

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes

Septembre 2022

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

**Sous l'égide des filières de santé :
Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI2R
Filière de santé des maladies rares immuno-hématologiques MaRIH**

Synthèse à destination du médecin traitant

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

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

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

Les différentes procédures utilisées (nature et dose de chimiothérapies, sérum anti-lymphocytaire, anticorps monoclonaux) peuvent modifier les résultats cliniques, d'où la nécessité d'harmoniser les pratiques. L'analyse de la reconstitution immunologique après greffe de CSH autologues montre la possibilité d'une « remise à zéro » de la réponse immune associée à l'induction d'une tolérance de novo lors de la période de reconstitution immunologique, via la réémergence de cellules T et B régulatrices et d'un nouveau répertoire immunologique (1,27–32).

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

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

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

- La nécessité de réunir tous les éléments cliniques et paracliniques d'évaluation de la MAI initiale (systémique, neurologique ou gastroentérologique), avec un bilan datant de moins de 3 mois, afin de valider ou non l'indication de la greffe de CSH.
- L'évaluation et la validation de l'indication à la greffe de CSH auront déjà été évaluées par les spécialistes de la MAI au sein d'une Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) locale ou nationale spécifique de la MAI : internistes exerçant en CRMR ou en CCMR dans la Filière FAI²R; neurologues exerçant en CRC-SEP ou dans le cadre de la RCP MIRCEM nationale ou gastro-entérologue exerçant en centres experts. La validation finale de l'indication de la procédure de greffe de CSH nécessitant la validation de la faisabilité hématologique est réalisée secondairement lors d'une Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale : la [RCP nationale MATHEC](#). Les nombreuses comorbidités (atteintes viscérales multiples) induites par la MAI ainsi que les traitements immunosuppresseurs préalables influencent alors la décision thérapeutique.
- La procédure de greffe de CSH, le plus souvent autologue et exceptionnellement allogénique, doit dans tous les cas être réalisée dans un centre accrédité JACIE pour l'allogreffe de CSH, compte tenu de patients polyopathologiques et fragiles.
- Le suivi après la greffe de CSH de la reconstitution immunologique et de la MAI initiale. D'autres spécialistes aux rôles complémentaires sont impliqués dans ces prises en charge thérapeutiques aux différentes étapes du parcours de soins complexes : infirmière(e)s, kinésithérapeutes, orthésistes, psychologues, assistant(e)s social. D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soin de suite et de réadaptation, unité de soins palliatifs, hospitalisation à domicile, réseau de santé, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical).

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

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

Ce PNDS « Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes », est élaboré par les membres des groupes d'experts de différentes spécialités, travaillant ensemble et réunis dans le cadre du réseau MATHEC, sous la coordination du Centre de référence des Maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile de France MATHEC ([CRMR MATHEC](#)) au sein de la [Filière FAI²R](#) et en lien avec la [Filière MaRIH](#).

Contacts utiles

Centre de référence des Maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile de France MATHEC ([CRMR MATHEC](#))

[Filière FAI²R](#)

[Filière MaRIH](#)

Associations de patients pour les maladies rares

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