

par le Dr Hubert DÉCHY
Neurologue



et le Dr Elisabeth MAILLART
Neurologue
Département de Neurologie,
GH Pitié-Salpêtrière

Immunosuppression et transplantation de cellules souches autologues pour les formes agressives de sclérose en plaques

Quelle peut être la stupéfaction d'un téléspectateur regardant l'émission Télématin sur Antenne 2 le mercredi 31 mai 2017, au sujet de la journée mondiale de la sclérose en plaques (SEP), quand il entend dire à propos des « au moins 100 000 patients atteints » que « la greffe de cellules souches peut constituer un traitement d'avenir de la SEP » ? Alors même que cette technique en est à ses balbutiements et qu'une seule étude internationale valable par son suivi prolongé a été publiée sans que le conditionnement de l'autogreffe ne fasse référence à un consensus de protocole (ce qui reste à établir entre les pays), qu'aucun essai thérapeutique n'est en cours en France

(communication par mail avec le Dr Elisabeth Maillart, Hôpital Pitié-Salpêtrière) et ne serait proposée que dans de rares pays européens ou anglosaxons actuellement. Il est donc largement prématuré d'évoquer ce thème comme s'il pouvait concerner les patients aujourd'hui, d'autant que, le jour où il sera accessible, seules les formes très actives de SEP, sans doute résistantes aux médicaments actuels, pourront en bénéficier au prix de risques importants comme nous allons le voir dans l'article canadien ci-dessous dont la traduction du titre sert d'intitulé à cette présentation. Ceci ne remet pas en cause l'intérêt théorique important de cette démarche.

La publication d'un essai thérapeutique de phase 2 concluant

Ce titre accentue la valeur exploratoire de l'article publié dans *The Lancet* du 9 juin 2016 : « Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial » par Harold I. Atkins et collaborateurs, des hôpitaux d'Ottawa, de Montréal, de Toronto et de Cleveland en Amérique du Nord. Il fait suite à d'autres articles parus depuis le début de ce siècle au sujet de l'amélioration de maladies auto-immunes (fabrication d'anticorps contre son « soi » comme polyarthrite, thyroïdite, etc.) après transplantation de cellules souches pour d'autres raisons, par exemple traitements de cancers ou leucémies. De même, il a été publié trois études d'au moins 10 malades atteints de forme progressive de SEP suivis en moyenne 30 mois après chimiothérapie plus globulines anti-

thymocytes et autogreffe de cellules souches avec un résultat type d'une de ces études : 20 % d'aggravation (poussées, activité sur l'imagerie par résonance magnétique ou IRM), 41 % de stabilisation et 36 % d'amélioration, au prix d'un décès lié au traitement. D'où l'idée qu'il fallait un suivi plus long et des thérapeutiques encore plus radicales.

Ainsi, le protocole canadien complexe est basé sur le concept d'une destruction massive du système immunitaire pour éliminer la « mémoire immunologique » du patient, suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues (issues de la propre moelle osseuse du patient) dont les cellules immunitaires auront été soustraites afin que le malade reconstitue un nouveau système immunitaire protecteur mais non agressif pour le système nerveux central.

Les candidats pour être inclus dans l'étude devaient avoir entre 18 et 50 ans, souffrir de multiples poussées précédentes et, de ce fait, atteindre un handicap d'au moins 3 à 6 à l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) dont 3 pour le contrôle moteur cérébelleux ou pyramidal, dans les 5 ans suivant le début de leur SEP et garder toujours des signes d'activité de la maladie après au moins un an de traitement



immuno-modulateur/supprimeur. Leur atteinte neurologique devait se caractériser par au moins 2 poussées dans l'année précédant l'inclusion (ou 3 poussées en 2 ans) et/ou aggravation du score EDSS d'au moins un point depuis 18 mois.

L'observation débuta en 2000 après consentement du Comité spécialisé et signature des patients qui étaient prévenus des risques et des arrêts possibles suivant les effets indésirables. On retiendra que 50 % des patients avaient une forme rémittente-récurrente de SEP (dite RR) et 50 % une forme secondairement progressive (dite SP), 29 % avaient des antécédents familiaux de SEP et 38 % avaient un EDSS à 6 contre 25 % un EDSS à 4. Les inclusions dans l'essai se sont étalées entre 2001 et 2009: les 12 premiers patients inclus avaient un EDSS plus élevé et une durée de leur maladie plus longue que les 12 suivants.

Sans rentrer dans les détails techniques, il faut savoir qu'un prélèvement préalable de moelle osseuse était conservé au froid en cas d'échec de la greffe, puis des cellules souches hématopoïétiques autologues étaient recueillies au niveau de la circulation du patient après mobilisation par cyclophosphamide et filgrastim, et, par leucophérèse (tri sélectif des cellules) veineuse, dépouillées de leurs cellules immunitaires matures. Ensuite une chimiothérapie par busulfan-cyclophosphamide-globulines anti lymphocytaires de lapin (immunoablation) précédait la greffe de cellules souches autologues sélectionnées CD 34, injectées 48h

après la fin de celle-ci. Les patients étaient enfin isolés en chambre stérile avec une prophylaxie anti-infectieuse. Les examens neurologiques et IRM eurent lieu juste après et tous les 2 mois pendant un an, tous les 3 mois pendant 2 ans et tous les 6 mois ensuite, pour un suivi moyen de 6,7 années (3,9-12,7) évaluable chez 24 patients.

Un patient est décédé de nécrose hépatique massive et de septicémie à *Klebsiella* 62 jours après la greffe en conséquence de la chimiothérapie massive. Un second patient a eu une toxicité hépatique moins grave qui a fait diminuer les doses de busulfan par la suite.

Des réactions toxiques à la transplantation furent fréquentes comme on voit au cours des greffes en milieu hématologique mais là aussi la production de globules blancs et de plaquettes survint rapidement, en moyenne 10 jours après la greffe: au total, l'hospitalisation dura un mois. Les complications tardives comprennent des infections virales, une atteinte thyroïdienne (hypo-ou plus rarement hyperthyroïdie) des années plus tard ainsi qu'un cas de baisse des plaquettes sensible à une corticothérapie. Les anticorps circulants des patients (témoins de leur contact ancien avec des agents infectieux: rougeole, etc.) disparurent dans 50 % des cas et une administration d'immunoglobulines fut réalisée.

L'activité de la SEP après 3 ans avait disparu chez 69,6 % des malades traités, tant au niveau clinique que radiologique, alors que bien sûr aucun traitement immunomodulateur

n'était repris: 327 IRM de surveillance étaient libres de tout signe d'évolution des images en T1 comme en T2 (sauf dans un cas un mois après la greffe) contre de très nombreuses prises de contraste à l'injection de Gadolinium avant la greffe; l'atrophie cérébrale resta conforme à l'âge. Le score EDSS ne s'aggrava plus chez 17 patients avec 6,7 ans de recul médian et se stabilisa ou s'améliora chez 11 d'entre eux: le début d'amélioration de l'EDSS (gain de 0,5 à 3 points) survint 3 ans après la transplantation et permit chez 6 patients une réinsertion sociofamiliale.

CONCLUSION

Il s'agit de la première étude (sur 23 cas analysables) qui montre une absence de reprise évolutive d'une forme agressive de SEP chez la majorité des patients atteints, après un traitement radical du terrain immunitaire, et ceci avec un recul de plus de 5 ans de suivi, contrairement aux autres publications de traitements immunosupprimeurs (moins dosés) ou de greffes de cellules souches non sélectionnées.

Il semble que la présence de signes d'inflammation persistante en IRM cérébrale et médullaire soit un critère d'amélioration des cas traités par cette méthode, à l'opposé des aggravations progressives sans activité inflammatoire. Ce fait plaide pour la persistance de processus de remyélinisation même chez des patients sévèrement touchés ainsi qu'en témoigne aussi la réduction de la progression de l'atrophie cérébrale, devenue normale pour l'âge, dans l'étude ci-dessus.

Bien entendu, seuls des centres expérimentés dans les greffes de moelle osseuse et la transplantation de cellules souches pourraient à l'avenir envisager la prise en charge de patients sélectionnés dans des « centres experts SEP », tels que définis par le Plan des Maladies Neuro-Dégénératives (PMND). La mortalité possible (un cas sur 24 ici) et les complications potentielles de ce traitement feront réserver les indications aux échecs des thérapeutiques usuelles contre une sévérité particulière de la maladie.

Conflits d'intérêt de l'auteur: néant.