

Noon Elimam,¹ Shams Samih Albarari,² Yara Shaalan,³ Shazaa Mahmoud Elsheikh,⁴ Ainaa A Alzamari,⁵ Nourhan Elmeekawi,⁶ Rahaf Mogahed,⁷ Razan H Alghuweiri⁸

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; ²Department of Neurology, Faculty of Medicine, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia; ³Department of Neurology, Faculty of Medicine, Misr University for Science and Technology, 6th of October City, Egypt; ⁴Department of Clinical Pharmacology, Benha Faculty of Medicine, Benha, Egypt; ⁵Department of Pediatrics, Palestinian Medical Complex, Al-Quds University, Ramallah, Palestine; ⁶Department of Clinical Pharmacy, Zifta General Hospital, Zifta, Egypt; ⁷Department of Neurology, Faculty of Medicine, 6th of October University, 6th of October City, Egypt; ⁸Faculty of Pharmacy, Jordan University of Science and Technology, Irbid, Jordan

Sécurité et efficacité de la thérapie par cellules souches mésenchymateuses dans l'atrophie multi-systématisée : revue systématique

Objectif : Évaluer systématiquement l'efficacité et l'innocuité de la thérapie par cellules souches mésenchymateuses (CSM) chez les patients atteints d'atrophie multi-systématisée (AMS) en synthétisant les données issues des essais cliniques disponibles et en identifiant les signes de modification de la maladie.

Contexte : L'AMS est une maladie neurodégénérative rapidement progressive et fatale pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement modificateur de la maladie. La thérapie par CSM est apparue comme une option thérapeutique potentielle, dont les mécanismes d'action reposent sur la neuroprotection et le bénéfice clinique, via des effets anti-inflammatoires et trophiques plutôt que sur un remplacement cellulaire direct.

Méthodes : Nous avons effectué une recherche systématique dans PubMed, Scopus, la Bibliothèque Cochrane et Web of Science afin d'identifier les études portant sur la thérapie par cellules souches mésenchymateuses (CSM) chez les adultes atteints d'AMS probable ou confirmée. Les études éligibles comprenaient les essais à un seul bras ou les études comparatives avec un placebo ou les soins habituels. Le critère d'évaluation principal était l'innocuité et la tolérance, évaluées par le type et la gravité des événements indésirables. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de progression de la maladie, mesuré par les scores totaux, de la partie I et de la partie II de l'échelle UMSARS. Résultats : **Au total, 123 participants issus de sept études ont été inclus.** Les CSM ont été administrées par différentes voies et des effets indésirables sont survenus chez 65 à 70 % des participants, mais ils étaient majoritairement bénins et transitoires. Aucune toxicité grave liée aux CSM n'a été rapportée. Plusieurs études suggèrent un ralentissement de la progression de la maladie après une thérapie par CSM. Par exemple, dans l'étude de Singer et al. (2019), les patients ayant reçu une forte dose de CSM ont présenté un taux de progression du score total UMSARS nettement inférieur à celui d'un groupe témoin historique apparié ($0,40 \pm 0,59$ vs $1,44 \pm 1,42$ points/mois, $p = 0,004$),

suggérant un possible effet dose-dépendant. Cependant, les effets du traitement ont varié d'une étude à l'autre en fonction de la dose, de la voie d'administration et du stade de la maladie.

Conclusion : La thérapie par CSM présente un potentiel de modification de la maladie dans l'AMS en ralentissant la détérioration neurologique. Le traitement a été bien toléré, ce qui justifie la réalisation d'essais cliniques définitifs de plus grande envergure, avec des protocoles standardisés et un suivi plus long, afin de confirmer le bénéfice clinique.

Introduction

L'atrophie multi-systématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative rare et progressive, caractérisée par un dysfonctionnement du système nerveux autonome, un syndrome parkinsonien et une ataxie cérébelleuse. Sa prévalence est estimée à environ 7,2 cas pour 100 000 personnes et son incidence varie de 0,6 à 3 cas pour 100 000 personnes-années à l'échelle mondiale. La maladie touche plus fréquemment les hommes que les femmes, avec une prévalence de 2,75 contre 1,19 cas pour 100 000 personnes. L'AMS se manifeste généralement autour de la soixantaine, avec un âge moyen d'apparition d'environ 56 ans.

L'AMS présente deux phénotypes cliniques principaux : le sous-type parkinsonien (AMS-P) et le sous-type cérébelleux (AMS-C). L'AMS-P est caractérisée principalement par une bradykinésie, une rigidité et des symptômes moteurs parkinsoniens, tandis que l'AMS-C est dominée par une ataxie de la marche, une incoordination des membres, une dysarthrie et d'autres signes cérébelleux. Les études épidémiologiques indiquent que l'AMS-P semble plus fréquente que l'AMS-C dans de nombreuses cohortes européennes et américaines, et les deux sous-types présentent généralement une faible réponse au traitement par la lévodopa.

La survie médiane après l'apparition des symptômes est généralement de 6 à 10 ans. Bien que la survie globale semble globalement similaire entre les deux phénotypes, des différences dans la progression de la maladie ont été rapportées. Certaines études suggèrent que l'AMS-C pourrait se manifester plus tôt et présenter un déclin fonctionnel précoce plus rapide, notamment un besoin plus précoce d'aide à la marche, tandis que l'AMS-P pourrait présenter une meilleure réponse au traitement dopaminergique, bien que la progression de la maladie reste rapide dans les deux formes. Malgré ces différences d'évolution clinique, de nombreuses cohortes rapportent une survie globale comparable entre les deux phénotypes, généralement inférieure à 10 ans après le début de la maladie.

Le diagnostic de l'AMS demeure également complexe. Selon les critères consensuels, le diagnostic probable d'AMS repose sur une affection sporadique et progressive à début adulte, caractérisée par une insuffisance autonome rigoureusement définie et associée à un syndrome parkinsonien peu sensible à la lévodopa ou à une ataxie cérébelleuse. Cependant, même en appliquant les seconds critères diagnostiques consensuels, seuls 62 % des cas sont confirmés par l'examen anatomopathologique, ce qui souligne l'hétérogénéité diagnostique et la complexité clinique de cette affection.

La caractéristique anatomopathologique de l'AMS est l'accumulation de la protéine alpha-synucléine mal repliée au sein des oligodendrocytes, entraînant la formation d'inclusions filamenteuses appelées inclusions gliales cytoplasmiques (IGC). Cette synucléinopathie s'accompagne d'une neurodégénérescence sévère et spécifique à certains systèmes, affectant principalement le système striatonigral (phénotype AMS-P) et le système olivopontocérébelleux (phénotype AMS-C).

Parmi les facteurs de risque environnementaux potentiels figurent l'exposition professionnelle aux poussières et fumées métalliques, aux monomères de plastique etc... Bien que ces associations n'aient pas été formellement confirmées, des additifs, des solvants organiques et des pesticides ont été évoqués. Il est intéressant de noter que le tabagisme semble être un facteur protecteur dans l'AMS, à l'instar de son effet dans la maladie de Parkinson.

Malgré les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de l'AMS, les options thérapeutiques restent essentiellement symptomatiques et palliatives, aucun traitement modificateur de la maladie n'étant actuellement disponible. Face à cette lacune, les techniques de médecine régénérative ont été étudiées, notamment la thérapie par cellules souches mésenchymateuses (CSM), qui s'est révélée prometteuse dans le traitement des maladies neurodégénératives.

Au cours de la dernière décennie, des essais cliniques ont exploré la thérapie par CSM dans l'AMS en utilisant différentes sources cellulaires (moelle osseuse, tissu adipeux, cordon ombilical), voies d'administration (intraveineuse, intrathécale, intracérébrale) et schémas posologiques. Compte tenu de la variabilité des protocoles d'étude, des critères d'évaluation et des résultats rapportés, une synthèse de ces données est essentielle pour clarifier l'innocuité des CSM et leurs effets cliniques potentiels dans l'AMS, ainsi que pour identifier les axes de recherche futurs.

Matériel et méthodes

Le protocole de cette revue a été enregistré auprès du Registre international des revues systématiques prospectives (PROSPERO), sous le numéro CRD420251137238.

Cette revue systématique a été menée conformément aux recommandations PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews).¹⁹

Recherche bibliographique

Quatre bases de données majeures (PubMed, Scopus, Web of Science et Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]) ont été consultées de manière systématique jusqu'au 16 septembre 2025. Les termes MeSH et les termes libres relatifs à l'atrophie multi-systématisée, aux cellules souches mésenchymateuses et aux différentes interventions ont été utilisés sans restriction de date (voir le fichier supplémentaire 1 pour les stratégies de recherche complètes). Les résultats ont été importés dans le logiciel Rayyan, qui a éliminé automatiquement les doublons avant la sélection des études.

Critères d'inclusion

Le protocole de l'étude a été établi a priori avec des critères d'inclusion prédéfinis selon le cadre PICO. Nous avons inclus des études comparatives (essais contrôlés randomisés et non randomisés) évaluant des patients atteints d'atrophie multi-systématisée (AMS). Les patients adultes présentant une AMS probable ou confirmée, diagnostiquée selon des critères cliniques établis, ont été inclus. Les interventions éligibles comprenaient la transplantation de cellules souches mésenchymateuses (CSM) administrées par différentes voies : intra-artérielle, intrathécale, intraveineuse et par ponction de l'espace atlanto-occipital latéral (PEATL). Nous avons prévu d'analyser séparément les différentes voies d'administration si les données disponibles étaient suffisantes. Les types cellulaires comprenaient les cellules souches mésenchymateuses autologues dérivées de la moelle osseuse (CSM-MO), les CSM autologues dérivées du tissu adipeux, les CSM allogéniques dérivées du tissu adipeux de donneurs sains et les cellules mononucléaires du sang de cordon ombilical humain (CMN-SCO). Le critère d'évaluation principal était la sécurité et la tolérance, évaluées par la gravité (légère, modérée, sévère), le type et la fréquence des événements indésirables selon les différentes voies d'administration. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de progression de la maladie, mesuré par les scores totaux, de la partie I et de la partie II de l'échelle UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale). Les patients atteints d'autres maladies neurodégénératives ou systémiques susceptibles de fausser les résultats, ainsi que ceux présentant un score MMSE (Mini-Mental State Examination) inférieur ou égal à 24, ont été exclus. Les études non comparatives, celles ne comportant pas de données sur la sécurité ou les résultats cliniques, ou celles de conception observationnelle (par exemple, les séries de cas ou les revues) ont également été exclues.

Sélection des études

Deux relecteurs ont évalué indépendamment tous les articles identifiés en examinant les titres et les résumés au regard des critères d'inclusion prédéfinis. Les articles répondant à ces critères préliminaires ont fait l'objet d'une évaluation du texte intégral des études potentiellement éligibles. Afin de garantir la cohérence méthodologique, tout désaccord entre les relecteurs a été résolu par la discussion.

Processus de collecte des données

Pour les études incluses, deux relecteurs ont extrait indépendamment les données relatives aux caractéristiques de l'étude (conception, pays, taille de l'échantillon, durée du suivi), aux caractéristiques démographiques des patients (âge, sexe, durée des symptômes, critères diagnostiques) et aux détails de l'intervention, notamment les différentes techniques et voies d'administration des cellules souches mésenchymateuses (CSM), telles que la perfusion intra-artérielle, l'injection intrathécale, la perfusion intraveineuse et la LASP. Les paramètres procéduraux spécifiques, incluant le volume d'injection, la fréquence et le nombre total de séances de traitement, ont été consignés lorsqu'ils étaient disponibles. Les critères d'évaluation comprenaient la sécurité et la tolérance des profils, catégorisées selon le type, la fréquence et la gravité des événements indésirables. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité clinique incluaient les variations des scores totaux, des parties I et II de l'échelle UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale), ainsi que l'amélioration fonctionnelle globale et les changements symptomatiques rapportés par les patients après la transplantation de CSM. Les divergences ou les informations ambiguës ont été résolues par consensus entre les relecteurs.

Cette revue systématique, fondée sur des données secondaires issues d'articles sélectionnés et réalisée en l'absence de tout conflit d'intérêts, ne présentait aucun risque de violation des normes éthiques et n'a donc pas nécessité d'être soumise au Comité d'éthique de la recherche impliquant des êtres humains.

Évaluation du risque de biais

Le risque de biais de chaque étude incluse a été évalué indépendamment par deux relecteurs à l'aide d'un outil approprié en fonction du type d'étude. Les essais contrôlés randomisés ont été évalués à l'aide de l'outil Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), tandis que les études non randomisées ont été évaluées à l'aide de l'outil ROBINS-I. Les divergences ont été résolues par consensus. Une évaluation du biais de publication, à l'aide de graphiques en entonnoir et de tests statistiques, aurait été réalisée si plus de 10 études avaient été disponibles.

Résultats

Description des études éligibles

La recherche systématique menée dans plusieurs bases de données a permis d'identifier 951 références, dont PubMed (n = 81), Scopus (n = 760), Web of Science (n = 97) et la Bibliothèque Cochrane (n = 13). Après suppression automatique de 259 doublons via Rayyan, 796 citations uniques ont été examinées par titre et résumé. Au total, 775 références ont été exclues selon les critères d'exclusion, et 21 rapports potentiellement éligibles ont fait l'objet d'une analyse du texte intégral. Finalement, sept études ont été incluses dans la synthèse qualitative finale. Le processus de sélection des études est résumé visuellement dans le diagramme de flux PRISMA 2020¹⁹ (Figure 1).

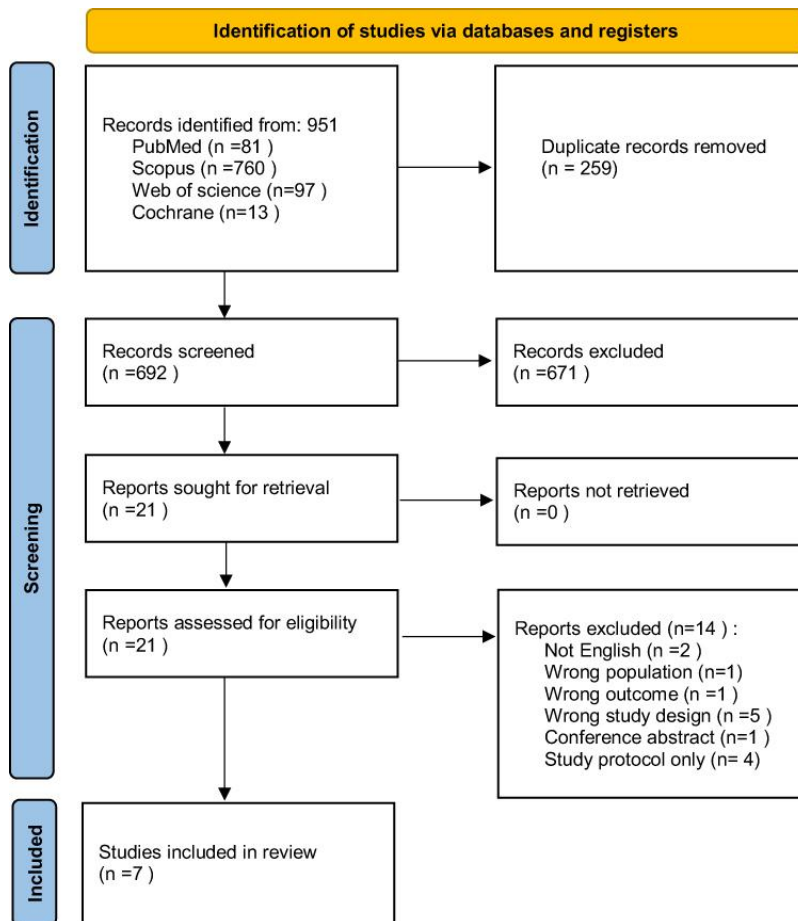


Figure 1 : Diagramme de flux PRISMA 2020 illustrant la sélection des études pour une revue systématique sur la sécurité et l'efficacité de la thérapie par cellules souches mésenchymateuses dans l'atrophie multi-systématisée.

Évaluation du risque de biais

L'évaluation du risque de biais a révélé d'importantes préoccupations concernant l'ensemble des études incluses, principalement dues à leur conception. Seules deux études^{20,21} étaient des essais contrôlés randomisés. L'essai de Lee et al. (2012), évalué à l'aide de l'outil Cochrane RoB 2²², a été jugé globalement comme présentant « certaines préoccupations ». Bien que le processus de randomisation lui-même présentât un faible risque, des préoccupations ont été soulevées en raison du risque potentiel de déviations par rapport aux interventions prévues lors de la procédure intra-artérielle non aveugle, du manque de données pour plusieurs critères d'évaluation secondaires et des composantes subjectives de l'échelle d'évaluation clinique principale. À l'inverse, l'essai de Lee et al. (2008) a été jugé comme présentant un risque de biais élevé, principalement en raison de déviations par rapport aux interventions prévues et de préoccupations concernant la mesure des résultats (Figure 2).

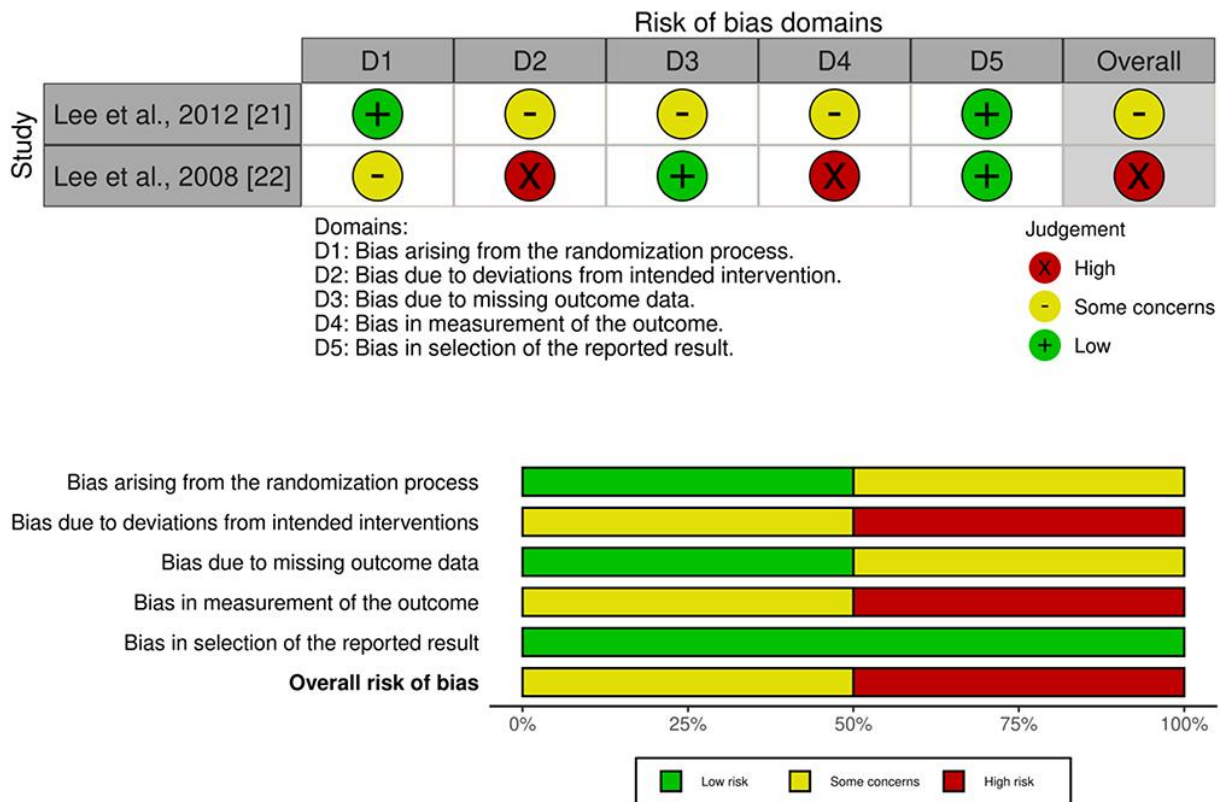


Figure 2 : Évaluation du risque de biais des essais contrôlés randomisés à l'aide de l'outil RoB 2 ; cinq domaines évalués indépendamment par deux évaluateurs.

Les cinq autres études étaient non randomisées et utilisaient des plans d'étude à un seul bras ou d'autres plans contrôlés. Elles ont été évaluées à l'aide de l'outil ROBINS-I et toutes ont été classées comme présentant un risque de biais grave ou critique. La principale source de biais était la confusion. L'absence d'un groupe contrôle randomisé concomitant a empêché de déterminer si les effets observés étaient dus à l'intervention ou à des facteurs de confusion tels que l'évolution naturelle de la maladie, la régression vers la moyenne, les traitements concomitants ou l'effet placebo. Un autre problème résidait dans le biais de mesure des résultats, car le plan d'étude ouvert impliquait que les patients et les évaluateurs des résultats n'étaient pas en aveugle, introduisant un risque de biais d'attente, en particulier pour les scores cliniques subjectifs (figure 3).

Une comparaison synthétique des profils de risque de biais globaux des sept études incluses, intégrant les évaluations RoB 2 et ROBINS-I, est présentée dans les figures 2 et 3. Elle illustre les limitations méthodologiques constantes qui réduisent la confiance dans les effets du traitement observés. Une évaluation formelle du biais de publication n'a pas été possible, car moins de 10 études étaient disponibles pour l'analyse.

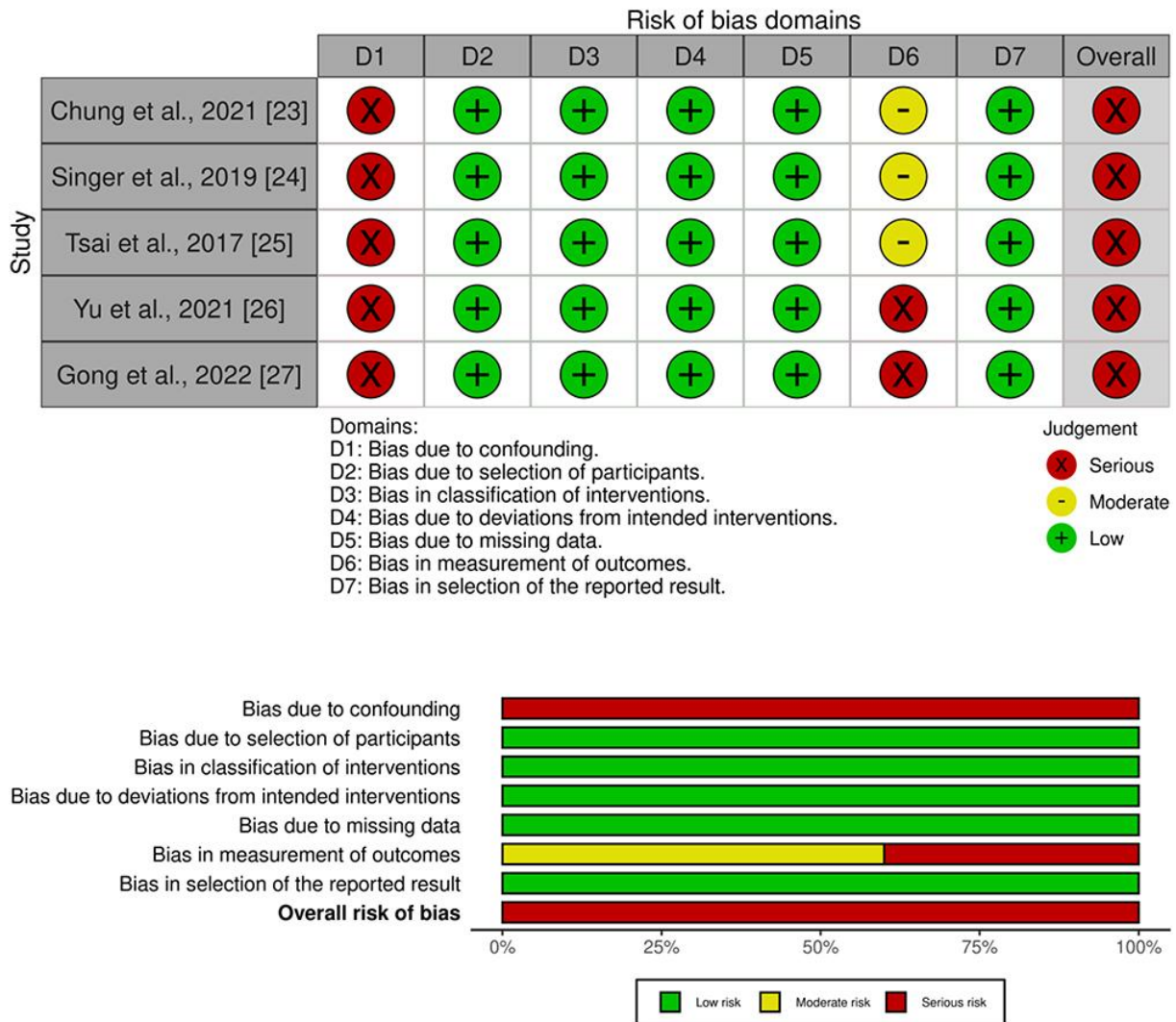


Figure 3 : Évaluation du risque de biais des études non randomisées à l'aide de l'outil ROBINS-I ; sept domaines évalués indépendamment par deux relecteurs.

Caractéristiques des études

Au total, sept études (n = 123) ont été incluses dans cette revue, comprenant cinq essais à un seul bras et deux essais contrôlés randomisés, publiés entre 2008 et 2022. Leurs principales caractéristiques, notamment le pays, la date du dernier suivi, le type ou le contexte, la population étudiée, les critères diagnostiques, les détails de l'intervention, le nombre total de patients, l'âge moyen et la durée de la maladie, sont résumées dans le Tableau 1.

Study (Year), Country	Setting/Design	Last Follow-Up	Total N	MSC Population (=n)	Age Mean \pm SD	Diagnostic Criteria	Source of MSC	Route of Administration	Disease DURATION in MSC Group
Chung et al, ²³ , 2021 South Korea	Single-center, open-label Phase I clinical trial	For adverse event: 28 days For UMSARS: 3 months	9	9 (MSA-C)	57.1 \pm 7.4	Second consensus statement (Gilman et al, 2008) ⁹	Autologous BM-MSCs	Intra-arterial administration	<5 years since diagnosis
Singer et al, ²⁴ , 2019 USA	Phase I/II study with dose-escalation design (pilot)	12-month primary outcome; survival at 24 months	24	24 (19 MSA-C, 5MSA-P)	57.3 \pm 6.3	Second consensus statement (Gilman et al, 2008) ⁹	Adipose-derived autologous MSCs	Intrathecal administration	2-5.4 years
Tsai et al, ²⁵ , 2017 Taiwan	Open-label phase I/IIa clinical study	1-year follow-up	7	6 SCA3 and 1 MSA-C	One MSA patient age 52	Not explicitly mentioned	Allogeneic adipose tissue-derived MSCs	Intravenous administration	3 years
Yu et al, ²⁶ , 2021 China	Single-center	6 months	20	(17 MSA-C, 3 MSA-P)	55.4 \pm 3.9	Second consensus statement (Gilman et al, 2008) ⁹	Human umbilical cord blood-mononuclear cells (hUCB-MNCs)	Through lateral atlanto-occipital space puncture	1.5–5 years
Gong et al, ²⁷ , 2022 China	Prospective, Single-Arm, Uncontrolled trial	3 to 5 years	7	7 (5 MSA-C, 2 MSA-P)	57.6 \pm 5	Second consensus statement (Gilman et al, 2008) ⁹	Human umbilical cord blood-mononuclear cells (hUCB-MNCs)	Lateral atlanto-occipital space puncture (LASP)	1.5–4 years
Lee et al, ²¹ , 2008 South Korea	Open label, Randomized Controlled Trial, Prospective	1 year	29 (11 MSC, 18 Control)	11 (9 MSA-C, 2 MSA-P)	MSC: 57.5 \pm 6.5; Control: 57.2 \pm 6.5	Second consensus statement (Gilman et al, 2008) ⁹	Autologous BM-MSCs	Intra-arterial infusion and intravenous infusion of MSCs	4.1–7.1 years
Lee et al, ²⁰ , 2012 South Korea	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	1 year	33 (16 MSC, 17 Placebo)	16 (MSA-C)	MSC: 55.8 \pm 6.1; Placebo: 56.1 \pm 8.9	Second consensus statement (Gilman et al, 2008) ⁹	Autologous BM-MSCs	Intra-arterial and Intravenous injections administration	1.9–4.3 years

Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses

Le critère d'évaluation principal des études incluses était la sécurité et la tolérance, évaluées par le type, la fréquence et la gravité des événements indésirables. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de progression de la maladie, mesuré par les scores totaux, de la partie I et de la partie II de l'échelle UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale). Les résultats finaux, incluant les effets indésirables et les résultats de l'échelle UMSARS, sont présentés dans le Tableau 2.

Study (Year), Country	Dosage	Total UMSARS		UMSARS Part I		UMSARS Part II		ADVERSE EVENT
		Baseline (Mean ± SD)	Last Follow-Up (Mean ± SD)	Baseline (Mean ± SD)	Last Follow-Up (Mean ± SD)	Baseline (Mean ± SD)	Last Follow-Up (Mean ± SD)	
Chung et al. ²³ , 2021 South Korea	Low dose: 3.0×10 ⁵ cells/kg	43†	55.3 ± 5.1 [^]	20†	26.7 ± 3.1 [^]	20.3†	25.3 ± 2.4 [^]	(N = 13), 1 BBB breakdown, 1 photopsia, 1 constipation, 1 abdominal distension, 1 increased blood pressure, 1 weight increase, 1 herpes zoster, 1 urinary tract infection, 2 injury, poisoning, and procedural, disorders, 1 anxiety, 1 depression.
	Medium dose: 6.0×10 ⁵ cells/kg	35.7†	40.8 ± 3.6 [^]	16.3†	20.2 ± 2.2 [^]	18.3†	18.3 ± 1.7 [^]	No adverse events were reported
	High dose: 9.0×10 ⁵ cells/kg	39.7†		18.7†		18.7†		(N = 2), 1 headache, and 1 constipation.
Singer et al. ²⁴ , 2019 USA	Single dose of 100×10 ⁵ cells	31.4 ± 7.7	37.4***	14.0 ± 3.0	17.2***	17.5 ± 5.4	20.4***	(N=50) 7 related to the underlying disease, 9 to spinal taps, and 26 to the MSC product, and 8 nonspecific AEs attributed as probably or not related to study procedures.
	2 doses of 500×10 ⁵ 1 month (±4 days) apart		35***		16***		18.8***	
	2 doses of 1000×10 ⁵ cells each 1 month apart		36.2 ± 8		17.1±3.2		19.4 ± 5.5	
	Historical control group		48.2***		21.3 ***		27.1 ***	
Tsai et al. ²⁵ , 2017 Taiwan	10 × 10 ⁵ cells/kg	NR						(N=1) worsening of preexisting rigidity and depression
Yu et al. ²⁶ , 2021 China	5 mL of hUCB-MNC suspension (2000–3000) × 10 ⁵ cells/mL	NR		23.5 ± 4.7	19.4 ± 4.1	30.2 ± 5.6	24.3 ± 5.1	(N=4) 3 mild headache, 1 slight fever
Gong et al. ²⁷ , 2022 China	5 mL of hUCB-MNC suspension (2000–3000) × 10 ⁵ cells/mL	42.6 ± 8.0	35.1 ± 18.2	NR		19.1 ± 5.2	16.4 ± 10.4	(N=2) 1 fever, 1 pain and discomfort at the puncture site.
Lee et al. ²¹ , 2008 South Korea	1600 × 10 ⁵ cells	NR	-5.4 ± 10**	NR				(N = 13), 6 fever, 7 small spotty lesions without neurological deficits in diffusion-weighted MRI (2 patients exhibited multiple spotty lesions and 5 patients had a single lesion). No delayed adverse effects were related to MSC infusion during the 12-month follow-up.
	Control Group		12.1 ± 15.5**					NR
Lee et al. ²⁰ , 2012 South Korea	Single intra-arterial injection (400 × 10 ⁵ cells) Followed by 3 intravenous injections (400 × 10 ⁵ cells) at 1, 2, 3 months	40.1 ± 8.5	49.6 ± 10.1*	NR		19.6 ± 4.1	24.6 ± 4.6*	(N = 14) 2 skin rash, 4 acute cerebral ischemic lesions, 1 transient dystonic attack, 3 syncope, 1 general myalgia, 1 pathological laughing or crying, 2 urinary tract infections, 1 hypertension, 2 leg edema, 1 chest discomfort, 1 pain on buttock, 1 dysuria, 1 contusion, 1 scarlet spot on neck, 1 hypoxic brain damage, 1 laceration.
	Placebo group	39.5 ± 6.2	55.8 ± 7.7 *			17.7 ± 2.9	26.2 ± 3.7*	(N = 17) 2 skin rash, 6 acute cerebral ischemic lesions, 0 transient dystonic attack, 5 syncope, 2 general myalgia, 1 personality change, 1 delusion, 1 pathological laughing or crying, 2 nausea, 1 vomiting, 1 headache, 2 pain in both legs, 2 urinary tract infections, 2 hypertension, 1 chilling sensation, 1 itching sensation, 1 pneumonia.

Notes: Values are presented as mean ± standard deviation (SD) unless otherwise specified. Cell doses from all studies were standardized and reported as ×10⁵ cells to allow comparison across trials. * Final mean and SD are calculated from reported baseline and change values. **Data reported in the original study as mean change with standard error (SE) rather than absolute baseline and follow-up values. ***Final mean from baseline and change; SD not calculated due to lack of repeated-measures data. [^]p > 0.05 for the comparison between baseline and last follow-up. † Mean value calculated from reported data, as baseline means were not explicitly provided, and standard deviations were not reported in the original study.

Abbreviations: NR, Not Reported; BBB, Blood-Brain Barrier; UMSARS, Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; hUCB-MNC, Human umbilical cord blood-derived mononuclear cells; AE, Adverse events.

Résultats de sécurité

Les sept études incluses ont été classées selon la source des cellules souches mésenchymateuses (CSM) utilisées. Trois études ont utilisé des CSM de moelle osseuse (CSM-MO) : Lee 2008,21 ; Lee et al. 2012,20 ; et Chung et al. 2021,23. Deux études ont utilisé des CSM dérivées du tissu adipeux : Singer et al. 2019,24 ; et Tsai et al.25. Les deux études restantes ont utilisé des cellules mononucléées du sang de cordon ombilical humain (CMN-SCO) : Yu et al. 2021,26 ; et Gong et al. 2022,27.

Dans les sept études incluses, les événements indésirables étaient généralement bénins et liés à la procédure. Dans l'étude de Chung et al., un patient du groupe à faible dose a présenté un rehaussement leptoméningé après perfusion intra-artérielle de CSM, tandis qu'aucune lésion ischémique n'a été observée dans les groupes à dose moyenne ou élevée. Dans l'étude de Singer et al., de petites lésions ischémiques ponctuelles sont apparues avec une fréquence similaire dans les groupes traités par MSC et par placebo. Des modifications à l'IRM, caractérisées par un épaississement ou un léger rehaussement des racines de la queue de cheval, ont été observées chez tous les patients des groupes de doses moyennes et élevées, la moitié seulement rapportant une légère gêne dorsale. Aucun déficit neurologique ni événement indésirable grave lié à la perfusion n'a été constaté. Tsai et al. ont rapporté 10 événements indésirables sur 12 mois, aucun n'étant grave ni lié à la perfusion de MSC allogéniques. En revanche, les études utilisant des cellules mononucléées de sang de cordon ombilical humain (hUCB-MNC) ont observé moins d'événements indésirables, généralement plus bénins : Yu et al. ont rapporté trois céphalées légères et une fièvre transitoire chez quatre participants, tous résolutifs en quelques heures ou quelques jours, tandis que Gong et al. ont rapporté une fièvre transitoire et une gêne au point de ponction chez deux participants, également résolutives sans complications. Dans l'étude de Lee et al., de petites lésions ischémiques ponctuelles sont apparues après une perfusion intra-artérielle, sans déficit neurologique. Lee et al. ont observé des lésions ischémiques avec une fréquence similaire dans les groupes MSC et placebo, et aucun effet indésirable grave, immédiat ou retardé, n'a été attribué aux MSC pendant le suivi.

Résultats d'efficacité

L'évolution du score UMSARS a varié selon les études. Dans l'étude de Singer et al. (2019), le taux de progression du score total UMSARS était nettement inférieur chez les patients traités par MSC par rapport à un groupe témoin historique apparié ($0,40 \pm 0,59$ vs $1,44 \pm 1,42$ points/mois, $p = 0,004$), avec un effet dose-dépendant apparent. Yu et al. (2021) ont rapporté une diminution statistiquement significative du score total UMSARS, passant de $23,50 \pm 4,72$ à l'inclusion à $19,40 \pm 4,11$ lors du suivi, et de $30,15 \pm 5,63$ à $24,25 \pm 5,05$ dans la partie II. Dans l'étude de Chung et al. (2021), comparativement au groupe à faible dose, les groupes à dose moyenne et élevée ont présenté une augmentation plus lente des scores UMSARS Partie II (interaction groupe \times temps, $p = 0,131$) et des scores totaux (interaction groupe \times temps, $p = 0,096$) ; ces tendances n'ont pas atteint le seuil de signification statistique en raison du faible nombre de patients dans chaque groupe. Gong et al. (2022) ont rapporté une amélioration statistiquement significative au moment de l'effet optimal (3 à 6 mois après le traitement), avec une diminution du score UMSARS total de $42,57 \pm 7,96$ à l'inclusion à $25,71 \pm 11,87$ ($p = 0,001$). Cependant, les scores ont ensuite augmenté depuis ce point bas jusqu'à une

valeur de $35,14 \pm 18,21$ lors du dernier suivi. Tsai et al. (2017) n'ont pas fourni de scores UMSARS numériques.

Dans l'étude de Lee et al. (2012), le groupe MSC a présenté une augmentation plus faible des scores totaux et de la partie II de l'échelle UMSARS comparativement au groupe placebo ($p = 0,047$ et $p = 0,008$, respectivement), l'effet étant plus marqué dans la partie II, qui reflète les évaluations neurologiques objectives. De même, Lee et al. (2008) ont rapporté des améliorations significativement plus importantes des scores UMSARS chez les patients traités par MSC comparativement aux témoins à toutes les visites tout au long des 12 mois de l'étude. Des études utilisant des cellules mononucléées de sang de cordon ombilical humain (hUCB-MNC), notamment celles de Yu et al. (2021) et de Gong et al. (2022), ont également montré des réductions significatives des scores UMSARS ; par exemple, Yu et al. (2021) ont observé une diminution des scores de la partie II, passant de $30,15 \pm 5,63$ à $24,25 \pm 5,05$.

Discussion

Synthèse des principaux résultats

Cette revue systématique démontre que la thérapie par cellules souches mésenchymateuses (CSM) pour l'AMS présente un profil de sécurité favorable et des signes d'efficacité clinique potentielle, notamment lorsqu'elle est administrée aux stades précoces de la maladie et dans des délais post-traitement définis. Dans les études incluses, les patients atteints d'atrophie multi-systématisée ont été recrutés à des stades précis de la maladie, avec des scores UMSARS initiaux généralement compris entre 30 et 65, correspondant à une gravité de la maladie allant de légère à modérée. Dans les sept études incluses, les bénéfices rapportés étaient généralement modestes, dépendants du temps et hétérogènes, reflétant les différences de posologie, de stade de la maladie à l'inclusion, de voies d'administration et de méthodologie.

Globalement, le profil de sécurité de la thérapie par CSM dans les études de phase précoce semble acceptable, en particulier compte tenu de la progression rapide et invalidante de l'AMS. Les événements indésirables étaient majoritairement bénins et liés à la procédure, sans preuve systématique de toxicité grave liée aux CSM. Des lésions ischémiques ont été rapportées dans plusieurs études utilisant l'administration intra-artérielle. Notamment, Lee et al. (2012) ont observé des fréquences similaires de ces lésions dans les groupes MSC et placebo, ce qui suggère un mécanisme lié à la procédure plutôt qu'aux cellules elles-mêmes. Ces lésions étaient généralement petites, asymptomatiques et sans séquelles neurologiques à long terme.

Dans les études intra-artérielles et intrathécales (Chung et al., Singer et al., Lee et al., 2008 et 2012), les lésions ischémiques ont systématiquement été attribuées au cathétérisme angiographique, à l'exposition au produit de contraste ou aux manipulations liées à la procédure, plutôt qu'à une toxicité directe des MSC. L'administration intrathécale décrite par Singer et al. a été associée à des modifications réactionnelles de la queue de cheval à l'IRM et à une gêne dorsale légère et transitoire chez environ la moitié des participants, sans déficit neurologique ni événement indésirable grave lié à la perfusion. Globalement, l'administration intrathécale s'est avérée sûre aux seuils de dosage définis, avec des modifications réactionnelles légères à l'IRM et des symptômes cliniques minimes. Les effets

indésirables mineurs observés dans les différentes études, tels que fièvre transitoire, céphalées et gêne au point de ponction, se sont résolus spontanément sans complications. Par ailleurs, Tsai et al. n'ont rapporté aucun effet indésirable grave ou lié au traitement après l'administration de CSM allogéniques sur une période de suivi de 12 mois.

Un seul effet indésirable potentiellement lié aux CSM a été rapporté : un rehaussement leptoméningé chez un patient ayant reçu une faible dose (étude de Chung et al.). Ce résultat pourrait refléter une perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique, favorisant la migration cellulaire. Il est important de noter que cet effet n'a pas été observé dans les cohortes ayant reçu des doses moyennes ou élevées, ce qui suggère que les effets indésirables ne sont pas clairement dose-dépendants.

Concernant l'efficacité, plusieurs études ont rapporté un ralentissement de la progression de la maladie, bien que l'ampleur de cet effet ait varié.

Singer et al. ont démontré une progression mensuelle de l'UMSARS nettement plus lente chez les patients traités par MSC comparativement aux témoins historiques. Chung et al. ont rapporté des tendances non significatives à une progression plus lente des scores UMSARS Partie II et Total dans les groupes à dose moyenne et élevée. Chung et al., Singer et al., Lee et al. (2012) et Gong et al. ont observé une tendance constante à une **progression plus lente de la maladie**, les groupes MSC à dose moyenne ou élevée présentant des scores UMSARS Partie II et Total relativement favorables comparativement au placebo ou aux témoins historiques. Yu et al. ont rapporté une amélioration post-traitement des scores UMSARS Total et Partie II, tandis que Gong et al. ont décrit une amélioration marquée entre 3 et 6 mois, suivie d'une atténuation partielle, suggérant un effet neuroprotecteur transitoire. Conformément à ce profil temporel, Lee et al. (2012) ont démontré que l'effet du traitement devenait statistiquement apparent autour du 240^{ième} jour et diminuait par la suite, impliquant qu'une administration répétée de MSC pourrait être nécessaire pour maintenir le bénéfice thérapeutique.

Collectivement, ces résultats appuient l'hypothèse selon laquelle les CSM exercent des effets neuroprotecteurs à court et moyen terme, potentiellement par le biais de mécanismes neurotrophiques et anti-inflammatoires.

De plus, Chung et al. et Gong et al. ont observé des réponses plus marquées chez les patients présentant des stades précoces de la maladie, des scores UMSARS initiaux plus faibles et une intégrité présumée de la barrière hémato-encéphalique préservée, facilitant ainsi le ciblage plus efficace des CSM vers le tissu neuronal affecté (23, 27). Ces observations confortent l'idée que **la thérapie par CSM pourrait être plus efficace lorsqu'elle est administrée avant une neurodégénérescence avancée**, conformément aux données précliniques et mécanistiques.

La comparaison entre différentes sources cellulaires illustre davantage l'hétérogénéité des réponses au traitement. **Dans l'étude hUCB-MNC (cordon ombilical humain) de Gong et al. (2022), les scores UMSARS totaux ont diminué de 17,5 % par rapport à la valeur initiale, suggérant d'éventuels effets symptomatiques ou neuroprotecteurs.** À l'inverse, les CSM autologues dérivées du tissu adipeux (Singer et al., 2019) ont été associées à une augmentation de 15,3 % par rapport à la valeur initiale dans le groupe traité, bien que cette progression soit nettement plus lente.

L'aggravation observée est supérieure à celle de 53,5 % constatée dans le groupe témoin historique. **Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) autologues dérivées de la moelle osseuse ont**

montré des résultats variables : Chung et al. (2021) ont rapporté une quasi-stabilisation avec une augmentation de seulement 2,9 % par rapport à la valeur initiale, tandis que Lee et al. (2012) ont montré une augmentation de 23,7 % chez les patients traités par CSM, contre une aggravation de 41,3 % dans le groupe placebo. Ces évolutions divergentes reflètent probablement non seulement des différences dans la source cellulaire, mais aussi des variations dans le stade de la maladie à l'inclusion, la voie d'administration et la durée du suivi, empêchant ainsi toute comparaison directe de l'efficacité des différents types cellulaires. Lee et al. (2008), Yu et al. (2021) et Tsai et al. (2017) n'ont pas rapporté les scores UMSARS totaux ni les valeurs initiales à des fins de comparaison. Interprétation mécanistique

Les effets cliniques observés s'expliquent vraisemblablement par plusieurs mécanismes biologiques complémentaires, notamment le soutien neurotrophique paracrine (par exemple, la libération de BDNF, GDNF et VEGF), l'immunomodulation entraînant une réduction de l'activation gliale et de la neuroinflammation, et l'activation des cellules souches ou progénitrices neurales endogènes, particulièrement marquée en début de traitement. L'amélioration du ciblage des CSM au stade précoce de la maladie, facilitée par la préservation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, pourrait également contribuer à l'efficacité observée. Ces mécanismes concordent avec le profil temporel d'efficacité, avec un pic entre 3 et 8 mois suivi d'une diminution, rapporté dans de nombreuses études.

Il est important de noter que **deux des études incluses ont utilisé des cellules mononucléées du sang de cordon ombilical humain (hUCB-MNC)** plutôt que des préparations de CSM purifiées. Les cellules mononucléées du sang de cordon ombilical humain (hUCB-MNC) constituent une population hétérogène de cellules souches hématopoïétiques, de cellules immunitaires, de cellules progénitrices endothéliales et d'autres sous-populations de cellules mononucléées. Elles sont donc biologiquement distinctes des thérapies à base de cellules souches mésenchymateuses (CSM) cultivées in vitro. Les effets thérapeutiques de la transplantation de hUCB-MNC résulteraient de mécanismes partiellement différents, notamment la modulation des réponses immunitaires, la sécrétion de facteurs trophiques et angiogéniques et la stimulation des voies de réparation endogènes. Les populations de cellules mononucléées présentes dans ces préparations pourraient contribuer à la neuroprotection en réduisant la neuroinflammation, en améliorant la perfusion microvasculaire et en favorisant l'activité des cellules progénitrices neurales endogènes. Compte tenu de ces différences biologiques, les mécanismes sous-jacents aux réponses cliniques observées dans les études utilisant les hUCB-MNC ne sont pas directement comparables à ceux des thérapies à base de CSM. Par conséquent, les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence, et l'inclusion des deux types d'intervention représente une source supplémentaire d'hétérogénéité thérapeutique dans les données probantes actuelles.

Limites méthodologiques

Toutes les études incluses présentaient des effectifs réduits, limitant la puissance statistique et empêchant des analyses de sous-groupes robustes. Bien que des tendances dose-réponse aient été observées dans les études de Chung et al. et de Singer et al., celles-ci n'ont pu être confirmées statistiquement. Plusieurs études ont utilisé des durées de suivi courtes, limitant la possibilité de saisir l'évolution naturelle complète de l'AMS. L'atténuation de l'effet du traitement après le 240^{ième} jour dans

l'étude de Lee et al. (2012) souligne la nécessité d'un suivi à plus long terme et d'une évaluation des stratégies d'administration répétée. Dans l'étude de Lee et al. (2008), les scores UMSARS totaux initiaux n'ont pas été rapportés séparément ; seules les valeurs moyennes de variation avec leurs erreurs standard et les données de suivi final étaient disponibles, limitant les comparaisons directes avec les valeurs initiales.

L'hétérogénéité importante des protocoles d'intervention (notamment les voies d'administration [intra-artérielle, intrathécale et intraveineuse], les schémas posologiques, le nombre d'injections et les sources de CSM) a compliqué les comparaisons entre les études. La durée du suivi et les protocoles d'étude variaient considérablement, et l'inclusion préférentielle de patients à un stade précoce a pu introduire un biais de sélection, susceptible de surestimer les effets du traitement. De plus, la présentation des résultats était hétérogène d'une étude à l'autre : certaines études présentaient les résultats sous forme de variation moyenne avec erreur standard, d'autres sans écart-type, et certaines ne rapportaient aucun résultat numérique. Par conséquent, les données numériques cohérentes étaient insuffisantes pour permettre une synthèse quantitative fiable, et aucune méta-analyse formelle n'a donc été réalisée.

Seules deux études étaient des essais contrôlés randomisés. L'étude de Lee et al. (2008) a été jugée à risque élevé de biais, principalement en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues et de l'absence d'évaluation des résultats en aveugle. Quant à celle de Lee et al. (2012), elle a globalement suscité quelques inquiétudes concernant les procédures intra-artérielles non réalisées en aveugle, le manque de données sur les résultats secondaires et la subjectivité de l'échelle UMSARS. Les autres études non randomisées ont été évaluées à l'aide de l'outil ROBINS-I et ont révélé un risque de confusion important, voire critique. En effet, l'absence de groupes témoins randomisés concomitants empêchait de différencier les effets du traitement de la progression naturelle de la maladie, de la régression vers la moyenne, des traitements concomitants, ou des effets placebo et des attentes. Enfin, l'évaluation du biais de publication n'a pas été possible, le nombre d'études incluses étant inférieur à 10, ce qui empêchait toute analyse fiable du graphique en entonnoir ou tout test statistique.

Implications pour les recherches futures

Les recherches futures sur les thérapies à base de cellules souches mésenchymateuses (CSM) pour l'AMS devraient privilégier les essais contrôlés randomisés de phase II et III, suffisamment puissants, afin d'établir l'efficacité au-delà des effets placebo et de la variabilité naturelle de la maladie. La standardisation de la production de cellules souches mésenchymateuses (CSM), notamment la source cellulaire, les conditions de culture, les schémas posologiques et les méthodes d'administration, est essentielle pour permettre des comparaisons fiables et identifier les stratégies thérapeutiques optimales. Les essais cliniques devraient se concentrer sur les stades précoces de l'atrophie multisystématisée (AMS), lorsque les interventions neuroprotectrices sont potentiellement les plus efficaces, et inclure un suivi prolongé (≥ 24 mois) afin d'évaluer l'impact de l'administration répétée de CSM, potentiellement 6 à 8 mois après la première administration. L'intégration de biomarqueurs objectifs, tels que les marqueurs inflammatoires du liquide céphalo-rachidien, la chaîne légère des neurofilaments et l'imagerie cérébrale avancée, sera cruciale pour la validation mécanistique. De plus, des comparaisons directes entre l'administration intrathécale et intra-artérielle sont nécessaires pour

optimiser la biodisponibilité dans le système nerveux central tout en minimisant les risques liés à la procédure.

Conclusion

La thérapie par cellules souches mésenchymateuses (CSM) représente une approche expérimentale prometteuse pour l'atrophie multi-systématisée, une maladie pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement modificateur de la maladie. Les données issues des premières études cliniques suggèrent que l'administration de CSM **pourrait ralentir temporairement la détérioration neurologique, notamment lorsqu'elle est appliquée aux stades précoces de la maladie.**

Toutefois, l'interprétation de ces résultats demeure limitée par la petite taille des échantillons, l'hétérogénéité des protocoles de traitement et les contraintes méthodologiques des différentes études. Par conséquent, les données actuelles sont insuffisantes pour établir une efficacité clinique définitive. Les recherches futures devraient se concentrer sur des essais contrôlés randomisés suffisamment puissants, avec une préparation standardisée des CSM, des stratégies d'administration optimisées, des périodes de suivi plus longues et l'intégration de biomarqueurs objectifs afin de clarifier les mécanismes thérapeutiques et de déterminer si une modification durable de la maladie peut être obtenue.

Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Multiple System Atrophy: Systematic Review

Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of mesenchymal stem cell (MSC) therapy for patients with Multiple System Atrophy (MSA) by synthesising available clinical trial evidence and clarifying signals of disease modification.

Background: MSA is a rapidly progressive and fatal neurodegenerative disorder for which no disease-modifying therapies exist. MSC therapy has emerged as a potential treatment, with mechanisms centered on neuroprotection and clinical benefit through anti-inflammatory and trophic effects rather than direct cell replacement.

Methods: We systematically searched PubMed, Scopus, the Cochrane Library, and Web of Science for studies on mesenchymal stem cell (MSC) therapy in adults with probable or confirmed multiple system atrophy (MSA). Eligible studies included single-arm trials or comparisons with placebo or usual care. The primary outcome was safety and tolerability, assessed by the type and severity of adverse events. Secondary outcomes included the rate of disease progression measured by UMSARS total, Part I, and Part II scores.

Results: A total of 123 participants from seven studies were included. MSCs were administered through multiple routes, and adverse events occurred in 65–70% of participants but were mostly mild and transient. No serious MSC-related toxicity was reported. Several studies suggested slower disease progression following MSC therapy. For example, in Singer et al (2019), patients receiving high-dose MSCs showed a markedly lower rate of UMSARS total score progression compared with a matched historical control group (0.40 ± 0.59 vs 1.44 ± 1.42 points/month, $p = 0.004$), suggesting a possible dose-dependent effect. However, treatment effects varied across studies depending on dose, administration route, and disease stage.

Conclusion: MSC therapy shows potential for disease modification in MSA by slowing neurological deterioration. The treatment was well tolerated, supporting the need for larger, definitive trials with standardised protocols and longer follow-up to confirm clinical benefit.

Introduction

Multiple system atrophy (MSA) is a rare, progressive neurodegenerative disorder characterized by autonomic dysfunction, parkinsonism, and cerebellar ataxia¹ with an estimated prevalence of approximately 7.2 per 100,000 persons² and incidence rates ranging from 0.6 to 3 per 100,000 person-years globally.³ The disease affects men more frequently than women, with prevalence rates of 2.75 versus 1.19 per 100,000 persons.⁴ MSA typically manifests in the sixth decade of life, with a mean age at onset of approximately 56-year-old.³

MSA presents with two major clinical phenotypes: the parkinsonian subtype (MSA-P) and the cerebellar subtype (MSA-C). MSA-P is characterized predominantly by bradykinesia, rigidity, and parkinsonian motor symptoms, whereas MSA-C is dominated by gait ataxia, limb incoordination, dysarthria, and other cerebellar features.³ Epidemiological studies indicate that MSA-P appears to be more common than

MSA-C in many European and U.S. cohorts, and both subtypes generally show poor responsiveness to levodopa treatment.⁵

The median survival range after symptoms appearance is usually 6–10 years.⁶ Although overall survival appears broadly similar between the two phenotypes, differences in disease progression have been reported. Some studies suggest that MSA-C may present earlier⁵ and demonstrate faster early functional decline, including an earlier need for walking assistance, whereas MSA-P may exhibit greater responsiveness to dopaminergic therapy, although disease progression remains rapid in both forms.,⁷ although disease progression remains rapid in both forms. Despite these differences in clinical trajectory, many cohorts report comparable overall survival between the two phenotypes, generally remaining less than 10 years from disease onset.^{5,8}

Diagnosis of MSA also remains challenging. According to consensus criteria, probable MSA requires a sporadic, progressive adult-onset disorder with rigorously defined autonomic failure accompanied by poorly levodopa-responsive parkinsonism or cerebellar ataxia.⁹ However, even when the second consensus diagnostic criteria are applied, only 62% of cases meet pathological confirmation, highlighting the diagnostic heterogeneity and clinical complexity of the disorder.¹⁰

The pathological hallmark of MSA is defined by the accumulation of misfolded alpha-synuclein protein within oligodendrocytes, leading to the formation of filamentous inclusions called glial cytoplasmic inclusions (GCIs).^{11,12} This synucleinopathy is accompanied by severe, system-specific neurodegeneration primarily affecting the striatonigral system (MSA-P phenotype) and the olivopontocerebellar system (MSA-C phenotype).¹³

Environmental risk factors potentially include occupational exposure to metal dusts and fumes, plastic¹⁴ monomers and additives, organic solvents, and pesticides though these associations have not been definitively confirmed.¹⁵ Interestingly, smoking appears to be a protective factor in MSA, similar to its effect in Parkinson's disease.¹⁶

Despite advances in understanding MSA pathophysiology, therapeutic options are largely symptomatic and palliative, with no disease-modifying treatments currently available.¹⁷ Because of this gap, regenerative medicine techniques have been investigated, especially mesenchymal stem cell (MSC) therapy, which has shown promise in treating neurodegenerative illnesses.¹⁸

Over the past decade, clinical trials have explored MSC therapy in MSA using different cell sources (bone marrow, adipose tissue, umbilical cord), administration routes (intravenous, intrathecal, intracerebral), and dosing regimens. Given the variability in study design, outcome measures, and reported results, synthesizing this evidence is crucial to clarify MSC safety and potential clinical effects in MSA, as well as to highlight gaps for future research.

Materials and Methods

This review protocol was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), registration number CRD420251137238.

This systematic review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) 2020 guidelines.¹⁹

Literature Search

Four major databases, PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), were systematically searched up to September 16, 2025. MeSH terms and free-text terms covering Multiple system atrophy, mesenchymal stem cell and different interventions were used

without date restrictions (see Additional File 1 for full search strategies). The results were imported into Rayyan software, where duplicates were automatically eliminated before screening.

Eligibility Criteria

The study protocol was established a priori with predefined eligibility criteria based on the PICO framework. We included comparative studies (randomized and non-randomized controlled trials) evaluating patients diagnosed with Multiple System Atrophy (MSA). Adult patients diagnosed with probable or confirmed MSA based on established clinical criteria were included. Eligible interventions comprised mesenchymal stem cell (MSC) transplantation administered through various routes, including intra-arterial, intrathecal, intravenous, and lateral atlanto-occipital space puncture (LASP). We planned to analyze different administration routes separately if sufficient data were available. Cell types included autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BM-MSCs), adipose-derived autologous MSCs, allogeneic adipose tissue-derived MSCs from healthy donors, and human umbilical cord blood mononuclear cells (hUCB-MNCs). The primary outcome was safety and tolerability, assessed by severity (mild, moderate, severe), type, and frequency of adverse events across different administration routes. Secondary outcomes included the rate of disease progression measured via Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) total, Part I, and Part II scores. Patients with other neurodegenerative or systemic diseases that could confound outcomes, and those with a Mini-Mental Status Examination (MMSE) score of 24 or less were excluded. Studies were also excluded if they were noncomparative, lacked safety or clinical outcome data, or were observational in design (eg., case series or reviews).

Study Selection

Two reviewers independently evaluated all identified records by examining titles and abstracts against the predefined inclusion criteria. Articles meeting these preliminary criteria underwent full-text assessments of potentially eligible studies. To ensure methodological consistency, any discrepancies between reviewers were resolved through discussion.

Data Collection Process

For the included studies, two reviewers independently extracted data on study characteristics (design, country, sample size, follow-up duration), patient demographics (age, gender, symptom duration, diagnostic criteria), and Intervention details included various MSC delivery techniques and administration routes, such as intra-arterial infusion, intrathecal injection, intravenous infusion, and LASP. Specific procedural parameters, including injection volume, frequency, and total number of treatment sessions, were recorded when available. Outcome measures included safety and tolerability of profiles, categorized by the type, frequency, and severity of adverse events. Additional secondary clinical efficacy outcomes included changes in the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) total, Part I, and Part II scores, as well as overall functional improvement and patient-reported symptom changes following MSC transplantation. Discrepancies or unclear information were resolved and discussed through consensus among the reviewers.

This is a systematic review built upon secondary data made available through selected articles, with no form of personal interest whatsoever, this research did not present any risk of violating normative ethical rights and, therefore, did not need to be submitted to the Ethics Committee on Research with Human Beings.

Risk of Bias Assessment

The risk of bias for each included study was independently assessed by two reviewers using an appropriate tool based on study design. Randomized controlled trials were evaluated using the

Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) tool, while non-randomized studies were assessed using the ROBINS-I tool.¹⁹ Discrepancies were resolved through consensus. Publication bias assessment using funnel plots and statistical tests would be performed if more than 10 studies were available.

Results

Description of Eligible Studies

The systematic search across multiple databases identified a total of 951 records, including PubMed (n = 81), Scopus (n = 760), Web of Science (n = 97), and the Cochrane Library (n = 13). After removing 259 duplicate records automatically through Rayyan, 796 unique citations were screened by title and abstract. A total of 775 records were excluded based on the exclusion criteria, and 21 potentially eligible reports underwent full-text review. Ultimately, seven studies were included in the final qualitative synthesis. The study selection process is visually summarized in the PRISMA 2020 flow diagram¹⁹ (Figure 1).



Figure 1 PRISMA 2020 flowchart diagram of the study selection for a systematic review on Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Multiple System Atrophy.

Risk of Bias Assessment

The risk of bias assessment revealed significant concerns across the included studies, largely caused by their design. Only two studies^{20,21} were randomized controlled trials. When evaluated using the Cochrane RoB 2 tool,²² Lee et al (2012) trial was judged to have “some concerns” overall. While the randomization process itself was low risk, concerns were raised due to the potential for deviations from the intended interventions during the unblinded intra-arterial procedure, missing outcome data for several secondary endpoints, and the subjective components of the primary clinical rating scale. In contrast, Lee et al (2008) was judged to have a high risk of bias, mainly due to deviations from intended interventions and concerns regarding outcome measurement (Figure 2).

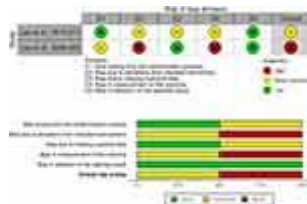


Figure 2 Risk of bias assessment of randomized controlled trials using the RoB 2 tool; five domains evaluated independently by two reviewers.

The other five studies^{23–27} were non-randomized, using single-arm or other controlled designs, which were evaluated using the ROBINS-I tool,²² and all were classified as having a Serious or Critical risk of bias. The main source of bias was confounding. The lack of a concurrent randomized control group made it impossible to determine whether the observed effects were due to the intervention or to confounding factors such as the natural history of the disease, regression to the mean, concomitant treatments, or placebo effects. Another concern was bias in measurement of outcomes, as the open-label design meant that patients and outcome assessors were not blinded, introducing potential for expectation bias, particularly for subjective clinical scores (Figure 3).

A summary comparison of the overall risk-of-bias profiles across all seven included studies, integrating both RoB 2 and ROBINS-I assessments, is presented in (Figures 2 and 3), illustrating the consistent methodological limitations that reduce confidence in the observed treatment effects. Formal assessment of publication bias was not feasible because fewer than 10 studies were available for analysis.



Figure 3 Risk of bias assessment of non-randomized studies using the ROBINS-I tool; seven domains evaluated independently by two reviewers.

Study Characteristics

A total of seven studies (n = 123) were included in this review, comprising five single-arm trials²³⁻²⁷ and two randomized controlled trials^{20,21} published between 2008 and 2022. The key characteristics of these studies, including country, last follow up, design or setting, study population, diagnostic criteria, intervention details, total number of patients, mean of age, and disease duration, are summarized in Table 1.

Table 1 Characteristics of Included Studies

The primary outcome across the included studies was safety and tolerability, assessed by the type, frequency, and severity of adverse events. Secondary outcomes included the rate of disease progression, measured through the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) total, Part I, and Part II scores. Final outcomes, including adverse effects, and UMSARS results, are presented in Table 2.

Safety Outcomes

The seven included studies were categorized according to the source of mesenchymal stem cells (MSCs) used. Three studies utilized BM-MSCs: Lee 2008,²¹ Lee et al 2012,²⁰ and Chung et al 2021,²³ Two studies used adipose tissue-derived MSCs: Singer et al 2019,²⁴ Tsai et al²⁵ The remaining two studies employed hUCB-MNCs: Yu et al 2021,²⁶ and Gong et al^{2022, 27}

Across the seven included studies, adverse events were generally mild and procedure related. In Chung et al, one patient in the low-dose group developed leptomenigeal enhancement after intra-arterial MSC

infusion, while no ischemic lesions were observed in the medium- or high-dose groups. In Singer et al, small spotty ischemic lesions occurred at a similar frequency in both MSC-treated and placebo groups, and MRI changes involving thickened or mildly enhancing cauda equina roots were observed in all patients in the medium- and high-dose tiers, with only half reporting mild back discomfort; no neurological deficits or serious infusion-related events were noted. Tsai et al reported 10 adverse events over 12 months, none severe or related to allogeneic MSC infusion. In contrast, studies using hUCB-MNCs observed fewer and generally milder adverse events: Yu et al reported three mild headaches and one transient fever among four participants, all resolving within hours to days, while Gong et al²⁷ reported one transient fever and one puncture-site discomfort among two participants, also resolving without complications. In Lee et al²¹ small spotty ischemic lesions occurred after intra-arterial infusion without neurological deficits. Lee et al,²⁰ ischemic lesions were observed at similar frequency in MSC and placebo groups, and no serious immediate or delayed adverse effects were attributed to MSCs during follow-up.

Efficacy Outcomes

UMSARS progression outcomes varied across the studies. In Singer et al (2019), the rate of UMSARS total score progression was markedly lower in MSC-treated patients compared to a matched historical control group (0.40 ± 0.59 vs 1.44 ± 1.42 points/month, $p = 0.004$) with an apparent dose-dependent effect. Yu et al (2021) reported a statistically significant decrease in total UMSARS from a baseline of 23.50 ± 4.72 to 19.40 ± 4.11 at follow-up and in Part II from 30.15 ± 5.63 to 24.25 ± 5.05 . In Chung et al (2021), compared to the low-dose group, the medium- and high-dose groups exhibited a slower rate of increase in UMSARS Part II (group \times time, $p = 0.131$) and total scores (group \times time, $p = 0.096$); these trends did not reach statistical significance due to the small number of patients in each group. Gong et al (2022) reported a statistically significant improvement at the timepoint of best effect (3–6 months post-treatment), with the total UMSARS score decreasing from a baseline of 42.57 ± 7.96 to 25.71 ± 11.87 ($p = 0.001$). However, scores subsequently increased from this nadir to a last follow-up value of 35.14 ± 18.21 . Tsai et al (2017) did not provide numerical UMSARS scores.

In Lee et al (2012), the MSC group demonstrated a smaller increase in total and Part II UMSARS scores compared with placebo ($p = 0.047$ and $p = 0.008$, respectively), with the effect more pronounced in Part II, which reflects objective neurological assessments. Similarly, Lee et al (2008) reported significantly greater improvements in UMSARS scores in MSC-treated patients compared with controls at all visits throughout the 12-month study period. Studies using hUCB-MNCs, including Yu et al (2021) and Gong et al (2022), also showed significant reductions in UMSARS scores; for instance, Yu et al (2021) observed a decrease in Part II scores from 30.15 ± 5.63 to 24.25 ± 5.05 .

Discussion

Overview of Principal Findings

This systematic review demonstrates that MSC therapy for MSA is associated with a favorable safety profile and signals of potential clinical efficacy, particularly when administered in early disease stages and within defined post-treatment windows. Across the included studies, patients with multiple system atrophy were enrolled at defined disease stages, with baseline UMSARS scores typically ranging from 30 to 65, consistent with early to moderate disease severity. Across all seven included studies, reported benefits were generally modest, time-dependent, and heterogeneous, reflecting differences in dosing strategies, disease stage at enrollment, routes of administration, and study design.^{20,21,23–27}

Overall, the safety profile of MSC therapy across early-phase studies appears acceptable, particularly when considered in the context of the rapid and disabling progression of MSA. Adverse events were predominantly mild and procedure-related, with no consistent evidence of serious MSC-related toxicity. Ischemic lesions were reported in several studies using intra-arterial delivery; notably, Lee et al (2012) observed similar frequencies of such lesions in both MSC and placebo groups, supporting a procedure-related rather than cell-related mechanism. These lesions were typically small, asymptomatic, and without long-term neurological sequelae.²⁰

In intra-arterial and intrathecal studies (Chung et al, Singer et al, Lee et al 2008 and 2012), ischemic lesions were consistently attributed to angiographic catheterization, contrast exposure, or procedural manipulation, rather than direct MSC toxicity. Intrathecal administration in Singer et al was associated with reactive MRI changes of the cauda equina and mild, self-limited back discomfort in approximately half of participants, without neurological deficits or serious infusion-related events.²⁴ Overall, intrathecal delivery appeared safe within defined dosing thresholds, with MRI evidence of mild reactive changes but minimal clinical symptoms.^{20,21,23,24} Minor adverse events across studies, including transient fever, headache, and puncture-site discomfort, resolved spontaneously without complications. Additionally, Tsai et al reported no severe or treatment-related adverse events following allogeneic MSC administration over 12 months of follow-up.²⁵

Only one potential MSC-related adverse event was reported, leptomeningeal enhancement in a low-dose patient in Chung et al. This finding may reflect increased blood–brain barrier permeability facilitating cellular migration. Importantly, it was not observed in the medium- or high-dose cohorts, suggesting that adverse effects are not clearly dose-dependent.²³

Across efficacy outcomes, several studies reported slowing of disease progression, although effect sizes varied. Singer et al demonstrated substantially slower monthly UMSARS progression in MSC-treated patients compared with historical controls.²⁴ Chung et al reported non-significant trends toward slower progression in UMSARS Part II and total scores in medium- and high-dose groups.²³ Chung et al, Singer et al, Lee et al (2012), and Gong et al, a consistent trend toward slower disease progression was observed, with medium- or high-dose MSC groups demonstrating relatively favorable UMSARS Part II and total scores compared with placebo or historical controls.^{20,23,24,27} Yu et al reported post-treatment improvement in UMSARS total and Part II scores, while Gong et al described marked improvement at 3 to 6 months followed by partial attenuation, suggesting a time-limited neuroprotective effect.^{26,27}

Consistent with this temporal pattern, Lee et al (2012) demonstrated that the treatment effect became statistically apparent around day 240 and declined thereafter, implying that repeated MSC administration may be required to sustain therapeutic benefit.²⁰ Collectively, these findings support the hypothesis that MSCs exert short- to medium-term neuroprotective effects, potentially mediated by neurotrophic and anti-inflammatory mechanisms. Furthermore, both Chung et al and Gong et al identified stronger responses among patients with earlier disease stages, lower baseline UMSARS scores, and presumed preserved blood–brain barrier integrity, facilitating more efficient MSC homing to affected neural tissue (^{23,27}). These observations support the concept that MSC therapy may be most effective when administered prior to advanced neurodegeneration, consistent with preclinical and mechanistic evidence.

Comparison across cellular sources further illustrates the heterogeneity of treatment responses. In the hUCB-MNC study by Gong et al (2022), total UMSARS scores decreased by 17.5% from baseline, suggesting possible symptomatic or neuroprotective effects. Conversely, adipose-derived autologous MSCs (Singer et al, 2019) were associated with a 15.3% increase from baseline in the treatment group,

though this represented substantially slower progression than the 53.5% worsening observed in historical controls. Bone marrow-derived autologous MSCs demonstrated variable outcomes: Chung et al (2021) reported near-stabilization with only a 2.9% increase from baseline, while Lee et al (2012) showed a 23.7% increase in MSC-treated patients compared to 41.3% worsening in placebo controls. These divergent trajectories likely reflect not only differences in cell source but also variations in disease stage at enrollment, route of administration, and follow-up duration, precluding direct head-to-head comparisons of cell type efficacy. Lee et al (2008), Yu et al (2021), and Tsai et al (2017) did not report total UMSARS scores and/or baselines for comparison.

Mechanistic Interpretation

The observed clinical effects are plausibly explained by several complementary biological mechanisms, including paracrine neurotrophic support (eg., BDNF, GDNF, VEGF release), immunomodulation leading to reduced glial activation and neuroinflammation, and activation of endogenous neural stem or progenitor cells, most evident in early treatment windows.²⁷ Enhanced MSC homing in early-stage disease, facilitated by preserved BBB permeability, may further contribute to the observed efficacy. These mechanisms align with the temporal pattern of benefit peaking within 3–8 months and diminishing thereafter reported across multiple studies.²³

Importantly, two of the included studies used hUCB-MNCs rather than purified MSC preparations. hUCB-MNCs represent a heterogeneous population of hematopoietic stem cells, immune cells, endothelial progenitor cells, and other mononuclear cell subsets and are therefore biologically distinct from culture-expanded MSC therapies.²⁸ The therapeutic effects of hUCB-MNC transplantation is thought to arise through partially different mechanisms, including modulation of immune responses, secretion of trophic and angiogenic factors, and stimulation of endogenous repair pathways.^{28,29} Mononuclear cell populations within these preparations may contribute to neuroprotection by reducing neuroinflammation, enhancing microvascular perfusion, and promoting endogenous neural progenitor cell activity.^{29,30} Given these biological differences, the mechanisms underlying clinical responses observed in studies using hUCB-MNCs may not be directly comparable to those of MSC-based therapies. Consequently, findings across these studies should be interpreted cautiously, and the inclusion of both intervention types represents an additional source of therapeutic heterogeneity within the current evidence base.

Methodological Limitations

All included studies were limited by small sample sizes, restricting statistical power and precluding robust subgroup analyses. Although dose-response trends were observed in Chung et al and Singer et al, these could not be confirmed statistically.^{23,24} Several studies employed short follow-up durations, limiting the ability to capture the full natural trajectory of MSA.²³ The attenuation of treatment effect after day 240 in Lee et al (2012) highlights the need for longer-term follow-up and evaluation of repeated dosing strategies.²⁰ In Lee et al (2008), baseline total UMSARS scores were not separately reported; only mean change values with standard errors and final follow-up data were available, limiting direct baseline comparisons.²¹

Substantial heterogeneity in intervention protocols (including administration routes (intra-arterial, intrathecal, and intravenous), dosing regimens, number of injections, and sources of MSCs) complicated cross-study comparisons. Follow-up durations and study designs also varied considerably, and preferential enrollment of early-stage patients may have introduced selection bias, potentially overestimating treatment effects. In addition, outcome reporting was inconsistent across studies, with

some presenting results as mean change with standard error, others lacking standard deviations, and some outcomes not reported numerically. As a result, there was insufficient consistent numerical data to permit reliable quantitative synthesis, and a formal meta-analysis was therefore not performed.

Only two studies were randomized controlled trials. Lee et al (2008) was judged to have a high risk of bias, primarily due to deviations from intended interventions and lack of blinded outcome assessment, while Lee et al (2012) had overall “some concerns” related to unblinded intra-arterial procedures, missing secondary outcome data, and the subjectivity of UMSARS.^{20,21} The remaining non-randomized studies were assessed using ROBINS-I and demonstrated serious or critical risk of confounding, as the absence of concurrent randomized controls precluded differentiation of treatment effects from natural disease progression, regression to the mean, concomitant therapies, or placebo and expectation effects.^{20,21} Finally, assessment of publication bias was not feasible, as the number of included studies was fewer than 10, precluding reliable funnel plot analysis or statistical testing.

Implications for Future Research

Future research in MSC based therapies for MSA should prioritize adequately powered Phase II and III randomized controlled trials to establish efficacy beyond placebo effects and natural disease variability. Standardization of MSC manufacturing, including cell source, culture conditions, dosing regimens, and delivery methods, is essential to enable reliable comparisons and identify optimal therapeutic strategies. Trials should focus on early-stage MSA, when neuroprotective interventions may be most effective, and include extended follow-up (≥ 24 months) to assess the impact of repeat MSC dosing, potentially at 6–8 months after initial administration. Integration of objective biomarkers, such as cerebrospinal fluid inflammatory markers, neurofilament light chain, and advanced neuroimaging, will be critical for mechanistic validation. Additionally, head-to-head comparisons of intrathecal versus intra-arterial delivery are warranted to optimize CNS bioavailability while minimizing procedural risk.

Conclusion

Mesenchymal stem cell (MSC) therapy represents a promising investigational approach for multiple system atrophy, a condition currently lacking disease-modifying treatments. Evidence from early clinical studies suggests that MSC administration may temporarily slow neurological deterioration, particularly when applied during earlier stages of the disease.

However, interpretation of these findings remains limited by small sample sizes, heterogeneity in treatment protocols, and methodological constraints across studies. Consequently, the current evidence is insufficient to establish definitive clinical efficacy. Future research should focus on adequately powered randomized controlled trials with standardized MSC preparation, optimized delivery strategies, longer follow-up periods, and incorporation of objective biomarkers to clarify therapeutic mechanisms and determine whether sustained disease modification can be achieved.