



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 Pugnet¹, Christina Castilla-Llorente², Mathieu Puyade³, Louis Terriou⁴, Manuela Badoglio⁵, Christophe Deligny⁶, Perrine Guillaume-Jugnot⁷, Céline Labeyrie⁸, Ilham Benzidia⁹, Hélène Faivre⁹, Pauline Lansiaux⁹, Zora Marjanovic¹⁰, Jean-Henri Bourhis², Catherine Faucher¹¹, Sabine Furst¹¹, Anne Huynh¹², Thierry Martin¹³, Patrick Vermersch¹⁴, Ibrahim Yakoub-Agha¹⁵, Dominique Farge⁹

Reçu le 12 juin 2017

Accepté le 27 juin 2017

Disponible sur internet le :
22 novembre 2017

1. CHU de Toulouse, hôpital Purpan, service de médecine interne, 1, place Baylac, 31059 Toulouse, France
2. Institut Gustave-Roussy, service d'hématologie, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France
3. Cité hospitalière de la Milétrie, hôpital Jean-Bernard, service d'hématologie, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France
4. CHRU, hôpital Claude-Huriez, service des maladies du sang, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France
5. Hôpital Saint-Antoine, EBMT data office, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France
6. CHU de Fort-de-France, service de médecine interne-rhumatologie, 97261 Fort-de-France, Martinique
7. Hôpital Pitié-Salpêtrière, service de médecine interne, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
8. CHU Bicêtre, centre de référence national NNERf, service de neurologie, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France
9. Hôpital Saint-Louis, UF04, unité de médecine interne, maladies auto-immunes et pathologie vasculaire, centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France, Filière 'FAI2R', 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France
10. AP-HP, hôpital Saint-Antoine, hématologie clinique et thérapie cellulaire, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France
11. Institut Paoli-Calmettes, unité de transplantation et de thérapie cellulaire (U2t), service oncologie et hématologie, 232, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France
12. Oncopole, institut universitaire du cancer Toulouse, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France
13. Hôpital civil, service de médecine interne et immunologie clinique, 1, place de l'hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France
14. CHRU de Lille, service de neurologie générale et pathologie neuro-inflammatoire, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France
15. CHU de Lille, université de Lille 2, LIRIC Inserm U995, 59000 Lille, France

Correspondance :

Auteur correspondant.

dominique.farge-bancel@aphp.fr

Mots clés

Sclérose en plaques
Sclérodermie systémique
Maladie de Crohn
Protocoles nationaux de diagnostic et de soins
Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires

Keywords

Multiple sclerosis
Systemic sclerosis
Crohn's disease
National protocols
Autoimmune and autoinflammatory diseases

Questions posées

Concernant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), périphériques (CSHP) ou issues de la moelle osseuse (MO) dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (MAI) :

- quelles sont les indications et les contre-indications absolues et relatives à l'autogreffe de CSH en fonction de la MAI ?
- quel est le bilan à effectuer et quelles sont les mesures à prendre avant l'autogreffe de CSH ?
- comment valider de manière multidisciplinaire l'indication à l'autogreffe de CSH ? La Réunion de concertation des pratiques « maladies auto-immunes et thérapie cellulaire » (RCP MATHEC) ?
- quels sont les protocoles à appliquer pour la mobilisation des CSHP et le conditionnement intensif avant réinjection des CSHP ?
- quel est le suivi clinique et biologique à prévoir après l'autogreffe de CSH pour MAI ?
- en quoi les recommandations JACIE contribuent à garantir la qualité des pratiques ?

Etat actuel de la question

Le traitement de première intention des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (MAI) (8 % de la population) repose sur différents médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (notamment les biothérapies), utilisés seuls ou en association, selon des schémas standardisés cités en référence dans les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) (validés par consensus d'experts et selon différents niveaux de preuve). L'utilisation prolongée de ces médicaments est

Résumé

Dans une démarche qui vise à uniformiser les procédures d'allogreffe et d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la Société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire (SFGM-TC) a organisé les 7^e ateliers d'harmonisation des pratiques en allogreffe en septembre 2016 à Lille et mis à jour les indications et le suivi des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires préalablement publiées sous l'égide de la SFGM-TC.

Summary

Indications and follow-up for autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune and autoinflammatory diseases: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

The Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) organized the 7th allogeneic hematopoietic stem cell transplantation clinical practices harmonization workshop series in September 2017 in Lille, France and updated recommendations for indications and follow-up in autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune and autoinflammatory diseases, previously published under the auspices of SFGM-TC.

associée à une morbidité élevée et une mortalité non négligeable en raison :

- de l'évolutivité à court terme de la MAI, lorsque celle-ci est réfractaire aux traitements cités en référence dans les PNDS ;
- des complications à moyen et long terme (infectieuses, vasculaires et métaboliques, néoplasiques) induites par l'utilisation prolongée de la corticothérapie et des autres médicaments immunosuppresseurs et immunomodulateurs.

Dans ce contexte, l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), a été développée depuis 25 ans pour des formes sévères ou rapidement progressives de MAI [1,2]. En 2017, l'autogreffe de CSH constitue une alternative thérapeutique, dont l'indication est désormais validée en 2^e ou 3^e ligne selon le niveau de preuve d'efficacité des traitements classiques pour des indications ciblées au cours de la sclérodermie systémique (SSc) et d'autres connectivites, de la sclérose en plaques (SEP) et d'autres neuropathies auto-immunes, de la maladie de Crohn (MC) et d'autres MAI. En l'absence de niveau de preuve suffisamment établi (niveau III ou option clinique selon les critères de l'European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)), l'autogreffe de CSH peut être envisagée, au même titre que d'autres alternatives, pour différentes MAI en cas de résistance aux traitements classiques. La procédure doit alors être réalisée dans le cadre d'essais cliniques ou à visée compassionnelle.

Le principe thérapeutique de l'autogreffe de CSH repose sur l'utilisation successive :

- d'une immunosuppression intensive lors du conditionnement par différentes procédures de chimiothérapies, pour inhiber de

manière durable l'activation de la réponse immune et éradiquer les cellules auto réactives ;

- suivie de la réinjection des CSH, avec ou sans sélection préalable ex-vivo (sélection CD34+) ou in vivo (sérum anti-lymphocytaire ou autres anticorps monoclonaux), pour renforcer la déplétion lymphocytaire globale, T ou B. La période de reconstitution immunologique après autogreffe de CSH est caractérisée par « une réinitialisation de novo de la réponse

Glossaire

ACR/EULAR	American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
CDAI	Crohn's Diseases Activity Index
CDAS	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) Disease Activity Status
CPT	capacité pulmonaire totale
CSH	cellules souches hématopoïétiques
CVF	capacité vitale forcée
DAS 28	Disease Activity Score 28
DLCO	capacité de transfert du monoxyde de carbone (CO)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECBU	examen cyto bactériologique des urines
ECG	électrocardiogramme
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMG	électromyogramme
EFNS PNS	European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society
EFR	explorations fonctionnelles respiratoires
ETT	échographie transthoracique
FEVG	fraction d'éjection du ventricule gauche
HAQ	Health Assessment Questionnaire
S-HAQ	Scleroderma Health Assessment Questionnaire
cHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
IgIV	immunoglobulines intraveineuses
INCAT-SSS	Inflammatory Neuropathy Causes and Treatment Sensory Sum Score
IRM	imagerie par résonance magnétique
JACIE	Joint Accreditation Committee
ISCT	International Society for Cell Therapy
LED	lupus érythémateux disséminé
PIDC	polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisation chronique
PNDS	protocoles nationaux de diagnostic et de soins
M	mois
MAI	maladie auto-immune
MATHEC	maladie auto-immunes et thérapie cellulaire
MC	maladie de Crohn
MRC	Medical Research Council grading system
NEDA	non-evidence of disease activity
NMO	neuromyéélite optique
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONLS	Overall Neuropathy Limitations Scale
PAP	pression artérielle pulmonaire
PIDC	polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisation chronique
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale
SEP	sclérose en plaques
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SSc	sclérodémie systémique
TDM	examen tomodensitométrie
VIT	vitesse de flux de régurgitation tricuspide

TABLEAU I

Nombre d'autogreffes de CSH pour MAI rapportées en France de 1996 à 2017

	n
Sclérodémie systémique	75
Dermatomyosites-polymyosites	6
Polychondrites	3
Lupus érythémateux disséminé	2
Sclérose en plaques	18
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique	2
Autres MAI neurologiques	3
Cytopénies auto-immunes	11
Arthrite juvénile idiopathique	3
Polyarthrite rhumatoïde	2
Autres arthrites	3
Maladie de Crohn	5

immune » lors de la sortie de la période d'aplasie, caractérisée par la réapparition de cellules jeunes issues de la MO, et lors de la période de reconstitution immunologique, qui dure 12 à 18 mois, la réémergence de cellules T et B régulatrices avec la possibilité d'acquérir un nouveau répertoire immunologique et d'induire une tolérance de novo [3-5].

De 1996 à 2017, environ 4500 autogreffes de CSH au monde ont été réalisées pour MAI, dont 2200 en Europe, 1000 aux États-Unis et environ 1000 en Asie et les champs d'application thérapeutiques sont en expansion. En France, 133 patients ont été traités par autogreffe de CSH depuis 1996, majoritairement pour une SSc (n = 75) (tableau I). L'expérience française acquise dans le cadre, soit d'essais cliniques nationaux de phase I-II ou européens (ASTIS [6], ASTIC [7]) de phase III ou hors essais (n = 82) a conduit les experts du groupe de travail sur les maladies auto-immunes et la thérapie cellulaire (MATHEC) de la SFGM-TC, en association avec des spécialistes de chaque type de MAI, à définir les indications et « protocoles de soins dits de référence » pour la prise en charge de ces patients, avec le soutien méthodologique de l'Agence de biomédecine et en application du Plan national maladies rares (PNMR II, 2011-2014 et PNMR III, 2014-2018). À la différence des patients greffés pour hémopathie maligne chez qui la masse tumorale domine le pronostic, les nombreuses comorbidités induites par la MAI et ses atteintes viscérales multiples ainsi que les traitements immunosuppresseurs préalables influencent la décision thérapeutique avant d'envisager une autogreffe de CSH. Compte tenu de la spécificité des patients, la procédure de greffe de CSH doit être réalisée dans un centre « accrédité JACIE » pour

l'allogreffe de CSH et garant d'une prise en charge simultanée tout au long du parcours de soins par les experts de greffe de moelle, de thérapie cellulaire et les spécialistes de la MAI considérée selon des procédures codifiées avant et après greffe.

Méthodologie

Revue de la littérature, expérience des centres et consensus d'experts. Le niveau de preuve utilisé dans ces recommandations suit les normes établies par l'EBMT : (1) niveau I : au moins un essai clinique randomisé – méta-analyse d'essais randomisés, (2) niveau II : essais cliniques non randomisés – cohortes ou études cas-contrôle – méta-analyse de cohortes, (3) niveau III : analyse d'experts sur la base d'autres données disponibles et la gradation de recommandations de l'EBMT, avec (1) Option clinique : peut être envisagée après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque, (2) en développement [2].

Recommandations

Pour quels types de MAI l'autogreffe de CSH est-elle indiquée ?

Le *tableau II* résume les types de MAI pouvant bénéficier d'autogreffe de CSH et le niveau de preuve respectif de chaque indication.

Sclérodémie systémique (SSc) (niveau d'évidence I) [6,8]

Les recommandations sont :

- âge entre 18 et 65 ans ; certaines indications pédiatriques, notamment chez l'adolescent, peuvent être discutées comme options thérapeutiques par un panel d'experts, incluant pédiatres hématologues et spécialistes de la SSc ;
- SSc diffuse ou limitée répondant aux critères diagnostics proposés par ACR/EULAR 2013 [9] avec une durée de la maladie depuis les premières manifestations viscérales (cutanées, cardiaques, digestives, pulmonaires ou rénales) hors Raynaud :
 - inférieure à 2 ans avec un phénotype clinique de SSc diffuse, un score de Rodnan modifié (mRSS) [10] supérieur à 20, une vitesse de sédimentation > 25 mm ou un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dL, non expliquée par d'autres causes que l'évolutivité de la SSc, ou,
 - inférieure à 5 ans avec un mRSS > 15 associé à une atteinte viscérale sévère ou s'aggravant sur les 6 derniers mois : atteinte pulmonaire : une DLCO et/ou CVF inférieure à 80 % de la valeur théorique et atteinte interstitielle pulmonaire (atteinte bronchiolaire, plages de verre dépoli ou fibrose) sur la radiographie thoracique ou le scanner thoracique à haute résolution en coupes millimétriques ; atteinte rénale : hypertension artérielle, anomalies urinaires persistantes (protéinurie, hématurie, cylindres), anémie hémolytique micro-angiopathique, insuffisance rénale de novo, toute cause non liée à la SSc ayant été éliminée ; atteinte cardiaque : troubles du rythme auriculaires ou ventriculaires (épisodes récidivants de fibrillation ou flutter auriculaires,

TABLEAU II

Indication d'une autogreffe de CSH dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires en 2017 (MAI), recommandation de l'EBMT

Indication	Grade de recommandation	Niveau de preuve
SSc	OC	I
SEP	OC	II
NMO	OC	III
PIDC	OC	II
Myasthénie	OC	II
Syndrome de l'homme raide	OC	III
MC	OC	II
LED	OC	II
PR	OC	II
AJ	OC	II
Cytopenie auto-immune	OC	II
Polymyosite/dermatomyosite	OC	III
Vascularite	OC	III
Diabète type I	D	III
MCR II	D	III

EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation ; SEP : sclérose en plaque ; SSc : sclérodémie systémique ; LED : lupus érythémateux systémique ; MC : maladie de Crohn ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; AJ : arthrite juvénile idiopathique ; PIDC : polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisation chronique ; NMO : neuromyélie optique ; MCR II : maladie coéliqua réfractaire type II. Niveau de preuve de l'EBMT ; I : au moins un essai clinique randomisé – méta-analyse d'essais randomisés ; II : essais cliniques non randomisés – cohortes ou études cas-contrôle – méta-analyse de cohortes ; III : analyse d'experts sur la base d'autres données disponibles. Grade des recommandations de l'EBMT : OC : option clinique : peut être envisagé après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. D : développement.

tachycardie atriale paroxystique, tachycardie auriculaire ou ventriculaire), bloc du 2ème et 3ème degré, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive régressive ; toute cause non liée à la SSc ayant été éliminée, ou,

- inférieure à 5 ans avec un mRSS < 14 (atteinte cutanée limitée) en cas d'atteinte pulmonaire sévère évolutive coexistante (altération de la CVF et/ou CPT \geq 10 % et/ou de la DLCO \geq 15 % par rapport à une valeur initiale obtenue 12 \pm 6 mois auparavant).

Maladies auto-immunes neurologiques

Sclérose en plaques (SEP) (niveau d'évidence II) [2,4,8,11-14]

Les recommandations sont :

- patient âgé de 18 à 65 ans, avec une cotation du handicap selon l'échelle « Expanded Disability Status Scale (EDSS) [15] »

- compris entre 2,5 et 6, présentant une SEP évoluant depuis moins de 10 ans ;
- forme rémittente ou forme secondairement progressive, avec détérioration clinique rapide au cours des 2 dernières années (aggravation de 1 point du score EDSS pour les formes rémittentes si évaluation initiale < 5, ou aggravation de 0,5 point pour les formes rémittentes et secondairement progressives si score initial > 5) et radiologique (IRM cérébrale ou médullaire) malgré l'utilisation d'au moins une ligne de traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur ;
 - forme rémittente ayant présenté une rechute clinique et une aggravation du score EDSS (aggravation de 1 point du score EDSS si évaluation initiale < 5 ou de 0,5 si évaluation initiale \geq 5,0), ou plus de 2 rechutes cliniques sans aggravation du score EDSS en moins d'un an et présentant des signes d'activité à l'IRM cérébrale ou médullaire ;
 - forme secondairement progressive avec aggravation du score EDSS et présentant une évolution clinique (une rechute) et une évolution radiologique (apparition d'au moins 2 nouvelles lésions de plus de 3 mm à l'IRM en séquence T2 ou d'une lésion rehaussée par le gadolinium) ;
 - SEP aiguë (type Marburg) développant un handicap important dans l'année écoulée ;
 - en dehors du type Marburg, les patients ayant perdu l'usage de la marche (EDSS > 6,5) doivent être exclus d'une procédure d'autogreffe ;
 - les indications pédiatriques (patients exclus des essais thérapeutiques) doivent être discutées par un panel d'experts.

Neuromyérite optique (NMO) (niveau d'évidence II) [16]

Encore appelée maladie de Devic et caractérisée par une atteinte auto-immune et démyélinisante du système nerveux central avec présence d'anticorps anti-aquaporine-4 et poussées récidivantes de neuropathie optique et de myélite, dont les variantes sont : neuropathie optique isolée récidivante, neuropathie optique bilatérale ou myélite transverse longitudinale extensive.

Les recommandations sont :

- patient âgé de 18 à 60 ans présentant un EDSS compris entre 2 et 8 ;
- patients atteints de NMO réfractaires aux traitements immunosuppresseurs de 1ère (corticothérapie à forte dose, immunoglobulines polyvalentes) et de 2ème ligne (cyclophosphamide, rituximab, mitoxantrone, échanges plasmatiques, azathioprine ou méthotrexate).

Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) (niveau d'évidence II) [17-19]

Les recommandations sont :

- âge < 65 ans ;
- PIDC prouvée selon les critères de l'Académie européenne de neurologie (EFNS PNS) [20] ;
- PIDC sévère : atteinte motrice, handicapante (« Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS) [21] » \geq 4 et score de Rankin

- modifié \geq 3), avec éléments démyélinisants prédominants à l'EMG (absence de perte axonale massive) ;
- PIDC ne répondant pas de manière satisfaisante aux traitements :
 - « CIDP Disease Activity Status 5 (CDAS 5) » [18] : absence d'amélioration de \geq 1 point du score de Rankin,
 - après au moins deux traitements associés en 1ère ligne (IgIV, corticostéroïdes, échanges plasmatiques) et après au moins un autre traitement (laissé au choix du neurologue) utilisé en 2nd ligne ;
- les indications pédiatriques (patients exclus des essais thérapeutiques) doivent être discutées par un panel d'expert.

Myasthénie (niveau d'évidence II) [22]

La recommandation est :

- patient non contrôlé malgré un traitement optimal.

Syndrome de l'homme raide (niveau d'évidence III) [23]

La recommandation est :

- maladie neuromusculaire sévère réfractaire aux traitements, avec rigidité du tronc et des membres, posture lombaire figée en hyperlordose fluctuante et déformations articulaires liées aux tractions musculaires, avec présence d'anticorps anti-GAD chez certains patients.

Maladie de Crohn (MC) (niveau d'évidence II) [7,24,25]

Les recommandations sont :

- patient âgé de 18 à 50 ans présentant une MC active avec un « Crohn Disease Activity Index (CDAI) » > 250 [26] associée à au moins 2 des 3 critères suivants : CRP élevée, maladie active endoscopiquement et confirmée histologiquement, atteinte du grêle à l'entéro-scanner ou entéro IRM ;
- MC évolutive, après 2 lignes successives de traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (azathioprine, méthotrexate, biothérapies anti-TNF α) en association à une corticothérapie ;
- absence d'indication chirurgicale pour l'épisode actuel, ou lorsque la chirurgie est à risque de syndrome du grêle court, ou est refusée par le patient ;
- MC avec atteinte colique réfractaire et lésions péri-anales (prouvées par une IRM péri-anales et examen chirurgical sous anesthésie générale) lorsqu'une colectomie avec stomie définitive n'est pas envisageable ou refusée par le patient ;
- les indications pédiatriques (patients exclus des essais thérapeutiques) doivent être discutées par un panel d'expert.

Autres indications

Lupus érythémateux disséminé (LED) (niveau d'évidence II) [27,28]

Les indications d'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de CSH dans le LED sont devenues exceptionnelles. Au cas par cas néanmoins, ce traitement peut être envisagé et discuté lors de la RCP nationale MATHEC devant un LED sévère (« Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) [29] » > 8), persistant ou récidivant, ET présentant au moins

une atteinte viscérale sévère active de niveau « British Isles Lupus Assessment Group » (BILAG) A [30] et réfractaire aux traitements préalables validés selon le PND5 [31] (cyclophosphamide, mycophénolate mofetyl, belimumab) avec une cortico-dépendance de haut degré.

Polyarthrite rhumatoïde (PR) (niveau d'évidence II) [32] et arthrite juvénile idiopathique (AJI) (niveau d'évidence II) [33,34]

Maladies réfractaires à toutes les thérapeutiques existantes.

Cytopenies auto-immunes (niveau d'évidence II) [2]

Maladie réfractaire à toutes les thérapeutiques existantes avec mise en jeu du pronostic vital.

Dermatomyosites, polymyosites ou vascularites systémiques primitives (niveaux de preuve III) [2]

Maladies auto-immunes pour lesquelles le niveau de preuve n'est pas suffisant pour pouvoir actuellement recommander ce type de procédure.

Bilan et mesures à prendre avant la greffe

La sévérité et le retentissement viscéral de la MAI sont évalués pour détecter les contre-indications relatives (transitoires : infections, métaboliques) ou absolues (néoplasiques, infections virales non contrôlées) à la procédure d'autogreffe de CSH (*tableau III*).

Bilan avant greffe

Tous les examens et l'évaluation doivent dater de moins de 4 mois avant la date prévue de mobilisation des CSH, en l'absence de poussée de la MAI dans l'intervalle. Compte tenu du risque de progression de la MAI sous-jacente et de la toxicité potentielle de la chimiothérapie, certaines évaluations (notamment fonction cardiaque et rénale) seront répétées après la mobilisation et avant la procédure d'intensification thérapeutique et autogreffe de CSH, qui sont espacées de 15 jours au minimum à 3 mois maximum.

Pour tous les patients :

- évaluation cardiopulmonaire : radiographie thoracique, ECG et si anomalies cliniques/électriques Holter sur 24 h, échographie cardiaque (ETT) (avec mesure PAP, Vit, FEVG), EFR + DLCO, test de marche de 6 minutes ;
- évaluation des scores spécifiques adaptés à la MAI¹ ;
- évaluation digestive et métabolique : bilan nutritionnel (électrophorèse des protéides sanguines, albuminémie, dosage de pré-albumine sanguine, glycémie, hémoglobine glyquée A1c,

vitamines B1, B6, B9, B12, C et sélénium), bilan hépatique, fonction rénale ;

- évaluation infectieuse :
 - sérologies VIH1 et 2, HTLV1 et 2, HBV, HCV, CMV, HSV, EBV, VZV, toxoplasmose, aspergillose, rubéole, syphilis systématiques,
 - PCR EBV et PCR CMV systématiques et si besoin pour toute sérologie virale positive compléter le bilan par une PCR virale,
 - scanner des sinus ± consultation ORL de moins de 4 mois pour écarter un foyer infectieux,
 - panoramique dentaire ou « dentascanner » et consultation stomatologique de moins de 4 mois ;
- chez les femmes : consultation gynécologique avec échographie pelvienne, mammographie et frottis cervico-vaginal de moins d'un an, contraception efficace avec test de grossesse une semaine avant du début du conditionnement ;
- chez les hommes : dosage PSA/PSA libre et toucher rectal. Selon le type de MAI :
 - SSc : scanner thoracique, IRM myocardique, cathétérisme cardiaque droit avec épreuve de charge hydrosodée si anomalie à l'ETT ou à l'IRM myocardique[35] ;
 - SEP et NMO : IRM cérébrale et médullaire, IRM myocardique si antécédent de traitement par alemtuzumab ;
 - PIDC : Électromyogramme (EMG) ;
 - MC : rechercher (a) les infections CMV/EBV sur les biopsies digestives et (b) la présence de toxines de clostridium dans les selles.

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

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) :
 - atteinte respiratoire : insuffisance respiratoire définie par une pression artérielle en oxygène au repos (PaO₂) < 8 kPa (< 60 mmHg) et/ou une pression artérielle en dioxyde de carbone au repos (PaCO₂) > 6,7 kPa (> 50 mmHg) sans oxygénothérapie, HTAP confirmée par le cathétérisme droit avec PAPs > 40 mmHg ou PAPm > 25 mmHg à l'état basal, HTAP après épreuve de remplissage au cathétérisme droit (1 litre de sérum salé isotonique en 10 minutes) avec PAPm > 30 mmHg or PAPs > 45 mmHg, DLCO < 30 % de la théorique,
 - atteinte cardiaque [35]² : signe clinique d'insuffisance cardiaque congestive réfractaire, fraction d'éjection

¹ Scores adaptés et/ou spécifiques des MAI : SSc : modified Rodnan Skin Score (mRSS) [10] ; Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SSc-HAQ) [36] ; Expanded Disability Status Scale (SEP: EDSS) [15] ; NMO : Expanded Disability Status Scale (EDSS) [15] ; MC : Crohn's Diseases Activity Index (CDAI) [26] ; PIDC : Medical Research Council grading system (MRC) [37] ; Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS) [21] ; LED : British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) [30] ; Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) [29] ; PR : Health Assessment Questionnaire (HAQ) [38] ; Disease Activity Score 28 (DAS28) [39] ; AJI : Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) [40] ; Disease Activity Score 28 (DAS28) [39].

² L'évaluation de la fonction cardiaque est particulièrement attentive avant la mobilisation par cyclophosphamide chez les patients suivis pour LED ou SSc et chez les patients traités par mitoxantrone dans le cadre d'une SEP.

TABLEAU III
Suivi des patients autogreffés

Date prévue	1 an				2 ans				3 ans		4 ans		5 ans
Examens	M0	M3	M6	M9	M12	M18	M24	M30	M36	M42	M48	M54	M60
Examens clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Indice OMS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Score spécifique MAI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SSC : S-HAQ, RODNAN													
SEP : EDSS, NEDA													
NMO : EDSS													
PIDC : MRC, ONLS													
MC : CDAI													
LED : BILAG, SLEDAI													
Consult. Stomatologique + panorex	X				X		X		X		X		X
Consult ORL + radiographie des sinus	X				X		X		X		X		X
Consult ophtalmologie	X				X		X		X		X		X
Consult gynécologique	X				X		X		X		X		X
Bilans biologiques hématologiques, biochimiques, immunologique, infectiologique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECBU, protéinurie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sous-populations lymphocytaires	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sérothèque, plasmathèque, DNATHèque	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Holter ECG si anomalie à l'ECG ou atteinte cardiaque	X				X		X		X		X		X
Échographie cardiaque (SEP, SSC, LED, MC)	X		X		X		X		X		X		X
IRM cardiaque (SSC, SEP)	X				X		X		X		X		X
Radiographie pulmonaire	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Test de Marche (SSC, PIDC)	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
EFR + DLCO (SSC, LED, MC)	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
TDM pulmonaire (SSC)	X				X		X		X		X		X
EMG (PIDC)	X	X	X		X	X	X		X		X		X
Examens neurologiques complets (PIDC)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Radiographie main/pied/articulations (AJI, PR)	X		X		X	X	X		X		X		X
Ostéodensitométrie	X								X				X
Consultation diététicienne	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vaccinations	X				X		X		X		X		X

DLCO : capacité de diffusion de monoxyde de carbone ; ECBU : examen cytobactériologique des urines ; ECG : électrocardiogramme ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; EMG : électromyogramme ; LED : lupus érythémateux disséminé ; M : mois ; MAI : maladie auto-immune ; MC : maladie de Crohn ; OMS : organisation mondiale de la santé ; SEP : sclérose en plaque ; SSC : sclérodémie systémique ; TDM : examen tomodensitométrie.

ventriculaire gauche < 45 %, coronaropathie sévère non revascularisée, résistance artérielle pulmonaire > 3 unités Wood, arythmie ventriculaire non contrôlée, épanchement péricardique avec retentissement hémodynamique sévère évalué par l'échocardiographie, « *D sign* » témoin du mouvement paradoxal du septum inter-ventriculaire à l'IRM myocardique, en cas d'anomalie à l'échographie cardiaque transthoracique et/ou à l'IRM myocardique un cathétérisme cardiaque droit avec un test au remplissage pathologique après 10 cc/kg de sérum salé réchauffé et perfusé sur une période de 10 minutes défini par : (1) une augmentation de la PAPm > 35 mmHg et augmentation des résistances artérielles pulmonaires > 3 unités Wood (2) une augmentation de la PAPm > 25 mmHg (3) un débit cardiaque inchangé ou diminué (4) un aspect en dip-plateau,

- atteinte hépatique persistante ou évolutive définie comme une augmentation persistante du taux des transaminases ou de la bilirubine à 2 fois la normale,
- dénutrition significative : indice de masse corporelle (IMC) ≤ 18, albuminémie ≤ 20 mg/L,
- néoplasie active ou myélodysplasie concomitante. Devant une néoplasie en rémission complète depuis moins de 5 ans : l'autogreffe peut se discuter au cas par cas, en fonction du cancer (type, localisation, extension) et de ses traitements (chimiothérapie utilisée, radiothérapie, hormonothérapie...) toujours en concertation avec l'oncologue référent du patient, les hématologues et le spécialiste de la MAI au cours de la RCP mensuelle MATHEC,
- insuffisance médullaire persistante définie par : neutropénie < 0,5·10⁹/L, et/ou thrombopénie < 50·10⁹/L, et/ou lymphopénie CD4 < 200/mm³,
- infection aiguë ou chronique non contrôlée, séropositivité VIH 1, 2 ou HTLV1, 2 ; hépatite chronique B ou C active,
- pathologie psychiatrique active ne permettant pas une compliance adaptée du patient au projet thérapeutique,
- risque de mauvaise compliance du patient.

Réunion de concertation des pratiques « maladies auto-immunes et thérapie cellulaire » (RCP MATHEC) : discussion collégiale des indications à l'autogreffe

Sous l'égide de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), les membres du réseau de soins maladie auto-immunes & thérapie cellulaire (MATHEC), élaborent les procédures de bonnes pratiques cliniques (BPC) et les protocoles de soins autour de la thérapie cellulaire appliquée aux MAI en accord avec les recommandations de l'EBMT. La Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale (MATHEC, www.ma-thec.com) permet de réunir simultanément les différents spécialistes des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (interniste, neurologue, rhumatologue, gastro-entérologue etc.), les hématologues des équipes de greffes

et les biologistes impliqués dans la préparation des greffons, afin :

- d'analyser les résultats du bilan viscéral complet pour dépister les contre-indications absolues (ou relatives et donc transitoires) à la procédure de greffe ;
- valider ensemble l'indication de greffe, conformément aux normes EBMT ;
- proposer le conditionnement le plus adéquat à utiliser.

Protocoles de mobilisation des CSHP et de conditionnement avant réinjection des cellules

Mobilisation

L'étape de mobilisation a pour but de recueillir les CSHP après utilisation d'une chimiothérapie par cyclophosphamide et d'un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF). Il n'y a pas d'étude sur la posologie optimale de cyclophosphamide dans cette situation.

Cette procédure est bien tolérée dans la plupart des MAI et peut déjà avoir une action freinatrice sur la progression de la MAI. Une attention particulière doit être portée sur le risque de sepsis sévère durant la période de neutropénie post cyclophosphamide chez les patients suivis pour une maladie de Crohn.

Tous les traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs préalables, hormis la corticothérapie, doivent être arrêtés quatre semaines avant la phase de mobilisation et les biothérapies au moins six semaines, voire plus en fonction de la nature et de la rémanence aux traitements préalables.

Recommandations :

- la mobilisation de CSP doit être réalisée dans des centres accrédités JACIE ;
- la dose de cyclophosphamide recommandée par le groupe MATHEC est de 2 g/m² en une seule injection, associé à de l'uromitexan et à une hyperhydratation, suivi de G-CSF à la posologie de 10 µg/kg/j ;
- la mobilisation a pour objectif de recueillir un minimum de 2 × 10⁶/kg de CSHP CD34+.

Il n'y a pas de stratégie établie en cas d'échec de recueil de CSP et une discussion doit être menée dans le cadre de la RCP nationale pour une alternative (recueil à l'état basal, utilisation du plérixafor...).

Conditionnement

Par cyclophosphamide

Parmi les nombreux conditionnements utilisés et répertoriés dans la base de données de l'EBMT, les analyses de rapport entre bénéfiques et risques à long terme sont en faveur de l'utilisation du cyclophosphamide à la dose de 200 mg/kg en doses totales sur 4 jours en association au sérum anti-lymphocytaire (ATG, anti-thymoglobulines 2,5 mg/kg/j j-3, j-2, j-1, dont l'administration IV sera particulièrement surveillée et lente sur 12 h minimum et sous couvert de méthyl-prednisolone 1 mg/kg par 24 h vu les risques de syndrome cytokinique). Compte tenu de leur toxicité, les conditionnements contenant une irradiation

corporelle totale ne doivent pas être proposés en dehors d'un essai thérapeutique.

Conditionnement alternatif

Dans le cadre de :

- la SEP : un conditionnement de type BEAM + ATG est recommandé ; la survenue d'un pic fébrile doit être systématiquement prévenue par l'administration de corticoïdes et antipyrétiques, car elle favorise les poussées ultérieures de la maladie ;
- la NMO : conditionnement de type BEAM + ATG ou cyclophosphamide + ATG, et parfois adjonction de rituximab, compte tenu de la physiopathologie de la NMO (présence d'auto-anticorps anti-aquaporine-4) ;
- la SSC chez des patients présentant des comorbidités ou une contre-indication à l'utilisation du cyclophosphamide à très forte dose (PAPs > 45 mmHg et PAPm > 30 mmHg) : conditionnement par fludarabine 120 mg/m² (30 mg/m² de j-5 à j-2) + cyclophosphamide 60 mg/kg (j-2) + ATG 6,5 mg/kg dose totale (0,5 mg/kg à j-5, 1,5 mg/kg à j-4, 1,5 mg/kg à j-3, 1,5 mg/kg à j-2, 1,5 mg/kg à j-1) sera utilisé.

Suivi clinique et biologique en post-greffe pour MAI

Modalités

Un suivi systématique (*tableau III*) en centre expert et codifié selon la procédure JACIE, par des consultations mixtes auprès du/des spécialistes de la MAI traitée et du/des hématologues experts du centre de greffe, est nécessaire pour prévenir et dépister au plus tôt d'éventuelles complications et évaluer la réponse au traitement :

- tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis tous les ans jusqu'à 10 ans, puis tous les 2 ans au-delà ;
- chaque consultation permet l'évaluation et le recueil des données cliniques et biologiques de suivi de la MAI et de la greffe, avec prélèvement pour bio-banque (si disponible sur le site) ;
- ces données doivent être rapportées au registre de suivi des greffes pour MAI au sein de l'EBMT.

Reconstitution immunologique et risque infectieux

Les recommandations sont :

- compte tenu du degré d'immunosuppression lié à la MAI et à ses traitements antérieurs (durée et intensité des traitements antérieurs sont les principaux facteurs de risque), les complications infectieuses sont fréquentes après autogreffe de CSH pour MAI. La reconstitution immunitaire se fait progressivement dans le temps pendant la première année et est généralement acquise vers 12-18 mois mais peut être retardée ;
- les infections virales, bactériennes et fongiques peuvent survenir quelques mois après la greffe et doivent être systématiquement dépistées dans la 1^{ère} année et jusqu'à 2 ans après la greffe. Les complications les plus fréquentes sont les primo-

infections ou les réactivations à EBV, HSV, VZV, CMV et la pneumocystose. Le risque d'une infection à pneumocystis est plus important dans les 6 mois suivant la greffe surtout si une corticothérapie est maintenue, d'où l'importance des prophylaxies.

Recommandations

Les recommandations sont :

- PCR CMV et EBV bimensuelle pendant 2 mois après autogreffe de CSH pour MAI, puis au 3^e mois, puis tous les 3 mois pendant deux ans, puis annuelle ;
- prophylaxie anti-VZV et HSV par valaciclovir 500 mg × 2/j pendant 1 an ;
- antibioprophyllaxie par amoxicilline 500 mg × 2/j pendant 1 an ;
- prophylaxie du pneumocystis par sulfaméthoxazole/triméthoprime fort 1 comprimé × 3/semaine ou faible quotidien (aérosols de pentacarinate ou atovaquone si allergie au sulfamide-triméthoprime) pour une durée minimale de 6 mois ;
- immunisation contre le pneumocoque : non antérieurement vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans avec une dose de vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent (VP23) : une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) (PREVENAR[®]), suivi d'une dose de VP23 (PNEUMO23[®]) deux mois plus tard (http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf) ;
- immunisation antigrippale annuelle ;
- immunisation par des vaccins inactifs selon les recommandations vaccinales post greffe. Tout vaccin vivant atténué (fièvre jaune et typhoïde notamment) et BCG-thérapie sont formellement contre-indiqués ;
- traitement prophylactique des infections par Hépatite B (entecavir chez les patients porteurs chroniques du HBV) ;
- en cas de réactivation EBV (PCR EBV > 5 log à 2 examens confirmés avec ou sans symptôme clinique), un traitement préemptif par rituximab sera institué avec répétition des doses selon le protocole local. L'évolution de la charge virale sera monitorée de manière rapprochée (PCR EBV toutes les semaines initialement, puis au moins tous les 15 jours pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant un an) ;
- en cas de réactivation de CMV : traitement par valganciclovir 900 mg × 2 par jour pendant 14 jours, puis 900 mg par jour pendant 14 jours (ou selon l'évolution de la charge virale).
- en cas d'infection fongique, un traitement antifongique adapté est à instaurer selon les protocoles locaux ;
- suivi de la reconstitution immunologique (taux de gammaglobulines) et des sous-population lymphocytaire T/B/NK à 3, 6, 12, 18 et 24 mois puis de manière annuelle.

Suivi spécifique et évaluation fonctionnelle de la MAI

(www.ma-thec.com)

En résumé, nous recommandons d'effectuer, selon le schéma exposé dans le tableau III :

- en sus des données générales standards cliniques (poids, pression artérielle, fréquence cardiaque) et biologiques (hémogramme et réticulocytes, sous-populations lymphocytaires, urée, créatininémie, protéinurie sur créatininurie sur échantillon, examen cyto bactériologique des urines – ECBU) à chaque consultation ;
- le recueil des scores cliniques indispensables pour suivre la réponse au traitement (voir *tableau III* pour la fréquence) :
 - performance status et scores adaptés et/ou spécifiques de la MAI (scores identiques à ceux du bilan avant greffe),
 - SSc : test de marche de 6 minutes, EFR + DLCO, échographie cardiaque (mesure PAP, VIT et FEVG), scanner thoracique, bilan immunologique,
 - SEP : évaluation du « Non-Evidence of Disease Activity (NEDA) [41] », résultats IRM cérébrale, échographie cardiaque (incluant mesure PAP, VIT et FEVG),
 - MC : échographie cardiaque (incluant mesure PAP, VIT et FEVG) + EFR + DLCO, fonction rénale, Albuminémie, Électrophorèse des Protides, CRP,
 - PIDC : dépendance au traitement (corticoïdes, IgIV, échanges plasmatiques, autres : doses, intervalles, sevrage partiel ou total) ; évaluation motrice : score MRC, test de marche 6 minutes ; évaluation proprioceptive : score INCAT-SSS, temps d'appui monopodal ; Handicap : scores ONLS et Rankin, R-ODS ; EMG,
 - LED : échographie cardiaque (incluant mesure PAP, VIT et FEVG), EFR + DLCO, fonction rénale, AC anti-ADN, C3, C4, CH50, protéinurie/créatininurie sur échantillon, ECBU,
 - AJI : radiographies main/pieds et articulations atteintes, échographie cardiaque (incluant mesure PAP, VIT et FEVG) + EFR + DLCO, fonction rénale, facteur rhumatoïde si positifs, anticorps anti-CCP si positifs,
 - PR : radiographie main/pieds et articulations, échographie cardiaque (incluant mesure PAP, VIT et FEVG) + EFR + DLCO, fonction rénale, facteurs rhumatoïdes si positifs, anticorps anti-CCP si positifs,
 - cytopénies auto-immunes : NFS hebdomadaires pendant le premier mois post autogreffe puis selon résultat espacement,
 - syndrome de l'homme raide : échographie cardiaque (incluant mesure PAP, VIT et FEVG).

Autres complications

La durée et le type des traitements immunosuppresseurs et corticothérapie préalables, concourent à augmenter le risque de complications cardiovasculaires et métaboliques, néoplasiques, d'où l'importance d'un suivi régulier et systématique :

- examen clinique régulier, incluant pression artérielle, fréquence cardiaque, poids, aires ganglionnaires et marqueurs biologiques (glycémie, hémoglobine glyquée, protéinurie, bilan lipidique, bilan hépatique, électrophorèse des protides, CRP, ECBU) ;

- ECG, échographie cardiaque à 6 mois, 1 an, 2 ans puis tous les ans jusqu'à 5 ans et tous les 2 ans voire plus si anomalies ou autres facteurs de risque ;
- EFR + DLCO à 3 mois, 1 an et 3 ans ;
- mammographie annuelle et examen gynécologique avec frotis cervico-vaginal annuel ;
- toucher rectal, PSA/PSA libre ;
- densitométrie osseuse à 3 et 5 ans selon anomalies.

Recommandations JACIE – qualité des pratiques garanties

Des études ont montré que les standards de qualité JACIE ont un impact positif sur l'issue clinique des patients traités par autogreffe de CSH [42]. D'autre part, l'accréditation JACIE permet une standardisation pour l'analyse des données de greffe et de suivi des patients qui sont regroupées dans la base de données de l'EBMT.

Le recueil de données est essentiel pour évaluer l'efficacité des greffes de CSH, l'amélioration des traitements et la prévention des complications liées à ces traitements. Il est impératif de rapporter les greffes de CSH pour MAI, ainsi que leur suivi annuel, à l'EBMT. Les évaluations spécifiques pré et post-greffe des patients traités pour MAI sont actuellement à rapporter dans la base de données annexe créée à cet effet par le groupe des maladies auto-immunes (ADWP) au sein de l'EBMT.

Éducation thérapeutique et rééducation

Rééducation/kinésithérapie

La prise en charge de la rééducation est importante dans les MAI pour limiter les conséquences du déficit moteur et du handicap. Un entraînement par kinésithérapie avec suivi régulier du port et de l'utilisation adaptée des orthèses ou autres aides techniques est donc à maintenir tout au long de la procédure d'auto greffe et du suivi.

Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique concernant la greffe est centrée sur les signes pouvant évoquer une infection.

De plus, la SFGM-TC a édité un livret national harmonisé destiné aux patients autogreffés pour MAI, rédigé par des soignants de différents centres (médecins, infirmiers, cadres, diététicienne), qui permet :

- aux patients de comprendre l'ensemble des étapes de la procédure de greffe ;
- de faciliter la communication des professionnels impliqués dans le parcours de soins des patients autogreffés entre eux et avec les associations de patients.

Déclaration de liens d'intérêts : la SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

Références

- [1] McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006;3(8):e297.
- [2] Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):770-90.
- [3] Alexander T, Bondanza A, Muraro PA, Greco R, Saccardi R, Daikeler T, et al. SCT for severe autoimmune diseases: consensus guidelines of the European Society for Blood and Marrow Transplantation for immune monitoring and biobanking. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(2):173-80.
- [4] Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A, et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2017;74(4):459-69.
- [5] Farge D, Arruda LC, Brigant F, Clave E, Douay C, Marjanovic Z, et al. Long-term immune reconstitution and T cell repertoire analysis after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):21.
- [6] van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *Jama* 2014;311(24):2490-8.
- [7] Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, Labopin M, Lindsay JO, Ricart E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(23):2524-34.
- [8] Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011;378(9790):498-506.
- [9] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1747-55.
- [10] Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993;20(11):1892-6.
- [11] Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7(7):626-36.
- [12] Burt RK, Loh Y, Cohen B, Stefoski D, Balabanov R, Katsamakis G, et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol* 2009;8(3):244-53.
- [13] Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, Kapinas K, Anagnostopoulos A, Tsimourtou V, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology* 2011;76(12):1066-70.
- [14] Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Immunoablation and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10044):576-85.
- [15] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-52.
- [16] Greco R, Bondanza A, Oliveira MC, Badoglio M, Burman J, Piehl F, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in neuromyelitis optica: a registry study of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. *Mult Scler* 2015;21(2):189-97.
- [17] Mahdi-Rogers M, Kazmi M, Ferner R, Hughes RA, Renaud S, Steck AJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for chronic acquired demyelinating neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14(2):118-24.
- [18] Gorson KC, van Schaik IN, Merkies IS, Lewis RA, Barohn RJ, Koski CL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(4):326-33.
- [19] Press R, Askmark H, Svenningsson A, Andersen O, Axelson HW, Stromberg U, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation: a viable treatment option for CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(6):618-24.
- [20] PNS, J.T.F.o.t.E.a.t.. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(1):1-9.
- [21] Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(8):973-6.
- [22] Bryant A, Atkins H, Pringle CE, Allan D, Anstee G, Bence-Bruckler I, et al. Myasthenia gravis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA Neurol* 2016;73(6):652-8.
- [23] Sanders S, Bredeson C, Pringle CE, Martin L, Allan D, Bence-Bruckler I, et al. Autologous stem cell transplantation for stiff person syndrome: two cases from the Ottawa blood and marrow transplant program. *JAMA Neurol* 2014;71(10):1296-9.
- [24] Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdzik P, Bucha J, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood* 2010;116(26):6123-32.
- [25] Jauregui-Amezaga A, Rovira M, Marin P, Salas A, Pino-Donnay S, Feu F, et al. Improving safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with Crohn's disease. *Gut* 2015;65(9):1456-62.
- [26] Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1(8167):514.
- [27] Alexander T, Thiel A, Rosen O, Massenkeil G, Sattler A, Kohler S, et al. Depletion of auto-reactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood* 2009;113(1):214-23.
- [28] Burt RK, Traynor A, Statkute L, Barr WG, Rosa R, Schroeder J, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA* 2006;295(5):527-35.
- [29] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630-40.
- [30] Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993;86(7):447-58.
- [31] Amoura Z, FAI2R, I.S.d.A.e.a.m.a.-i.r.. Centre de Référence pour le Lupus. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Lupus; 2017 [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf].
- [32] Snowden JA, Passweg J, Moore JJ, Milliken S, Cannell P, Van Laar J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe rheumatoid arthritis: a report from the EBMT and ABMTR. *J Rheumatol* 2004;31(3):482-8.
- [33] Wedderburn LR, Abinun M, Palmer P, Foster HE. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003;88(3):201-5.
- [34] Barron KS, Wallace C, Woolfrey CEA, Laxer RM, Hirsch R, Horwitz M, et al. Autologous stem cell transplantation for pediatric rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2001;28(10):2337-58.

- [35] Farge D, Burt RK, Oliveira MC, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z, et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for blood and marrow transplantation autoimmune diseases working party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant* 2017. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2017.56>.
- [36] Georges C, Chassany O, Mouthon L, Tiev K, Toledano C, Meyer O, et al. Validation of French version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SSc HAQ). *Clin Rheumatol* 2005;24(1):3-10.
- [37] Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988;93(3):580-6.
- [38] Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):137-45.
- [39] Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44-8.
- [40] Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(12):1761-9.
- [41] Sormani MP, Muraro PA, Saccardi R, Mancardi G. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler* 2017;23(2):201-4.
- [42] Chabannon C, Pamphilon D, Vermeylen C, Gratwohl A, Niederwieser D, McGrath E, et al. Ten years after the first inspection of a candidate European centre, an EBMT registry analysis suggests that clinical outcome is improved when hematopoietic SCT is performed in a JACIE accredited program. *Bone Marrow Transplant* 2011;47(1):15-7.