

Vendredi MATHEC - 26/03/2021 : L'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)

dans les maladies Auto-immunes

Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) : Cellules de la moelle 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 moelle osseuse à l'origine des cellules sanguines et du système immunitaire circulant.

Aplasie : diminution du nombre de cellules dans la moelle 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 les jours (entre sept et dix jours) pour permettre aux CSH de la moelle 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 advient dans une unité de cytophérèse et peut durer entre trois et 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 se 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 va prélever 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 à 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, l'organisme comptera 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 se déroule via un cathéter central ; elle 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. *Que signifie le fait que la reconstitution immunologique puisse prendre 6 à 9 mois ?* Du fait de la chimiothérapie le système immunitaire doit se reconstituer et récupérer ses capacités de fonctionnement. Cette reconstitution peut prendre entre 6 à 9 mois en fonction des patients. Cela signifie que la personne ayant été traitée par autogreffe est « affaiblie » durant cette période et qu'elle risque plus facilement de contracter des infections puisque son système immunitaire ne la protège pas encore complètement. Il est donc conseillé d'éviter les lieux publics comme les transports en communs, centres commerciaux...et de porter un masque lors des déplacements.
2. *Le conditionnement non-myéloablatif ne détruit pas tout le système immunitaire : comment peut-on être certain que les nouvelles cellules ne seront pas en contact avec des lymphocytes malades résiduels ?* Actuellement on ne peut pas l'affirmer. Il existe plusieurs conditionnements pour cette procédure avec différentes profondeurs qui sont adaptées en fonction des maladies et des équipes qui pratiquent l'autogreffe. En France le choix a été fait de suivre le conditionnement validé par plusieurs travaux scientifiques. De plus, plus le conditionnement est ablatif et plus le risque infectieux est long et donc la reconstitution immunologique est longue.
3. *Pourquoi ne pas pratiquer d'allogreffe pour les maladies auto-immunes ?* En France le corps médical évalue le rapport bénéfices / risques avant de décider d'un traitement. Le risque par rapport au bénéfice dans ce cas est trop défavorable car il entraîne un risque infectieux surélevé et la possibilité d'un rejet du don.
4. *Le protocole français d'autogreffe de CSH utilise de l'ATG, qui peut réveiller le virus EBV dont le rôle est aujourd'hui établi dans la Sclérose en Plaques. Pourquoi le privilégier au lieu du Rituximab utilisé dans d'autres pays ?* Rappelons que l'exposition au virus EBV est large dans la population générale. Si l'exposition au virus EBV et de façon plus marquée l'infection à l'EBV ont été montrées comme associée de façon statistiquement significative à un risque plus élevé de faire une sclérose en plaques (ce qui fait de cette exposition à l'EBV un facteur de risque de SEP). En ce qui concerne la procédure d'autogreffe : l'utilisation d'un anticorps polyclonal (comme l'ATG) ou parfois monoclonal (comme le Rituximab, ou d'autres anticorps) sont utiles lors du conditionnement pour diminuer la réponse auto-immune et les lymphocytes. La survenue d'une infection à EBV (soit primo-infection, soit réactivation) peut effectivement être observée après le conditionnement, raison pour laquelle depuis 2015 des recommandations internationales (sous l'égide de l'EBMT) utilisées en France dans le cadre des procédures sous l'égide de MATHEC-SFGM-TC soulignent l'importance de surveiller la réponse virale (PCR EBV)

tous les 15 jours pendant 3 mois après autogreffe, permettant ainsi de prévenir (par un traitement approprié si besoin la survenue de ces complications).

5. *L'autogreffe de CSH a-t-elle la même efficacité sur les 3 formes connues de la Sclérose en Plaques ? Pourquoi les critères d'inclusions sont-ils différents d'un pays à l'autre ?* Actuellement en France les spécialistes ont fait le choix de décider avec ce que l'on connaît de la science, notamment le bénéfice/risque. Des études (nationales et internationales) ont essayé d'évaluer quel type de patient ont le moins de risque et le plus de bénéfice. Il en est ressorti que ce sont les formes Récurrentes Rémittentes où cette procédure a montré le plus d'efficacité. Tous les pays n'utilisent pas les mêmes critères d'inclusions dans ces procédures. Il arrive que des patients qui n'étaient pas éligibles au regard des critères français se voient proposer cette procédure à l'étranger et décide d'aller effectuer cette procédure à l'étranger. L'étude de ces cas permettra de comprendre comment faire évaluer les critères d'éligibilité à une autogreffe en France, le but n'étant pas de faire courir un risque surdimensionné à certains patients mais surtout de pouvoir proposer à chacun le traitement qui lui apportera le plus de bénéfices possible.
6. *Quel est le pourcentage de risque d'être stérile suite à ce traitement ? Y a-t-il un risque de développer un cancer ?* Effectivement la chimiothérapie entraîne un risque de stérilité, c'est pourquoi une consultation gynécologique est proposée avant l'autogreffe de CSH pour informer et envisager les options possibles. Cependant, plus la patiente est jeune et moins il y a de risque de stérilité. Egalement un risque minime de développer un cancer existe mais sur le long terme.
7. *Certaines personnes ayant été autogreffées à l'étranger et pour qui cette procédure a fonctionné avaient au préalable eu un refus de leur dossier pour cette procédure en RCP MATHEC, leur parcours est-il pris en compte pour faire évoluer les critères d'inclusion ?* Oui, l'équipe MATHEC a déployé, sous l'égide de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) une base de données de recueil des données de greffe des patients autogreffés en France mais également à l'étranger lors de leur retour en France qui nécessite un suivi en centre spécialisé en France. Tout patient autogreffé à l'étranger peut nous contacter s'il souhaite que ses données de greffe soient implémentées (de manière anonyme) dans cette base.
8. *Est-ce que l'âge du patient peut aider à la bonne réussite de l'autogreffe ?* Effectivement l'âge du patient a un impact sur la réussite de l'autogreffe. Cette procédure n'est par exemple pas proposée si le patient âgé de plus de 65 ans car elle devient trop risquée.
9. *Si l'on est atteint depuis 17 ans d'une pathologie, on ne peut pas bénéficier d'une autogreffe, même si la maladie évolue ?* Pour la Sclérodémie Systémique, les médecins considèrent que l'autogreffe doit avoir lieu dans les 5 à 6 premières années de la maladie. Cependant concernant la Sclérose en Plaques et d'autres maladies autoimmunes, maladie de Crohn, neuropathies inflammatoires chroniques démyélinisante, on peut passer ces délais. Pour les patients qui ne peuvent pas se voir proposer cette thérapie, il existe d'autres thérapies cellulaires à l'étude en France qui peuvent peut-être leur être proposées.
10. *Quels sont les critères en France pour pouvoir bénéficier d'une autogreffe de CSH pour une Sclérose en Plaques ?* Aujourd'hui, en France, les critères sont les suivants : les formes

inflammatoires, rémittentes avec critères inflammatoires et poussées malgré les traitements reçus. Cependant la décision se fait tout de même après discussion du dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire avec analyse de l'histoire de la maladie et au cas par cas.

11. *Les internistes pratiquent des autogreffes, comme le font les hématologues ?* Non, les médecins spécialisés (comme les internistes, neurologues...) ne pratiquent pas l'autogreffe dans leurs services. Elle a lieu dans le service d'hématologie en collaboration avec les hématologues et les médecins spécialistes de la pathologie autoimmune. Le service doit être autorisé à pratiquer ce type d'autogreffe. Le suivi post greffe du patient se fait par le médecin référent spécialiste et l'hématologue, selon les procédures codifiées en lien avec MATHEC sous l'égide de la SFGM-TC.

Prochain Vendredi MATHEC le 30 avril 2021 à 13 heures

Autogreffe et Sclérose en Plaques avec le Pr H. Zéphir (Lille).

Plus d'informations sur le site internet www.mathec.com