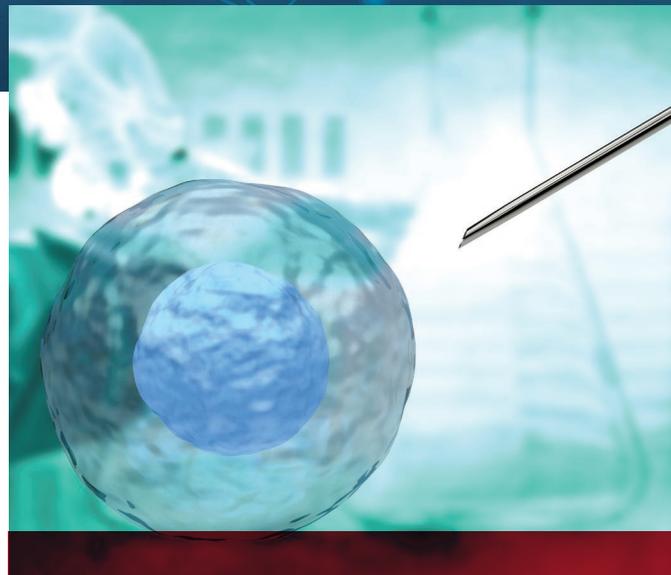




# THÉRAPIES CELLULAIRES POUR LA SCLÉRODERMIE

**Dre Marie Hudson, MD**  
Rhumatologue, épidémiologiste et professeure agrégée  
au Département de médecine de l'Université McGill.



Outre la réduction de la survie, la ScS se caractérise également par une morbidité importante due au phénomène de Raynaud, aux ulcères des doigts, aux contractures articulaires, au reflux gastro-œsophagien, à la malabsorption, à la diarrhée, à la constipation, à l'incontinence fécale et à la dyspnée d'effort, entre autres. Ces symptômes se traduisent par des limitations de la mobilité et des fonctions physiques, des défigurations, des douleurs, de la fatigue, des troubles du sommeil et de la dépression. La ScS est associée à une dégradation importante de la qualité de vie liée à la santé, l'écart-type moyen se situant à 1,5 en dessous de la moyenne de la population générale, comparable ou pire que celle des patients souffrant d'autres maladies chroniques, notamment de maladies cardiaques, de maladies pulmonaires, d'hypertension, de diabète et de dépression.

La ScS demeure une maladie orpheline avec d'importants besoins non satisfaits dans le domaine thérapeutique. Les traitements recommandés sont principalement symptomatiques, les médicaments soulageant les symptômes mentionnés ci-dessus plutôt que de cibler la maladie dans son ensemble. De même, les médicaments immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil ont au mieux des effets modestes visant à stabiliser la maladie, sans améliorer la survie.



## Introduction

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune chronique et systémique caractérisée par une triade pathogénique composée d'une vasculopathie, d'une dysrégulation immunitaire et d'une fibrose, qui entraîne un dysfonctionnement de plusieurs organes affectant principalement la peau, le tractus gastro-intestinal, les poumons, le cœur et les reins. Les taux de mortalité de la ScS par rapport à la population générale sont restés élevés (ratios de mortalité standardisés supérieurs à 3,5) au cours des 50 dernières années, ce qui contraste fortement avec les réductions significatives de la mortalité dans de nombreuses autres maladies, notamment le cancer et les maladies cardiorespiratoires.

## THÉRAPIES CELLULAIRES POUR LA SCLÉRODERMIE

À l'instar de la greffe (ou transplantation) pulmonaire ou rénale, où un organe entier est prélevé sur un donneur sain et transféré à une personne souffrant d'une insuffisance pulmonaire ou rénale, les thérapies cellulaires consistent à prélever des cellules humaines saines (sur un donneur ou même sur le patient lui-même) qui sont ensuite transfusées à un patient pour restaurer ou réparer une cellule ou un organe malade. Le type de thérapie cellulaire le plus connu est la transfusion sanguine. Certaines cellules utilisées en thérapie cellulaire ont des effets durables et sont donc appréciées pour leurs propriétés régénératrices.

L'objectif de cette fiche d'information est de donner un aperçu des thérapies cellulaires actuellement disponibles ou en cours d'étude pour le traitement de la ScS.

## GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (CSH)

### APERÇU

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont des cellules indifférenciées spéciales qui sont présentes dans notre moelle osseuse et donnent naissance à des cellules matures qui circulent dans le sang, notamment les globules rouges (qui transportent l'oxygène), les plaquettes (qui empêchent les saignements excessifs) et les globules blancs (qui nous protègent des infections). Dans certains cancers du sang (p. ex. les leucémies), un traitement est administré pour éradiquer les CSH malades et de « nouvelles et saines » CSH sont transplantées. Dans la sclérodémie, certains globules blancs anormaux sont impliqués dans le développement de la maladie en provoquant une inflammation et une fibrose excessives. Comme dans le cas de la leucémie, ces cellules malades sont donc éliminées et remplacées par des CSH saines qui régénèrent un « nouveau » système immunitaire sain. De nombreuses études de qualité ont montré que la greffe de CSH peut améliorer les résultats dans la sclérodémie, incluant la survie. Cependant, la greffe de CSH est associée à des risques considérables (p. ex. infections aiguës, toxicité cardiaque) et à une mortalité liée à la procédure elle-même (5-10 %).

### QUI EST OU N'EST PAS CANDIDAT À UNE GREFFE DE CSH POUR LA SCLÉRODERMIE ?

En raison de la toxicité associée à la greffe elle-même, la greffe de CSH ne convient pas à tout le monde. Les patients sont soigneusement sélectionnés. Les principaux critères de sélection sont les suivants :

### PRINCIPALES INDICATIONS À LA GREFFE DE CSH

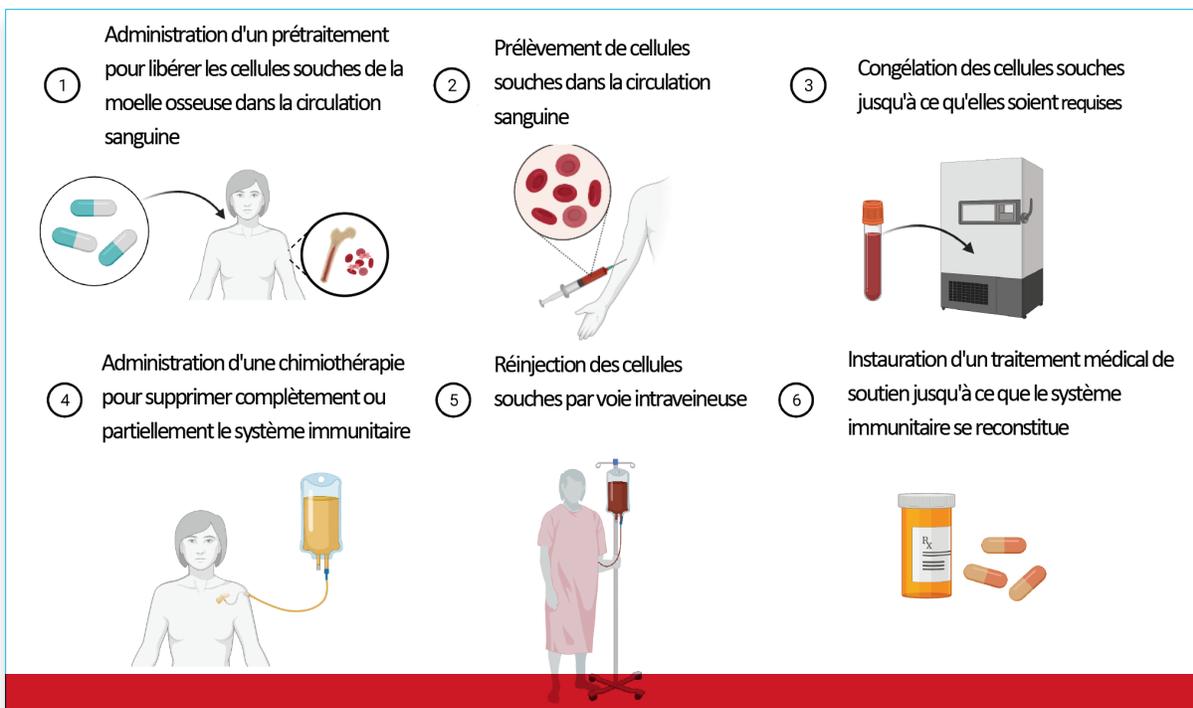
- ▶ Maladie précoce (< 5 ans)
- ▶ Maladie à évolution rapide réfractaire aux traitements standards
- ▶ Atteinte légère à modérée des organes.

### PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS À LA GREFFE DE CSH

- ▶ Maladie de longue durée
- ▶ Maladie bénigne, à évolution lente
- ▶ Lésions organiques irréversibles, dont de l'hypertension artérielle pulmonaire.

## THÉRAPIES CELLULAIRES POUR LA SCLÉRODERMIE

# QUELLES SONT LES ÉTAPES D'UNE GREFFE DE CSH ?



### **ÉTAPE 1 : MOBILISATION (QUELQUES JOURS)**

*Vous recevez d'abord des injections d'un médicament qui permet aux cellules souches hématopoïétiques d'être libérées de votre moelle osseuse dans votre circulation.*

### **ÉTAPE 2 : COLLECTE DES CELLULES SOUCHES (1 JOUR)**

*Les cellules souches sont ensuite prélevées à l'aide d'une perfusion. Le prélèvement est parfois traité pour éliminer les cellules malades restantes et purifier les cellules souches.*

### **ÉTAPE 3 : STOCKAGE**

*Les cellules souches sont stockées dans un laboratoire de thérapie cellulaire jusqu'à ce qu'elles soient requises.*

### **ÉTAPE 4 : TRAITEMENT PRÉ-GREFFE (C.-À-D. CONDITIONNEMENT, 5 À 10 JOURS)**

*Une chimiothérapie à forte dose, et parfois une radiothérapie, sont administrées pour éliminer vos cellules immunitaires malsaines.*

### **ÉTAPE 5 : RÉCUPÉRATION DE VOS CELLULES SOUCHES (C.-À-D. GREFFE DE CSH, ENVIRON 30 MINUTES)**

*Vos propres cellules souches, préalablement collectées et stockées, vous sont réinjectées par voie intraveineuse.*

### **ÉTAPE 6 : RÉCUPÉRATION**

*Une surveillance étroite est nécessaire pendant des semaines à l'hôpital, puis des mois en ambulatoire, jusqu'à ce que vos cellules souches retrouvent leur fonction normale et régénèrent un système immunitaire sain.*

# QUE FAUT-IL PRENDRE EN COMPTE AVANT UNE GREFFE ?



Des études ont montré que les questions les plus fréquentes des patients sclérodermiques envisageant une greffe de CSH étaient les suivantes :

1. Serais-je soutenu par une équipe multidisciplinaire ?
2. Quels sont les risques financiers ?
3. Où puis-je obtenir des informations fiables sur la greffe de CSH ?
4. Y a-t-il des risques pour la santé physique associés à la greffe de CSH ?
5. Quels sont les avantages de la greffe de CSH pour une personne dans ma situation ?

Voici quelques ressources qui vous aideront à répondre à certaines de ces questions importantes :

[www.astemcelljourney.com](http://www.astemcelljourney.com)

<https://mathec.com>

### **À QUOI FAUT-IL S'ATTENDRE APRÈS LA GREFFE ?**

La greffe de CSH ne guérit pas la sclérodermie et les lésions survenues avant la greffe ne sont généralement pas réversibles. Cependant, la greffe de CSH est actuellement le meilleur traitement pour prévenir l'évolution de la maladie et le seul à avoir démontré une augmentation de la survie dans la sclérodermie. En outre, les personnes atteintes de sclérodermie ont un fonctionnement et une qualité de vie bien meilleurs après une greffe de CSH que celles traitées avec les traitements standards.

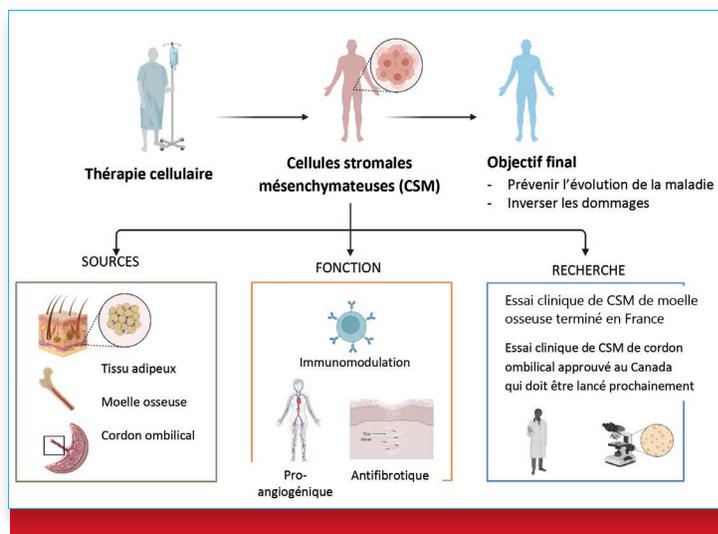
## THÉRAPIES CELLULAIRES POUR LA SCLÉRODERMIE

# CELLULES STROMALES MÉSENCHYMATEUSES (CSM)

Comme la greffe de CSH peut être toxique et ne convient pas à tout le monde, différents types de thérapies cellulaires sont à l'étude. Parmi elles, les cellules stromales mésenchymateuses (CSM) ont des propriétés immunomodulatrices, pro-angiogéniques et anti-fibrotiques, et ont donc le potentiel de cibler les trois axes de la triade pathogénique de la ScS. Les CSM sont présentes dans presque tous les tissus. Elles sont responsables du maintien de la santé de ces tissus. Pour les utilisations thérapeutiques, elles sont généralement prélevées dans la moelle osseuse, le tissu adipeux et le cordon ombilical. Les injections de CSM ont été étudiées dans un large éventail de maladies, y compris d'autres maladies auto-immunes, et se sont révélées, premièrement, sûres (en grande partie parce qu'elles n'ont pas à être administrées avec une chimiothérapie) et, deuxièmement, utiles pour la réparation et la régénération des tissus.

Dans le cas de la sclérodémie, on pense que les CSM agissent en rétablissant le système immunitaire malade. Cela peut, à son tour, conduire à une diminution de la fibrose et à une meilleure circulation. À ce jour, un essai précoce de CSM dérivées de la moelle osseuse a été réalisé en France et les résultats sont prometteurs. Cependant, le prélèvement de CSM dans la moelle osseuse est assez invasif. Les cordons ombilicaux représentent une alternative prometteuse. Une étude sur les CSM dérivées du cordon ombilical dans la sclérodémie a été approuvée au Canada et devrait débuter sous peu.

De nombreuses questions subsistent quant aux avantages des CSM pour la sclérodémie. Quelle est la meilleure source de CSM? Comment standardiser la fonction des CSM provenant de différents donneurs? Les avantages seront-ils durables ou des perfusions répétées seront-elles nécessaires? Dans l'affirmative, peut-on utiliser des CSM provenant de sources et de



donneurs différents? Outre les perfusions par voie veineuse, les CSM peuvent-elles être injectées localement, par exemple dans les doigts, le visage ou les muscles? Les CSM peuvent-elles être produites en quantités suffisantes pour répondre à la demande? Au lieu de cellules entières, existe-t-il des composants spécifiques des CSM ou des produits cellulaires de rechange qui pourraient être plus efficaces et plus faciles à fabriquer? Et la liste est longue!

### CONCLUSION

La recherche est essentielle pour répondre à ces questions et à d'autres. L'identification de nouvelles thérapies sûres et accessibles qui non seulement peuvent prévenir l'évolution de la maladie mais, idéalement, inverser l'accumulation des dommages subis, doit rester la priorité absolue de la recherche sur la sclérodémie.

### RESSOURCES SUPPLÉMENTAIRES

Richard K. Burt, Dominique Farge, Milton A. Ruiz, Riccardo Saccardi, John A. Snowden (éditeurs). *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies for Autoimmune Diseases*. CRC Press; 1<sup>re</sup> édition (Novembre 15, 2021).

ISBN-13: 978-1138558557.

ISBN-10: 1138558559.

Grand Merci à  **Boehringer Ingelheim**

La réalisation de cette fiche a été rendue possible grâce à une subvention éducative de notre partenaire Boehringer Ingelheim Canada Ltd.