

**Unité de Médecine Interne : Maladies Auto-immunes et Pathologie Vasculaire (UF 04),  
Hôpital St-Louis, AP-HP, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 PARIS,  
Université Denis Diderot, France  
RCP MATHEC**

*Centre de Référence des Maladies auto-immunes systémiques Rares d'Ile-de-France, Filière FAI2R*

**Compte rendu de la RCP MATHEC  
du 17 Avril 2019**

Étaient présents :

**Pr T. Martin (Rhumatologie, Strasbourg), Dr A. Guffroy (Rhumatologie, Strasbourg), Dr Rivière (Médecine Interne, Montpellier), Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr M. Le Benerais (Médecine Interne, Rouen), Dr G. Pugnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr Hudson (Rhumatologie, Université Mc Gill), Dr J. Bourré Tessier (Rhumatologie, Université de Montréal), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St Antoine, Paris), Dr I. Benzidia (Médecine Interne, St Louis, Paris), Pr Farge (Médecine Interne, St Louis, Paris), Catney Charles (Mathec, St Louis, Paris), Valentina Unfer (Mathec, St Louis, Paris).**

Nouvelles du patient BE, actuellement hospitalisé à St-Antoine (Paris) pour autogreffe de CSH dans le cadre du traitement de la SEP :

Survenue au 4<sup>ème</sup> jour d'administration du sérum anti-lymphocytaire, à la posologie de 2.5mgK/j sur trois jours, d'un tableau de défaillance respiratoire et insuffisance rénale aigües, qui avait été précédé d'une hématurie macroscopique avec cystite hémorragique ayant conduit à un séjour prolongé en réanimation, intubation, ventilation artificielle sur 8 jours et épuration extra rénale. Actuellement le patient est sorti d'aplasie, a été extubé et récupère progressivement. L'analyse de la toxicité observée du sérum anti-lymphocytaire, qui est habituelle et redoutée chez les patients profondément immunodéprimés, a été à l'origine d'un débat sur la nécessité ou non de renforcer l'attention de tous sur l'intérêt d'avoir accès aux informations, pourtant parfaitement disponibles sur le site mathec.com, concernant la nécessité :

- d'administrer le SAL sur une période très progressive de 12 heures et surtout de bien introduire l'administration d'ATG à doses progressives soit à :
  - o **0.5mg/kg/jour (J-5)**
  - o **1.5 mg/kg/jour (J-4)**
  - o **1.5 mg/kg/jour (J-3)**
  - o **1.5 mg/kg/jour (J-2)**
  - o **1.5 mg/kg/jour (J-1)**
- de couvrir l'administration de SAL notamment chez les patients atteints de SEP par une corticothérapie à 1mg/kg/jour à débiter la veille du SAL ou le jour même pour la Sclérodémie Systémique (SSc) comme indiqué dans les recommandations de la SFGM-TC (G.Pugnet, bulletin du cancer)
- Pour mémoire, sont reproduits ci-dessous les trois protocoles de chimiothérapie utilisés et recommandés actuellement validés par le groupe MATHEC-SFGMTC.

**Conditionnement classique retenu en avril 2019 pour Sclérodémie ENDOXAN 200mg/kg + THYMOGLOBULINE 6.5mg/kg**

	POSOLOGIE	VOIE ADM	SOLVANT - DUREE	OK chimio senior + signature	DATE					J0 GREFFE
					JOUR	J-5	J-4	J-3	J-2	
CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN)	50 mg/kg/j	IV	Dans du NaCl 0.9 % de façon à obtenir une concentration de 1000 mg pour 100 ml en 2h	mg/j	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GLOBALINES ANTI-THYMOCYTAIRE DE LAPIN (THYMOGLOBULINE)	0.5mg/kg dose totale	IV	Dans 500 ml de NaCl 0.9 % en de 0.5 % en 12 heures minimum	mg/j	0.5 mg/kg	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg	
<i>Pré-médication avant injection des CSP</i>										
Polaranine	5mg	IV		5 mg						<input type="checkbox"/>
Hémisuccinate d'hydrocortisone	50 mg	IV		50 mg						<input type="checkbox"/>
CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES		IV								<input type="checkbox"/>
*MESNA (UROMITEXAN)	20 mg/kg x 3/j		160 avec le cyclophosphamide 160 en 100 dans 100 ml de NaCl 0.9 % en 30 min	mg x 3/j	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**Conditionnement alternatif si atteinte cardiaque FLUDARABINE 90mg/m<sup>2</sup> + ENDOXAN 120mg/kg + THYMOGLOBULINE 6.5 mg/kg :**

	POSOLOGIE	VOIE ADM	SOLVANT - DUREE	OK chimio senior + signature	DATE						
					JOUR	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0 GREFFE
FLUDARABINE	30mg/m <sup>2</sup> /j	IV		mg/j	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN)	60 mg/kg/j	IV	Dans du NaCl 0,9 % de façon à obtenir une concentration de 1000 mg pour 100 ml en 2h	mg/j			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
GLOBULINES ANTITHYMOCYTAIRE DE LAPIN (THYMOGLOBULINE)	0.5mg/kg dose totale	IV	Dans 500 ml de NaCl 0,9 % on de 65 % en 12 heures minimum	mg/j	0.5 mg/kg	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg		
<i>Prémédication avant réinjection des CSP</i> Polaramine	5mg	IV		5 mg							<input type="checkbox"/>
	Hémisuccinate d'hydrocortisone 50 mg	IV		50 mg							<input type="checkbox"/>
CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES		IV									<input type="checkbox"/>
*MESNA (UROMITEXAN)	20 mg/kg x 3/j		H0 avec le cyclophosphamide H4 et H5 dans 100 ml de NaCl 0,9 % en 30 min	mg x 3/j			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

**Conditionnement alternatif FLUDARABINE 120mg/m<sup>2</sup> + ENDOXAN 60mg/kg + THYMOGLOBULINE 6.5mg/kg**

	POSOLOGIE	VOIE ADM	SOLVANT - DUREE	OK chimio senior + signature	DATE						
					JOUR	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0 GREFFE
FLUDARABINE	30mg/m <sup>2</sup> /j	IV		mg/j	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN)	60 mg/kg/j	IV	Dans du NaCl 0,9 % de façon à obtenir une concentration de 1000 mg pour 100 ml en 2h	mg/j				<input type="checkbox"/>			
GLOBULINES ANTITHYMOCYTAIRE DE LAPIN (THYMOGLOBULINE)	0.5mg/kg dose totale	IV	Dans 500 ml de NaCl 0,9 % on de 65 % en 12 heures minimum	mg/j	0.5 mg/kg	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg		
<i>Prémédication avant réinjection des CSP</i> Polaramine	5mg	IV		5 mg							<input type="checkbox"/>
	Hémisuccinate d'hydrocortisone 50 mg	IV		50 mg							<input type="checkbox"/>
CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES		IV									<input type="checkbox"/>
*MESNA (UROMITEXAN)	20 mg/kg x 3/j		H0 avec le cyclophosphamide H4 et H5 dans 100 ml de NaCl 0,9 % en 30 min	mg x 3/j				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

\* Si MESNA per os = doubler la dose par rapport à la posologie IV et donner la première dose 2 heures après le H0 (H0, H2, H6, H10)

**Conformément à l'ordre du jour, le dossier suivant a été présenté :**

**1/ Patiente MS, femme âgée de 43 ans atteinte d'une Sclérodémie Systémique (SSc) sévère depuis 2015 et présentée par le Dr Maria (Montpellier).**

- Avril 2015 : diagnostic avec : atteinte cutanée, digestive et amaigrissement, pulmonaire avec CVF à 54%, VEMS à 59% et DLCO à 50% de la théorique), anticorps anti SCI70
- 2017 : DLCO abaissé à 35%
- Entre mars et octobre 2018: aggravation de l'atteinte pulmonaire avec désaturation respiratoire, chute de la CPT de 20% et diminution de plus de 10% du test de marche
- **Mars 2019** : patiente pesant 67Kg pour 1m55 avec :
  - Au plan cutané : un score de Rodnan à 18 associé à des ulcérations digitales
  - Au plan cardiaque : pas d'atteinte objectivée par les examens en cours malgré un ECG normal mais un holter ECG montrant la présence d'extrasystoles supraventriculaires et quelques extrasystoles ventriculaires non menaçantes (CR oral). L'échographie cardiaque montre une FEVG à 74%, une PAPs à 21mmHg sans mesure de la VIT. L'IRM cardiaque relue par la chef de service de radiologie le 6 mars 2019 est normale
  - Au plan pulmonaire : pas de notion ou non de l'existence de crépitations des bases, mais dyspnée associée à un syndrome interstitiel pulmonaire avec bronchectasies de traction, réticulations sous-pleurales et rayon de miel des bases. Aux EFR : CVF à 54%, DLCO corrigée à 42% de la théorique et syndrome ventilatoire restrictif modéré avec réduction sévère des échanges et désaturation à l'effort.
  - Au plan biologique : existence d'un syndrome inflammatoire sévère

- Concernant les traitements : mise en place d'une corticothérapie à 10mg/j de Cortancyl et Cellcept à 2g/j. Absence de traitement par enzyme de conversion, et de traitement anti-reflux. .

***L'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde à reconnaître la sévérité de ce tableau clinique mais il importe de compléter le bilan notamment au plan cardiaque et pulmonaire et de revoir les résultats du cathétérisme droit. Il importe par ailleurs de renforcer le traitement symptomatique anti reflux et l'enzyme de conversion. Cette patiente sera rediscutée à la prochaine RCP***

Nouvelles du patient PH, actuellement hospitalisé à Strasbourg pour qui une autogreffe avait été discutée lors de la RCP du 20 mars 2019, date à laquelle il avait été conclu, « devant cette SSc sévère atypique avec syndrome inflammatoire majeur en plateau depuis plusieurs mois (oscillant entre 80 et 110), pour introduire un traitement par Cellcept 2g/jour, majorer les Corticoïdes à 15mmg/jour et introduire un IEC, corriger d'éventuelles carences en zinc et sélénium. Il est proposé vu l'exposition professionnelle d'effectuer un lavage broncho-alvéolaire (exposition à l'amiante). L'indication à une intensification thérapeutique par autogreffe sera rediscutée rapidement (lors de la prochaine RCP) au vu des résultats. »

Après avoir effectué un LBA (considéré comme normal) l'équipe de Strasbourg a procédé à la mobilisation des CSHP compliquée d'un tableau d'insuffisance rénale avec hématurie ayant fait suspecté une Microangiopathie Thrombotique et réaliser un PBR qui de manière surprenante a conduit au diagnostic de néphropathie à IgA. Aussi le dossier est en cours de complément d'investigation pour lors de la prochaine RCP évaluer de manière multidisciplinaire les bénéfices et risques et indications d'une intensification car l'association des deux tableaux SSc et néphropathie IgA est insolite.

**Professeur Dominique FARGE**

**Prochaine RCP le 15 mai 2019 à 14 H 30**

N'hésitez pas à vous rendre sur le site [mathec.com](http://mathec.com) pour toute information concernant les procédures de RCP, les recommandations de bonnes pratiques, les protocoles thérapeutiques et le suivi des patients traités par thérapie cellulaire.