

Vendredi MATHEC - 30/04/2021 : L'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)

dans la Sclérose en Plaques

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

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

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

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

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

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

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

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

Questions des patients :

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

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

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

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

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

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

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

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