

## Vendredi MATHEC - 28/05/2021 : L'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)

### dans la Sclérodémie Systémique (SSc)

**Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) :** Cellules de la moelle osseuse qui donnent naissance aux cellules du sang, globules rouges, plaquettes et globules blancs).

**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 et lymphopénie), en globules rouges (anémie) et en plaquettes (thrombocytopenie).

### **La Sclérodémie Systémique (SSc) :**

La SSc est une maladie auto-immune (MAI) c'est-à-dire que notre propre système immunitaire (qui nous permet de nous défendre contre les infections) a un défaut. Lorsque l'on a une MAI, le système immunitaire, au lieu de se diriger contre les agents extérieurs, va se retourner contre certains éléments de soi-même et provoquer des lésions de nos propres organes.

On distingue deux grands types de MAI :

- Les MAI spécifiques d'organes : diabète, thyroïdite...
- Les MAI systémiques ou multi-organiques : dont la SSc fait partie et qui vont toucher plusieurs organes.

Pour traiter les MAI on va généralement cibler le système immunitaire défaillant en mettant en place un traitement immunosuppresseur (la cortisone par exemple) et d'autres immunosuppresseurs utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires.

La SSc est un peu à part car la cortisone ne doit pas être administrée à des doses importantes, contrairement à d'autres MAI. En effet elle peut déclencher des problèmes rénaux. Les anti-inflammatoires conventionnels peuvent entraîner des douleurs à l'estomac alors qu'il existe déjà chez ces patients des soucis de reflux gastro-œsophagiens (RGO). De plus les immunosuppresseurs ne fonctionnent pas toujours très bien chez certains patients atteints de SSc.

Le rationnel de l'autogreffe est de traiter beaucoup plus fort en administrant des immunosuppresseurs très puissants.

Du fait de sa toxicité, l'autogreffe ne peut pas être proposée à tous les patients et doit être pratiquée au bon moment, c'est-à-dire lorsque les patients ont :

1. Une SSc récente, généralement moins de 5 ans.
2. Une SSc qui s'aggrave malgré le traitement de référence.
3. Une SSc qui menace la peau mais aussi les organes vitaux.

L'indication de ce traitement est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) MATHEC (2 fois par mois) avec l'ensemble des spécialistes de la greffe (hématologues) et spécialistes des MAI (médecins internistes) français et étrangers. Les dossiers sont discutés au cas par cas quant à la possibilité ou non de faire une greffe et si oui des conditions dans lesquelles elle sera réalisée. Tout cela se prépare, un exposé extrêmement fouillé de la situation du patient et la présentation de l'imagerie disponible sont nécessaires pour déterminer précisément l'état d'avancement de la maladie, la faisabilité d'une telle procédure ainsi que le choix du « conditionnement » (c.à.d. des médicaments immunosuppresseurs utilisés lors de l'autogreffe). C'est une prise de décision collégiale

lors de laquelle les médecins ont tous en tête le bénéfice/risque attendu pour le patient au vu de sa situation.

### **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 entraîne 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 moelle osseuse d'être libérées dans la circulation sanguine. L'administration du G-CSF peut entraîner des douleurs osseuses : des médicaments peuvent vous être administrés pour atténuer ces douleurs.  
Ensuite on procède au recueil des cellules souches hématopoïétiques.
2. **Cytophérèse ou collecte des cellules souches hématopoïétiques** : L'objectif de cette étape est de récupérer les cellules souches hématopoïétiques dans la circulation sanguine. Le recueil est réalisé par une technique simple appelée cytophérèse, dans une unité de thérapie cellulaire. Il peut durer entre trois et cinq heures et peut être renouvelé quelques jours de suite (maximum 4 jours) jusqu'à ce que le nombre de cellules souches prélevées soit suffisant. Généralement un seul recueil suffit. Le recueil est fait à l'aide d'une machine qui permet de séparer les différentes cellules du sang par une technique de centrifugation. Cette machine va prélever spécifiquement les cellules souches dans le sang. Celles-ci sont congelées (c'est le greffon) et conservées jusqu'à la date de l'autogreffe dans le laboratoire.
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 moelle 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 selon les personnes. Pendant cette période, le risque infectieux est augmenté car les défenses immunitaires sont très affaiblies. Afin de limiter ce risque, le patient est hospitalisé dans un secteur protégé (chambre stérile) ; le personnel et les visiteurs portent 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 par transfusion dans le sang du patient ; ce processus est appelé **autogreffe**. La transfusion est faite via un cathéter central ; elle dure entre 30 minutes et 1 heure environ, selon le volume du greffon. Cette transfusion des CSH permet de raccourcir la durée de la période d'aplasie car les CSH transfusées vont donner naissance à de nouvelles cellules sanguines et immunitaires, remplaçant les cellules 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 ». 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 tous les globules blancs soient efficaces) peut prendre entre 6 à 9 mois.

### Questions des patients :

- 1) *Quels sont les risques liés à l'autogreffe ?* Le risque majeur est celui d'infection comme avec tous les traitements immunosuppresseurs : le traitement va diminuer l'immunité ce qui expose le patient à d'éventuelles complications infectieuses. Après une autogreffe l'immunosuppression est maximale notamment à la phase initiale puis le risque diminue avec le temps. Dans un premier temps l'autogreffe expose aux risques des virus et autres germes de l'environnement (d'où l'importance d'être bien vacciné) mais également à d'autres complications infectieuses. À la suite d'une autogreffe il est important de ne pas banaliser les symptômes comme la fièvre. Le risque infectieux n'est pas seulement externe, il est aussi lié aux agents microbiens que le patient peut avoir à l'intérieur de lui (par exemple une banale infection urinaire pourrait dégénérer en infection généralisée) ou bien les virus de la varicelle ou de la mononucléose qui restent en sommeil dans des ganglions au niveau de la moelle épinière et pourraient se réactiver, dès lors que le système immunitaire est affaibli. Il faut surveiller régulièrement, après l'autogreffe, la présence de ces virus chez le patient et lui donner des traitements préventifs de ces réactivations.

Le risque infectieux est très important lors de la période d'aplasie c'est pourquoi le patient est hospitalisé dans un service d'hématologie spécialisé d'où il sortira lorsqu'il pourra à moindre risque être exposé au milieu extérieur. Il faut attendre la reconstitution immunitaire pour voir ce risque diminuer.

Il existe également une possibilité de mauvaise tolérance des médicaments de la chimiothérapie qui peuvent être toxiques pour le cœur et aussi pour les reins (utilisation d'une forte dose de cortisone).

Tous ces risques sont connus et anticipés par les praticiens qui vont choisir le « conditionnement » de la greffe en fonction de l'état et des fragilités du patient.

Les médecins évaluent toujours le rapport bénéfice/risque de cette procédure pour un patient donné. Le risque de l'autogreffe est acceptable si un bénéfice notable est attendu. On sait aujourd'hui que ce bénéfice est important pour les patients ayant une SSc récente, active au niveau inflammatoire et qui n'ont pas encore de complications graves.

- 2) *Est-il vrai que les vaccins donnent des MAI ?* Les MAI peuvent se déclencher à la suite d'une infection, par exemple virale. Le vaccin pourrait éventuellement être un événement déclencheur, néanmoins avec le recul actuel on peut affirmer qu'il n'y a pas de sur-risque de développer une MAI après vaccin. Les données concernant les patients atteints d'une MAI sont très rassurantes car ils ne font pas de poussées de MAI après vaccination.

*L'infection due au Covid avec les risques qu'elle entraîne n'est-elle pas plus dangereuse que le vaccin ?* Effectivement la contamination par le virus de la Covid19 est plus risquée que le vaccin notamment pour les patients atteints de SSc. Les patients ayant un poumon fibrosé, atteints de Covid19, risquent d'avoir des complications respiratoires pouvant nécessiter un passage en réanimation. Très rapidement la Filière Fai2r a préconisé une vaccination prioritaire pour les patients atteints de SSc avec fibrose pulmonaire, hypertension

pulmonaire et/ou traitement immunosuppresseur (3 injections sont recommandées pour ces patients).

- 3) *Est-ce que les cellules souches sont les nôtres ou celles d'autres personnes ? Quelle est la différence entre autogreffe et allogreffe ?* On parle « d'autogreffe » car ce sont les propres cellules du patient qui vont constituer son propre greffon. Avec l'autogreffe, l'organisme va reconnaître comme « soi » les cellules réinjectées dans l'organisme et ne les rejettera pas. Lors de la réinjection les cellules vont retrouver leur chemin et aller toutes seules vers la moelle osseuse pour la repeupler. Cependant, comme le patient est initialement atteint d'une MAI, il existe un risque que des cellules immunitaires malades (autoréactives) restées dans la moelle osseuse ne réapparaissent lors de la reconstitution immunitaire. On espère que ces cellules resteront minoritaires et ne prendront pas le dessus.  
Dans l'allogreffe les cellules qui constituent le greffon proviennent d'un donneur. Le risque est que, même si le donneur de moelle osseuse est le plus proche possible du patient sur le plan du système immunitaire et d'identité génétique, le système immunitaire n'identifie les cellules souches comme étrangères et ne les détruit. Il faut donc donner au patient en continu des immunosuppresseurs pour éviter cette réaction contre ces cellules « étrangères ». De surcroît, il y a un risque que le greffon venant du donneur se retourne contre le receveur (maladie du greffon contre l'hôte (GVH)). Les risques de complications sont beaucoup plus importants et de ce fait la balance bénéfique/risque est déséquilibrée.
- 4) *Pendant combien de temps après l'autogreffe faut-il faire attention ?* Pendant la phase aiguë de quelques semaines, le patient est hospitalisé en secteur protégé en hématologie ; c'est la phase très délicate. Puis pendant les 3 mois suivants, au retour à domicile, il faut être prudent et être suivi à l'hôpital toutes les 2 à 4 semaines. Après ces 3 mois la surveillance est allégée. A partir du 6<sup>ème</sup> mois habituellement, les risques de réactivation des virus endogènes et d'infections opportunistes sont moins grands.  
Plusieurs vaccins devront être refaits. Il faudra continuer à être prudent pendant la 1<sup>ère</sup> année post greffe car le déficit immunitaire va persister parfois plus d'1 an.
- 5) *Après la mobilisation est-ce qu'il y a un travail fait sur les cellules ou sont-elles réinjectées comme elles ont été récoltées ?* Il n'y a aucune manipulation faite sur les cellules récoltées au sens où on ne va pas chercher à les modifier. On les fait juste passer dans une machine pour les trier et s'assurer que ce sont les bonnes cellules qui seront congelées.  
Aujourd'hui des méthodes de thérapies cellulaires par lesquelles on modifie les cellules pour les améliorer sont à l'étude dans des modèles animaux. Ce sont des travaux très préliminaires.
- 6) *Quels sont les risques encourus après une autogreffe lorsque l'on habite avec de jeunes enfants ?* Lorsque la possibilité de l'autogreffe est évoquée, les médecins évaluent également l'environnement de la personne. Le risque infectieux est accru en présence d'enfants en bas âge et scolarisés car l'on sait que les jeunes enfants présentent fréquemment des infections contagieuses. Mais ce n'est pas une contre-indication à l'autogreffe et l'on ne séparera pas le patient de ses enfants. Les virus comme ceux des rhumes saisonniers ne sont pas aussi graves que les réactivations de virus endogènes. Il faudra expliquer aux plus jeunes que, dans les premiers temps post greffe, l'on devra faire attention, éviter les embrassades sans masques, les câlins... Rappelons l'importance des vaccinations dans ce cadre.

- 7) *S'il y a une prédisposition génétique à la SSc une autogreffe est-elle possible ?* À la question de la prédisposition génétique dans la SSc, il n'y a pas de réponse claire. C'est une situation peu fréquente et qui n'entraîne pas de contre-indication à l'autogreffe.
- 8) *Un patient ayant eu un refus d'autogreffe par la RCP à cause d'une atteinte pulmonaire et qui a bénéficié d'une greffe des poumons, peut-il être représenté en RCP ?* Oui un patient ayant eu une greffe de poumons et qui a donc des poumons « en bon état » peut demander à ce que l'indication à une autogreffe de CSH soit rediscutée en RCP. Cependant il faut savoir qu'à la suite d'une allogreffe de poumons, le patient reçoit un lourd traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet de la greffe. Avec ce traitement puissant, certains patients voient leur SSc s'améliorer. De ce fait il est nécessaire d'avoir un recul suffisant après la greffe pulmonaire avant de discuter de l'autogreffe.
- 9) *Si le patient rechute est-il possible de faire une 2<sup>nde</sup> autogreffe ?* Théoriquement rien ne l'empêche. Cependant il faut bien évaluer la balance bénéfice/risque. Lorsqu'il y a une rechute la première chose à faire est de revenir aux immunosuppresseurs classiques. Il existe d'autres options après rechute avant d'envisager une seconde autogreffe. Le risque infectieux est plus lourd lors d'une 2<sup>nde</sup> autogreffe et le risque de complications plus élevé notamment en ce qui concerne le fonctionnement de la moelle osseuse qui peut être altéré par tous ces traitements. Des effets à long terme comme la survenue de cancers sont aussi possibles.
- 10) *Quelles sont les effets à long terme de la chimiothérapie et de la mobilisation sur notre santé ?* À long terme il existe un risque d'apparition de cancers surtout hématologiques. Il faut surveiller de près les patients autogreffés. De plus la SSc elle-même est une maladie qui peut prédisposer à certains cancers. Il faut donc se soumettre aux dépistages. Ce n'est pas un obstacle à la greffe qui, lorsqu'elle est indiquée, reste bénéfique par rapport à ces risques.
- 11) *Pourquoi la SSc peut-elle prédisposer à des cancers ?* Les relations entre MAI et cancer ne sont pas simples. Ces liens réciproques sont complexes et très techniques. Lorsque le système immunitaire est affaibli, il pourrait ne pas être capable de maîtriser les cellules cancéreuses qui se seraient développées.
- Une autre hypothèse peut être faite : lorsqu'apparaissent des cellules malignes, elles vont être détectées par le système immunitaire qui va essayer de les détruire car nous avons des globules blancs spécialisés pour tuer les cellules cancéreuses. Le système immunitaire est activé et identifie ces cellules cancéreuses pour les détruire. Ces cellules cancéreuses peuvent présenter certaines caractéristiques identiques à celles des cellules de l'organe dans lequel elles se sont développées. Le déclenchement de l'autoimmunité pourrait provenir de la réaction du système immunitaire à un début de cancer encore occulte.
- C'est en cela que l'on peut dire qu'il y a un lien entre cancer et MAI et c'est pourquoi il est recommandé de faire un dépistage intensif des cancers en présence de certains types de SSc. Il ne faut cependant pas oublier que cette association entre cancer et SSc ne concerne qu'une petite minorité des patients.
- 12) *Comment savoir si l'autogreffe a bien fonctionné sur la sclérodémie ?* On peut se sentir très rapidement mieux dans son corps. Souvent dès le conditionnement de l'autogreffe, lorsqu'on

administre le sérum antilymphocytaire qui va détruire les lymphocytes (fraction des globules blancs impliquée dans la SSc), on peut remarquer un assouplissement de la peau quasi immédiat. Les bénéfices peuvent également apparaître dans l'année qui suit et sont propres à chacun. Les examens habituels de suivi de la SSc qui vont être répétés permettent aussi de s'assurer des améliorations.

13) *La greffe doit-elle être faite dans les 5 ans après le déclenchement de la maladie ou après le diagnostic ?* Il est recommandé de proposer ce traitement dans les 5 ans après le diagnostic de la maladie et non pas à partir du déclenchement du phénomène de Raynaud. Passé ce délai, la maladie se sera habituellement trop aggravée. L'autogreffe risque alors d'entraîner plus de complications que de bénéfices. La récupération post greffe risque aussi d'être plus longue.

14) *Qu'est-ce que le protocole ADUSE proposé par le Pr G. Pignet à Toulouse ?* Ce protocole est très différent de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. C'est un protocole de recherche encore en cours d'évaluation contrairement à l'autogreffe de CSH qui, après de nombreux travaux de recherche, est devenue une recommandation.

Quand un traitement est en phase de « recherche clinique » c'est que l'on n'est pas certain de son efficacité ni de son profil de tolérance. C'est encore une hypothèse que l'on cherche à évaluer et à confirmer. C'est une « approche innovante » dans un cadre légal particulier où il va falloir accepter de participer en donnant un consentement écrit (avec possibilité de le révoquer à tout moment).

Dans le protocole ADUSE il ne s'agit pas d'une autogreffe de cellules souches issues de la moelle du patient mais d'une autogreffe de cellules souches mésenchymateuses. Les cellules mésenchymateuses sont présentes dans tous les tissus de l'organisme et permettent de réparer les tissus. Elles interagissent également avec les cellules immunitaires. Dans la SSc elles sont intéressantes car immunosuppressives. De plus elles permettent de lutter contre la fibrose en régénérant les tissus et elles peuvent améliorer la vascularisation (cicatrisation des ulcères...). Dans le protocole ADUSE, ces cellules sont récupérées dans le tissu graisseux, sélectionnées puis réinjectées au niveau des doigts pour diminuer la fibrose des doigts et cicatriser les ulcères quand les autres traitements classiques n'ont pas fonctionné. Il n'y a pas besoin de faire une chimiothérapie et donc il n'y a pas de risque infectieux majeur. Mais c'est un traitement local, c'est-à-dire que les améliorations attendues seront locales, limitées aux sites d'injection (pas d'amélioration de la fibrose pulmonaire par exemple).

15) *La maladie peut-elle réapparaître si les lymphocytes reviennent à la normale ?* Ce risque existe pendant les premiers mois, notamment si le taux des lymphocytes remonte très vite. Avec les protocoles utilisés à présent, qui ont beaucoup évolué et été améliorés au fil du temps, le risque est bien moindre. On ne peut évidemment pas garantir que tous les patients vont répondre complètement et durablement à ce traitement. Néanmoins par rapport aux autres traitements de la SSc, l'autogreffe de CSH est seule à avoir démontré un bénéfice en survie globale. Cela signifie qu'après autogreffe, les patients ont une durée de vie plus longue qu'avec tout autre traitement. Le bénéfice est maintenu pendant plusieurs années sur la fonction respiratoire, le score de Rodnan et la qualité de vie. Mais évidemment chaque cas est particulier et la réponse à l'autogreffe variera selon les individus.

16) *Dois-je continuer à prendre un traitement immunosuppresseur après l'autogreffe ?* L'un des objectifs de l'autogreffe de CSH est, à long terme, de ne plus avoir à prendre de traitements. Bien sûr cela dépendra du degré de réponse au traitement. Il y a tout de même une première phase post greffe (environ 1 an) pendant laquelle, l'ordonnance va comprendre plusieurs médicaments pour prévenir les risques d'infections. Mais à long terme si la réponse se maintient, il n'y aura plus de traitements.

**Site internet : [www.mathec.com](http://www.mathec.com)**