Thérapie Cellulaire des Maladies Auto-immunes

un simple reset du système immunitaire?

Dr Aurélien GUFFROY
MCU-PH
Immunologie Clinique et Médecine Interne
Centre National de Référence des maladies autoimmunes systémiques rares (RESO)
Strasbourg
aurelien.guffroy@chru-strasbourg.fr

25.11.2021

Selon vous, quand recourir à la thérapie cellulaire (autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) dans le traitement des maladies auto-immunes?

A. Dans les formes réfractaires aux traitements immunosuppresseurs conventionnels ?

B. Dans les formes très évoluées (accumulation de nombreuses séquelles)

C. Dans les formes rapidement progressives de sclérodermie ?

D. Dans les formes héréditaires de MAI

E. D’emblée pour certaines maladies auto-immunes

F. Jamais, ça n’a pas fait ses preuves et c’est trop risqué

Selon vous, quand recourir à la thérapie cellulaire (autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) dans le traitement des maladies auto-immunes?

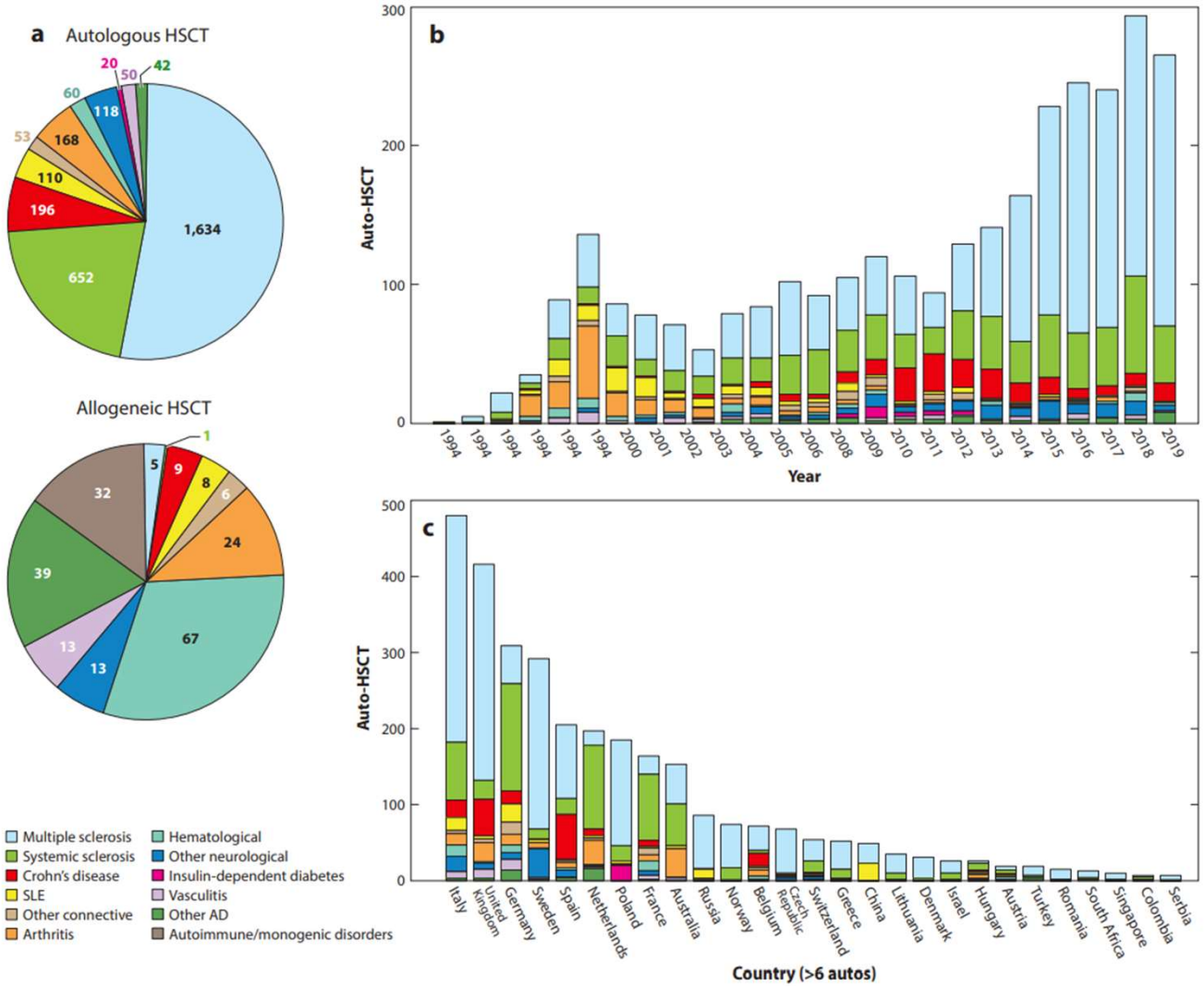
A. Dans les formes réfractaires aux traitements immunosuppresseurs conventionnels ?
B. Dans les formes très évoluées (accumulation de nombreuses séquelles)
C. Dans les formes rapidement progressives de sclérodermie ?
D. Dans les formes héréditaires de MAI
E. D'emblée pour certaines maladies auto-immunes
F. Jamais, ça n'a pas fait ses preuves et c'est trop risqué

Thérapie cellulaire des MAIs

De quoi parle-t-on ?

De quoi parle t-on ?

- ✓ Environ **4000 patients** greffés dans le monde et 3200 dans le registre européen
- ✓ Environ **200 patients greffés /an** dans le registre européen (EBMT)
- ✓ **MS > SSc > Crohn > Autres**
- ✓ De « nouvelles » indications (neuropathies démyélinisantes / PIDC, Behçet)



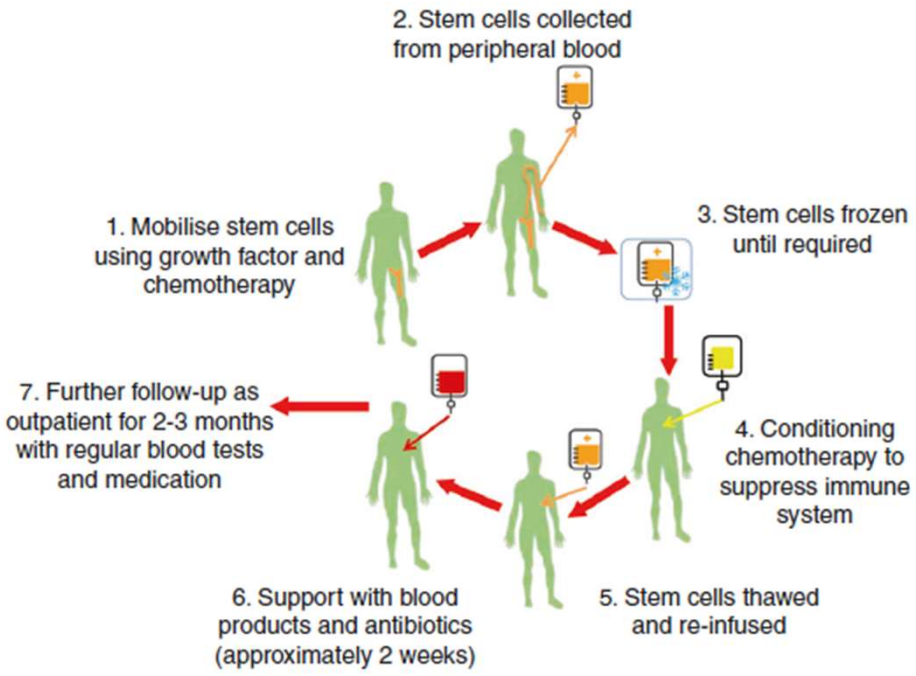
Guillaume-Jugnot P et al. ***J Rheumatol*** 2018
J.Snowden et al. ***Blood Advances*** 2019
Alexander T et al. ***Ann. Rev . Med.*** 2021

Thérapie cellulaire des MAIs

Comment ça se passe ?

La TC… Comment ça se passe en pratique?

- ✓ Après un bilan pré-thérapeutique complet
- ✓ Différentes étapes :
  - Mobilisation: CYC 2g/m², G-CSF 10µg/Kg/d
  - Cytaphérèse / CD34-selection
  - Conditionnement:
    - CYC 200mg/kg, ATG 30 mg/kg
    - Conditionnements atténués (fludarabine) : si atteinte cardiaque pré-existante
    - TBI (si formes paranéoplasiques ?)
- ✓ Reinfusion of CD34+ cells
- ✓ Sortie d'aplasie
- ✓ Restauration du système immunitaire (➔ 2ans)



Jessop H et al. ***Bone Marrow Transplantation*** 2018

Thérapie cellulaire des MAIs

Quels résultats ?

Les résultats d'essais cliniques contrôlés publiés dans les maladies auto-immunes

Table 1 Randomized controlled trials of autologous HSCT in autoimmune diseases

Disease	Trial	Recruitment	*n*	Mobilization regimen	Stem cell purification	Conditioning regimen	Control arm	Outcome	TRM
Multiple sclerosis	ASTIMS	2004–2009	21	Cy 4 g/m^2 + G-CSF	Unselected	BEAM + rATG	MTX + methyl-prednisolone monthly for 6 months	HSCT significantly superior in reducing MRI activity (79% reduction in T2 lesions)	0%
	MIST	2005–2016	110	Cy 2 g/m^2 + G-CSF	Unselected	Cy 200 mg/kg + rATG	Standard of DMT care (IFNs, GA, DMF, FIN, NAT)	HSCT statistically superior in disability scores (EDSS) and progression in patients	0%
Systemic sclerosis	ASSIST	2001–2009	19	Cy 2 g/m^2 + G-CSF	Unselected	Cy 200 mg/kg + rATG	Cy 1 g/m^2 monthly for 6 months	HSCT patients (10/10) improved in skin score and lung function at 12 months compared to 0/9 in control	0%
	ASTIS	2001–2009	156	Cy 4 g/m^2 + G-CSF	CD34– selection	Cy 200 mg/kg + rATG	Cy 750 mg/m^2 monthly for 12 months	EFS and OS favored HSCT at 5.8 years	10%
	SCOT	2006–2011	75	G-CSF	CD34– selection	Cy 200 mg/kg + hATG + TBI 800 cGy	Cy 500 mg/m^2 for 1 month, 750 mg/m^2 for 11 months	HSCT superior for GRCS (at 54 months), and EFS and OS (at 72 months)	6% at 72 months
Crohn's disease	ASTIC	2007–2011	45	Cy 4 g/m^2 + G-CSF	Unselected	Cy 200 mg/kg + rATG	Standard of DMT care	Failed primary endpoint (sustained clinical remission off medication, no evidence of active disease on endoscopy or imaging)	4%

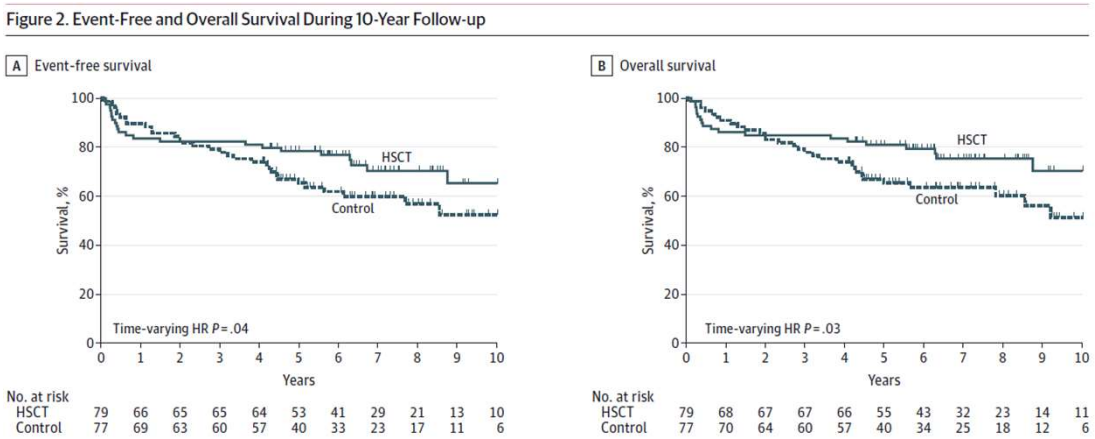
Abbreviations: ASSIST, American Scleroderma Stem Cell versus Immune Suppression Trial; ASTIC, Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn's Disease; ASTIMS, Autologous Stem Cell Transplantation International Multiple Sclerosis; ASTIS, Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma; BEAM, BCNU/etoposide/ARA-C/melphalan; Cy, cyclophosphamide; DMF, dimethyl fumarate; DMT, disease-modifiying therapy; EDSS, expanded disability status scale; EFS, event-free survival; FIN, fingolimod; GA, glatiramer acetate; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GRCS, global rank composite score; hATG, horse antithymocyte globulin; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IFNs, interferons; MIST, Multiple Sclerosis International Stem Cell Transplant; MRI, magnetic resonance imaging; MTX, mitoxantrone; NAT, natalizumab; OS, overall survival; rATG, rabbit antithymocyte globulin; SCOT, Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation; TBI, total body irradiation; TRM, transplant-related mortality.

Alexander T et al. ***Ann. Rev. Med*** 2021

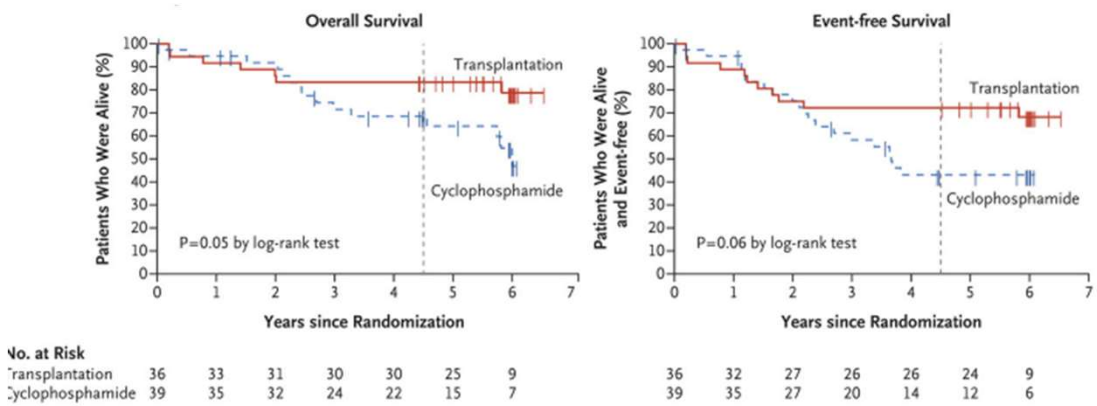
Les résultats publiés dans la sclérodermie systémique

(L'HCST est le seul traitement qui a montré une diminution de la mortalité dans la sclérodermie)

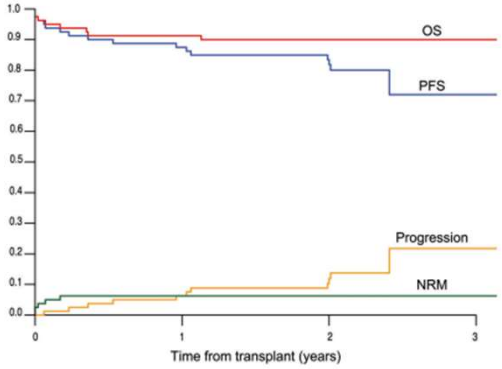
ASTIS (phase III Européenne)



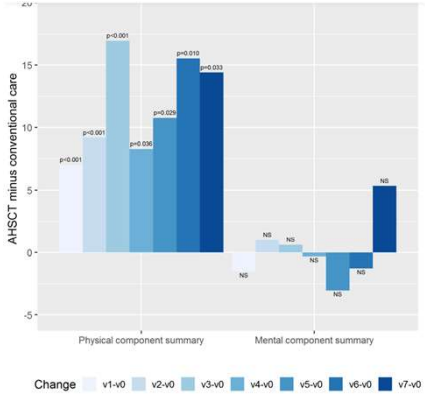
SCOT (Phase III US avec TBI)



NISSC1 (vraie vie - Européenne)



Qualité de Vie après transplantation



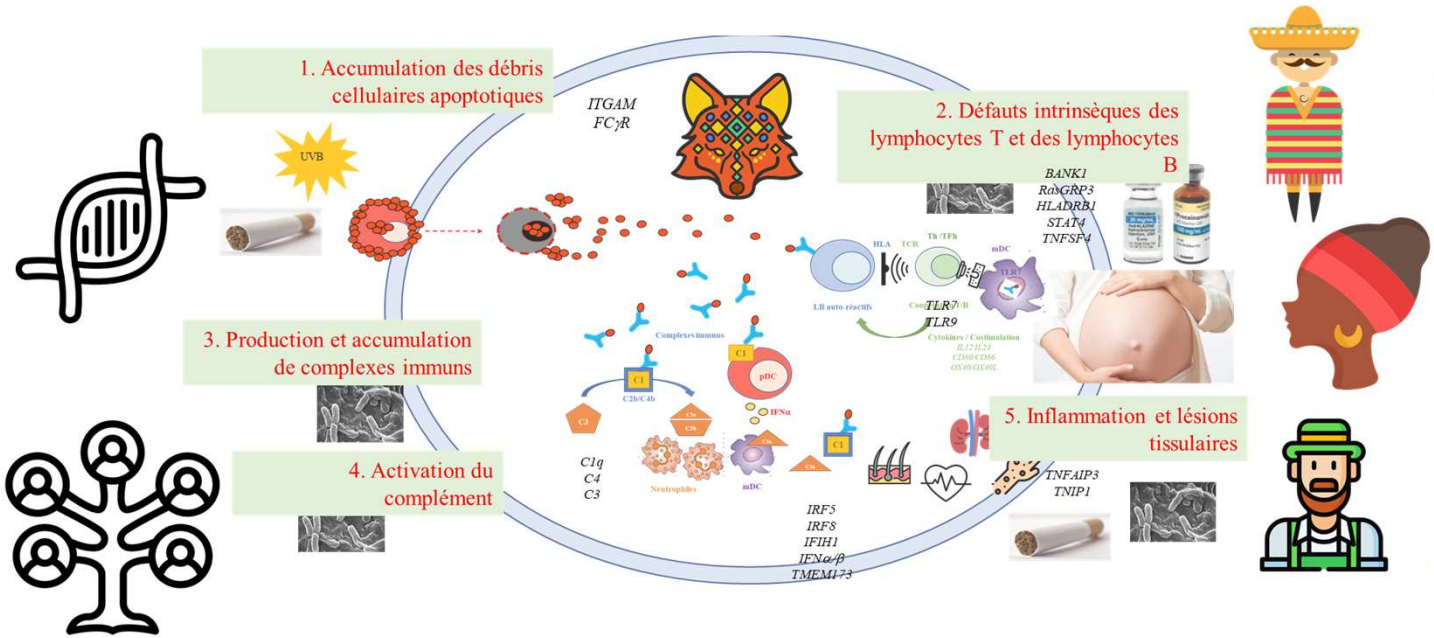
Etude ASSIST (Américaine, phase II) ***Lancet*** 2011
Etude ASTIS (Européenne, phase II) Van Laar JM et al. ***JAMA*** 2014
Étude Scot (Américaine, phase III) Sullivan K.M et al. ***N Engl J Med*** 2019
Henes J et al. Etude NISSC1 ***Haematologica*** 2021

Thérapie cellulaire des MAIs

Comment ça marche?

RUPTURE DE TOLÉRANCE : un mécanisme complexe
Exemple du LES

✓**Tolérance immunitaire**: ensemble de mécanismes immunologiques qui permettent l'élimination ou le contrôle des lymphocytes (T et B) auto-réactifs (qui réagissent contre des antigènes du soi).



1. **L'auto-immunité, un processus multi-étapes**

- ✓ ***Susceptibilité génétique***
- ✓ ***Anomalies biologiques***
- ✓ ***Une atteinte infra-clinique***
- ✓ ***Une maladie cliniquement définie***

2. **Peut être reversée par un « reset » immunologique**

✓ ***Ikehara et al***. 1985: modèles murins d'auto-immunité. Amélioration après transplantation de moelle.

✓ Cas rapportés de patients traités pour une hémopathies qui ont guérit de leur MAI après auto-greffe

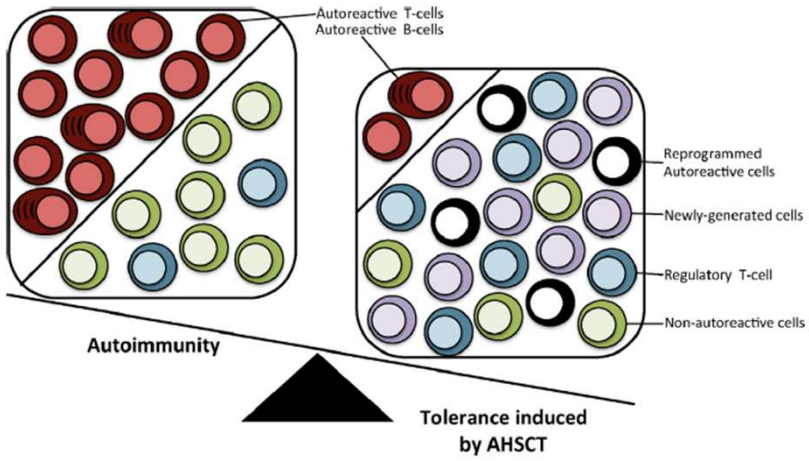
3. **Effet durable après reconstitution** d'un nouveau répertoire immunologique (2 ans)

✓**Rupture de tolérance immunitaire:** « *horror auto-toxicus!* ». C'est la perte de capacité à contrôler les cellules auto-réactives. Elle aboutit à l'auto-immunité

La TC… Un reset du système immunitaire

OUI…

- ✓ Un **effet immunosuppresseur fort**
- ✓ Ablation des **clones T et B auto-réactifs**
- ✓ **Diminution des auto-anticorps**
- ✓ Restauration d'une **diversité du répertoire T et B**



Arruda LCM et al. ***Current Research in Translational Medicine*** 2016

Mais pas que…

- ✓ Un « **débulking** » inflammatoire
- ✓ Une immunosuppression **transitoire** (traitement immunosuppresseur court)
- ✓ **Réactivation thymique** (TREC, hyperplasie thymique)
- ✓ Lymphoprolifération induite par la lymphopénie
- ✓ T-reg: restauration de la diversité du répertoire et de la fonctionnalité des **T-reg** (expression de CTLA4 et GITR)
- ✓ L'expression de **PD1**
- ✓ L'abolition durable de la **signature IFN**
- ✓ Régénération du **compartiment lymphocytaire B naïf**
- ✓ Apparition de **Bregs** (IL10)

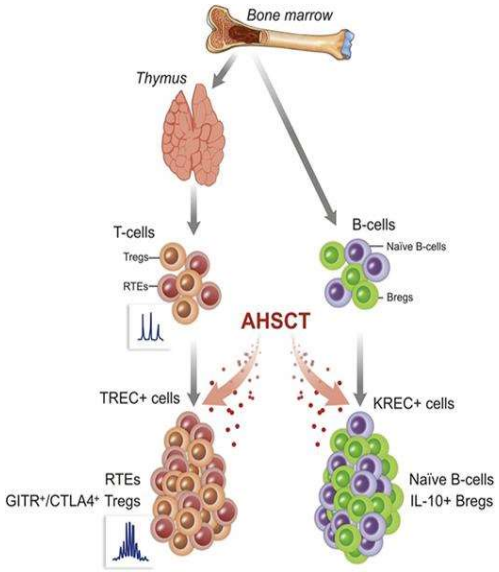
Delamarre et al. ***Blood*** 2016
Arruda L. ***Blood Advances*** 2018

Thérapie cellulaire des MAIs

D'accord... Un reset... Et ensuite?

Quels sont les mécanismes impliqués dans l'efficacité de l'HSCT des MAIs?

Mechanismes	Moyens	Outils d'exploration
Reset de la tolérance immunitaire	Reemergence of a new diversity of the repertoire	Deep sequencing (TCR)
Réactivation thymique	Thymic rebound	Augmentation de taille du thymus à l'imagerie
Renouvellement du répertoire T et B	Production de cellules new emigrant thymiques	TRECs quantification Diminution / Disparition des auto-Ac (anti-Scl70)
Changement du pattern cytokinique	Corrélé avec l'activité de la maladie	✓*Increased of IFNg, TNFa and IL10 expression 3 to 6 months after transplantation in MS* ✓*Th1/Th2 ratio increased after transplantation (6 months to 3 years) in MS*
Nouvelles populations cellulaires	Expansion des Tregs Expansion des Bregs *($CD19^{+}CD24^{hi}CD38^{hi}$ ➔IL10 expression)* *Expansion of PD1 expressing cells*	FACS
Modification des signatures transcriptomiques et de certaines protéines	« signatures » (IFN, neutrophils, T reg,...)	Analyses transcriptomiques (RNAseq), dosages protéiques, activité enzymatique...

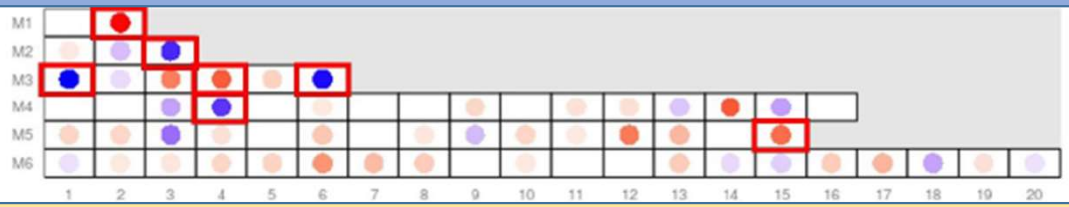


Modification de la signature transcriptomique après HSCT dans la sclérodermie (étude ancillaire dans l'étude SCOT)

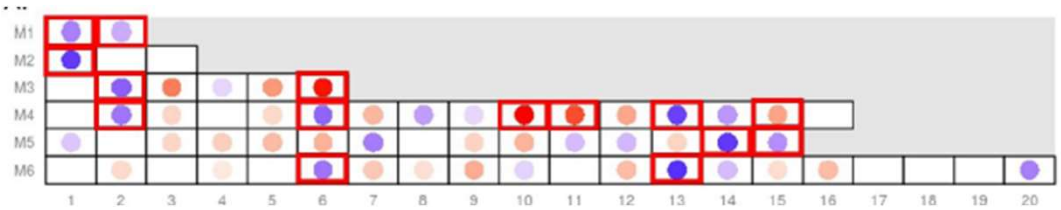
Analyse de 62 patients: 27 HSCT and 35 CYC (matched 1:1 with controls)

RNAseq of whole blood samples and proteomic on serum

✓ **At baseline** (SSc vs. HD):



- ✓ 2 IFNs (M1.2 and M3.4) and one neutrophil module (M5.15) were up-regulated
- ✓ 4 modules were down regulated (M3.6 NK cells / M2.3&M3.1 Erythrocytes / M4.4)



✓ **At 26-month** post HSCT:

- ✓ New « Normal » profile of transcription : normalization of innate immune modules
- ✓ Upregulation of adaptive immunity modules (plasma-cells M3.3 / B cells M4.10 / T-cells M4.15)

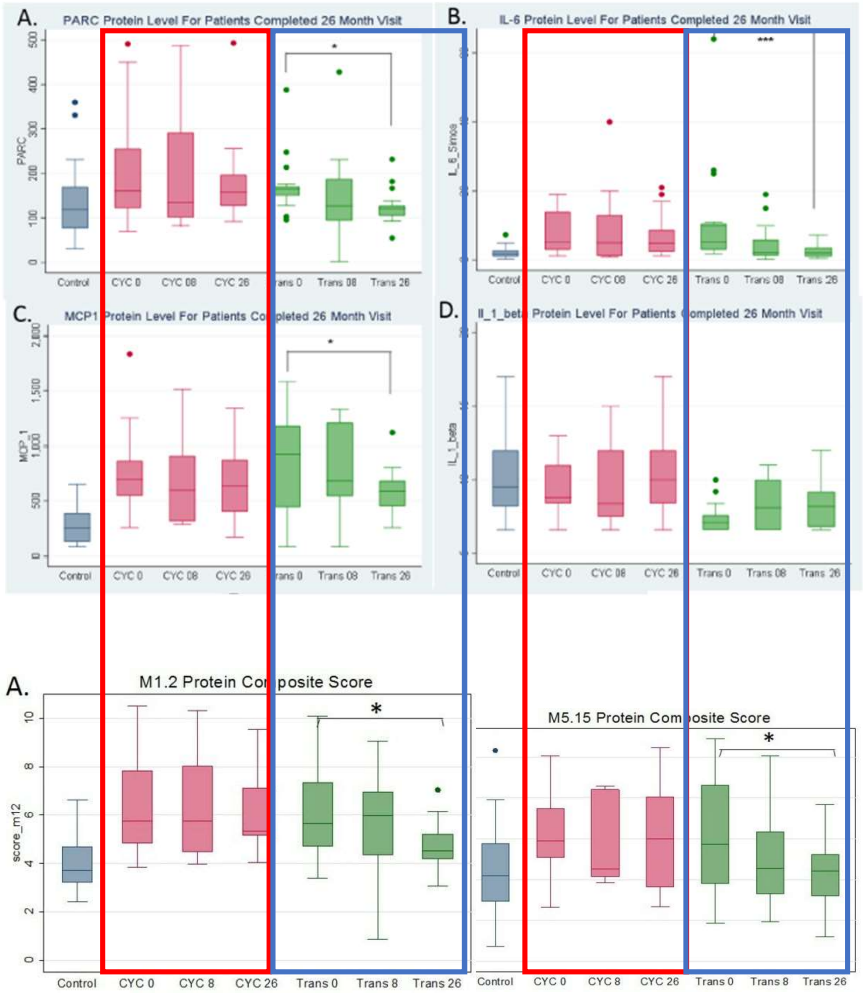
Assassi S et al. ***ARD*** 2019

Modification de la signature transcriptomique après HSCT dans la sclérodermie (étude ancillaire dans l'étude SCOT)

✓ *Correlation of changes with clinical outcomes*

	FVC%		mRSS	
Transcript module	r_s	P value	r_s	P value
M1.2 (IFN)	−0.43	0.0099	0.07	0.6801
M3.4 (IFN)	−0.45	0.0073	0.04	0.8335
M5.15 (neutrophil)	−0.36	0.0328	0.02	0.8928
M3.6 (cytotoxic/NK cell)	0.18	0.2974	−0.56	0.0006

✓ *Correlation with cytokines and protein levels*



Assassi S et al. ***ARD*** 2019

Un reset... Et ensuite?

✓Certains patients n'auront plus besoin d'immunosuppresseurs.

✓Mais:

- Certains patients auront des complications liés à la procédure
- *Mortalité 10% à 5.8 ans et 6% dans ASTIS et ASSIST et 17% dans SCOT*
- *Complications infectieuses, cardiovasculaires (CyC), insuffisance rénale (TBI)*
- Certains développeront une seconde maladie auto-immune
  - *3,9 à 9,8% des patients (PTI, Thyroïdites, myasthénie)*
- Certains développeront des cancers (risque à évaluer)
- Certains progresseront quand même sur leur maladie auto-immune initiale

Thérapie cellulaire des MAIs

...Et l'allo... alors?

Revue de 128 patients avec MAI allogreffés dans le registre européen (1997-2014)

Overall population (n = 128)	N (%)
Non hematological disorders, n = 79 (61.7%)	
MS	4 (3.1%)
SLE	5 (3.9%)
Other CTD	2 (1.6%)
Wegener	1 (0.8%)
Behcet	2 (1.6%)
Other vasculitis	5 (3.9%)
RA	2 (1.6%)
JIA	13 (10.2%)
CIDP	1 (0.8%)
NMO	5 (3.9%)
Other neurological disorders	2 (1.6%)
Crohn's disease	7 (5.5%)
Other IBD	13 (10.2%)
Other Ads	17 (13.3%)
Hematological disorders, n = 49 (38.3%)	
ITP	6 (4.7%)
AIHA	11 (8.6%)
Evans syndrome	15 (1.8%)
Other non-malignant hematological disorders	17 (13.3%)

- ✓ Age médian 12,7 ans (0,2 – 62 ans)
- ✓ OS 70% à 5 ans
- ✓ PFS 59,4% à 5 ans (20% de rechute à 5 ans)
- ✓ Complications:
  - cGVHD (II-IV): 20,7% des patients à 5 ans
  - Seconde maladie auto-immune : 11% (PTI, thyroïdites, psoriasis, AHAI)
  - Infections : CMV, EBV, BKv, Aspergillose
  - Hémopathie secondaire: 1 cas de lymphome

➔ Intérêt théorique, mais complications trop « lourdes » pour une maladie non maligne

TABLE 4 | Multivariate analysis (overall population; n = 128).

	Relapse/progression		NRM		PFS		OS		Acute GVHD II-IV		Chronic GVHD	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Female vs. male	1.72 (0.65–4.56)	0.278	3.94 (1.44–10.8)	**0.0075**	2.5 (1.26–4.96)	**0.00876**	2.61 (1.2–5.67)	**0.0152**	1.59 (0.69–3.69)	0.28	0.67 (0.3–1.5)	0.329
Adults vs. children	3.72 (1.38–10)	**0.0092**	1.09 (0.45–2.66)	0.852	2.07 (1.1–3.88)	**0.0232**	1.24 (0.6–2.56)	0.569	0.968 (0.4–2.32)	0.942	3.75 (1.67–8.39)	**0.00133**
Year of transplant	0.973 (0.86–1.1)	0.653	0.858 (0.78–0.948)	**0.00248**	0.908 (0.84–0.98)	**0.013**	0.885 (0.82–0.959)	**0.00293**	0.943 (0.85–1.04)	0.243	0.875 (0.79–0.97)	**0.0087**
Immune cytopenia vs. other	2.05 (0.75–5.63)	0.163	0.865 (0.35–2.16)	0.756	1.18 (0.61–2.28)	0.617	1.62 (0.78–3.35)	0.193	1.41 (0.62–3.24)	0.414	0.698 (0.29–1.69)	0.427
MRD vs. other donors	1.79 (0.66–4.86)	0.255	0.56 (0.22–1.46)	0.235	0.949 (0.48–1.86)	0.879	0.819 (0.39–1.74)	0.602	0.244 (0.08–0.746)	**0.0133**	0.603 (0.24–1.53)	0.286
RIC vs. MAC	1.69 (0.63–4.53)	0.294	0.306 (0.12–0.814)	**0.0176**	0.69 (0.36–1.31)	0.258	0.648 (0.31–1.34)	0.243	0.87 (0.38–2.01)	0.744	0.998 (0.46–2.19)	0.995
Centers	NA (0.65–4.56)	0.952	NA (1.44–10.8)	0.953	NA (1.26–4.96)	0.943	NA (1.2–5.67)	0.945	NA (0.69–3.69)	0.948	NA (0.3–1.5)	0.948

Greco R et al. ***Front Immunol*** *2019*

Thérapie cellulaire des MAIs

Perspectives & Limites

Limites

✓Nécessite des **équipes expertes et réactive** (MAI, Hématologie, radiologues, pneumo, cardio...): EFR, IRM cardiaque, KT droit, ...

✓**RCP nationale**, suivi des patients greffés

✓Idée rependue d'une importante **morbi-mortalité** liée à la procédure

✓**Méconnaissance**

✓**Pas de promotion industrielle**

& Perspectives

✓ **Accès aux plateformes de multiomics en routine:** pour améliorer le screening et le suivi

✓ **Prendre en compte un grand nombre de paramètres** cliniques et biologiques pour améliorer la procédure

✓ **Affiner les procédures de greffe: du recueil de CSH** et de conditionnement pour améliorer la morbi-mortalité liée à la procédure et les résultats à long terme

MATHEC | Maladies Auto-immunes et Thérapie Cellulaire

*Skaug B et al. **ARD** 2019*

Thérapie cellulaire des MAIs

En Conclusion

La thérapie cellulaire pour toutes les MAIs?

- Sclérodermie systémique diffuse évolutive ➔ 1ère ligne
- Sclérose en plaque ➔ 3ème ligne (formes rémittentes progressives)
- Crohn ➔ formes réfractaires
- Lupus ➔ complications immédiates liées à la procédures trop importantes?
- Autres maladies auto-immunes (Behçet) ➔ au cas par cas

- Anomalies **héréditaires de l'immunité** (DIP , IEI, AJI) ➔ évoquer la possibilité d'une allogreffe

Thérapie cellulaire des MAIs

Pour approfondir

1. Van Laar, J. M. *et al.* Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 311, 2490 (2014).

2.Van der Maas, N. G., Berghuis, D., van der Burg, M. & Lankester, A. C. B Cell Reconstitution and Influencing Factors After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Front. Immunol.* 10, 782 (2019).

3. Urbain, F. *et al.* Carrefour des spécialités : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques pour la prise en charge thérapeutique des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. *La Revue de Médecine Interne* 42, 639–649 (2021).

4. Seidel, M. G. *et al.* The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* S2213219819301680 (2019) 5. Puyade, M. *et al.* Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Behçet's Disease: A Retrospective Survey of Patients Treated in Europe, on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Front. Immunol.* 12, 638709 (2021).

6. Joerg Henes *et al.* Autologous stem cell transplantation for progressive systemic sclerosis: a prospective non-interventional study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party. *haematol* 106, 375–383 (2020).

7. Greco, R. *et al.* Allogeneic HSCT for Autoimmune Diseases: A Retrospective Study From the EBMT ADWP, IEWP, and PDWP Working Parties. *Front. Immunol.* 10, 1570 (2019).

8. Farge, D., Ait Abdallah, N., Marjanovic, Z. & Del Papa, N. Autologous stem cell transplantation in scleroderma. *La Presse Médicale* 50, 104065 (2021).

9. Daikeler, T. *et al.* Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood* 118, 1693–1698 (2011).

10. Burt, R. K. *et al.* Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet* 378, 498–506 (2011).

11. Assassi, S. *et al.* Myeloablation followed by autologous stem cell transplantation normalises systemic sclerosis molecular signatures. *Ann Rheum Dis* 78, 1371–1378 (2019).

12. Alexander, T., Greco, R. & Snowden, J. A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Disease. *Annu. Rev. Med.* 72, 215–228 (2021).

13. Ait Abdallah, N. *et al.* Long term outcomes of the French ASTIS systemic sclerosis cohort using the global rank composite score. *Bone Marrow Transplant* 56, 2259–2267 (2021).

Merci pour votre attention!

aurelien.guffroy@chru-strasbourg.fr