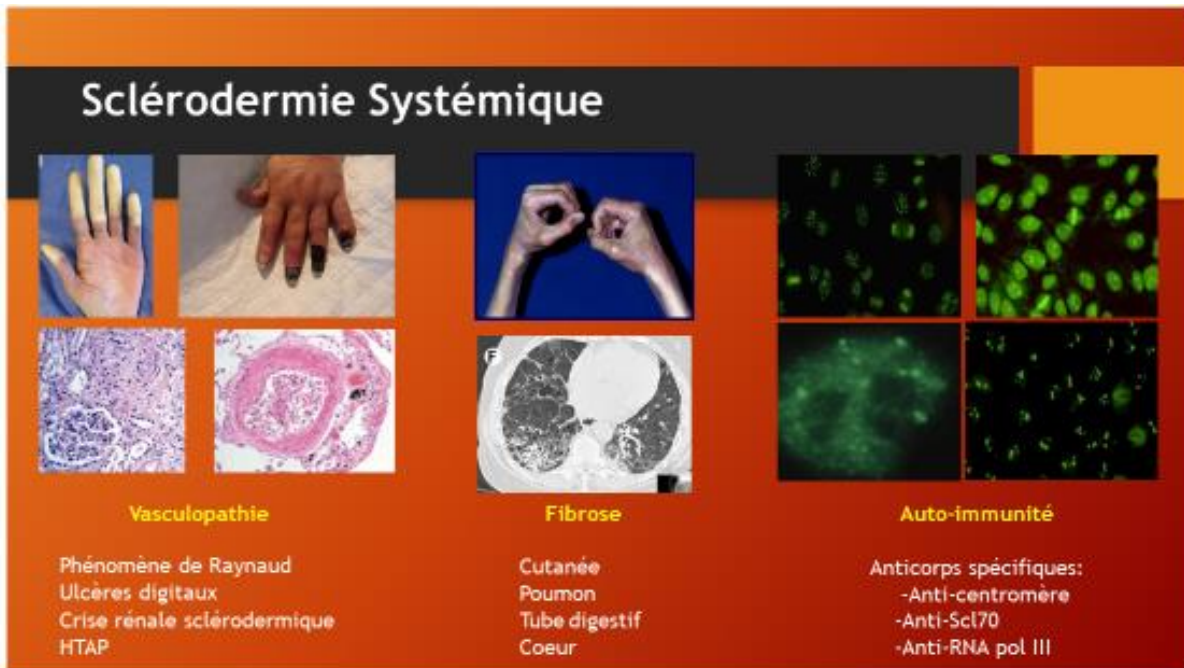
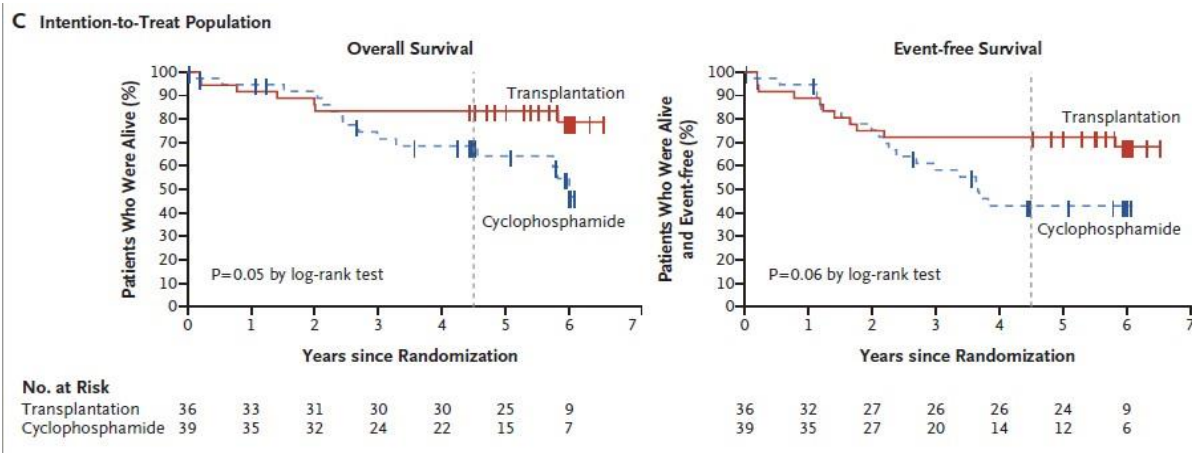
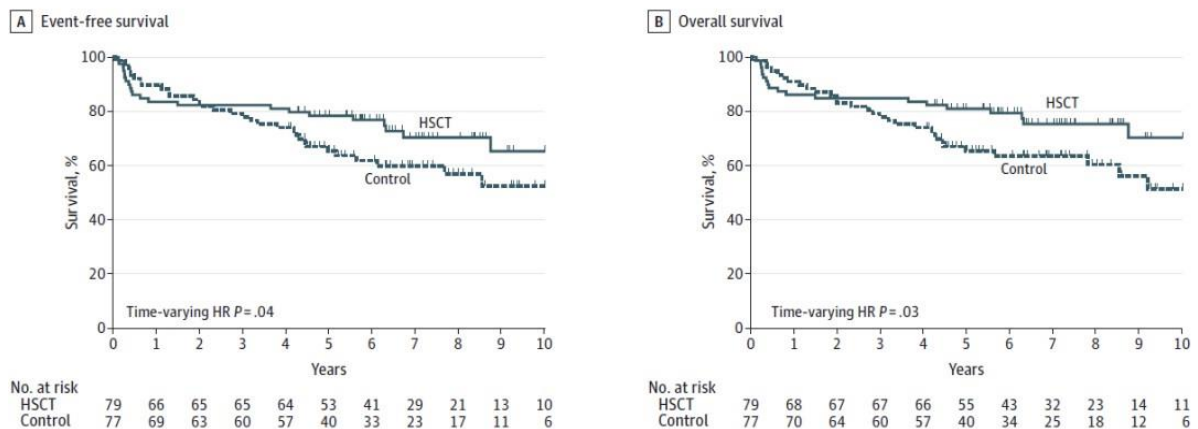
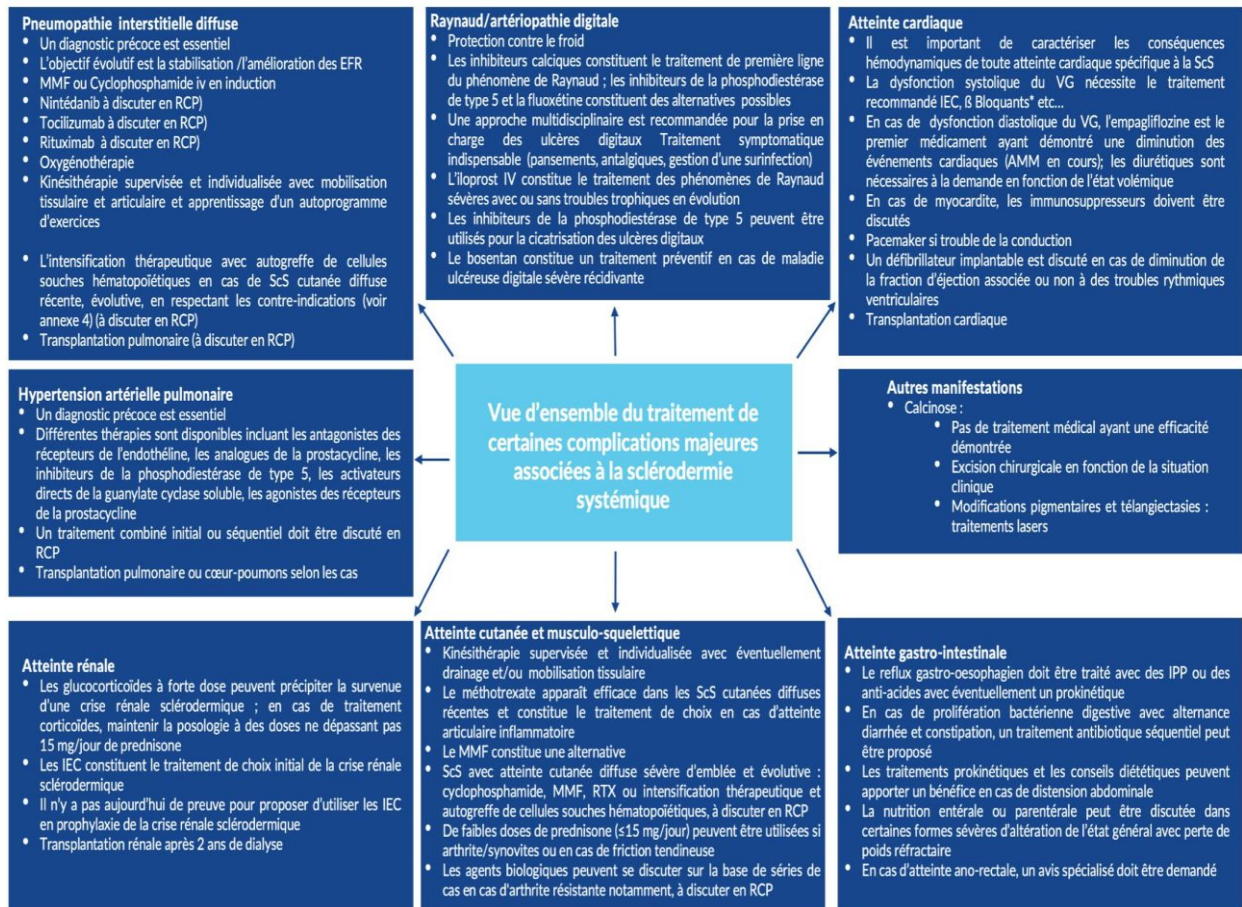


Figure 2. Event-Free and Overall Survival During 10-Year Follow-up



L'autogreffe de CSH dans la sclérodémie

- Améliore la peau
- Améliore les atteintes pulmonaires fibrosantes
- Améliore la qualité de vie
- Diminue le risque de mortalité
- PAR RAPPORT AU TRAITEMENT CONVENTIONNEL
- Malgré un risque non négligeable de la procédure (cardiaque, infectieux)
- Nécessitant de le réaliser dans un centre expert MATHEC et après validation en RCP nationale MATHEC



Sclérodémie Systémique: Greffe de CSH autologue recommandation de grade A

Indications et suivi des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Grégory Pagnat¹, Christina Castillo-Llorente¹, Mathieu Payade¹, Louis Verliou¹, Marcelle Badier¹, Christophe Deligny¹, Pierre Guillaume-Jacquet¹, Céline Labeyrie¹, Ilham Bensidra¹, Hélène Rahme¹, Pauline Laroche¹, Zara Marjanovic¹, Jean-René Bouha¹, Catherine Faucher¹, Sabine Fard¹, Anne Huch¹, Yvonne Martin¹, Patrick Veyssière¹, Rachim Tokaev-Agla¹, Dominique Farge¹

Bull Cancer 2017; 104(5): S169-S188

en ligne sur : en.lan.fr
www.bullcancer.fr/doi/full/10.1016/j.bulcan.2017.05.001

Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis

Otylia Kowal-Bielecka,¹ Jaap Fransen,² Jerome Avouac,³ Mike Becker,^{4,5}

SPECIAL REPORT

SCT for severe autoimmune diseases: consensus guidelines for the European Group for Blood and Marrow Transplantation for immune monitoring and biobanking

T. Alexander¹, A. Bordonaro², P. A. Munari³, R. Greco⁴, R. Saccardi⁵, T. Dalkner⁶, M. Kozm⁷, C. Hawkey⁸, B. Simon⁹, K. Leblanc¹⁰, W. Ffibre¹¹

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Sclérodémie Systémique

L'autogreffe pour quelles sclérodémies?

- Age: entre 18 et 65 ans (cas pédiatriques)
- Sclérodémie systémique cutanée diffuse ou limitée avec une durée de la maladie depuis le 1^{er} signe hors Raynaud
 - ≤ 2 ans avec mRSS ≥ 20 et atteinte du tronc
 - VS ≥ 25
 - Hb < 11 sans autre cause retrouvée
 - ≤ 5 ans avec mRSS ≥ 15
 - Atteinte viscérale significative ou s'aggravant défini par
 - Atteinte pulmonaire: DLCO et/ou CVF ≤ 80% et atteinte interstitielle
 - Atteinte rénale: HTA, anomalies urinaires, MAT, IR modérée
 - Atteinte cardiaque: FA, flutter, BAV, IC congestive réversible
 - ≤ 5 ans mRSS < 14 et avec atteinte pulmonaire sévère évolutive
 - Altération de la CVF de 10 % et/ou de la DLCO de 15 %

Contre-indications communes à l'autogreffe de CSH pour MAS

Les recommandations sont :

- âge > 65 ans ;
- tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 mois ;
- grossesse ou absence de contraception adaptée pendant toute la procédure et au moins trois ans après la greffe ;
- affection(s) concomitante(s) sévère(s) ;

Hachulla E. et al. Orphan J Rare Dis 2021
PNDS Sclérodémie Systémique HAS 2020
Farge D. et al. Bone Marrow Transpl 2017
Pagnat G. et al. Bulletin du cancer 2017
Snowden et al. Bone Marrow Transpl 2012

ADWP - Number of HSCT: 3448 EBMT Registry – November 2020			
► MULTIPLE SCLEROSIS	1694	► HAEMATOLOGICAL	136
► CONNECTIVE TISSUE	865	ITP	37
SSc	685	AIHA	32
SLE	119	Evans'	26
PM-DM	19	Other	41
Sjogren	6	► VASCULITIS	63
Antiphosph. Syndrome	6	Wegener's	14
Other/Unknown	31	Behcet's	13
► ARTHRITIS	194	Takayasu	3
Rheumatoid arthritis	82	Polyarteritis	4
Juvenile chronic arthritis :		Churg-Strauss	2
*Systemic JIA	64	Other/Unknown	27
*Other JIA	19	► OTHER NEUROLOGICAL	134
*Polyarticular JIA	17	NMO	26
Psoriatic arthritis	3	CIDP	61
Other	8	Myasthenia gravis	10
► INFLAMMATORY BOWEL	256	Other/Unknown	37
Crohn's disease	210	► INSULIN DEPENDENT DIABETES	20
Ulcerative colitis	4	► OTHER	86
Other	42		

Conclusion

- Recommandation grade A (Française et internationale)
- Grande efficacité
- Bien identifier les candidats (RCP MATHEC)
- Nécessité de prévenir les risques (centres MATHEC)
- Surveillance rapprochée



Protocole National de Diagnostic et de Soins



Vendredi MATHEC - 24/02/2023 : Autogreffe de CSH et SEP : une expérience canadienne

Le Dr Puyade, membre du réseau MATHEC au CHU de Poitiers a animé le 24/02/2023 de 13h00 à 14h45 ce partage d'expérience sur son séjour canadien.

Après une introduction sur la géographie du Canada (2ème plus vaste pays du monde avec près de 40 millions d'habitants), il a présenté l'équipe avec qui il a travaillé (Dr Atkins, Dr Rush etc....).

Il a pu ensuite discuter avec les patients des indications, de la réalisation de la greffe et du suivi au Canada en le comparant à ce qui se fait en France, tant au niveau des similitudes que des différences. Au cours de la présentation, ont été ensuite rapportés les résultats du conditionnement Busulphan-Cyclophosphamide-Sérum anti-lymphocytaire, en évoquant les toxicités particulières. S'en est suivie une discussion basée sur les nombreuses questions des patients notamment sur les conditions d'accès à la greffe en France et sur les indications.

A la fin de la rencontre, de nombreux patients ont manifesté leur satisfaction et leurs remerciements à



Plan

Autogreffe de CSH et SEP : une expérience canadienne

Dr Puyade Mathieu

CHU de Poitiers, France

The General Hospital, Ottawa, ON, CA

- Qui ? Où ?
- La Prise en charge des patients SEP au Canada par autogreffe
 - Similarités
 - Différences
 - Particularités climatiques
- File active
- Quels résultats ?
- Conclusion

Copyright Mathec©



Qui ?

- Equipe Locale :
 - Neurologues :
Dr Carolina Rush
 - Pr Mark Freedman
 - Greffeur : Dr Atkins Harold
 - IPA : Linda Hamelin

Copyright Mathec©



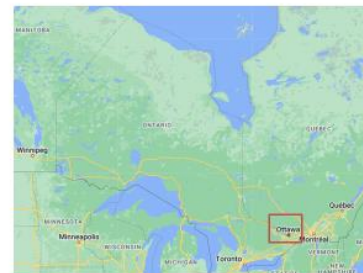
La Prise en charge des patients SEP au Canada par autogreffe

- Similarité:
 - SEP avec activité inflammatoire malgré traitement de haute efficacité
 - Sélection patient par couple Neurologue/Greffeur
 - Mobilisation par G-CSF et Cyclophosphamide
 - Prévention cystite hémorragique en cas d'antécédent de troubles vésicaux

Copyright Mathec©

l'équipe MATHEC pour l'organisation de cette réunion d'information.

Où ?



Copyright Mathec©



La Prise en charge des patients SEP au Canada par autogreffe

- Différences
 - Conditionnement : Busulphan + Cyclo-ATG
 - Sélection CD34+
 - Prise en charge ambulatoire de la Greffe possible
 - 3 mois sur place
 - Patient venant de > 4000 km
 - Prise en charge multi-langue et culturelle

Copyright Mathec©



Particularités climatiques

- De la neige

- 150 Malades auto-greffés pour MAI à Ottawa
- 55% SEP (80 patients)
- Suivi par leur neurologue habituel (50 % Ottawa)
- Suivi par Dr Atkins ou Linda Hamelin (présentiel et par visio)

File active

Copyright Mathec©



Résultats

- 71 patients (Octobre 2001-Février 2021)
- 32,5 ans de moyenne, 60 récurrent rémittent, 11 secondaire
- EDSS de base 4 (5,6 ans de durée de maladie)
- Taux annualisé de poussée avant la greffe : 1,39 avant la greffe, 0 après

<https://www.medscape.com/viewarticle/969602>

Copyright Mathec©



Résultats suite

- L'EDSS s'améliore dans 1/3 des cas, stable dans 1/3, progression dans 1/3
- Effets secondaires : Aggravation précoce post autogreffe puis récupération secondaire
- Maladies auto-immunes secondaires : Thyroïdites

Copyright Mathec©

Copyright Mathec©



Résultats suite

- L'EDSS s'améliore dans 1/3 des cas, stable dans 1/3, progression dans 1/3
- Effets secondaires : Aggravation précoce post autogreffe puis récupération secondaire
- Maladies auto-immunes secondaires : Thyroïdites

Copyright Mathec©

Prochain Vendredi MATHEC le 31/03/2023 : « Autogreffe de CSH et SSc » avec le Pr G. Pagnet (Toulouse)?

Vendredi MATHEC - 25/11/2022 : Qu'est-ce qu'un recueil des données en France et pourquoi est-il important ?

Qu'est-ce qu'un recueil des données en France et pourquoi est-il important ?

Applications dans le cadre du traitement par greffe et autre thérapie cellulaire dans les maladies auto-immunes

M. Badoglio (EBMT) et P. Lansiaux (MATHEC)

Recueil de données

- **Quoi?**
 - ✓ Données cliniques liées à la maladie auto-immune, au traitement, et au suivi
- **Comment?**
 - ✓ Après information et consentement du patient
 - ✓ **A partir du dossier médical**
- **Où?**
 - ✓ enregistrement dans une/des base(s) de données sécurisée(s) pour les données de santé
- **Par qui?**
 - ✓ Professionnels médicaux ou paramédicaux
- **Pour qui?**
 - ✓ Instances réglementaires, médecins, professionnels de recherche.
 - ✓ **Données anonymes**

Objectifs

- **Combiner les données : maladies rares → peu de patients**
- **Analyser les données**
 - **Suivi et amélioration de la prise en charge des patients**
Surveillances particulières et gestion des complications potentielles: préventions des infections & réactivations virales, surveillance reconstitution immunitaire, traitements
 - **Améliorer la balance bénéfices/risques des traitements**
Ex: Sclérodémie : adaptation des conditionnements (classique ou atténué)
 - **Développer** de nouveaux traitements/adapter les traitements à **d'autres pathologies**
 - **Dans certains pays:** recommandations et justification du remboursement de la procédure

Bases de données/Registres utilisées en France

- **Registre de l'EBMT**
 - ✓ Depuis 1995: déclaration obligatoire des greffes de CSH en France par les centres
 - ✓ Informations peu spécifiques des maladies auto-immunes
 - ✓ Etudes générales mais vision à large échelle : types de MAI greffée, évolution des pratiques par pays et au cours du temps
- **Registre MATHEC**
 - ✓ Depuis 2019
 - ✓ Information spécifiques des maladies auto-immunes
 - ✓ Etudes ciblées sur des critères cliniques spécifiques de la pathologie

Information et consentements

Nombreux mais nécessaires:

- Consentement à la procédure de greffe
- Au recueil des données dans les bases de données/registres
- A la participation aux études

Vendredi MATHEC - 30/09/2022 : L'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)

dans les maladies auto-immunes (MAI)

Introduction :

Depuis 1994 il a été déterminé que l'origine des MAI se situe dans la moelle osseuse. Aujourd'hui dans certaines MAI, l'autogreffe est reconnue comme un traitement qui a un niveau d'évidence de grade 1 selon l'European Bone Marrow Transplant (EBMT : <https://www.ebmt.org/>) pour le traitement des formes graves de Sclérodémie Systémique et de Sclérose en Plaques avec rechute. L'autogreffe de moelle peut être aussi indiquée dans d'autres maladies auto-immunes (rhumatologiques, neurologiques ou gastroentérologiques). Le rôle du CRMR MATHEC est de mettre en place des bonnes pratiques cliniques (BPC) et de diffuser l'information scientifique, médicale et paramédicale aux patients et aux soignants sur ce sujet.

Les centres qui pratiquent la greffe doivent être accrédités par la procédure JACIE: l'objectif est de s'assurer que tous les programmes répondent à des standards qui s'organisent pour s'autoévaluer et améliorer le traitement des services des soins rendus : <https://www.ebmt.org/>.

Les données européennes et mondiales vont permettre d'améliorer l'expérience acquise pour chaque type de maladie auto-immune et d'améliorer au mieux la procédure. Par exemple, le registre européen des données de greffe de moelle pour Maladies auto-immunes compte plus de 3000 patients.

Le parcours d'autogreffe de CSH se déroule en plusieurs étapes :

Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) : Cellules de la moelle osseuse qui donnent naissance aux cellules du sang dans la circulation (globules rouges, globules blancs, plaquettes).

Chimiothérapie de conditionnement : Chimiothérapie à fortes doses qui a pour objectif d'éliminer toutes les cellules de la moelle osseuse à l'origine des cellules sanguines et du système immunitaire circulant.

Aplasie : diminution du nombre de cellules dans la moelle osseuse et dans le sang. La période d'aplasie se caractérise par un déficit en globules blancs (neutropénie), en globules rouges (anémie) et en plaquettes (thrombocytopénie).

1. **La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) :** le parcours d'autogreffe commence lorsque le médecin et le patient s'interroge sur la possibilité d'une indication à une autogreffe de CSH. La RCP réunit différents spécialistes des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (interniste, neurologue, rhumatologue, hématologue, etc.) dans le but de discuter des différentes stratégies thérapeutiques qui s'offrent aux patients MAI. Effectivement, la décision du traitement le plus adéquat doit se faire de manière collégiale sur évaluation des données médicales du patient datant de moins de 3 mois. Il y a une telle variation dans l'ancienneté de la maladie en fonction du patient qu'il faut une évaluation rigoureuse.
Le recours à une RCP est désormais institutionnalisé cela signifie qu'il est obligatoire d'y présenter le dossier du patient avant de réaliser un traitement par autogreffe de CSH. Les critères nécessaires à l'évaluation ont été décidés collectivement.
2. **Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques :** La mobilisation et la cytophérèse (étape 2) ont lieu pendant une hospitalisation d'environ 7 à 10 jours. Un cathéter central est

posé pour faciliter l'administration de la chimiothérapie. La phase de mobilisation commence par l'administration d'une chimiothérapie en perfusion d'1 heure, 2 jours de suite. Cette chimiothérapie induit une période d'aplasie. Quelques jours après l'administration de la chimiothérapie, un facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) est administré par voie sous-cutanée 2 fois par les jours (entre sept et dix jours) pour permettre aux CSH de la moelle osseuse d'être libérées dans la circulation sanguine.

Ensuite on procède au recueil des cellules souches hématopoïétiques.

3. **Cytaphérèse ou collecte des cellules souches hématopoïétiques** : L'objectif de cette étape est le recueil des cellules souches hématopoïétiques dans la circulation sanguine périphérique. Le recueil est réalisé par une technique simple : la cytaphérèse. Le recueil advient dans une unité de cytaphérèse et peut durer entre trois et cinq heures et peut être renouvelé plusieurs jours de suite (maximum 4 jours) jusqu'à ce que le nombre de cellules souches prélevées soit suffisant. Généralement une seule cytaphérèse est suffisante. Ce recueil se fait à l'aide d'un séparateur de cellules. Cette machine permet de séparer les différentes cellules du sang par une technique de centrifugation. Les cellules souches hématopoïétiques ainsi prélevées sont congelées (greffon) et conservées dans un laboratoire de thérapie cellulaire jusqu'à la date de l'autogreffe.
4. **Conditionnement pré-greffe** : Le conditionnement par chimiothérapie pré-greffe à lieu au moins 6 semaines après la cytaphérèse. Il s'agit d'un traitement intensif adapté à la pathologie traitée, à l'âge et aux antécédents médicaux du patient. Il consiste en une chimiothérapie (4 jours), associée à du sérum anti-lymphocytaire (5 jours). L'objectif est d'éliminer les cellules « auto-réactives » qui sont à l'origine de la maladie. A la suite de cette chimiothérapie, l'organisme comptera moins de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes : c'est ce que l'on appelle l'aplasie qui durera entre 10 et 15 jours en fonction des personnes. Pendant cette période, le risque infectieux est augmenté car les défenses immunitaires sont très faibles. Afin de limiter ce risque, le patient est dans un secteur protégé (chambre stérile) en hématologie.
5. **Réinjection des cellules souches hématopoïétiques** : Après la fin de la chimiothérapie, les cellules souches hématopoïétiques (greffon) sont décongelées au laboratoire de thérapie cellulaire et réinjectées dans le sang du patient ; ce processus est appelé **autogreffe**. L'autogreffe se déroule via un cathéter central ; elle dure entre 30 minutes et 1 heure environ, selon le volume du greffon. Cette opération permet de limiter la durée de la période d'aplasie et est à l'origine de l'apparition de nouvelles cellules sanguines et immunitaires, remplaçant les cellules originelles du système immunitaire, qui ont été éliminées par la chimiothérapie.
6. **Fin du traitement** : 10 à 20 jours après la réinjection des CSH, le traitement est terminé et le système immunitaire est nouveau et doit se reconstituer progressivement. La reconstitution immunologique (pour que les défenses immunitaires soient efficaces) peut prendre entre 6 à 12 mois.

Plus d'informations ici : https://mathec.com/wp-content/uploads/2020/06/Tablette_MATHEC_13022020_VU-New-final-18-06-2020_CM.pdf

Questions des patients :

- 1) *En RCP, les patients atteints de SEP doivent avoir déjà eu des traitements de fond pour prétendre à une autogreffe de CSH, pourquoi, n'est-ce pas un risque d'arriver trop tard?*
L'autogreffe est une procédure à risque, il faut donc évaluer le niveau de sévérité de la maladie et son type, et surtout son évolutivité. Il existe pour la SEP des traitements de 1^{ère} et 2^{ème} intention parfaitement validés qui ont permis de mettre à l'abris 80% des patients de la progression vers un stade de handicap très sévère. Pour d'autres patients, l'éventualité d'une autogreffe est hélas envisagée au stade d'une évolution secondairement progressive ce qui est trop tard pour l'indication à l'autogreffe, car alors souvent les lésions sont constituées et non réversibles. Les recommandations françaises

publiées dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur les greffes de Cellules Souches Hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes vont permettre d'améliorer les connaissances de tous et mettre à disposition des soignants et des patients les connaissances de base pour évaluer plus facilement les indications au moment propice. De plus il est essentiel de ne pas prendre de risques en administrant une chimiothérapie si le patient a des contre-indications.

Egalement le fait que les délais d'action des biothérapies atteignent aujourd'hui parfois un an il devient alors difficile d'apprécier l'efficacité ou non de ce traitement tant que le délai d'un an n'a pas été atteint. Cela peut donc prendre du temps pour s'orienter vers la procédure d'autogreffe de CSH.

- 2) *Pendant les 3 à 6 mois (au moins) qui suivent l'autogreffe de CSH, la consigne est d'éviter tout contact extérieur (au travail notamment) ?* Exactement, c'est pour cela que l'autogreffe de CSH doit être un projet thérapeutique bien expliqué et compris par le patient.
- 3) *Y a-t-il un âge limite pour recevoir une autogreffe ?* Effectivement la limite d'âge est de 65 ans. Au-delà de cet âge le corps réagit moins bien aux chocs septiques et est plus fragile.
- 4) *Concernant l'implication du virus EBV dans la SEP avez-vous un avis sur l'ATA 188 ?* C'est un laboratoire qui veut tester l'ATA 188 mais qui n'ouvrira pas de centre en France. Le lien physiopathologique avec l'EBV est important dans la SEP, mais il est encore prématuré de pouvoir préjuger des conséquences en terme de traitement pour les patients.

Vendredi MATHEC - 28/05/2021 : L'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)
dans la Sclérodémie Systémique (SSc)

Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) : Cellules de la moelle osseuse qui donnent naissance aux cellules du sang, globules rouges, plaquettes et globules blancs).

Chimiothérapie de conditionnement : Chimiothérapie à fortes doses qui a pour objectif d'éliminer toutes les cellules de la moelle osseuse à l'origine des cellules sanguines et du système immunitaire circulant.

Aplasie : diminution du nombre de cellules dans la moelle osseuse et dans le sang. La période d'aplasie se caractérise par un déficit en globules blancs (neutropénie et lymphopénie), en globules rouges (anémie) et en plaquettes (thrombocytopénie).

La Sclérodémie Systémique (SSc) :

La SSc est une maladie autoimmune (MAI) c'est-à-dire que notre propre système immunitaire (qui nous permet de nous défendre contre les infections) a un défaut. Lorsque l'on a une MAI, le système immunitaire, au lieu de se diriger contre les agents extérieurs, va se retourner contre certains éléments de soi-même et provoquer des lésions de nos propres organes.

On distingue deux grands types de MAI :

- Les MAI spécifiques d'organes : diabète, thyroïdite...
- Les MAI systémiques ou multi-organiques : dont la SSc fait partie et qui vont toucher plusieurs organes.

Pour traiter les MAI on va généralement cibler le système immunitaire défaillant en mettant en place un traitement immunosuppresseur (la cortisone par exemple) et d'autres immunosuppresseurs utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires.

La SSc est un peu à part car la cortisone ne doit pas être administrée à des doses importantes, contrairement à d'autres MAI. En effet elle peut déclencher des problèmes rénaux. Les anti-inflammatoires conventionnels peuvent entraîner des douleurs à l'estomac alors qu'il existe déjà chez ces patients des soucis de reflux gastro-œsophagiens (RGO). De plus les immunosuppresseurs ne fonctionnent pas toujours très bien chez certains patients atteints de SSc.

Le rationnel de l'autogreffe est de traiter beaucoup plus fort en administrant des immunosuppresseurs très puissants.

Du fait de sa toxicité, l'autogreffe ne peut pas être proposée à tous les patients et doit être pratiquée au bon moment, c'est-à-dire lorsque les patients ont :

1. Une SSc récente, généralement moins de 5 ans.
2. Une SSc qui s'aggrave malgré le traitement de référence.
3. Une SSc qui menace la peau mais aussi les organes vitaux.

L'indication de ce traitement est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) MATHEC (2 fois par mois) avec l'ensemble des spécialistes de la greffe (hématologues) et spécialistes des MAI (médecins internistes) français et étrangers. Les dossiers sont discutés au cas par cas quant à la possibilité ou non de faire une greffe et si oui des conditions dans lesquelles elle sera réalisée. Tout cela se prépare, un exposé extrêmement fouillé de la situation du patient et la présentation de l'imagerie disponible sont nécessaires pour déterminer précisément l'état d'avancement de la maladie, la faisabilité d'une telle procédure ainsi que le choix du « conditionnement » (c.à.d. des médicaments immunosuppresseurs utilisés lors de l'autogreffe). C'est une prise de décision collégiale

lors de laquelle les médecins ont tous en tête le bénéfice/risque attendu pour le patient au vu de sa situation.

Le parcours d'autogreffe de CSH se déroule en plusieurs étapes :

1. **Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques :** La mobilisation et la cytapphérèse (étape 2) ont lieu pendant une hospitalisation d'environ 7 à 10 jours. Un cathéter central est posé pour faciliter l'administration de la chimiothérapie. La phase de mobilisation commence par l'administration d'une chimiothérapie en perfusion d'1 heure, 2 jours de suite. Cette chimiothérapie entraîne une période d'aplasie. Quelques jours après l'administration de la chimiothérapie, un facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) est administré par voie sous-cutanée 2 fois par jour (entre sept et dix jours) pour permettre aux CSH de la moelle osseuse d'être libérées dans la circulation sanguine. L'administration du G-CSF peut entraîner des douleurs osseuses : des médicaments peuvent vous être administrés pour atténuer ces douleurs.
Ensuite on procède au recueil des cellules souches hématopoïétiques.
2. **Cytaphérèse ou collecte des cellules souches hématopoïétiques :** L'objectif de cette étape est de récupérer les cellules souches hématopoïétiques dans la circulation sanguine. Le recueil est réalisé par une technique simple appelée cytapphérèse, dans une unité de thérapie cellulaire. Il peut durer entre trois et cinq heures et peut être renouvelé quelques jours de suite (maximum 4 jours) jusqu'à ce que le nombre de cellules souches prélevées soit suffisant. Généralement un seul recueil suffit. Le recueil est fait à l'aide d'une machine qui permet de séparer les différentes cellules du sang par une technique de centrifugation. Cette machine va prélever spécifiquement les cellules souches dans le sang. Celles-ci sont congelées (c'est le greffon) et conservées jusqu'à la date de l'autogreffe dans le laboratoire.
3. **Conditionnement pré-greffe :** Le conditionnement pré-greffe a lieu au moins 6 semaines après la cytapphérèse. Il s'agit d'un traitement intensif adapté à la pathologie traitée, à l'âge et aux antécédents médicaux du patient. Il consiste en une chimiothérapie (4 jours) associée à du sérum anti-lymphocytaire (5 jours). L'objectif est d'éliminer les cellules « auto-réactives » qui sont à l'origine de la maladie. A la suite de cette chimiothérapie, la moelle produira moins de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes : c'est ce que l'on appelle l'aplasie qui durera entre 10 et 15 jours selon les personnes. Pendant cette période, le risque infectieux est augmenté car les défenses immunitaires sont très affaiblies. Afin de limiter ce risque, le patient est hospitalisé dans un secteur protégé (chambre stérile) ; le personnel et les visiteurs portent un masque, une charlotte et une surblouse.
4. **Réinjection des cellules souches hématopoïétiques :** Après la fin de la chimiothérapie, les cellules souches hématopoïétiques (greffon) sont décongelées au laboratoire de thérapie cellulaire et réinjectées par transfusion dans le sang du patient ; ce processus est appelé **autogreffe**. La transfusion est faite via un cathéter central ; elle dure entre 30 minutes et 1 heure environ, selon le volume du greffon. Cette transfusion des CSH permet de raccourcir la durée de la période d'aplasie car les CSH transfusées vont donner naissance à de nouvelles cellules sanguines et immunitaires, remplaçant les cellules qui ont été éliminées par la chimiothérapie.
5. **Fin du traitement :** 10 à 20 jours après la réinjection des CSH, le traitement est terminé et le système immunitaire est « nettoyé ». L'équipe médicale décidera de votre sortie en fonction de votre taux de globules blancs et de votre état général. La reconstitution immunologique (pour que tous les globules blancs soient efficaces) peut prendre entre 6 à 9 mois.

Plus d'informations ici : https://mathec.com/wp-content/uploads/2020/06/Tablette_MATHEC_13022020_VU-New-final-18-06-2020_CM.pdf

Questions des patients :

- 1) *Quels sont les risques liés à l'autogreffe ?* Le risque majeur est celui d'infection comme avec tous les traitements immunosuppresseurs : le traitement va diminuer l'immunité ce qui expose le patient à d'éventuelles complications infectieuses. Après une autogreffe l'immunosuppression est maximale notamment à la phase initiale puis le risque diminue avec le temps. Dans un premier temps l'autogreffe expose aux risques des virus et autres germes de l'environnement (d'où l'importance d'être bien vacciné) mais également à d'autres complications infectieuses. À la suite d'une autogreffe il est important de ne pas banaliser les symptômes comme la fièvre. Le risque infectieux n'est pas seulement externe, il est aussi lié aux agents microbiens que le patient peut avoir à l'intérieur de lui (par exemple une banale infection urinaire pourrait dégénérer en infection généralisée) ou bien les virus de la varicelle ou de la mononucléose qui restent en sommeil dans des ganglions au niveau de la moelle épinière et pourraient se réactiver, dès lors que le système immunitaire est affaibli. Il faut surveiller régulièrement, après l'autogreffe, la présence de ces virus chez le patient et lui donner des traitements préventifs de ces réactivations.

Le risque infectieux est très important lors de la période d'aplasie c'est pourquoi le patient est hospitalisé dans un service d'hématologie spécialisé d'où il sortira lorsqu'il pourra à moindre risque être exposé au milieu extérieur. Il faut attendre la reconstitution immunitaire pour voir ce risque diminuer.

Il existe également une possibilité de mauvaise tolérance des médicaments de la chimiothérapie qui peuvent être toxiques pour le cœur et aussi pour les reins (utilisation d'une forte dose de cortisone).

Tous ces risques sont connus et anticipés par les praticiens qui vont choisir le « conditionnement » de la greffe en fonction de l'état et des fragilités du patient.

Les médecins évaluent toujours le rapport bénéfice/risque de cette procédure pour un patient donné. Le risque de l'autogreffe est acceptable si un bénéfice notable est attendu. On sait aujourd'hui que ce bénéfice est important pour les patients ayant une SSc récente, active au niveau inflammatoire et qui n'ont pas encore de complications graves.

- 2) *Est-il vrai que les vaccins donnent des MAI ?* Les MAI peuvent se déclencher à la suite d'une infection, par exemple virale. Le vaccin pourrait éventuellement être un évènement déclencheur, néanmoins avec le recul actuel on peut affirmer qu'il n'y a pas de sur-risque de développer une MAI après vaccin. Les données concernant les patients atteints d'une MAI sont très rassurantes car ils ne font pas de poussées de MAI après vaccination.

L'infection due au Covid avec les risques qu'elle entraîne n'est-elle pas plus dangereuse que le vaccin ? Effectivement la contamination par le virus de la Covid19 est plus risquée que le vaccin notamment pour les patients atteints de SSc. Les patients ayant un poumon fibrosé, atteints de Covid19, risquent d'avoir des complications respiratoires pouvant nécessiter un passage en réanimation. Très rapidement la Filière Fai2r a préconisé une vaccination prioritaire pour les patients atteints de SSc avec fibrose pulmonaire, hypertension

pulmonaire et/ou traitement immunosuppresseur (3 injections sont recommandées pour ces patients).

- 3) *Est-ce que les cellules souches sont les nôtres ou celles d'autres personnes ? Quelle est la différence entre autogreffe et allogreffe ?* On parle « d'autogreffe » car ce sont les propres cellules du patient qui vont constituer son propre greffon. Avec l'autogreffe, l'organisme va reconnaître comme « soi » les cellules réinjectées dans l'organisme et ne les rejettera pas. Lors de la réinjection les cellules vont retrouver leur chemin et aller toutes seules vers la moelle osseuse pour la repeupler. Cependant, comme le patient est initialement atteint d'une MAI, il existe un risque que des cellules immunitaires malades (autoréactives) restées dans la moelle osseuse ne réapparaissent lors de la reconstitution immunitaire. On espère que ces cellules resteront minoritaires et ne prendront pas le dessus.
Dans l'allogreffe les cellules qui constituent le greffon proviennent d'un donneur. Le risque est que, même si le donneur de moelle osseuse est le plus proche possible du patient sur le plan du système immunitaire et d'identité génétique, le système immunitaire n'identifie les cellules souches comme étrangères et ne les détruit. Il faut donc donner au patient en continu des immunosuppresseurs pour éviter cette réaction contre ces cellules « étrangères ». De surcroît, il y a un risque que le greffon venant du donneur se retourne contre le receveur (maladie du greffon contre l'hôte (GVH)). Les risques de complications sont beaucoup plus importants et de ce fait la balance bénéfice/risque est déséquilibrée.
- 4) *Pendant combien de temps après l'autogreffe faut-il faire attention ?* Pendant la phase aiguë de quelques semaines, le patient est hospitalisé en secteur protégé en hématologie ; c'est la phase très délicate. Puis pendant les 3 mois suivants, au retour à domicile, il faut être prudent et être suivi à l'hôpital toutes les 2 à 4 semaines. Après ces 3 mois la surveillance est allégée. A partir du 6^{ème} mois habituellement, les risques de réactivation des virus endogènes et d'infections opportunistes sont moins grands.
Plusieurs vaccins devront être refaits. Il faudra continuer à être prudent pendant la 1^{ère} année post greffe car le déficit immunitaire va persister parfois plus d'1 an.
- 5) *Après la mobilisation est-ce qu'il y a un travail fait sur les cellules ou sont-elles réinjectées comme elles ont été récoltées ?* Il n'y a aucune manipulation faite sur les cellules récoltées au sens où on ne va pas chercher à les modifier. On les fait juste passer dans une machine pour les trier et s'assurer que ce sont les bonnes cellules qui seront congelées.
Aujourd'hui des méthodes de thérapies cellulaires par lesquelles on modifie les cellules pour les améliorer sont à l'étude dans des modèles animaux. Ce sont des travaux très préliminaires.
- 6) *Quels sont les risques encourus après une autogreffe lorsque l'on habite avec de jeunes enfants ?* Lorsque la possibilité de l'autogreffe est évoquée, les médecins évaluent également l'environnement de la personne. Le risque infectieux est accru en présence d'enfants en bas âge et scolarisés car l'on sait que les jeunes enfants présentent fréquemment des infections contagieuses. Mais ce n'est pas une contre-indication à l'autogreffe et l'on ne séparera pas le patient de ses enfants. Les virus comme ceux des rhumes saisonniers ne sont pas aussi graves que les réactivations de virus endogènes. Il faudra expliquer aux plus jeunes que, dans les premiers temps post greffe, l'on devra faire attention, éviter les embrassades sans masques, les câlins... Rappelons l'importance des vaccinations dans ce cadre.

- 7) *S'il y a une prédisposition génétique à la SSc une autogreffe est-elle possible ?* À la question de la prédisposition génétique dans la SSc, il n'y a pas de réponse claire. C'est une situation peu fréquente et qui n'entraîne pas de contre-indication à l'autogreffe.
- 8) *Un patient ayant eu un refus d'autogreffe par la RCP à cause d'une atteinte pulmonaire et qui a bénéficié d'une greffe des poumons, peut-il être représenté en RCP ?* Oui un patient ayant eu une greffe de poumons et qui a donc des poumons « en bon état » peut demander à ce que l'indication à une autogreffe de CSH soit rediscutée en RCP. Cependant il faut savoir qu'à la suite d'une allogreffe de poumons, le patient reçoit un lourd traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet de la greffe. Avec ce traitement puissant, certains patients voient leur SSc s'améliorer. De ce fait il est nécessaire d'avoir un recul suffisant après la greffe pulmonaire avant de discuter de l'autogreffe.
- 9) *Si le patient rechute est-il possible de faire une 2^{nde} autogreffe ?* Théoriquement rien ne l'empêche. Cependant il faut bien évaluer la balance bénéfice/risque. Lorsqu'il y a une rechute la première chose à faire est de revenir aux immunosuppresseurs classiques. Il existe d'autres options après rechute avant d'envisager une seconde autogreffe. Le risque infectieux est plus lourd lors d'une 2^{nde} autogreffe et le risque de complications plus élevé notamment en ce qui concerne le fonctionnement de la moelle osseuse qui peut être altéré par tous ces traitements. Des effets à long terme comme la survenue de cancers sont aussi possibles.
- 10) *Quelles sont les effets à long terme de la chimiothérapie et de la mobilisation sur notre santé ?* À long terme il existe un risque d'apparition de cancers surtout hématologiques. Il faut surveiller de près les patients autogreffés. De plus la SSc elle-même est une maladie qui peut prédisposer à certains cancers. Il faut donc se soumettre aux dépistages. Ce n'est pas un obstacle à la greffe qui, lorsqu'elle est indiquée, reste bénéfique par rapport à ces risques.
- 11) *Pourquoi la SSc peut-elle prédisposer à des cancers ?* Les relations entre MAI et cancer ne sont pas simples. Ces liens réciproques sont complexes et très techniques. Lorsque le système immunitaire est affaibli, il pourrait ne pas être capable de maîtriser les cellules cancéreuses qui se seraient développées.
Une autre hypothèse peut être faite : lorsqu'apparaissent des cellules malignes, elles vont être détectées par le système immunitaire qui va essayer de les détruire car nous avons des globules blancs spécialisés pour tuer les cellules cancéreuses. Le système immunitaire est activé et identifie ces cellules cancéreuses pour les détruire. Ces cellules cancéreuses peuvent présenter certaines caractéristiques identiques à celles des cellules de l'organe dans lequel elles se sont développées. Le déclenchement de l'autoimmunité pourrait provenir de la réaction du système immunitaire à un début de cancer encore occulte.
C'est en cela que l'on peut dire qu'il y a un lien entre cancer et MAI et c'est pourquoi il est recommandé de faire un dépistage intensif des cancers en présence de certains types de SSc. Il ne faut cependant pas oublier que cette association entre cancer et SSc ne concerne qu'une petite minorité des patients.
- 12) *Comment savoir si l'autogreffe a bien fonctionné sur la sclérodémie ?* On peut se sentir très rapidement mieux dans son corps. Souvent dès le conditionnement de l'autogreffe, lorsqu'on

administre le sérum antilymphocytaire qui va détruire les lymphocytes (fraction des globules blancs impliquée dans la SSc), on peut remarquer un assouplissement de la peau quasi immédiat. Les bénéfices peuvent également apparaître dans l'année qui suit et sont propres à chacun. Les examens habituels de suivi de la SSc qui vont être répétés permettent aussi de s'assurer des améliorations.

13) *La greffe doit-elle être faite dans les 5 ans après le déclenchement de la maladie ou après le diagnostic ?* Il est recommandé de proposer ce traitement dans les 5 ans après le diagnostic de la maladie et non pas à partir du déclenchement du phénomène de Raynaud. Passé ce délai, la maladie se sera habituellement trop aggravée. L'autogreffe risque alors d'entraîner plus de complications que de bénéfices. La récupération post greffe risque aussi d'être plus longue.

14) *Qu'est-ce que le protocole ADUSE proposé par le Pr G. Pugnet à Toulouse ?* Ce protocole est très différent de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. C'est un protocole de recherche encore en cours d'évaluation contrairement à l'autogreffe de CSH qui, après de nombreux travaux de recherche, est devenue une recommandation.

Quand un traitement est en phase de « recherche clinique » c'est que l'on n'est pas certain de son efficacité ni de son profil de tolérance. C'est encore une hypothèse que l'on cherche à évaluer et à confirmer. C'est une « approche innovante » dans un cadre légal particulier où il va falloir accepter de participer en donnant un consentement écrit (avec possibilité de le révoquer à tout moment).

Dans le protocole ADUSE il ne s'agit pas d'une autogreffe de cellules souches issues de la moelle du patient mais d'une autogreffe de cellules souches mésenchymateuses. Les cellules mésenchymateuses sont présentes dans tous les tissus de l'organisme et permettent de réparer les tissus. Elles interagissent également avec les cellules immunitaires. Dans la SSc elles sont intéressantes car immunosuppressives. De plus elles permettent de lutter contre la fibrose en régénérant les tissus et elles peuvent améliorer la vascularisation (cicatrisation des ulcères...). Dans le protocole ADUSE, ces cellules sont récupérées dans le tissu graisseux, sélectionnées puis réinjectées au niveau des doigts pour diminuer la fibrose des doigts et cicatriser les ulcères quand les autres traitements classiques n'ont pas fonctionné. Il n'y a pas besoin de faire une chimiothérapie et donc il n'y a pas de risque infectieux majeur. Mais c'est un traitement local, c'est-à-dire que les améliorations attendues seront locales, limitées aux sites d'injection (pas d'amélioration de la fibrose pulmonaire par exemple).

15) *La maladie peut-elle réapparaître si les lymphocytes reviennent à la normale ?* Ce risque existe pendant les premiers mois, notamment si le taux des lymphocytes remonte très vite. Avec les protocoles utilisés à présent, qui ont beaucoup évolué et été améliorés au fil du temps, le risque est bien moindre. On ne peut évidemment pas garantir que tous les patients vont répondre complètement et durablement à ce traitement. Néanmoins par rapport aux autres traitements de la SSc, l'autogreffe de CSH est seule à avoir démontré un bénéfice en survie globale. Cela signifie qu'après autogreffe, les patients ont une durée de vie plus longue qu'avec tout autre traitement. Le bénéfice est maintenu pendant plusieurs années sur la fonction respiratoire, le score de Rodnan et la qualité de vie. Mais évidemment chaque cas est particulier et la réponse à l'autogreffe variera selon les individus.

- 16) *Dois-je continuer à prendre un traitement immunosuppresseur après l'autogreffe ?* L'un des objectifs de l'autogreffe de CSH est, à long terme, de ne plus avoir à prendre de traitements. Bien sûr cela dépendra du degré de réponse au traitement. Il y a tout de même une première phase post greffe (environ 1 an) pendant laquelle, l'ordonnance va comprendre plusieurs médicaments pour prévenir les risques d'infections. Mais à long terme si la réponse se maintient, il n'y aura plus de traitements.

Site internet : www.mathec.com

Vendredi MATHEC - 30/04/2021 : L'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)
dans la Sclérose en Plaques

Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) : Cellules de la moëlle osseuse qui donnent naissance aux cellules du sang dans la circulation (globules rouges, globules blancs, plaquettes).

Chimiothérapie de conditionnement : Chimiothérapie à fortes doses qui a pour objectif d'éliminer toutes les cellules de la moëlle osseuse à l'origine des cellules sanguines et du système immunitaire circulant.

Aplasie : diminution du nombre de cellules dans la moëlle osseuse et dans le sang. La période d'aplasie se caractérise par un déficit en globules blancs (neutropénie), en globules rouges (anémie) et en plaquettes (thrombocytopenie).

Le parcours d'autogreffe de CSH se déroule en plusieurs étapes :

1. **Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques** : La mobilisation et la cytophérèse (étape 2) ont lieu pendant une hospitalisation d'environ 7 à 10 jours. Un cathéter central est posé pour faciliter l'administration de la chimiothérapie. La phase de mobilisation commence par l'administration d'une chimiothérapie en perfusion d'1 heure, 2 jours de suite. Cette chimiothérapie induit une période d'aplasie. Quelques jours après l'administration de la chimiothérapie, un facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) est administré par voie sous-cutanée 2 fois par jour (entre sept et dix jours) pour permettre aux CSH de la moëlle osseuse d'être libérées dans la circulation sanguine. L'administration du facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) peut entraîner des douleurs osseuses : des médicaments peuvent vous être administrés pour atténuer cette douleur.
Ensuite on procède au recueil des cellules souches hématopoïétiques.
2. **Cytaphérèse ou collecte des cellules souches hématopoïétiques** : L'objectif de cette étape est le recueil des cellules souches hématopoïétiques dans la circulation sanguine. Le recueil est réalisé par une technique simple : la cytophérèse. Le recueil est fait dans une unité de cytophérèse, peut durer de trois à cinq heures et peut être renouvelé plusieurs jours de suite (maximum 4 jours) jusqu'à ce que le nombre de cellules souches prélevées soit suffisant. Généralement un seul recueil est suffisant. Ce recueil est fait à l'aide d'un séparateur de cellules. Cette machine permet de séparer les différentes cellules du sang par une technique de centrifugation. Cette machine prélève spécifiquement les cellules souches dans le sang. Elles sont congelées (greffon) et conservées jusqu'à la date de l'autogreffe dans un laboratoire de thérapie cellulaire.
3. **Conditionnement pré-greffe** : Le conditionnement pré-greffe a lieu au moins 6 semaines après la cytophérèse. Il s'agit d'un traitement intensif adapté à la pathologie traitée, à l'âge et aux antécédents médicaux du patient. Il consiste en une chimiothérapie (4 jours), associée à du sérum anti-lymphocytaire (5 jours). L'objectif est d'éliminer les cellules « auto-réactives » qui sont à l'origine de la maladie. A la suite de cette chimiothérapie, la moëlle osseuse produira moins de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes : c'est ce que l'on appelle l'aplasie qui durera entre 10 et 15 jours en fonction des personnes. Pendant cette période, le risque infectieux est augmenté car les défenses immunitaires sont très faibles. Afin de limiter ce risque, le patient est dans un secteur protégé (chambre stérile) ; le personnel et les visiteurs porteront un masque, une charlotte, et une surblouse.
4. **Réinjection des cellules souches hématopoïétiques** : Après la fin de la chimiothérapie, les cellules souches hématopoïétiques (greffon) sont décongelées au laboratoire de thérapie cellulaire et réinjectées dans le sang du patient ; ce processus est appelé **autogreffe**. L'autogreffe est administrée via un cathéter central ; la transfusion dure entre 30 minutes et

1 heure environ, selon le volume du greffon. Cette opération permet de limiter la durée de la période d'aplasie et est à l'origine de l'apparition de nouvelles cellules sanguines et immunitaires, remplaçant les cellules originelles du système immunitaire qui ont été éliminées par la chimiothérapie.

5. **Fin du traitement** : 10 à 20 jours après la réinjection des CSH, le traitement est terminé et le système immunitaire est « nettoyé ». Cependant l'équipe médicale décidera de votre sortie en fonction de votre taux de globules blancs et de votre état général. La reconstitution immunologique (pour que vos globules blancs soient efficaces) peut prendre entre 6 à 9 mois.

Plus d'informations ici : https://mathec.com/wp-content/uploads/2020/06/Tablette_MATHEC_13022020_VU-New-final-18-06-2020_CM.pdf

Questions des patients :

1) *Quand il y a un désaccord sur l'EDSS et la forme de la SEP, que faire ?*

- L'EDSS est un score du handicap établi à « froid » c'est à dire en dehors des poussées et quelle que soit la forme de la maladie. Ce score va de 0 à 10 et permet d'évaluer le handicap résiduel lié à l'histoire de la maladie du patient. L'EDSS n'est pas linéaire. Au-delà de 5, il est assez reproductible d'un neurologue à l'autre. Lorsque deux neurologues parlent d'un.e patient.e, avec un EDSS à 6 par exemple, c'est un patient capable de marcher 120 m avec une canne.
- Mais deux patients avec un même score de handicap en dessous de 4 peuvent être très différents car il s'agit alors d'un certain degré de handicap, de « paramètres fonctionnels » : vésical, cérébelleux, sensitif... Cela signifie qu'en dessous d'un EDSS de 4 le patient est ambulateur, marche sans aide au moins 500 m et est debout la plupart du temps dans la journée mais sans indication plus précise.
Le praticien doit étudier de façon détaillée les paramètres fonctionnels pour les coter un à un afin de déterminer le score EDSS.
- Concernant les formes de SEP : la plus fréquente est la **SEP Rémittente** : qui s'exprime par poussées (entraînant des séquelles ou non) et touche 85% des patients. La forme **Progressive Primaire** concerne un groupe minoritaire de patients (15%) et ne se traduit pas par des poussées mais par l'installation insidieuse et progressive de séquelles. Ce sont les deux formes principales de SEP. La forme **Secondairement Progressive** est « secondaire » à une première phase qui était une phase rémittente. Lorsque l'on considère l'histoire naturelle de la maladie (c'est à dire sans traitement) environ la moitié des patient.e.s ayant une forme rémittente vont présenter une forme progressive dans les 10 à 15 ans suivants.

2) *Quel est l'âge maximum pour prétendre à un traitement par autogreffe de cellules souches hématopoïétique ?* Si l'on ne tient pas compte de tous les autres facteurs, les recommandations préconisent un âge inférieur à 60 ans car l'âge fait partie des paramètres pronostiques pour la CSH (risque de défaillance cardio-pulmonaire, risque infectieux...). La durée préalable de la maladie compte également. Plus on agit tardivement moins le bénéfice est grand et plus le risque augmente.

3) *Est-ce que le fait d'être plus âgé et donc d'avoir un système immunitaire moins actif diminue le risque d'évoluer vers une forme secondaire ?* Effectivement avec l'âge il y a une immunosénescence c'est à dire que le système immunitaire vieillit physiologiquement et qu'il est moins compétent notamment pour les infections par exemple. Il se pourrait donc (selon certaines études histologiques) qu'au-delà d'un certain âge il y ait beaucoup moins de nouveau processus inflammatoire.

- 4) *Puisque que ce traitement fonctionne mieux et est mieux toléré chez les patient.e.s récemment diagnostiqué.e.s avec peu de handicap, pourquoi n'est-il pas proposé en première intention ?* Contrairement aux immunothérapies/biothérapies utilisées aujourd'hui dans la SEP, il n'y a qu'une seule étude randomisée étudiant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques comparativement aux autres traitements de la SEP. Bien qu'informative, cette étude est de petite taille, avec un groupe comparateur hétérogène et n'a pas été menée en « double aveugle ». Cependant il existe des études observationnelles de patient.e.s autogreffé.e.s qui ont permis de déterminer les effets d'une autogreffe et surtout les facteurs pronostiques remplissant les conditions nécessaires pour que la greffe soit associée au plus grand bénéfice et au moindre risque.
- 5) *Quel est le calendrier vaccinal dans le cadre de la SEP ?* Le calendrier vaccinal est celui de la population générale avec en plus celui du patient.e immunodéprimé.e avec par exemple les vaccins contre le pneumocoque, l'hépatite B... Bien sûr il faut intégrer aujourd'hui le vaccin anti-COVID 19.
- 6) *Est-ce que certains traitements reçus peuvent contre indiquer l'auto greffe ?* Non, l'autogreffe est une procédure pratiquée en recours et donc actuellement plutôt en 3^{ème} ligne. Un patient sous immunosuppresseurs peut tout à fait recevoir une autogreffe, peu importe le ou les traitements reçus.
- 7) *Quelle sont les effets secondaires à court et long termes de l'autogreffe de CSH ?*
 - Lors de la procédure, en période d'aplasie il existe un risque infectieux car la personne est privée temporairement de son système immunitaire.
 - Au long cours les risques liés à l'immunosuppression sont les mêmes que pour toutes les personnes ayant reçu un traitement par chimiothérapie.
 - Il existe aussi un risque de stérilité liée à la chimiothérapie.
- 8) *Que montrent les études observationnelles après la greffe ?* Le NEDA (Non Evidence of Disease Activity) est utilisé pour évaluer le bénéfice tiré de l'autogreffe. Il signifie que la personne n'a pas de poussée après la procédure, a un EDSS stable et pas de nouvelles lésions à l'IRM. Les chiffres de NEDA sont plus élevés après autogreffe, de l'ordre de 75% à 2 ans alors qu'après les autres thérapeutiques l'on est plutôt autour de 50% ou moins.
- 9) *Peut-on peut être greffé deux fois ?* Cela peut arriver mais c'est très rare.
- 10) *Est-ce que le nombre de lésions et le nombre de poussées sont un critère pour l'autogreffe ?* Cela n'est pas suffisant mais effectivement il faut qu'il y ait une activité inflammatoire.
- 11) *Quels sont les centres habilités/habitué à faire ces autogreffes (en France) ?* La procédure n'est pratiquée que dans des centres dit « greffeurs » (dans les services d'hématologie), c'est-à-dire qui ont un label, l'expérience et la pratique de l'autogreffe.
- 12) *Quelle différence entre la greffe d'il y a 20 ou 10 ans et celle d'aujourd'hui ?* La pratique de l'autogreffe est différente à deux niveaux :
 - Au niveau des patient.e.s : il y a 20 ans les patient.e.s autogreffé.e.s étaient parfois greffé.e.s trop tard et à haut risque de complications.

- Au niveau des protocoles d'immunosuppressions qui étaient beaucoup plus intensifs.

- 13) *Après l'autogreffe, peut-on être en rémission sans avoir à prendre des médicaments ? Quelles sont les traitements à prendre après l'autogreffe ?* Beaucoup de patient.e.s ne vont plus évoluer après l'autogreffe et donc n'auront plus besoin de traitements. Ceux qui ne seront pas dans ce cas auront des traitements d'entretien.
- 14) *Notre système immunitaire revient-il à la norme ? Si oui, combien de temps après l'autogreffe ?* Du fait de la chimiothérapie le système immunitaire doit se reconstituer et récupérer ses capacités de fonctionnement. Cette reconstitution peut prendre de nombreux mois en fonction du patient. Des marqueurs d'immunosuppression peuvent persister des années après en terme de lymphopénie notamment.
- 15) *Quelle est l'efficacité de ce traitement par rapport aux traitements existants ?* Il n'existe pas de comparaison directe, mais en ce qui concerne le NEDA, il est de 75% à 2 ans (cf question 8) ce qui peut apparaître plus élevé que pour les autres thérapies.
- 16) *Lorsque l'on a eu deux névrites successives en une année est-ce que notre score d'EDSS change ?* Cela dépend des séquelles. Effectivement le score du handicap ne dépend pas des poussées mais des séquelles. (cf question 1).
- 17) *Le traitement par autogreffe peut-il réparer les handicaps ?* La réparation n'est pas liée directement à l'autogreffe mais au fait d'arrêter l'inflammation. Cet arrêt va permettre aux tissus et aux cellules progénitrices de réparer les séquelles mais ce n'est pas automatique. En effet, si le neurone est mort car il a trop souffert, il ne pourra pas se réparer. Plus un.e patient.e est jeune, plus il.elle a de probabilité de réparer les dégâts tissulaires et cellulaires.
- 18) *Comment peut-on expliquer une sclérose des tissus sans inflammation avec une CRP toujours normale ?* La sclérose en plaques est une maladie auto-immune inflammatoire du système nerveux central ne provoquant jamais d'élévation de la CRP. Même en cas de poussée la CRP ne sera pas élevée.
- 19) *Est-ce que le fait de ne pas répondre aux corticoïdes est un signe que la maladie n'est pas inflammatoire ?* Cela peut vouloir dire beaucoup de choses :
- Que l'aggravation sur laquelle on essaie d'agir n'est pas liée à l'inflammation, ce peut être une dégénération.
 - Que peut être (surtout dans les formes progressives) l'inflammation responsable de la dégradation n'est pas visible en IRM ni au Gadolinium car elle se situe dans les follicules méningés où elle n'est pas accessible aux différentes thérapeutiques.

Dans tous les cas cela signifie qu'il n'y a pas d'inflammation au sens de Lublin et que l'on n'est donc pas « actif inflammatoire ».

Prochain Vendredi MATHEC le 28 mai 2021 à 13 heures
Autogreffe et Sclérodémie Systémique avec le Dr A. Maria (Montpellier)
Plus d'informations sur le site internet www.mathec.com

Vendredi MATHEC - 26/03/2021 : L'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)
dans les maladies Auto-immunes

Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) : Cellules de la moelle osseuse qui donnent naissance aux cellules du sang dans la circulation (globules rouges, globules blancs, plaquettes).

Chimiothérapie de conditionnement : Chimiothérapie à fortes doses qui a pour objectif d'éliminer toutes les cellules de la moelle osseuse à l'origine des cellules sanguines et du système immunitaire circulant.

Aplasie : diminution du nombre de cellules dans la moelle osseuse et dans le sang. La période d'aplasie se caractérise par un déficit en globules blancs (neutropénie), en globules rouges (anémie) et en plaquettes (thrombocytopenie).

Le parcours d'autogreffe de CSH se déroule en plusieurs étapes :

1. **Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques :** La mobilisation et la cytophérèse (étape 2) ont lieu pendant une hospitalisation d'environ 7 à 10 jours. Un cathéter central est posé pour faciliter l'administration de la chimiothérapie. La phase de mobilisation commence par l'administration d'une chimiothérapie en perfusion d'1 heure, 2 jours de suite. Cette chimiothérapie induit une période d'aplasie. Quelques jours après l'administration de la chimiothérapie, un facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) est administré par voie sous-cutanée 2 fois par les jours (entre sept et dix jours) pour permettre aux CSH de la moelle osseuse d'être libérées dans la circulation sanguine. L'administration du facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) peut entraîner des douleurs osseuses : des médicaments peuvent vous être administrés pour atténuer cette douleur.
Ensuite on procède au recueil des cellules souches hématopoïétiques.
2. **Cytaphérèse ou collecte des cellules souches hématopoïétiques :** L'objectif de cette étape est le recueil des cellules souches hématopoïétiques dans la circulation sanguine. Le recueil est réalisé par une technique simple : la cytophérèse. Le recueil advient dans une unité de cytophérèse et peut durer entre trois et cinq heures et peut être renouvelé plusieurs jours de suite (maximum 4 jours) jusqu'à ce que le nombre de cellules souches prélevées soit suffisant. Généralement un seul recueil est suffisant. Ce recueil se fait à l'aide d'un séparateur de cellules. Cette machine permet de séparer les différentes cellules du sang par une technique de centrifugation. Cette machine va prélever spécifiquement les cellules souches dans le sang. Elles sont congelées (greffon) et conservées jusqu'à la date de l'autogreffe dans un laboratoire de thérapie cellulaire.
3. **Conditionnement pré-greffe :** Le conditionnement pré-greffe à lieu au moins 6 semaines après la cytophérèse. Il s'agit d'un traitement intensif adapté à la pathologie traitée, à l'âge et aux antécédents médicaux du patient. Il consiste en une chimiothérapie (4 jours), associée à du sérum anti-lymphocytaire (5 jours). L'objectif est d'éliminer les cellules « auto-réactives » qui sont à l'origine de la maladie. A la suite de cette chimiothérapie, l'organisme comptera moins de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes : c'est ce que l'on appelle l'aplasie qui durera entre 10 et 15 jours en fonction des personnes. Pendant cette période, le risque infectieux est augmenté car les défenses immunitaires sont très faibles. Afin de limiter ce risque, le patient est dans un secteur protégé (chambre stérile) ; le personnel et les visiteurs porteront un masque, une charlotte, et une surblouse.
4. **Réinjection des cellules souches hématopoïétiques :** Après la fin de la chimiothérapie, les cellules souches hématopoïétiques (greffon) sont décongelées au laboratoire de thérapie cellulaire et réinjectées dans le sang du patient ; ce processus est appelé **autogreffe**. L'autogreffe se déroule via un cathéter central ; elle dure entre 30 minutes et 1 heure environ,

selon le volume du greffon. Cette opération permet de limiter la durée de la période d'aplasie et est à l'origine de l'apparition de nouvelles cellules sanguines et immunitaires, remplaçant les cellules originelles du système immunitaire, qui ont été éliminées par la chimiothérapie.

5. **Fin du traitement** : 10 à 20 jours après la réinjection des CSH, le traitement est terminé et le système immunitaire est « nettoyé ». Cependant l'équipe médicale décidera de votre sortie en fonction de votre taux de globules blancs et de votre état général. La reconstitution immunologique (pour que vos globules blancs soient efficaces) peut prendre entre 6 à 9 mois.

Plus d'informations ici : https://mathec.com/wp-content/uploads/2020/06/Tablette_MATHEC_13022020_VU-New-final-18-06-2020_CM.pdf

Questions des patients :

1. *Que signifie le fait que la reconstitution immunologique puisse prendre 6 à 9 mois ?* Du fait de la chimiothérapie le système immunitaire doit se reconstituer et récupérer ses capacités de fonctionnement. Cette reconstitution peut prendre entre 6 à 9 mois en fonction des patients. Cela signifie que la personne ayant été traitée par autogreffe est « affaiblie » durant cette période et qu'elle risque plus facilement de contracter des infections puisque son système immunitaire ne la protège pas encore complètement. Il est donc conseillé d'éviter les lieux publics comme les transports en communs, centres commerciaux...et de porter un masque lors des déplacements.
2. *Le conditionnement non-myéloablatif ne détruit pas tout le système immunitaire : comment peut-on être certain que les nouvelles cellules ne seront pas en contact avec des lymphocytes malades résiduels ?* Actuellement on ne peut pas l'affirmer. Il existe plusieurs conditionnements pour cette procédure avec différentes profondeurs qui sont adaptées en fonction des maladies et des équipes qui pratiquent l'autogreffe. En France le choix a été fait de suivre le conditionnement validé par plusieurs travaux scientifiques. De plus, plus le conditionnement est ablatif et plus le risque infectieux est long et donc la reconstitution immunologique est longue.
3. *Pourquoi ne pas pratiquer d'allogreffe pour les maladies auto-immunes ?* En France le corps médical évalue le rapport bénéfices / risques avant de décider d'un traitement. Le risque par rapport au bénéfice dans ce cas est trop défavorable car il entraîne un risque infectieux surélevé et la possibilité d'un rejet du don.
4. *Le protocole français d'autogreffe de CSH utilise de l'ATG, qui peut réveiller le virus EBV dont le rôle est aujourd'hui établi dans la Sclérose en Plaques. Pourquoi le privilégier au lieu du Rituximab utilisé dans d'autres pays ?* Rappelons que l'exposition au virus EBV est large dans la population générale. Si l'exposition au virus EBV et de façon plus marquée l'infection à l'EBV ont été montrées comme associée de façon statistiquement significative à un risque plus élevé de faire une sclérose en plaques (ce qui fait de cette exposition à l'EBV un facteur de risque de SEP). En ce qui concerne la procédure d'autogreffe : l'utilisation d'un anticorps polyclonal (comme l'ATG) ou parfois monoclonal (comme le Rituximab, ou d'autres anticorps) sont utiles lors du conditionnement pour diminuer la réponse auto-immune et les lymphocytes. La survenue d'une infection à EBV (soit primo-infection, soit réactivation) peut effectivement être observée après le conditionnement, raison pour laquelle depuis 2015 des recommandations internationales (sous l'égide de l'EBMT) utilisées en France dans le cadre des procédures sous l'égide de MATHEC-SFGM-TC soulignent l'importance de surveiller la réponse virale (PCR EBV)

tous les 15 jours pendant 3 mois après autogreffe, permettant ainsi de prévenir (par un traitement approprié si besoin la survenue de ces complications).

5. *L'autogreffe de CSH a-t-elle la même efficacité sur les 3 formes connues de la Sclérose en Plaques ? Pourquoi les critères d'inclusions sont-ils différents d'un pays à l'autre ?* Actuellement en France les spécialistes ont fait le choix de décider avec ce que l'on connaît de la science, notamment le bénéfice/risque. Des études (nationales et internationales) ont essayé d'évaluer quel type de patient ont le moins de risque et le plus de bénéfice. Il en est ressorti que ce sont les formes Récurrentes Rémittentes où cette procédure a montré le plus d'efficacité. Tous les pays n'utilisent pas les mêmes critères d'inclusions dans ces procédures. Il arrive que des patients qui n'étaient pas éligibles au regard des critères français se voient proposer cette procédure à l'étranger et décide d'aller effectuer cette procédure à l'étranger. L'étude de ces cas permettra de comprendre comment faire évaluer les critères d'éligibilité à une autogreffe en France, le but n'étant pas de faire courir un risque surdimensionné à certains patients mais surtout de pouvoir proposer à chacun le traitement qui lui apportera le plus de bénéfices possible.
6. *Quel est le pourcentage de risque d'être stérile suite à ce traitement ? Y a-t-il un risque de développer un cancer ?* Effectivement la chimiothérapie entraîne un risque de stérilité, c'est pourquoi une consultation gynécologique est proposée avant l'autogreffe de CSH pour informer et envisager les options possibles. Cependant, plus la patiente est jeune et moins il y a de risque de stérilité. Egalement un risque minime de développer un cancer existe mais sur le long terme.
7. *Certaines personnes ayant été autogreffées à l'étranger et pour qui cette procédure a fonctionné avaient au préalable eu un refus de leur dossier pour cette procédure en RCP MATHEC, leur parcours est-il pris en compte pour faire évoluer les critères d'inclusion ?* Oui, l'équipe MATHEC a déployé, sous l'égide de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) une base de données de recueil des données de greffe des patients autogreffés en France mais également à l'étranger lors de leur retour en France qui nécessite un suivi en centre spécialisé en France. Tout patient autogreffé à l'étranger peut nous contacter s'il souhaite que ses données de greffe soient implémentées (de manière anonyme) dans cette base.
8. *Est-ce que l'âge du patient peut aider à la bonne réussite de l'autogreffe ?* Effectivement l'âge du patient a un impact sur la réussite de l'autogreffe. Cette procédure n'est par exemple pas proposée si le patient âgé de plus de 65 ans car elle devient trop risquée.
9. *Si l'on est atteint depuis 17 ans d'une pathologie, on ne peut pas bénéficier d'une autogreffe, même si la maladie évolue ?* Pour la Sclérodermie Systémique, les médecins considèrent que l'autogreffe doit avoir lieu dans les 5 à 6 premières années de la maladie. Cependant concernant la Sclérose en Plaques et d'autres maladies autoimmunes, maladie de Crohn, neuropathies inflammatoires chroniques démyélinisante, on peut passer ces délais. Pour les patients qui ne peuvent pas se voir proposer cette thérapie, il existe d'autres thérapies cellulaires à l'étude en France qui peuvent peut-être leur être proposées.
10. *Quels sont les critères en France pour pouvoir bénéficier d'une autogreffe de CSH pour une Sclérose en Plaques ?* Aujourd'hui, en France, les critères sont les suivants : les formes

inflammatoires, rémittentes avec critères inflammatoires et poussées malgré les traitements reçus. Cependant la décision se fait tout de même après discussion du dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire avec analyse de l'histoire de la maladie et au cas par cas.

11. *Les internistes pratiquent des autogreffes, comme le font les hématologues ?* Non, les médecins spécialisés (comme les internistes, neurologues...) ne pratiquent pas l'autogreffe dans leurs services. Elle a lieu dans le service d'hématologie en collaboration avec les hématologues et les médecins spécialistes de la pathologie autoimmune. Le service doit être autorisé à pratiquer ce type d'autogreffe. Le suivi post greffe du patient se fait par le médecin référent spécialiste et l'hématologue, selon les procédures codifiées en lien avec MATHEC sous l'égide de la SFGM-TC.

Prochain Vendredi MATHEC le 30 avril 2021 à 13 heures

Autogreffe et Sclérose en Plaques avec le Pr H. Zéphir (Lille).

Plus d'informations sur le site internet www.mathec.com