



Indications de l'autogreffe dans la sclérose en plaques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) en lien avec la Société francophone de la sclérose en plaques

Helène Zephir¹, Mathieu Puyade², Antoine Gueguen³, Laure Michel⁴, Louis Terriou⁵, Dominique Dive⁶, Guy Laureys⁷, Guillaume Mathey⁸, Pierre Labauge⁹, Zora Marjanovic¹⁰, Grégory Pugnet¹¹, Manuela Badoglio¹², Pauline Lansiaux¹³, Ibrahim Yakoub-Agha¹⁴, Yves Béguin¹⁵, Dominique Farge¹³

Reçu le 31 octobre 2018
 Accepté le 5 novembre 2018
 Disponible sur internet le :
 5 décembre 2018

1. CHU de Lille, université de Lille, pôle des neurosciences et de l'appareil locomoteur, LIRIC (Lille Inflammation Research International Center) UMR 995, rue Emile-Laine, 59000 Lille, France
2. CHU de Poitiers, service de médecine interne, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France
3. Fondation A.-de Rothschild, service de neurologie, 25, rue Manin, 75940 Paris cedex 19, France
4. CHU de Nantes, hôpital Laennec, service de neurologie, boulevard Jacques-Monod, 44800 Saint-Herblain, France
5. CHRU, hôpital Claude-Huriez, service des maladies du sang, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France
6. CHU de Liège, unité de neuro-immunologie clinique, boulevard de l'Hôpital, 4000 Liège, Belgique
7. University hospital Ghent, department of neurology, De Pintelaan 185, 9000 Ghent, Belgique
8. CHRU de Nancy, hôpital Central, service de neurologie, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy cedex, France
9. CHU de Montpellier, hôpital Gui-de-Chauliac, centre de ressources et de compétences sclérose en plaques, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France
10. AP-HP, hôpital Saint-Antoine, hématologie clinique et thérapie cellulaire, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France
11. CHU de Toulouse, hôpital Purpan, service de médecine interne, 1, place Baylac, 31059 Toulouse, France
12. Hôpital Saint-Antoine, EBMT Data Office, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France
13. Hôpital Saint-Louis, centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Île-de-France, filière FAI2R, IHU EA-3518, UF04, unité de médecine interne, maladies auto-immunes et pathologie vasculaire, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France
14. CHU de Lille, université de Lille 2, LIRIC Inserm U995, 59000 Lille, France
15. CHU de Liège, université de Liège, service d'hématologie, 1, avenue de l'Hôpital, 4000 Liège, Belgique

Correspondance :

Hélène Zéphir, CHU de Lille, université de Lille, pôle des neurosciences et de l'appareil locomoteur, LIRIC (Lille Inflammation Research International Center) UMR 995, rue Emile-Laine, 59000 Lille, France.
helene.zephir@chru-lille.fr

Correspondance :

Indications de l'autogreffe dans la sclérose en plaques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) en lien avec la Société francophone de la sclérose en plaques

Dominique Farge-Bancel, Hôpital Saint-Louis, centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif), filière FAI2R, UF04, unité de médecine interne, maladies auto-immunes et pathologie vasculaire, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France.
dominique.farge-bancel@aphp.fr

Mots clés

Sclérose en plaques
 Autogreffe
 Cellules souches
 hématopoïétiques
 Recommandations

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 huitièmes ateliers d'harmonisation des pratiques en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en septembre 2017 à Lille. Dans le contexte de cet atelier, il a été développé et mis à jour les indications et le suivi des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans la sclérose en plaques sous l'égide de la SFGM-TC et de la Société francophone de la sclérose en plaques.

Keywords

Multiple sclerosis
 Autologous transplantation
 Hematopoietic stem cells
 Guidelines

Summary

Indications and follow-up for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) in association with the Francophone Society of Multiple Sclerosis

The Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) organized the 8th allogeneic hematopoietic stem cell transplantation clinical practices harmonization workshop series in September 2017 in Lille, France. In this article we give the indications of autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis as well as recommendations regarding post-transplant follow-up of patients under the hospice of the SFGM-TC and the Francophone Society of Multiple Sclerosis.

Abréviations

ACSH	autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for MS
CSH(P)	cellules souches hématopoïétiques (péphériques)
DLCO	capacité de transfert du monoxyde de carbone (CO)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EFR	explorations fonctionnelles respiratoires
ETT	échographie trans-thoracique
FAI2R	filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares
25 FWT	25 Foot Walking Test
9HPT	9 Hole Peg Test
HTAP	hypertension artérielle pulmonaire
IRM	imagerie par résonance magnétique
JACIE	Joint Accreditation Committee
ISCT	International Society for Cell Therapy
LEMP	leucoencéphalopathie multifocale progressive
M	mois
MAI	maladie auto-immune
MATHEC	maladie auto-immunes et thérapie cellulaire
NEDA	Non-Evidence of Disease Activity
PAPm	pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPS	pression artérielle pulmonaire systolique
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SEP	sclérose en plaques
SFGM-TC	Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire
SNC	système nerveux central

Questions posées

Quels patients atteints de sclérose en plaques (SEP) sont candidats à l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH)?

Quel est le bilan à effectuer et quelles sont les contre-indications absolues et relatives à la procédure?

Comment valider de manière multidisciplinaire l'indication à l'autogreffe de CSH? La Réunion de Concertation des Pratiques (RCP) « Maladies Auto-immunes et Thérapie Cellulaire » (RCP MATHEC) sous l'égide de la SFGM-TC.

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 SEP en accord avec les recommandations JACIE?

Etat actuel de la question

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire, démyelinisante et aussi neurodégénérative qui partage le paradigme multifactoriel d'autres pathologies auto-immunes et auto-inflammatoires avec des composantes génétiques (dont l'haplotype HLA-DRB1*1501 entre autres) et environnementales (tabagisme, exposition au virus EBV, hypovitaminose D, obésité

dans l'adolescence, influence du microbiote, etc.) [1-4]. La SEP est une maladie chronique évolutive du système nerveux central, cumulant les lésions et les dommages tissulaires diffus avec une forte composante inflammatoire focale en début de maladie associée très tôt, puis vraisemblablement dépassée, par une perte axonale, une neurodégénérence et ainsi à une progression du handicap secondaire aux lésions irréversibles. Ainsi, après une phase récurrente-rémittente (caractérisée par des poussées cliniques régressives) de vingt ans environ, une phase secondairement progressive se met en place et le patient nécessite une canne au déplacement (score EDSS de 6,0) vers l'âge de 50 ans et devient confiné au fauteuil huit ans après le début de cette phase progressive [5,6]. Après vingt ans d'évolution de la maladie, la SEP est associée à un facteur de surmortalité avec une espérance de vie diminuée de sept ans par rapport à la population générale [7]. Elle affecte 100 000 patients en France au total avec un sex-ratio de trois femmes pour un homme [8]. Ce sont des sujets jeunes en pleine expansion sociale et économique et la maladie est la première cause de handicap non traumatique dans cette population.

La composante inflammatoire est considérée en pratique par la survenue de poussées cliniques ou par la mise en évidence en IRM de nouvelles prises de gadolinium et d'une augmentation de la charge lésionnelle T2. En effet, au cours de l'évolution de la SEP, la poussée est une manifestation clinique à savoir distinguer de la notion de progression de la maladie. Le handicap est lié aux lésions irréversibles cumulées dans le temps (perte axonale, dégénérescence), et la poussée est un élément d'activité inflammatoire qui se rajoute à la progression de la maladie. La progression de la maladie reste une définition essentiellement clinique basée sur la progression du score EDSS de Kurtzke [9] en dehors de toute poussée de la maladie et qui correspond au handicap résiduel et donc irréversible, au mieux confirmé à six mois.

La prise en charge thérapeutique de la SEP en France, comme dans le reste des pays développés, reste particulièrement dynamique depuis le milieu des années 1990 qui a vu apparaître les premières études validant scientifiquement l'efficacité d'immunothérapies sur la fréquence des poussées et leur intensité ainsi que sur la progression du handicap avec un suivi des patients à deux ans. Ces traitements sont décrits comme modifiant le cours de la maladie. Cependant aucune de ces immunothérapies « de première ou de seconde génération », qu'elles soient immunomodulatrices, immunsuppressives, ou issues des biothérapies pour les plus récentes ne permettent de contrôler parfaitement la maladie de manière durable, c'est-à-dire de stopper définitivement sa progression. Ces dernières années, les progrès thérapeutiques dans ce domaine ont développé un concept d'évaluation, le NEDA (*non-evidence of disease activity*) défini par l'association d'une parfaite stabilité clinique (pas de poussée clinique et pas d'évolution du score EDSS) et un contrôle parfait des marqueurs inflammatoires en IRM (pas de

prise de gadolinium ni de nouvelle lésion T2) [10]. Le NEDA n'est pas utilisé aujourd'hui en tant qu'objectif primaire des essais thérapeutiques de biothérapie car trop exigeant, mais la mise au point récente de cet outil rend compte de la volonté d'un contrôle total de la pathologie et est utile pour l'analyse comparative des résultats rapportés par différents traitements [11]. En 1997, alors que les neurologues ne disposaient que des premiers immunomodulateurs injectables, les interférons bêta et l'acétate de glatiramère (copaxone), dont l'efficacité validée reste relativement modeste, les premiers travaux testant la mitoxantrone ont mis en évidence l'intérêt d'un contrôle de la maladie par l'immunosuppression avec des schémas d'induction visant notamment des formes sévères ou particulièrement actives de SEP [12,13]. La même année, le premier essai pilote en Grèce utilisant la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques après immunoablation intensive chez des patients avec SEP progressive, montrait la faisabilité de cette nouvelle approche thérapeutique, procédure permettant, après la période d'aplasie, une reconstitution immunitaire progressive avec reprogrammation du système immunitaire et apparition d'une tolérance *de novo* [14]. Les équipes italiennes puis nord-américaines montrent très vite l'impact significatif de cette procédure sur les critères inflammatoires cliniques et IRM, et la possibilité d'améliorer la situation du handicap dans les formes inflammatoires essentiellement rémittentes [15-18]. La procédure d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (mobilisation des cellules souches, récupération des cellules souches par cytaphérèse, chimiothérapie intensive et sérum anti-lymphocytaire avec greffe des cellules souches hématopoïétiques) a été initialement associée dans ces essais de phase I/II à une mortalité à près de 5 %, considérée comme trop importante [19,20]. Cette caractéristique est assez vite associée au statut clinique notamment progressif du patient, aux comorbidités associées et à l'intensité de l'immunosuppression [11,21]. Un seul essai randomisé ayant inclus au total 21 patients a montré l'efficacité de l'autogreffe sur le paramètre inflammatoire en IRM comparée à la mitoxantrone [22]. L'essai de phase III MIST compare actuellement l'autogreffe en deuxième ligne aux traitements disponibles et validés (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00273364>). La difficulté à inclure des patients dans des essais de phase III analysant l'efficacité de l'autogreffe dans la SEP est en partie liée à l'arrivée simultanée des biothérapies et au développement d'essais comparatifs compétitifs [22-24]. L'efficacité anti-inflammatoire inédite des biothérapies s'associe à une tolérance immédiate particulièrement satisfaisante. Néanmoins, avec l'augmentation du nombre de patients traités au long cours, émergent des infections opportunistes telles que la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), particulièrement avec l'administration prolongée du natalizumab [25]. Celle-ci, même si elle constitue un risque dans toute situation d'immunosuppression, n'a pas été rapportée dans le cadre des procédures d'autogreffe

de cellules souches hématopoïétiques dans la SEP. Par ailleurs, parmi les anticorps monoclonaux utilisés au cours du traitement de la SEP (natalizumab Tysabri®, alemtuzumab Lemtrada®, anti-CD20), l'alemtuzumab induit fréquemment des complications dysimmunes (20 % dysthyroïdie, 1 % purpura thrombopénique auto-immun, etc.) [27].

Dans ce contexte, la méta-analyse des données [11] de toutes les cohortes publiées de patients traitées par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques de 1995 à 2016 (764 patients transplantés au total) montre que la mortalité liée à la procédure d'ACSH s'est effondrée avec :

- l'amélioration des pratiques acquises au cours du temps (mortalité nulle au cours des cinq dernières années dans le registre de l'*European group for Blood and Marrow Transplantation* [EBMT]) ;
- la sélection rigoureuse des patients candidats à l'autogreffe (rémittents versus progressifs) selon des procédures accréditées ;
- le traitement et le suivi des patients en centre expert accrédité pour l'allogreffe, l'amélioration des soins de support, la validation en RCP nationale associant hématologues et neurologues sur les procédures de l'autogreffe proprement dite (intensité de l'immunosuppression adaptée).

En termes de réponse thérapeutique, outre le contrôle du taux annualisé de poussées après greffe et celui de la progression du handicap dans les formes rémittentes essentiellement, le NEDA évalué à deux ans est évalué à plus de 80 % et à près de 70 % à cinq ans [11].

La procédure d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques semble ainsi permettre un excellent contrôle de l'inflammation à moyen et à long terme. Les bénéfices obtenus pour le patient peuvent ainsi dépasser les contraintes de la procédure et du suivi post-greffe.

Mécanismes d'action

Rappel sur la physiopathologie de la SEP

Sur le plan physiopathologique, la SEP est une maladie multifactorielle et les facteurs génétiques et environnementaux interagissent étroitement dans le déclenchement de cette maladie. Ainsi, de nombreuses études génétiques ont validé l'association entre la SEP et les variants polymorphiques du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), et plus particulièrement l'allèle HLA-DRB1*1501 qui apparaît de manière consensuelle comme gène de susceptibilité [26-28]. D'autres gènes du système immunitaire ont également été impliqués dans le développement de cette maladie. Même si la séquence initiale reste non élucidée, il existe chez les patients avec SEP, une dérégulation du système immunitaire en périphérie probablement à l'origine de la formation des lésions démyélinisantes du système nerveux central (SNC). Les études anatomopathologiques mettent ainsi en évidence un infiltrat important de cellules microgliales activées et de lymphocytes T

(LT) au sein du parenchyme cérébral, mais aussi la présence de follicules lymphoïdes B (LB) dans les méninges de certains patients. Une des hypothèses mécanistiques principales repose sur l'activation de cellules immunitaires (LT et LB) auto-réactives en périphérie, au niveau des ganglions lymphatiques, avant activation des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique et migration au sein du SNC [29,30]. Cette inflammation chronique au sein du SNC est probablement à l'origine des processus de neurodégénérence qui s'individualisent après quinze ans d'évolution et expliquent la progression secondaire de la maladie et l'inefficacité des thérapies anti-inflammatoires.

Ces trente dernières années, le développement des traitements validés en SEP se sont essentiellement attachés à moduler le système immunitaire ou à réaliser une déplétion des populations cellulaires spécifiques. Ces approches sont considérées comme des traitements successifs de première et deuxième ligne.

Mécanismes d'action de l'intensification thérapeutique avec autogreffe de CSH (ACSH)

Le principe thérapeutique de l'autogreffe de CSH (ACSH) 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, après la sortie d'aplasie, par « une réinitialisation *de novo* de la réponse immune » caractérisée par la réapparition de cellules jeunes issues de la moelle osseuse. Lors de cette période de reconstitution immunologique, qui dure 12 à 18 mois, les cellules lymphocytaires T et B régulatrices réémergent avec la possibilité d'acquérir un nouveau répertoire immunologique et d'induire une tolérance *de novo* [21,31]. L'efficacité de l'autogreffe est en partie expliquée par la forte dose de chimiothérapie utilisée initialement car elle a pour effet une immunosuppression majeure et donc la disparition complète des lymphocytes pro-inflammatoires circulants. Il a été montré que deux ans après une autogreffe dans la SEP, il existe une importante diversification du répertoire T [31,32], sans augmentation des LT mémoires, et une inversion de la balance LT pro-inflammatoires versus régulateurs [33,34]. Le thymus présente ainsi une hyperactivité suite à l'autogreffe permettant la régénération d'un répertoire diversifié [31]. La diversification du répertoire T [32], l'augmentation des cellules T régulatrices avec expansion précoce des cellules T CD8+ PD-1+ et l'augmentation en post-greffe des cellules B CD19+ PD-1+ [35]

sont corrélées à la réponse clinique observée après greffe. Il existe donc des données qui prouvent que les effets de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la SEP ne sont pas liés uniquement à la lymphopénie initiale mais aussi à de profondes modifications du système immunitaire dans son ensemble.

Avec la parution successive des essais européens [36-39] puis nord-américains [18,19,40-42] de phases I-II, de l'essai randomisé de phase II ASTIMS [43], de nombreuses publications de registres [44-46] et des méta-analyses [11,47,48], la procédure d'intensification et autogreffe de CSHP est aujourd'hui pratiquée avec un niveau de preuve équivalent à un selon les référentiels de l'EBMT [49-51] dans certaines indications bien identifiées.

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [52].

Afin de mieux définir la place évidente mais forcément limitée de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de SEP, la SFGM-TC a constitué un groupe de travail multidisciplinaire francophone rassemblant différents experts dans les procédures de thérapie cellulaire pour les maladies auto-immunes (hôpital St Louis, centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Île-de-France, site constitutif, Filière FAI2R) (D.F., M.P., G.P., M.B., P.L.), des hématologues (L.T., Z.M.) et des neurologues experts de la SEP issus de la SFSEP pour la France (H.Z., A.G., L.M., G.M., P.L.) ou venant de Belgique (Y.B., D.D., G.L.) (dix-sept greffes de cellules souches hématopoïétiques en France et douze en Belgique sur sept ans).

Une revue exhaustive de la littérature a été réalisée (D.F., P.L., M.P., L.M., G.M.) et partagée par l'ensemble des personnes du groupe de travail durant le printemps 2017 sous la coordination de trois membres du groupe (M.P., P.L., D.F.). Deux conférences téléphoniques en juillet et en août 2017 avec support bibliographique et ébauche du manuscrit actualisé régulièrement ont permis de mettre en avant les différentes problématiques des expériences de chacun et des problématiques du sujet issu de la littérature.

En septembre 2017, lors des ateliers de la SFGM-TC, une journée a été consacrée à la réunion du groupe de travail avec échanges et partage des expériences, notamment au plan neurologique entre la France et la Belgique, au vu des analyses des connaissances tirées de la littérature. Le deuxième jour est consacré à l'écriture des avis d'experts sur la place de l'intensification thérapeutique et AHCST dans la SEP, ses modalités et son suivi à la fois sur le plan neurologique et sur le plan hématologique. Le niveau de preuve utilisé dans ces recommandations suit les normes établies par l'EBMT :

- niveau I : au moins un essai clinique randomisé — métanalyse d'essais randomisés ;

- niveau II : essais cliniques non randomisés — cohortes ou études cas-contrôle — mété-analyse de cohortes ;
- niveau III : analyse d'experts sur la base d'autres données disponibles et la gradation de recommandations de l'EBMT, avec :
 - option clinique : peut être envisagée après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque,
 - en développement [8].

Recommandations de l'atelier

Quels patients atteints de sclérose en plaques sont candidats à l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH)?

Le patient doit :

- répondre aux critères diagnostiques d'une SEP selon MacDonald 2010 [53] ;
- être âgé de moins de 60 ans ;
- avoir un score EDSS irréversible (confirmé à six mois en dehors de toute poussée) $\leq 6,0$;
- présenter nécessairement des éléments indicateurs d'une activité inflammatoire récente définie comme suit :
 - S'il s'agit d'un patient en forme rémittente, le patient doit : être sous traitement de seconde ligne bien conduit depuis au moins six mois, présenter au moins une poussée significative sur le plan clinique : augmentation d'un score EDSS de Kurtzke de ≥ 1 point [9], aboutissant à un score fonctionnel coté à plus de deux pour le paramètre le plus affecté (≥ 3 pour le paramètre sensitif), et avoir au moins une prise de gadolinium sur une IRM de moins de trois mois,
 - S'il s'agit d'une forme progressive de la maladie, le patient doit : être sous traitement bien conduit de plus de six mois, avoir une durée de phase progressive de moins de cinq ans, présenter au moins une poussée significative sur le plan clinique : augmentation d'un score EDSS de Kurtzke de ≥ 1 point, aboutissant à un score fonctionnel coté à plus de deux pour le paramètre le plus affecté (≥ 3 pour le paramètre sensitif), et au moins une prise de gadolinium sur une IRM de moins de trois mois ou une nouvelle lésion T2 significative sur une IRM de moins de trois mois comparée à une IRM de référence de moins de un an.

Quel bilan pré-thérapeutique et quels critères d'exclusion à l'autogreffe?

Quel est le bilan pré-thérapeutique?

Bilan pré-thérapeutique à visée d'évaluation et suivi neurologique :

- réalisation du score EDSS [9] (*annexe 1*) comprenant une mesure du périmètre de marche et un score SDMT (*Symbol Digit Modalities test*) [54] ;
- il est possible de réaliser également : BICAMS [55], 25 FWT (25 Foot Walking Test) et le 9HPT (9 Hole Peg Test) [56].

Bilan pré-thérapeutique avant procédure d'autogreffe :

- un bilan biologique standard pré-autogreffe;
- des sérologies HIV, HTLV-1/2, HBV, HCV, HHV6, HHV8, CMV, EBV, VZV, toxoplasmose, syphilis, JC (en raison du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive potentiellement cumulatif de l'addition d'immunothérapie dans la SEP [57]) quantiféron, antigène aspergillaire;
- une électrophorèse des protéines plasmatiques, immunoélectrophorèse, dosage pondéral des immunoglobulines IgA, IgG et IgM, immunophénotypage lymphocytaire;
- une échographie cardiaque;
- un électrocardiogramme (ECG);
- des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR);
- un scanner thoraco-abdomino-pelvien;
- consultation gynécologique avec échographie pelvienne et mammographie de moins d'un an chez les femmes, dosage PSA et toucher rectal chez l'homme;
- un scanner panoramique dentaire et un scanner des sinus;
- consultation stomatologie + ORL de moins de un mois;
- consultation diététicienne et évaluation nutritionnelle;
- les patients ayant reçu des traitements cardiotoxiques comme la mitoxantrone ou une haute dose cumulée de cyclophosphamide devront réaliser une IRM myocardique;
- une LEMP préclinique et les autres infections opportunistes devront être recherchées chez les patients à haut risque par :
 - des IRM encéphaliques injectées comportant des séquences de diffusion réalisées à l'arrêt du traitement de fond avant de lancer la procédure d'autogreffe,
 - une ponction lombaire pourra compléter ces explorations en fonction du contexte. PCR JC haute sensibilité, Encre de chine, PCR *Herpes viridae* ;
- aborder le problème de la fertilité (protection ovarienne ou ponction ovarienne, conservation de sperme).

Quelles sont les contre-indications à la procédure?

Troubles cognitifs empêchant une adhésion éclairée au traitement et la signature du consentement au traitement.

Contre-indications aux IRM.

Comorbidités sévères contre-indiquant l'autogreffe [58] :

- âge > 60 ans ;
- tabagisme actif ou sevré depuis moins de trois 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 (PaO_2) < 8 kPa (< 60 mmHg) et/ou une pression artérielle en dioxyde de carbone au repos (PaCO_2) > 6,7 kPa (> 50 mmHg) sans oxygénothérapie,
 - hypertension artérielle pulmonaire (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 cardiaque¹ :
 - signe clinique d'insuffisance cardiaque congestive réfractaire,
 - fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 %,
 - coronaropathie sévère non revascularisée,
 - arythmie ventriculaire non contrôlée,
 - épanchement péricardique avec retentissement hémodynamique sévère évalué par l'échocardiographie,
 - « *D sign* » témoin du mouvement paradoxal du septum interventriculaire à l'IRM myocardique,
 - en cas d'anomalie à l'échographie cardiaque trans-thoracique 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 dix minutes définies 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 deux 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 cinq 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...) mais 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 aigüe² 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.

¹ L'évaluation de la fonction cardiaque est particulièrement attentive avant la mobilisation par cyclophosphamide chez les patients traités par mitoxantrone.

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) sous l'égide de la SFGM-TC

Pour une discussion collégiale, la réunion de concertation des pratiques « maladies auto-immunes et thérapie cellulaire » (RCP MATHEC, centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif), Filière FAI2R) se tient deux fois par mois (le premier et le troisième mercredi de chaque mois; modalités de connexion sur <http://www.ma-thecl.com>). Cette téléconférence permet de réunir des spécialistes des maladies auto-immunes dont la SEP, des hématologues des équipes de greffe (il est recommandé que l'équipe de greffe soit experte en allogreffe, le degré d'immunosuppression et le risque infectieux des patients étant plus proches de ceux des allogreffes que des autogreffes pour hémopathie maligne), les thérapeutes cellulaires et les autres médecins et paramédicaux des centres experts impliqués dans la coordination des soins et le suivi immunoclinique spécifique de ces patients. Sous l'égide de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) et cette RCP labellisée MATHEC se réunit afin :

- de s'assurer de la bonne indication à la greffe ;
- de s'assurer de l'absence de contre-indications (absolues ou relatives/définitives ou temporaires) à cette procédure ;
- de proposer le conditionnement le plus adapté ;
- de valider de manière consensuelle et pluridisciplinaire l'indication de la greffe conformément aux pré-requis JACIE (*Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT*: Comité d'accréditation conjoint ISCT et EBMT pour la greffe de cellules souches) conformément aux bonnes pratiques cliniques édictées par ce comité [59].

Quels sont les protocoles à appliquer pour la mobilisation des CSHP et le conditionnement intensif avant réinjection des CSH?

Mobilisation :

- arrêt des traitements immunsupresseurs (en général un mois pour les immunsupresseurs et trois mois pour les biothérapies sauf pour le natalizumab/rituximab/anti-CD20) ;
- 2 g/m² de cyclophosphamide ;
- 5 µg/kg/j de G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) ;
- pas de sélection CD34+.

Conditionnement :

- BEAM (carmustine [BICNU] 300 mg/m² j-7, étoposide 400 mg/m² j-6 à j-3, aracytine 400 mg/m² j-6 à j-3 et melphalan 140 mg/m² j-2) + ATG (*anti-thymocyte globulin*, protocole progressif de Thymoglobuline® 0,5 mg/kg/j à j-5 puis 1,5 mg/kg/j à j-4, j-3, j-2, j-1) ou cyclophosphamide (200 mg/kg sur 4 jours) + ATG (même protocole qu'avec le BEAM) ;

- ATG : attention perfusion lente + corticothérapie + anti-histaminiques + antipyrétiques.

Soins de support pendant la greffe :

- prophylaxies anti-infectieuses pendant la greffe. En effet, du fait du risque infectieux fongique et viral, une prophylaxie anti-pneumocystose et herpès est nécessaire. Pour la pneumocystose un traitement par sulfaméthoxazole/triméthoprime fort 1 comprimé × 3/semaine ou faible quotidien (aérosols de pentacarinat ou atovaquone ou dapsone si contre-indication au sulfaméthoxazole/thriméthoprime) est recommandé. Pour l'herpès, un traitement par valaciclovir 500 mg × 2/j ou acyclovir 200 mg 4 cp/j est recommandée. L'administration de fluconazole (anti-candida), et clamoxyl (anti-pneumococcique) est aussi à prévoir pendant la greffe ;
- prophylaxie antipyrétique. En effet, il n'est pas exclu que la fièvre au cours de la procédure puisse avoir un impact négatif sur la récupération du handicap acquis. Il est nécessaire de prévenir la survenue d'une réaction fébrile au cours du passage du sérum anti-lymphocytaire nécessitant l'administration de l'ATG sur au moins douze heures et sous couvert de corticoïdes (prednisone ou prednisolone au moins à 2 mg/kg/j) ;
- en cas de fièvre, une corticothérapie IV 250 mg j1, 125 mg j2 et j3 doit être débutée ainsi qu'une antibiothérapie large spectre afin de traiter une potentielle infection bactérienne selon les recommandations de l'ECIL (*European Conference on Infections in Leukaemia*) [60] ;
- l'utilisation de G-CSF se fera selon les habitudes de service.

Quel est le suivi clinique et biologique à prévoir après l'autogreffe de CSH pour SEP en accord avec les recommandations JACIE?

Un suivi systématique en centre expert est nécessaire. Il comprend des consultations couplées auprès du(des) spécialistes de la SEP et du(des) hématologues experts du centre de greffe tous les trois mois pendant un an. Le dépistage précoce des manifestations clinique et le suivi par PCR des réactivations virales doivent être réalisés à une fréquence bien plus grande la première année (voir ci-dessous). Le suivi est ensuite fixé à tous les six mois. L'objectif est de dépister au plus tôt d'éventuelles complications et d'évaluer la réponse au traitement :

- chaque consultation permet l'évaluation et le recueil des données cliniques et biologiques de suivi de la SEP 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 SEP au sein de l'EBMT (<http://www.ebmt.org>).

Un suivi neurologique est par ailleurs nécessaire :

- consultation neurologique à M3, M6, M9, M12 puis au moins une fois tous les six mois avec dépistage des poussées, cotation du score EDSS, le périmètre de marche, SDMT, 25FWT et 9HPT, recherche de signe en faveur d'une complication (LEMP) ;

- IRM encéphalique à M6, M12 puis une fois par an pendant cinq ans (protocole OFSEP dont injection de gadolinium [61]) ;
- IRM pan médullaire à M12 puis à trois ans (protocole OFSEP) ;
- bilan neuropsychologique recommandé.

Suivi hématologique et infectieux

Reconstitution immunologique et risque infectieux [49] :

- compte tenu de l'immunosuppression liée à la SEP 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 SEP. 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 première année et jusqu'à deux 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 six mois suivant la greffe surtout si une corticothérapie est maintenue, d'où l'importance des prophylaxies adaptées.

Recommandations (tiré des recommandations précédentes à citer) :

- calendrier vaccinal [62];
- EBV et CMV : monitoring de la charge virale par PCR tous les quinze jours pendant trois mois, puis tous les trois mois pendant la première année. En cas de réactivation EBV (PCR EBV > 5 log à deux examens confirmés avec ou sans symptôme clinique), un traitement préemptif par rituximab sera institué avec répétition des doses selon le protocole local. 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);
- PCR HBV (si possible réactivation) et traitement prophylactique des infections par Hépatite B (entécavir ou lamivudine chez les patients porteurs chroniques du HBV);
- PCR HHV8 (si séropositivité avant greffe) ;

- prophylaxie anti-VZV et HSV par valaciclovir 500 mg × 2/jour ou acyclovir 400 mg × 2/jour pendant un an minimum (ou plus si non récupération des CD4 > 200/mm³) ; antibioprophylaxie par amoxicilline 500 mg × 2/j pendant un an ;
- prophylaxie du pneumocystis par sulfaméthoxazole/triméthoprime fort 1 comprimé × 3/semaine ou faible quotidien associé à de l'acide folique (aérosols de pentamidine ou atovaquone si allergie au sulfaméthoxazole-thriméthoprime) pour une durée minimale de six mois (ou plus si non-récupération des CD4 > 200/mm³);
- 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-populations lymphocytaires T/B/NK à 3, 6, 12, 18 et 24 mois puis de manière annuelle en fonction du profil immunologique.

Questions résiduelles

Peut-on faire une seconde autogreffe en cas de rechute?

Remerciements : La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette huitième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ASTELLAS, BIOTEST, CELGENE, GILEAD, JAZZPHARMACEUTICAL, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NEOVII, NOVARTIS, OCTAPHARMA, PFIZER, SANOFI.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.11.002>.

Références

- [1] Mikaeloff Y, et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007;130(Pt 10):2589-95.
- [2] Ascherio A, Munger KL. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: epidemiological evidence. *Clin Exp Immunol* 2010;60(1):120-4.
- [3] Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9 (6):599-612.
- [4] Patsopoulos NA, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet* 2013;9(11): e1003926.
- [5] Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129(Pt 3):595-605.
- [6] Scalfari A, et al. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;77 (13):1246-52.
- [7] Leray E, et al. Excess mortality in patients with multiple sclerosis starts at 20 years from clinical onset: data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS One* 2015;10(7):e0132033.
- [8] Fromont A, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain* 2010;133 (Pt 7):1889-99.
- [9] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33 (11):1444-52.

- [10] Giovannoni G, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2015;4 (4):329-33.
- [11] Sormani MP, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology* 2017;88 (22):2115-22.
- [12] Edan G, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(2):112-8.
- [13] Hartung HP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360(9350):2018-25.
- [14] Fassas A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1997;20 (8):631-8.
- [15] Mancardi GL, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation suppresses Gd-enhanced MRI activity in MS. *Neurology* 2001;57(1):62-8.
- [16] Burt RK, Kozak T. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: finding equipoise. *Bone Marrow Transplant* 2003;320 (Suppl. 1):S45-8.
- [17] Saiz A, et al. Clinical and MRI outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. *Neurology* 2004;62 (2):282-4.
- [18] Burt RK, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol* 2009;8 (3):244-53.
- [19] Nash RA, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *Blood* 2003;102(7):2364-72.
- [20] Saccardi R, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler* 2006;12(6):814-23.
- [21] Muraro PA, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017;13 (7):391-405.
- [22] Polman CH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354 (9):899-910.
- [23] Coles AJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1829-39.
- [24] Cohen JA, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819-28.
- [25] Lee P, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV DxSelect) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol* 2013;57 (2):141-6.
- [26] Olerup O, et al. HLA-DR and HLA-DQ are not markers for rapid disease progression in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108(3):870-8.
- [27] Haines JL, et al. Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet* 1998;7(8):1229-34.
- [28] Oksenberg JR, Hauser SL. Genetics of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005;23(1):61-75 [vi].
- [29] Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2016;36(2):115-27.
- [30] Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15(9):545-58.
- [31] Muraro PA, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med* 2005;201 (5):805-16.
- [32] Muraro PA, et al. T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2014;124(3):1168-72.
- [33] Darlington PJ, et al. Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Neurol* 2013;73 (3):341-54.
- [34] Abrahamsson SV, et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. *Brain* 2013;136(Pt 9):2888-903.
- [35] Arruda LCM, et al. Immunological correlates of favorable long-term clinical outcome in multiple sclerosis patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol* 2016;169:47-57.
- [36] Carreras E, et al. CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year of follow-up in 15 patients. *Haematologica* 2003;88(3):306-14.
- [37] Saccardi R, et al. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. *Blood* 2005;105(6):2601-7.
- [38] Samijn JP, et al. Intense T cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77 (1):46-50.
- [39] Shevchenko JL, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis. *Exp Hematol* 2012;40(11):892-8.
- [40] Openshaw H, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in multiple sclerosis with busulfan and cyclophosphamide conditioning: report of toxicity and immunological monitoring. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6 (5A):563-75.
- [41] Burt RK, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood* 2003;102(7):2373-8.
- [42] Atkins HL, et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10044):576-85.
- [43] Mancardi GL, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology* 2015;84(10):981-8.
- [44] Mancardi GL, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler* 2012;18(6):835-42.
- [45] Burman J, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(10):1116-21.
- [46] Muraro PA, et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2017;74(4):459-69.
- [47] Reston JT, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2011;17 (2):204-13.
- [48] Li C, et al. Efficacy of hematopoietic stem cell formultiple sclerosis, an evidence based meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2016;62(4):48-52.
- [49] Alexander 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.
- [50] Snowden JA, 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.
- [51] Pasquini MC, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: collaboration of the CIBMTR and EBMT to facilitate international clinical studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(8):1076-83.
- [52] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer* 2016;103(11S):S193-7.

- [53] Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292-302.
- [54] Drake AS, et al. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler* 2010;16 (2):228-37.
- [55] Benedict RH, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol* 2012;12:55.
- [56] Kragt JJ, et al. Clinical impact of 20 % worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12 (5):594-8.
- [57] Plavina T, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014;76(6):802-12.
- [58] Pugnet G, et al. Indications and follow-up for autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune and autoinflammatory diseases: guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer* 2017;104(12S):S169-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan> [Epub 2017 Nov 22. Review. French.].
- [59] <http://www.jacie.org/7th-edition>.
- [60] <https://www.ebmt.org/Contents/resources/library/ECIL/Pages/ECIL.aspx>.
- [61] <https://www.ofsep.org/fr/espace-pros/l-imagerie/protocoles-d-acquisitions>.
- [62] <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>.