

# Immunosuppression suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues (IGCSHA) dans le contexte de la sclérose en plaques : essais cliniques

## Table des matières

- [Introduction](#)
- Essais cliniques
  - [Essais terminés](#)
  - [Essais en cours ou à l'étape du recrutement](#)
  - [Essais annulés](#)
- [Ressources supplémentaires](#)

## Introduction

Le présent document dresse la liste des essais cliniques – passés et en cours – entrepris dans le monde entier sur l'innocuité et l'efficacité de l'intervention appelée « immunosuppression suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues » (IGCSHA), administrée en tant que traitement expérimental contre la sclérose en plaques. Les procédures employées dans le cadre de ces travaux de recherche peuvent varier d'un essai à l'autre, mais toutes consistent à supprimer le système immunitaire défaillant des participants au moyen de la radiothérapie ou de la chimiothérapie, puis à administrer par perfusion à ces derniers des cellules souches provenant de leur propre moelle osseuse afin que puisse être reconstitué leur système immunitaire, lequel ne devrait plus s'attaquer à la myéline.

## Essais terminés

### 1. Greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues en tant que traitement de la sclérose en plaques (GCSHA-SP)\*

- État d'avancement : étude terminée
- Chercheurs principaux : Mark Freedman et Harold Atkins
- Établissement principal : Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa
- Stade : II
- Type d'étude : étude sans répartition aléatoire, ouverte, comprenant un seul groupe
- Nombre de participants : 24
- Période de l'étude :
  - Début : août 2001
  - Fin : décembre 2012
- Détails importants :
  - Suivi : de 4 à 12 ans
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 18 à 50 ans
    - Avoir obtenu une cote de 3,0 à 6,0 sur l'EDSS
    - Présenter une SP active, se manifestant par des poussées et une aggravation constante de l'incapacité
    - Ne pas avoir répondu aux médicaments modificateurs de l'évolution de la SP
  - Traitement préparatoire : busulphan, cyclophosphamide et globuline anti-thymocytes (lapin)
  - Paramètre d'évaluation principal : survie sans activité de la SP durant trois ans
  - Sélection immunomagnétique *ex vivo* des CD34 (procédure visant à extraire de la greffe les cellules immunitaires matures dans le but d'effacer tout « souvenir » de l'ancienne réponse auto-immune et d'éviter que celle-ci ne soit maintenue)
- [Site ClinicalTrials.gov](http://SiteClinicalTrials.gov)
- Publications :
  - [Publication \(méthodologie\)](#)
  - [Publication \(résultats\)](#) :
    - Aucune poussée clinique
    - Aucune nouvelle lésion inflammatoire active décelée par l'IRM
    - Stabilisation de la réduction du volume du cerveau (mesure semblable à celle des témoins en santé)
    - Proportion des participants n'ayant subi aucune progression de la maladie : 70 %
    - Proportion des participants ayant bénéficié d'un renversement durable de leurs symptômes : 40 %

\* Étude financée par la Fondation pour la recherche scientifique sur la sclérose en plaques

## 2. Effets de la greffe de cellules souches hématopoïétiques non myéloablative sur l'incapacité d'origine neurologique chez des personnes présentant une forme cyclique (poussées-rémissions) de sclérose en plaques

- État d'avancement : étude terminée
- Chercheur principal : Richard Burt
- Établissement principal : Université Northwestern, Chicago
- Stade : S. O.
- Type d'étude : série de cas (différent d'un essai clinique)
- Nombre de participants : 123 participants atteints d'une forme cyclique de SP, 28 participants atteints d'une forme progressive secondaire de SP
- Période de l'étude :
  - Début : juillet 2003
  - Fin : février 2014
- Détails importants :
  - Durée du suivi : 5 ans
  - Traitement préparatoire : faible dose de cyclophosphamide associé à l'alemtuzumab ou à la thymoglobuline
  - Paramètre d'évaluation principal : changement significatif de la cote sur l'EDSS (amélioration = diminution de 1 point ou plus; progression : augmentation de 1 point ou plus)
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 18 à 55 ans
    - Avoir obtenu une cote de 2,0 à 6,0 sur l'EDSS
    - Avoir subi des poussées aiguës suivies de rémissions
    - Ne pas avoir répondu aux médicaments modificateurs de l'évolution de la SP
    - Avoir déjà subi une corticothérapie
- Site ClinicalTrials.gov : S. O.
- [Publication \(résultats\)](#)
  - Amélioration de la cote sur l'EDSS, 2 ans et 4 ans après la greffe
  - Taux de survie sans poussée après 4 ans : 80 %
  - Taux de survie sans progression après 4 ans : 87 %

### 3. Immunosuppression à forte dose et greffe de cellules souches autologues en tant que traitement de la sclérose en plaques (HALT MS)

- État d'avancement : étude terminée récemment; publication à venir
- Chercheur principal : Richard Nash
- Établissement principal : Colorado Blood Center Institute
- Stade : II
- Type d'étude : étude ouverte, comportant un seul groupe
- Nombre approximatif de participants : 25
- Période de l'étude :
  - Début : juillet 2006
  - Fin : novembre 2015
- Détails importants :
  - Durée du suivi : 5 ans
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 18 à 60 ans
    - Avoir obtenu au départ une cote de 3,0 à 5,5 sur l'EDSS
    - Avoir la SP depuis moins de 15 ans
    - Ne pas avoir répondu aux médicaments modificateurs de l'évolution de la SP
  - Traitement préparatoire : forte dose de carmustine, d'étoposide, de cytarabine et de melphalan
  - Paramètre d'évaluation principal : survie sans événement définie comme la non-survenue du décès ou l'inactivité de la maladie révélée par l'absence de l'un ou l'autre des signes suivants :
    - (1) dégradation neurologique confirmée de la fonction neurologique
    - (2) survenue de poussées cliniques ou
    - (3) présence de nouvelles lésions mises en évidence par l'IRM
- [Site ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- [Publication \(rapport d'étape déposé après 3 ans de l'étude\)](#)
  - Taux de survie sans événement après 3 ans : 78,4 %
  - Taux de survie sans progression après 3 ans : 90,9 %
  - Taux de survie sans poussée clinique après 3 ans : 86,3 %

#### 4. Étude pilote de phase I sur l'administration d'une irradiation corporelle totale, de globuline anti-thymocytes et de cyclophosphamide, suivie d'une greffe de cellules souches périphériques syngéniques ou autologues chez des personnes atteintes de sclérose en plaques

- État d'avancement : étude terminée
- Chercheur principal : Richard Nash
- Établissement principal : Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle
- Stade : phase I
- Type d'étude : étude non comparative
- Nombre approximatif de participants : 35
- Période de l'étude :
  - Début : décembre 1997
  - Fin : 2001
- Détails importants :
  - Traitement préparatoire : irradiation corporelle totale associée à l'administration de cyclophosphamide et de globuline anti-thymocytes
  - Paramètre d'évaluation principal : temps écoulé jusqu'à l'obtention d'une augmentation de la cote sur l'EDSS (deux mesures consécutives ayant révélé une augmentation d'au moins 1 point)
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 18 à 60 ans
    - Présenter une forme cyclique, progressive primaire ou progressive secondaire de SP
    - Avoir obtenu au départ une cote de 5,0 à 8,0 sur l'EDSS
- [Site ClinicalTrials.gov](http://SiteClinicalTrials.gov)
- Publications (résultats obtenus [à court terme](#) et [à long terme](#))
  - Augmentation de la cote sur l'EDSS : 40 % à 3 ans et 52 % à 6 ans de la période de suivi
  - L'état d'un nombre significativement élevé de participants était demeuré stable à 6 ans
  - Un participant a subi une poussée peu après la greffe

## 5. Mécanismes immunologiques de la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le contexte de la sclérose en plaques

- État d'avancement : étude terminée
- Chercheurs principaux : National Institute of Neurological Disorders and Stroke
- Établissements principaux : Université Northwestern et Université Johns Hopkins
- Stade : II
- Type d'étude : étude comparative
- Nombre approximatif de participants : 34
- Période de l'étude :
  - Début : mai 2002
  - Fin : mai 2011
- Détails importants :
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 18 à 70 ans
    - Avoir obtenu une cote de 1,5 à 6,5 sur l'EDSS
    - Ne pas avoir répondu aux médicaments modificateurs de l'évolution de la SP ou avoir refusé un tel traitement
    - Présenter des poussées actives accompagnées d'une progression de la maladie
  - Deux groupes traités :
    - Forte dose de cyclophosphamide et de Campath-1 suivie d'une GCSHA
    - Forte dose de cyclophosphamide utilisée en monothérapie (sans GCSHA)
  - Évolution de la maladie : comparaison de la réactivité des cellules T du système nerveux périphérique contre les antigènes de la myéline, avant et après le traitement
  - Trois étapes d'intervention : précoce, usuelle et tardive
- [Site ClinicalTrials.gov](http://SiteClinicalTrials.gov)
- Publication : non disponible

## 6. Immunosuppression à forte dose et greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues en tant que traitement de la sclérose en plaques

- État d'avancement : étude terminée
- Chercheur principal : Yury Shevchenko
- Établissement principal : Pirogov National Medical Surgical Center, Russie
- Stade : II
- Type d'étude : inconnu
- Nombre de participants : 50
- Période de l'étude :
  - Début : 1999
  - Fin : 2006
- Détails importants :
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 18 à 55 ans
    - Avoir obtenu une cote de 1,5 à 8,0 sur l'EDSS
    - Présenter de nouvelles lésions révélées par l'IRM
  - Paramètre d'évaluation principal : amélioration des symptômes neurologiques (diminution de plus de 0,5 point sur l'EDSS)
- Site ClinicalTrials.gov : non inscrit
- [Publication](#) :
  - 28 participants ont bénéficié d'une atténuation de leurs symptômes neurologiques (diminution de 0,5 point sur l'EDSS)
  - 17 participants ont bénéficié d'une stabilisation de leur état
  - Taux de survie sans progression : 72 %
  - Aucune lésion nouvelle ou agrandie chez les participants n'ayant pas présenté de progression de la maladie

## 7. Immunosuppression à forte dose et greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues en tant que traitement de la sclérose en plaques

- État d'avancement : étude terminée
- Chercheur principal : Yury Shevchenko
- Établissement principal : Pirogov National Medical Surgical Center, Russie
- Stade : II
- Type d'étude : étude ouverte
- Nombre de participants : 95
- Période de l'étude :
  - Début : 2006
  - Fin : 2011
- Détails importants :
  - Critères d'admissibilité; trois groupes :
    - GCSH administrée à un stade précoce chez des participants dont la cote sur l'EDSS variait de 1,3 à 3,0 points
    - GCSH administrée à un stade tardif chez des participants dont la cote sur l'EDSS variait de 3,5 à 6,5 points
    - GCSH administrée chez les participants n'ayant pas répondu aux médicaments et dont la cote sur l'EDSS variait de 7,0 à 8,0
    - Présenter une forme cyclique (poussées-rémissions), progressive primaire ou progressive secondaire de SP
  - Réduction de l'intensité du traitement préparatoire
  - Période de suivi allant jusqu'à 5 ans
- Site ClinicalTrials.gov : non inscrit
- [Publication](#) :
  - Proportion des participants dont l'état s'est amélioré ou stabilisé de manière prolongée : 80 %
  - Proportion des participants n'ayant pas subi de progression à 5 ans : 92 % après le traitement précoce comparativement à 73 % après le traitement tardif ou le traitement administré dans les cas de non-réponse aux médicaments
  - Aucune lésion nouvelle ou agrandie chez les participants dont la SP n'avait pas progressé



## 8. Chimiothérapie ou radiothérapie à forte dose suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques chez des personnes atteintes de sclérose en plaques

- État d'avancement : étude terminée
- Chercheur principal : Malcolm Brenner
- Stade : II
- Type d'étude : étude ouverte, comportant un seul groupe
- Nombre de participants : 10
- Période de l'étude :
  - Début : avril 1999
  - Fin : août 2005
- Détails importants :
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 18 à 60 ans
    - Présenter une forme cyclique, progressive primaire ou progressive secondaire de SP
    - Avoir obtenu une cote de 5,0 à 7,5 sur l'EDSS
    - Ne pas avoir répondu aux médicaments modificateurs de l'évolution de la SP
  - Traitement préparatoire : irradiation corporelle totale, cyclophosphamide, globuline anti-thymocytes et mesna
  - Paramètre d'évaluation principal : inconnu
- [Site ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- Publication : non disponible

## 9. Données cliniques et de l'IRM recueillies après une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues chez des personnes atteintes de SP

- État d'avancement : étude terminée
- Chercheur principal : A. Saiz
- Établissement principal : Université de Barcelone, Espagne
- Stade : II
- Type d'étude : inconnu
- Nombre de participants : 15
- Période de l'étude :
  - Début : 1998
  - Fin : 2001
- Détails importants :
  - Critères d'admissibilité :
    - Présenter une forme progressive secondaire de SP ou une forme cyclique (poussées-rémission) de SP, accompagnée d'une progression de la maladie
  - Durée de la période de suivi : 3 ans
  - Paramètre d'évaluation principal : inconnu
- Site ClinicalTrials.gov : non inscrit
- [Publication](#) :
  - Probabilité de survie sans progression de la maladie durant 3 ans : 85,7 %
  - Survie sans activité de la maladie : 46,4 %
  - Aucune nouvelle activité lésionnelle visible à l'IRM

## 10. GCSH autologues dans le traitement des formes progressives graves de sclérose en plaques, pratiquée dans le cadre d'un essai multicentrique : impact sur l'activité de la maladie et la qualité de vie

- État d'avancement : étude terminée
- Chercheur principal : Riccardo Saccardi
- Établissement principal : Université de Florence, Italie
- Stade : II
- Type d'étude : inconnu
- Nombre de participants : 19
- Période de l'étude :
  - Début : 1998
  - Fin : 2003
- Détails importants :
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 18 à 55 ans
    - Présenter une forme cyclique (poussées-rémission) ou progressive secondaire de SP
    - Avoir obtenu une cote de 5,0 à 6,5 sur l'EDSS
    - Avoir subi une progression rapide de la maladie malgré la prise de médicaments modificateurs de l'évolution de la SP homologués
  - Période de suivi pouvant aller jusqu'à 6 ans
  - Paramètres d'évaluation principaux : changements dans le nombre de lésions cérébrales mises en évidence par l'IRM, changements de la cote sur l'EDSS, toxicité (indéterminée)
  - Traitement préparatoire : cyclophosphamide, filgrastim, carmustine, cytosine arabinoside, étoposide, melphalan, globuline anti-thymocytes
- Site ClinicalTrials.gov : non inscrit
- [Publication](#) :
  - Au début, l'état clinique de tous les participants s'est stabilisé ou amélioré; puis celui de trois d'entre eux s'est détérioré
  - Une seule nouvelle lésion active est survenue chez un participant
  - Infections tenues en échec durant trois mois après la procédure

## 11. Résultats à long terme d'un traitement par greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues dans les contextes de la SP cyclique et de la SP progressive

- État d'avancement : étude terminée
- Chercheur principal : Paolo Muraro
- Établissement principal : Imperial College of London, Royaume-Uni
- Type d'étude : analyse de données provenant de 25 centres de recherche répartis dans 13 pays
- Nombre de participants : 281
- Période de l'étude :
  - Début : 1996
  - Fin : 2006
- Détails importants :
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 15 à 65 ans
    - Présenter une forme cyclique (poussées-rémissions), progressive récurrente, progressive primaire ou progressive secondaire de SP
      1. Cyclique : 16,4 %
      2. Progressive récurrente : 6 %
      3. Progressive primaire : 11,4 %
      4. Progressive secondaire : 66,2 %
    - Avoir obtenu une cote de 1,5 à 9 sur l'EDSS (cote médiane de 6,5)
  - Période de suivi allant jusqu'à 5 ans
  - Paramètre d'évaluation principal : survie sans progression de la maladie (aucune aggravation de l'incapacité selon l'EDSS)
  - Traitement préparatoire : varié
- Site ClinicalTrials.gov : non inscrit
- [Publication](#) :
  - 46 % des participants ont vu la progression de la maladie cesser durant 5 ans après l'IGCSHA
  - Il a été constaté que la probabilité de la progression de la maladie augmentait avec l'âge et qu'elle était plus forte en cas de SP progressive (comparativement à la SP cyclique) ainsi que parmi les personnes ayant reçu plus de deux médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie
  - Survenue de huit décès (2,8 %) en tout

## Essais en cours ou à l'étape du recrutement

### 1. Greffe de cellules souches chez des personnes atteintes de sclérose en plaques ne répondant pas aux médicaments homologués : étude à répartition aléatoire

- État d'avancement : étude en cours
- Chercheur principal : Richard Burt
- Établissement principal : Université Northwestern, Chicago
- Stade : phase III
- Type d'étude : étude à répartition aléatoire, ouverte, comprenant des groupes parallèles
- Nombre approximatif de participants : 110
- Période de l'étude :
  - Début : janvier 2006
  - Fin prévue : décembre 2017
- Détails importants :
  - Durée du suivi : 5 ans
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 18 à 55 ans
    - Avoir obtenu une cote de 2,0 à 6,0 sur l'EDSS
    - Ne pas avoir répondu aux médicaments modificateurs de l'évolution de la SP
  - Groupes répartis selon le mode aléatoire :
    2. GCSHA et chimiothérapie (cyclophosphamide)
    3. Traitement usuel par les médicaments modificateurs de l'évolution de la SP homologués (interféron, acétate de glatiramère, mitoxantrone, natalizumab, fingolimod ou tecfidéra)
  - Paramètre d'évaluation principal : progression de la maladie, définie comme une augmentation de 1 point sur l'EDSS relevée lors d'évaluations effectuées à au moins six mois d'écart et non attribuable à une cause autre que la SP
- [Site ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- [Publication \(sous-groupes d'intérim; évaluation des réponses cellulaires T\)](#)
  - Données probantes démontrant l'élimination de clones de cellules T autoréactives et l'acquisition d'une certaine tolérance à la suite de la GCSHA comparativement au natalizumab

## 2. Évaluation d'un traitement par cellules dérivées de la moelle osseuse dans le contexte des formes progressives de sclérose en plaques (ACTiMuS)

- État d'avancement : en période de recrutement
- Chercheurs principaux : Neil Scolding et Claire Rice
- Établissement principal : Hôpital Frenchay
- Stade : II
- Type d'étude : étude croisée, à répartition aléatoire et à double insu
- Nombre de participants : 80
- Période de l'étude :
  - Début : janvier 2014
  - Fin prévue : octobre 2018
- Détails importants :
  - Non-recours à l'immunoablation
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 18 à 60 ans
    - Avoir obtenu une cote de 4,0 à 6,0 sur l'EDSS
    - Avoir la SP depuis plus de 5 ans
    - Ne pas pouvoir attribuer la progression de la maladie à de fortes poussées
  - Paramètre d'évaluation principal : potentiels évoqués globaux (électrophysiologie)
- [Site ClinicalTrials.gov](http://SiteClinicalTrials.gov)
- Publication : non disponible

### 3. Innocuité et efficacité d'un traitement préparatoire immunoablatif nonmyéloablatif à la greffe de cellules de la moelle osseuse autologues chez des personnes atteintes de sclérose en plaques (SP)

- État d'avancement : étape du recrutement non démarrée
- Chercheur principal : Igor Resnick
- Stade : II
- Type d'étude : étude ouverte, comprenant un seul groupe
- Nombre de participants : 20
- Période de l'étude :
  - Début : octobre 2015
  - Fin prévue : octobre 2017
- Détails importants :
  - Traitement préparatoire : faible dose de fludarabine, de cyclophosphamide et d'alemtuzumab
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 18 à 65 ans
    - Avoir obtenu une cote de 2,0 à 7,0 sur l'EDSS
    - Présenter une forme cyclique (poussées-rémission) ou progressive secondaire de SP passablement active
    - Avoir la SP depuis plus de 2 ans
    - Ne pas avoir répondu aux médicaments modificateurs de l'évolution de la SP
  - Paramètre d'évaluation principal : compte des neutrophiles, mortalité consécutive à la greffe
- [Site ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- Publication : non disponible

## Essais annulés

### 1. Étude sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues en tant que traitement de la sclérose en plaques : essai de phase II

- État d'avancement : étude annulée (en raison de difficultés liées au recrutement et de l'insuffisance de ressources financières); résultats partiels publiés
- Chercheur principal : Riccardo Saccardi
- Établissement principal : Université de Genève, Italie
- Stade : II
- Type d'étude : étude à répartition aléatoire
- Nombre de participants (à la fin de l'étude) : 21
- Période de l'étude :
  - Début : juillet 2003
  - Fin prévue : juillet 2009 (étude annulée prématurément)
- Détails importants :
  - Deux groupes traités :
    - Immunoablation et GCSH (traitement préparatoire : cyclophosphamide et filgrastim, carmustine, cytosine arabinoside, étoposide, melphalan et gloguline anti-thymiques)
    - Traitement par la mitoxantrone
  - Critères d'admissibilité :
    - Être âgé de 18 à 50 ans
    - Avoir obtenu une cote de 3,5 à 6,5 sur l'EDSS
    - Présenter une forme cyclique (poussées-rémission) ou progressive secondaire de SP (accompagnée ou non de poussées)
    - Ne pas avoir répondu aux médicaments modificateurs de l'évolution de la SP
  - Paramètre d'évaluation principal : augmentation de la cote obtenue sur l'EDSS et apparition de nouvelles lésions
  - Période de suivi pouvant aller jusqu'à 4 ans
- Site ClinicalTrials.gov : non inscrit
- [Publication \(résultats\)](#) :
  - Réduction du nombre de nouvelles lésions cérébrales de 79 % comparativement à la mitoxantrone
  - Réduction du taux annualisé de poussées
  - Aucun changement quant à la progression de l'incapacité



**2. Chimiothérapie à forte dose suivie d'une greffe de cellules souches en tant que traitement de la sclérose en plaques n'ayant pas répondu aux traitements antérieurs**

- État d'avancement : étude annulée (en raison du nombre insuffisant de participants)
- Chercheuse principale : Seah Lim
- Établissement principal : Texas Oncology Cancer Center
- Stade : II
- Type d'étude : étude ouverte, comportant un seul groupe
- Nombre approximatif de participants : 50
- Période de l'étude :
  - Début : novembre 2012
  - Fin : S. O.
- [Site ClinicalTrials.gov](#)
- Publication : non disponible

## Ressources supplémentaires

- Analyse documentaire des études sur la greffe de cellules souches autologues en tant que traitement de la SP (publiée en 2014) : [cliquer ici pour lire le texte intégral](#).
- [Page d'accueil](#) sur l'essai canadien sur la greffe de moelle osseuse.