

Par le Professeur Yannick ALLANORE (Janvier 2018)

Résumé 1

Transplantation autologue de cellules souches avec myélo-ablation au cours de la sclérodémie sévère

Hypothèse de travail

Le pronostic de la sclérodémie systémique de forme cutanée diffuse s'est peu amélioré ces dernières années. Seul le cyclophosphamide donné par voie orale a montré qu'il pouvait améliorer de façon significative mais modeste la fonction respiratoire en comparaison d'un groupe placebo à 12 mois. Les stratégies d'intensification d'immunosuppression avec autogreffe (études ASSIST et ASTIS) ont montré un gain sur la progression globale de la maladie, surtout des bénéfices cutanés et pulmonaires, mais au prix d'une toxicité importante notamment cardiaque et avec des incertitudes quant au risque de rechute. Les auteurs ont ici étudié une stratégie similaire mais intégrant une myélo-ablation par irradiation corporelle pour mesurer les effets dans des formes cutanées diffuses de sclérodémie de moins de 5 ans d'évolution et ayant déjà une atteinte d'organe objective.

Méthodes et Résultats

L'étude SCOT a duré de 2005 à 2011 avec la participation de 26 centres nord-américains. Au départ, 226 patients étaient ciblés mais un changement de critère de jugement et des analyses pendant l'étude ont suggéré de se limiter à 75 patients. Le critère de jugement finalement retenu est un score composite global mesuré au 54^{ème} mois ; c'est un score non utilisé jusqu'à présent qui compare les variations individuelles pour plusieurs variables hiérarchisées à celles du groupe complet de patients. Les variables étant : survie > événements cliniques > capacité vitale forcée > score de qualité de vie > score cutané. Les mesures de suivi habituelles constituaient les critères secondaires.

La comparaison a porté entre la transplantation basée sur l'irradiation corporelle (800 cGy avec champs pulmonaires et rénaux) + cyclophosphamide (120 mg/kg) + sérum anti-lymphocytaire (90 mg/kg) + injection de cellules souches (+ facteurs de croissance + corticoïdes + agents anti-infectieux + lisinopril pendant 1 an) au cyclophosphamide seul (1 bolus par mois, initialement de 500 mg/m² puis de 750 mg/m² pendant 11 mois).

Les participants avaient tous une forme cutanée diffuse de moins de 5 ans avec une atteinte initiale pulmonaire (lavage broncho-alvéolaire ou scanner anormaux ET CVF ou DLCO <70%) ou rénale. Les critères d'exclusion étaient des formes encore plus avancées avec insuffisance cardiaque (FEVG <50%), respiratoire (CVF <45% ou DLCO < 40%) ou rénale (clairance < 40 ml/min), estomac pastèque ou hypertension pulmonaire, traitement par cyclophosphamide donné plus de 6 mois.

Une progression était définie selon les critères habituels (perte >10% CVF, > 0,4 du score de handicap HAQ, > 25% d'augmentation du score cutané mRSS).

Sur 205 patients évalués, 75 ont été inclus, 46 ont pu finir l'étude (27 dans le groupe transplantation et 19 dans le groupe cyclophosphamide) : 14 sont décédés (3 dans le groupe transplantation et 11 dans le groupe cyclophosphamide), et les autres sont sortis d'étude. En prenant en compte tous les patients, ou seulement ceux qui ont fini l'étude, dans les 2 cas, le score composite est en faveur d'une amélioration significative dans le groupe transplantation à 54 mois (et aussi 48 mois). Dans le détail, sur les autres comparaisons, pour les malades ayant complété l'étude, l'absence de progression a été observée chez 79% des patients du groupe transplantation contre 50% dans le groupe cyclophosphamide. Le recours à l'initiation d'un traitement de fond après le traitement initial (transplantation ou cyclophosphamide) a été pratiqué chez 44% des malades du groupe cyclophosphamide contre 9% dans le groupe transplantation. La survie globale à 72 mois est de 86% dans le groupe transplantation contre 51% dans le groupe cyclophosphamide. Concernant la tolérance, à 72 mois il y avait eu 51% d'effets indésirables graves dans le groupe cyclophosphamide contre 74% dans le groupe transplantation, mais la différence se corrigeait si l'on stratifiait selon la durée de suivi, toutefois les événements étaient clairement plus graves dans le groupe transplantation. Il faut noter 12 cas de zona dans le groupe transplantation contre 1 dans le groupe cyclophosphamide.

Conclusion et perspectives

- Une intensification d'immunosuppression semble apporter un bénéfice sur la progression de la maladie générale, pulmonaire et cutanée dans des formes cutanées diffuses de moins de 5 ans d'évolution relativement évoluées (mRSS moyen de 30/51) et ayant déjà une atteinte viscérale (au départ en moyenne CVF 74% et DLCO 53% sur l'ensemble des patients).
- Ceci conforte les résultats des études antérieures sur le concept d'immunosuppression profonde.
- Le relatif faible effectif, les difficultés de recrutement et le changement du nombre de patients illustrent les difficultés de cette approche et posent des questions méthodologiques. Le critère de jugement utilisé n'avait pas été appliqué jusqu'à présent dans la SSc, il essaye de privilégier des critères objectifs mais sans y parvenir complètement, ce qui est une limite dans le contexte de l'absence d'aveugle.
- En comparaison avec les études antérieures, la tolérance semble meilleure malgré un traitement plus complet intégrant une irradiation corporelle (11% de décès à 1 an liés à la procédure dans ASTIS); l'explication peut venir d'un recrutement de patient avec maladie moins sévère au départ, notamment sur le plan cardiaque, et aussi l'utilisation d'une dose plus faible de cyclophosphamide dans le conditionnement, mais un recul plus long sera nécessaire quant au risque de cancer connu avec l'irradiation corporelle.
- Si le concept d'un bénéfice à ce traitement intensif semble établi, la grande question reste les indications précises et les critères de sélection applicables en soins courants. Cette première publication sera suivie de projets portant sur le scanner pulmonaire et sur différents biomarqueurs qui pourront aider dans la réflexion au positionnement de cette approche thérapeutique.
- Aucun aspect vasculaire et cardio-vasculaire, qui contribue également grandement au pronostic de cette maladie, n'est abordé ici mais devra faire l'objet d'évaluation.