

**TRAITEMENT DES SCLERODERMIES SYSTEMIQUES SEVERES
 REFRACTAIRES PAR INJECTION DE CELLULES SOUCHES
 MESENCHYMATEUSES ALLOGENIQUES**

MSC

RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Version n °6.1 du 04/03/2016

Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Titre	TRAITEMENT DES SCLERODERMIES SYSTEMIQUES SEVERES REFRACTAIRES PAR INJECTION DE CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES ALLOGENIQUES-MSC
Investigateur Coordonnateur Nom et coordonnées	Professeur Dominique FARGE Unité de Médecine Interne, Maladies Auto-immunes et pathologie vasculaire Hôpital Saint Louis 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris
Nombre de centres	1 centre : Hôpital St Louis à Paris
Période théorique d'inclusion	3 ans
Période théorique de suivi	2 ans
Durée totale de la recherche	5 ans
Objectif principal	Analyser la tolérance de l'administration de CSM allogéniques dans le traitement de la SSc diffuse sévère ou rapidement progressive et réfractaire aux traitements classiques par cyclophosphamide préalable
Objectifs secondaires	<p>1) Faisabilité de l'administration de CSM allogéniques dans le traitement de la SSc diffuse sévère ou rapidement progressive et réfractaire aux traitements classiques par cyclophosphamide préalable (capacité à obtenir un greffon allogénique dans la fratrie répondant aux critères de spécifications requis)</p> <p>2) Tolérance à plus de trois mois après injection (notamment absence de pathologies malignes) en tenant compte de la morbidité observée et la survie globale des patients jusqu'à 2 ans après l'inclusion.</p> <p>3) Réponse clinique observée et l'efficacité sur l'évolutivité de la SSc: 3, 6, 9 et 12 mois après la procédure Etude annexe : évaluation de l'action immunomodulatrice sur des critères biologiques de routine tous les 3 mois pendant la période de suivi et par un phénotypage et analyse de la production cytokinique spécifiques à la recherche (Ecell, Rennes) à M0, M1 et M3.</p>

Méthodologie	Etude non randomisée de thérapie cellulaire, en ouvert, de phase II, multicentrique nationale
Population concernée	<ul style="list-style-type: none"> ●Patients atteints de sclérodémie systémique sévères réfractaires. ●Donneur sain, allogénique, intrafamilial
Nombre d'inclusions prévues	20 patients 20 donneurs de CSM intrafamiliaux
Durée de participation	2 ans
Critères d'inclusion	<p>Receveurs:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Age > 18 ans et < 70 ans. 2. Diagnostic de sclérodémie systémique établi selon les critères du Collège Américain de Rhumatologie et/ou de la Ligue Européenne Contre le Rhumatisme (ARA et ACR/EULAR 2013 joints en Annexe) 3. SSc de mauvais pronostic, mettant en jeu le pronostic vital car avec atteinte(s) viscérale(s) sévère(s) (cardiaque, pulmonaire ou rénale) et contre-indiquant l'utilisation de ou résistante aux traitements immunosuppresseurs classiquement utilisés dans les formes sévères de la maladie selon les recommandations Européennes de l'EUSTAR (www.eustar.org) et de l'EBMT (www.ebmt.org) qui reposent alors sur du cyclophosphamide iv à fortes doses (soit en bolus mensuels au moins 6 mois soit par intensification et autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques) ou SSc avec atteinte pulmonaire fibrosante menaçant le pronostic vital avec exclusion d'une possible greffe pulmonaire. <p>Ces formes de SSc sévères et graves AVEC au moins 6 mois de recul après la fin des traitements immunosuppresseurs préalables par cyclophosphamide iv à fortes doses lorsqu'ils ont été effectués, associent à des degrés variables une atteinte cutanée rapidement progressive avec un score de Rodnan ≥ 15 et une ou plusieurs des atteintes viscérales majeures et définie comme suit :</p> <ol style="list-style-type: none"> a) <u>Atteinte respiratoire</u> : <ul style="list-style-type: none"> - DLCO < 60% ou CVF $\leq 70\%$ de la valeur théorique OU Altération de la CVF et/ou CPT $\geq 10\%$ et/ou de la DLCO $\geq 15\%$ par rapport à une valeur initiale obtenue 12 ± 6 mois avant l'inclusion - Présence d'une atteinte interstitielle pulmonaire : atteinte bronchiolaire, plages de verre dépoli ou fibrose (anomalies sur la radiographie pulmonaire et/ou sur le scanner pulmonaire à haute résolution avec coupes fines). Il est nécessaire de s'assurer que les étiologies non liées à la sclérodémie ont été éliminées ; exemple : pathologie pulmonaire obstructive (bronchopathie chronique obstructive ou emphysème pulmonaire). Si l'atteinte pulmonaire fibrosante menace le pronostic vital, on s'assurera de l'exclusion d'une possible greffe pulmonaire.

	<p>b) Atteinte cardiaque: Insuffisance cardiaque congestive réversible, troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire définis comme des épisodes récidivants de fibrillation ou de flutter auriculaire, de tachycardie atriale paroxystique récidivante ou de tachycardie ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré, épanchement péricardique ayant nécessité un traitement spécifique de type médical (introduction des corticoïdes) ou chirurgical (drainage). Il est nécessaire de s'assurer que les étiologies non liées à la sclérodermie ont été éliminées.</p> <p>Et/ou</p> <p>c) Atteinte rénale définie par l'un des critères suivants : Hypertension artérielle (après deux mesures répétées avec une systolique \geq 160 mm Hg ou une diastolique \geq 110 mm Hg à au moins 12h d'intervalle) ou anomalie persistante du sédiment urinaire (protéinurie, hématurie, ou cylindrurie), ou anémie hémolytique par microangiopathie thrombotique, ou insuffisance rénale récente (augmentation récente - les derniers 6 mois - de la clairance de la créatinine au-dessus de la normale). Il est nécessaire de s'assurer que les étiologies non liées à la sclérodermie ont été exclues : prise médicamenteuse, infection, hypovolémie.</p> <p>4. Consentement éclairé signé. 5. Présence d'un donneur de CSM intrafamilial consentant. Affilié(e) à un régime de sécurité sociale. 6. Patiente en âge de procréer (mais prenant une contraception efficace).</p> <p>Donneurs de CSM :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adulte de 18 ans à 65 ans 2. Donneur intrafamilial (dans l'ordre : fratrie, parents, cousins ou autre membre de la famille) ou conjoint du receveur 3. Ayant signé le formulaire de consentement éclairé 4. Affilié(e) à un régime de sécurité sociale 5. Patiente en âge de procréer (mais prenant une contraception efficace).
Critères de non inclusion	<p>Receveurs :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grossesse ou absence de contraception adaptée pendant la durée de l'étude. 2. Affection(s) concomitante(s) sévère(s) <ol style="list-style-type: none"> a) Atteinte respiratoire : <ul style="list-style-type: none"> - HTAP confirmé par le cathétérisme droit ou suspicion d'HTAP systolique $>$ 40mmHg sur l'échographie cardiaque ou PAPm $>$ 25mmHg après cathétérisme droit - DLCO $<$ 30% de la théorique ; - insuffisance respiratoire définie une pression

	<p>artérielle en oxygène au repos (PaO_2) < 8 kPa (< 60 mmHg) et/ou une pression artérielle en dioxyde de carbon au repos (PaCO_2) > 6,7 kPa (> 50 mmHg) sans oxygénothérapie).</p> <p>b) <u>Atteinte rénale</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clearance calculée de la créatinine < 20 ml/mn/m2 - Cystopathie séquellaire post cyclophosphamide <p>c) <u>Atteinte cardiaque</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - signe clinique d'insuffisance cardiaque congestive réfractaire ; - fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 % à la scintigraphie myocardique ou l'échographie cardiaque; - arythmie ventriculaire non contrôlée; - épanchement péricardique avec retentissement hémodynamique évalué par l'échocardiographie. <p>d) <u>Atteinte hépatique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance hépatique définie comme une augmentation persistante du taux des transaminases ou de la bilirubine à 3 fois la normale. <ol style="list-style-type: none"> 3. Troubles psychiatriques non contrôlés et ne permettant pas de donner un consentement libre et éclairé, incluant la prise de drogue ou l'abus d'alcool. 4. Néoplasie active ou myélodysplasie concomitante, tout antécédent de néoplasie. 5. Insuffisance médullaire définie par : neutropénie < $0,5 \cdot 10^9/\text{L}$, thrombopénie < $50 \cdot 10^9/\text{L}$, anémie < 8 g/dL, lymphopénie CD4 < $200 \cdot 10^6/\text{L}$. 6. Hypertension artérielle systémique non contrôlée. 7. Infection aiguë ou chronique non contrôlée, séropositivité VIH 1, 2 ou HTLV1, 2. 8. Hépatite chronique B ou C active. 9. Exposition significative à la Bléomycine, aux huiles toxiques, au chlorure de vinyle, au trichloréthylène ou à la silice ; syndrome myalgique-éosinophilie, fasciite à éosinophiles 10. Risque de mauvaise compliance du patient. 11. Patient sans couverture sociale. <p><u>Donneurs de CSM :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antécédent allergique à la Xylocaïne 2. Contre-indications habituelles à un don de moelle et/ou de sang : notamment : <ol style="list-style-type: none"> a. sérologie positive au HTLV, Ag HBs, HCV, VIH ou Syphilis b. PCR positive VIH, HCV et HBV 3. Grossesse ou absence de contraception efficace 4. Patient sans couverture sociale.
<p>Traitement expérimental.</p>	<p>CSM injectée par voie intraveineuse lente en perfusion : $0,5 \cdot 10^6$ CSM/kg ou $1 \cdot 10^6$ CSM /kg ou $3 \cdot 10^6$ /kg de poids de receveur selon les groupes.</p>

Critères d'évaluation principal	Evolutivité de la SSc tous les 3 mois pendant 2 ans Survie à 2 ans
Analyse statistique	<p>Dans un premier temps 10 patients à la dose initiale de 1.10^6 CSM/kg du receveur seront inclus. Les 10 patients suivants seront inclus à la dose :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. $0,5.10^6$ CSM/kg s'il y a une haute probabilité de toxicité excessive à la dose 1.10^6 CSM par kg ; 2. 3.10^6 CSM/kg s'il y a une faible probabilité de toxicité excessive 1.10^6 CSM/kg ; 3. 1.10^6 CSM/kg si aucun des critères précédent n'est rempli. <p>Les critères de toxicité étant ceux décrits dans la classification du CTCAE (notamment pour les atteintes suivantes : viscérale, pulmonaire, hépatique, rénale, neurologique).</p> <p>Chaque cohorte de patient sera analysée séparément suivant une approche séquentielle bayésienne afin d'estimer la probabilité de toxicité à la dose administrée.</p> <p>La durée d'observation entre les deux paliers de dose de CSM sera de 3 mois après l'inclusion du dernier patient de la première cohorte de dix patients traités à la dose initiale de 1.10^6/kg.</p>