

**PROCEDURE DE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES
AUTOLOGUES
POUR LE TRAITEMENT DES SCLERODERMIES SYSTEMIQUES SEVERES
REFRACTAIRES**

AUTOGREFFE DE CSH

Document d'Information au Patient

Madame, Monsieur,

A ce jour, les traitements conventionnels qui vous ont été administrés dans le cadre de votre maladie, forme sévère et progressive de sclérodermie systémique, n'ont pas permis de contrôler l'évolutivité de la maladie. Compte tenu de l'absence de réponse aux traitements préalables, vos médecins vous proposent d'être traité(e) par une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette procédure de traitement consiste à administrer une forte dose de cyclophosphamide (**intensification thérapeutique**), suivie de l'injection secondaire de vos propres (**autogreffe**) cellules souches hématopoïétiques périphériques (cellules sanguines provenant de la moelle osseuse).

Il est important de lire attentivement cette note d'information avant de prendre votre décision. N'hésitez pas à demander à votre médecin des explications afin de bien comprendre les modalités de ce traitement et ses implications. Si vous décidez d'accepter cette procédure d'autogreffe de CSH, un consentement écrit vous sera demandé.

1. Justification de la procédure d'autogreffe de CSH

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est couramment utilisée pour d'autres maladies que la vôtre avec plus de 3000 autogreffes réalisées par an en FRANCE, et une mortalité de l'ordre de 3%, principalement, due aux infections précoces et à la toxicité propre du traitement. Utilisée depuis 1996 pour le traitement des formes sévères ou rapidement progressives de **Sclérodermie Systémique (SSc)** et d'autres Maladies Auto-immunes, l'autogreffe de CSH au cours de la SSc a permis d'observer une amélioration rapide de la fibrose cutanée et des scores fonctionnels, avec une stabilisation voire une régression des atteintes des organes (poumons, peau, cœur) sans excès de mortalité par rapport aux autres traitements jusqu'alors utilisés dans cette affection. Les résultats finaux de l'essai ASTIS (*Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma*) dans le traitement de la sclérodermie sévère, publiés dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* le 25 juin 2014, ont permis de démontrer que l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques donne un meilleur taux de survie à long-terme que le traitement de la sclérose systémique cutanée diffuse par cyclophosphamide intraveineux pendant 12 mois.

Au total en 2014, plus de 500 procédures d'autogreffes pour la SSc ont été effectuées en Europe, autant aux USA et au Brésil et environ 200 en Asie avec au total plus de 1000 patients autogreffés au monde pour la SSc sévère. Les résultats de différentes études et notamment de l'essai ASTIS ont montré que cette procédure thérapeutique, lorsque les indications sont bien pesées, permet d'améliorer significativement le pronostic vital des patients et l'état fonctionnel et notamment de faire régresser la fibrose cutanée et pulmonaire. Pour ces raisons, votre médecin, après concertation avec les hématologues qui vous prendront en charge et le groupe des experts européens travaillant ensemble sur le sujet, vous a proposé d'avoir recours à ce traitement.

2. But de la procédure d'autogreffe de CSH

Le traitement proposé modifie le système immunitaire qui est considéré comme partiellement responsable des anomalies observées au cours de la SSc et qui est impliqué dans l'apparition progressive d'une fibrose de la peau et des organes vitaux dès le stade précoce de la maladie. Le cyclophosphamide (agent chimiothérapique) est le seul médicament dont le bénéfice potentiel a été suggéré dans la sclérodémie systémique à partir de l'analyse complète des données actuelles de la science dans le monde entier. Ce terme « d'intensification thérapeutique » correspond à l'utilisation de fortes doses de cyclophosphamide et des globulines anti-thymocytaires (sérum anti-lymphocytaire) ayant pour but d'éliminer les cellules du système immunitaire auto-réactives suivies par l'injection secondaire (autogreffe) de vos propres cellules souches hématopoïétiques, obtenues de votre sang par une procédure appelée mobilisation

L'injection de ces cellules souches a pour but de limiter la durée de l'aplasie médullaire qui suit l'administration de fortes doses de cyclophosphamide (baisse des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes) et de permettre l'apparition de nouvelles cellules immunitaires, remplaçant les cellules originelles du système immunitaire, qui ont été éliminées par le cyclophosphamide et le sérum anti-lymphocytaire.

Le but d'un tel traitement est d'arrêter la progression de la maladie. En intervenant à un stade précoce de la maladie, avant que des atteintes organiques et irréversibles ne se constituent, la probabilité d'un bénéfice durable semble augmenter. Les détails des étapes successives du traitement sont explicités ci-dessous.

3. Déroulement de la procédure d'autogreffe de CSH

Un certain nombre d'examen analogues à ceux couramment effectués pour le suivi de votre maladie seront pratiqués en ambulatoire ou pendant une brève hospitalisation : prélèvements sanguins, examens radiologiques dont un scanner pulmonaire, échographie cardiaque, Résonance Magnétique Nucléaire cardiaque ou scintigraphie myocardique, épreuves fonctionnelles respiratoires. Un prélèvement de votre peau (biopsie cutanée) vous sera peut-être proposé, mais ceci est un examen optionnel. Certains échantillons pourraient être conservés à des fins de recherches si vous l'acceptez après signature du consentement informé.

En pratique la procédure d'autogreffe se déroule en 2 étapes :

- a) **Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques** : vous serez hospitalisé pendant 10 à 15 jours en milieu spécialisé. Un cathéter vous sera posé lors de cette hospitalisation et sera conservé jusqu'à la fin de la procédure. Par ce cathéter central, il vous sera administré de fortes doses de cyclophosphamide en perfusion d'une heure durant deux jours consécutifs. Un facteur de croissance hématopoïétique G-CSF (pour les globules blancs) vous sera injecté et sera poursuivi jusqu'au jour du dernier recueil des cellules sanguines. La période d'aplasie (diminution des globules sanguins) débutant une semaine après le traitement est de courte durée. A la sortie d'aplasie, les cellules souches seront prélevées à partir de votre sang au cours d'une à trois séances de filtration sélective des cellules sanguines (cytaphérèse) qui se dérouleront une fois par jour, puis elles seront congelées et stockées avant de vous être injectées.
- b) **Intensification thérapeutique avec transfusion secondaire des cellules souches sanguines (autogreffe)** : cette procédure aura lieu au maximum 6 semaines après le recueil précédent. Vous serez alors hospitalisé(e) en milieu hématologique protégé sept jours avant l'injection des cellules sanguines. L'intensification consistera en une chimiothérapie par cyclophosphamide à fortes doses associée à du sérum anti-thymocytaire. Des précautions d'isolement et de surveillance renforcée sont nécessaires en raison de la diminution des globules sanguins appelée aplasie. Pendant cette période, vous recevrez tous les médicaments anti-infectieux nécessaires pour prévenir les éventuelles infections et des transfusions de globules rouges ou de plaquettes en cas de baisse importante. Après la période d'aplasie, vous sortirez du milieu hématologique pour retourner et être suivi(e) dans votre Service de Médecine d'origine.

4. Calendrier des visites de suivi

Le traitement effectué nécessitera une surveillance régulière, comme cela est déjà le cas pour le suivi de la maladie. Vous serez donc invité(e) à vous présenter aux dates précises de consultation chez vos médecins, tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans, puis tous les six mois pendant 3 ans, puis tous les ans.

5. Risques prévisibles à la procédure d'autogreffe de CSH

Le cyclophosphamide peut entraîner rarement des atteintes cardiaques, respiratoires ou rénales. Ces risques sont néanmoins diminués par la sélection stricte des patients et par la surveillance systématique et rapprochée clinique et biologique pendant toute la durée de la procédure. D'autres effets indésirables du cyclophosphamide, moins sévères, sont plus fréquents, mais réversibles : nausées, vomissements, alopécie (chute des cheveux), cystite hémorragique. Pour chacun de ces effets indésirables des traitements préventifs et curatifs sont proposés. A ces doses le cyclophosphamide entraîne chez les femmes un arrêt des règles qui peut être définitif et une baisse de la fertilité ; chez les hommes il peut entraîner aussi une diminution de la fertilité. Ces effets indésirables sur la fertilité féminine et masculine peuvent être réversibles chez certains patients.

L'administration de G-CSF peut s'accompagner de douleurs osseuses et céphalées (syndrome grippal) dans 10 à 40 % des cas, bien calmées par les antalgiques. L'utilisation du sérum anti-thymocitaire peut s'accompagner de réaction de frissons, fièvre, douleurs articulaires ou musculaires bénéficiant d'un traitement adapté. Les traitements habituels symptomatiques de votre maladie, comme : kinésithérapie (rééducation motrice), corticoïdes à petites doses (environ 15 mg par jour), anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être poursuivis ou institués si des manifestations inflammatoires apparaissent. Des médicaments immuno-modulateurs pourraient également être débutés (ou poursuivis) selon l'avis de votre médecin référent en accord avec le médecin investigateur.

6. Données recueillies

En application des articles 40.1 et suivant la loi de "Informatique et Liberté", les données médicales vous concernant ainsi que celles relatives à vos habitudes de vie, feront l'objet d'un traitement informatique dans les conditions garantissant leur confidentialité, y compris lorsqu'elles seront transférées au registre Européen de l'EBMT (www.ebmt.org) et à son équivalent américain Center of International Bone Marrow Transplantation Registry (CIBMTR).

7. Vos droits

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser d'être traité par la procédure d'autogreffe de CSH. Votre décision n'entraînera aucune conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins que vous êtes en droit d'attendre et sans conséquence sur la relation avec votre médecin.

Conformément aux dispositions de la CNIL (loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de votre maladie et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui seul connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Si vous acceptez cette procédure d'autogreffe de CSH, après avoir lu toutes ces informations et discuté tous les aspects avec votre médecin, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.