

**Unité de Médecine Interne et Pathologie Vasculaire
du Pr D. FARGE-BANCEL
Hôpital Saint-Louis – 1 avenue Claude Vellefaux – 75010 PARIS**

**Compte rendu de la RCP MATHEC
du 05/10/2016**

Etaient présents :

Thierry MARTIN (PU-PH, Hôpital Civil Strasbourg), Michaël MARTIN (PH, Hôpital Civil Strasbourg), Alexis REGENT (PH, Hôpital Cochin, Paris), Grégory PUGNET (PH, Hôpital Purpan, Toulouse), Frédéric MORINET (PU-PH, Hôpital St Louis, Paris), Louis TERRIOU (PH, Hôpital Claude Huriez, Lille), Zora MARJANOVIC (PH, Hôpital St Antoine, Paris), Mathieu PUYADE (CHU Poitiers, Poitiers), Dominique FARGE (Hôpital St Louis, Paris), Hélène FAIVRE (IDE Recherche, Hôpital St Louis, Paris), Elodie LEMADRE (Coordnatrice d'Etudes Cliniques, Hôpital St Louis, Paris), Pauline LANSIAUX (TEC Senior MATHEC, Hôpital St Louis, Paris)

Excusés :

David MICHONNEAU (CCA, Hôpital Saint Louis, Paris),

Conformément à l'ordre du jour :

I) Premier point de discussion :

- 1) **Patient J.K., âgée de 44 ans :** Patient atteinte d'une SEP secondairement progressive qui avait été récusée pour l'autogreffe après avis de la RCP MATHEC du 13/07/2016 et aussi confirmée par vos collègues italiens. Nous avons reçu une lettre avec accusé de réception nous informant que la patiente a finalement décidé de se rendre au Mexique en investissant des sommes non négligeables et nous demande d'être accueillie à son retour pour suivi de soins à Saint Louis.

Un courrier commun du Pr. D. FARGE et du Dr. L. TERRIOU, sera adressé étant donné le caractère administratif de la lettre soulignant, s'il en faut, l'intérêt du respect des bonnes pratiques cliniques et de valider à chaque fois les procédures sous l'égide de la RCP MATHEC.

- 2) **Patient V. S., âgée de 49 ans,** suivie à Strasbourg par le Pr T. MARTIN pour une Sclérodémie Systémique avec atteinte cutanée limitée, présence d'anticorps anti-centromères, diagnostiquée en 2011, dont le syndrome de Raynaud remonte à 2009. Le score de Rodnan était à 10 il y a un an et avec une augmentation rapidement progressive de l'atteinte cutanée (thorax et abdomen) pour un Rodnan aujourd'hui à 15. En décembre 2015, le reste des évaluations d'atteinte viscérale montrait l'absence d'atteinte pulmonaire interstitielle (radio standard et scanner), mais une DLCO/VA à 68 % et DLCO à 70% qui, dans le contexte d'intoxication tabagique passée, a fait évoquer une BPCO séquellaire pouvant soulever une possible atteinte en rapport avec une HTAP. Ces évaluations montraient également une absence d'atteinte cardiaque sur l'IRM et l'échographie cardiaque de décembre 2015 et pas d'atteinte rénale ou digestive.

Le Pr T.MARTIN a également indiqué la présence d'ulcérations digitales assez importantes chez la patiente V.S. Dans ce contexte, le Pr. MARTIN s'interroge sur l'opportunité d'un traitement par Thérapie Cellulaire. L'ensemble des membres présents à la RCP conclut :

- a) A l'absence d'indication actuelle pour un traitement par Cellules Souches Mésenchymateuses allogéniques sachant que la patiente n'a pas les critères de d'inclusion suffisants (Cf critères d'inclusion en annexe I de ce compte rendu de RCP: DLCO < 60% ou CVF ≤ 70% de la valeur théorique ou Altération de la CVF et/ou CPT ≥ 10% et/ou de la DLCO ≥ 15% par rapport à une valeur initiale obtenue 12 ± 6 mois avant l'inclusion) ;
- b) Une procédure d'intensification d'autogreffe n'apparaît pas indiquée à l'heure actuelle s'il n'existe pas d'atteinte viscérale authentifiée. Cette indication reste en suspens sous réserve de la prochaine réévaluation cardiopulmonaire qui devra alors comprendre non seulement une IRM cardiaque, mais si cette dernière est normale, un cathétérisme droit avec épreuve de charge pour affirmer ou infirmer une HTAP éventuelle démasquée qui serait alors une indication à l'autogreffe, étant donné le début de la maladie et de la forme relativement peu progressive de la maladie;

- c) La possibilité, vu l'importance des atteintes cutanées invalidantes chez cette patiente, qu'il n'y ait pas d'autres atteintes viscérales lors de la prochaine évaluation. L'ensemble des membres présents à la RCP suggère la possibilité de l'inclusion de la patiente V.S dans le protocole SCLERADEC II, dont le Pr. B. GRANEL est l'investigateur principal. Un premier contact avec la patiente V.S sera pris avec le Pr. B. GRANEL pour évaluer si elle rentre bien dans les critères d'inclusion de SCLERADEC II (Cf critères d'inclusion en annexe II de ce compte rendu de RCP). Si le cas se présente, la patiente sera adressée à Marseille sachant qu'il existe un budget permettant d'envisager le transfert des patients sur Marseille.

II) Deuxième point de discussion :

Le Pr. D. FARGE présente un protocole de suivi de patients autogreffés pour une maladie supérieure à 5ans. Ce protocole est proposé aujourd'hui par l'équipe de Chicago pour les patients dits « fragiles », qui ont une HTAP limite ou une atteinte viscérale cardiaque sur l'IRM à minima et qui ont une contre-indication au traitement par le cytoxan (cf tableau ci-dessous). Ce protocole repose sur la Fludarabine J-5, J-4, J-3 associée à du cytoxan à J-2, J-1, avant l'autogreffe et du RATG 0.5 mg/kg/j à J-5, puis à 1.5 mg/kg/j J-4, J-3, J-2 et J-1.

Protocole de suivi de patients autogreffés à Chicago pour une maladie supérieure à 5ans :

	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1
Dose de Fludarabine (mg/m ²)	30	30	30		
Cytosan (mg/m ²)			60	60	
RATG (mg/m ²)	0,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Corticoïdes (mg/Kg/j)	1	1	1	1	1

A regimen for bad heart function defined:

PAPs > 45 mmHg (male/female) and mean PAPs > 30 mmHg (male/female)

Septal D sign :

	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1
Dose de Fludarabine (mg/m ²)	30	30	30	30	
Cytosan (mg/m ²)				60	
RATG (mg/m ²)	0,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Corticoïdes (mg/Kg/j)	1	1	1	1	1

La discussion est ouverte et la réflexion pour proposer éventuellement en interne sur MATHEC aux hématologues de réfléchir plus avant sur la mise en œuvre de ce protocole, et le Pr. D.FARGE souligne à tous les acteurs prenant en charge les malades, l'importance du protocole « RATG » qui selon les recommandations déjà soulignées au cours du protocole « ASTIS » : doit comporter (pour limiter la toxicité en cas d'atteintes pulmonaires), une dose de RATG à 0.5 mg/kg/j à J1, puis 1.5 mg/kg/j pour les autres jours et une dose de corticoïdes à 1mg/Kg/j à J-5, J-4, J-3, J-2 et J-1.

Professeur Dominique FARGE

Prochaine RCP le 2 novembre 2016 à 14 h 30

ANNEXE I : Critères d'inclusion du protocole MSC-SSc : Coordonné par le Pr D.FARGE

CRITERES D'INCLUSION	Oui	Non
1. 18 ans < Age < 70 ans	☐	☐
2. Diagnostic de sclérodermie systémique établi selon les critères du Collège Américain de Rhumatologie (ARA, joint en Annexe) Critères ARA : 1 atteinte majeure ou 2 atteintes mineures : - Atteinte majeure : - sclérodermie cutanée proximale (remontant vers la racine des membres au-delà des articulations métacarpo- et/ou métatarsophalangiennes) - Atteintes mineures : - Sclérodactylie - Cicatrice déprimée d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale - Fibrose pulmonaire des bases	☐	☐
3. SSc de mauvais pronostic, mettant en jeu le pronostic vital car avec atteinte(s) viscérale(s) sévère(s) (cardiaque, pulmonaire ou rénale) ET contre-indiquant l'utilisation de ou résistante aux » traitements immunosuppresseurs classiquement utilisés (cyclophosphamide iv à fortes doses) OU SSc avec atteinte pulmonaire fibrosante menaçant le pronostic vital avec exclusion d'une possible greffe pulmonaire	☐	☐
4. Atteinte cutanée rapidement progressive avec un score de Rodnan > 15	☐	☐
5. Une ou plusieurs des atteintes viscérales majeures et définie comme suit : - Atteinte respiratoire : - DLCO < 60% ou CVF ≤ 70% de la valeur théorique ou Altération de la CVF et/ou CPT ≥ 10% et/ou de la DLCO ≥ 15% par rapport à une valeur initiale obtenue 12 ± 6 mois avant l'inclusion - Présence d'une atteinte interstitielle pulmonaire : atteinte bronchiolaire, plages de verre dépoli ou fibrose (anomalies sur la radiographie pulmonaire et/ou sur le scanner pulmonaire à haute résolution avec coupes fines). Il est nécessaire de s'assurer que les étiologies non liées à la sclérodermie ont été éliminées ; exemple : pathologie pulmonaire obstructive (bronchopathie chronique obstructive ou emphysème pulmonaire) - Exclusion d'une possible greffe pulmonaire - Elimination des étiologies non liées à la sclérodermie (pathologie pulmonaire obstructive) ET / OU - Atteinte cardiaque: - Insuffisance cardiaque congestive réversible - Troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire définis comme des épisodes récidivants de fibrillation ou de flutter auriculaire - Tachycardie atriale paroxystique récidivante ou de tachycardie ventriculaire, - Bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou du 3ème degré - Epanchement péricardique ayant nécessité un traitement spécifique de type médical (introduction des corticoïdes) ou chirurgical (drainage) - Elimination des étiologies non liées à la sclérodermie	☐	☐

ET / OU		
- Atteinte rénale : - Hypertension artérielle (après deux mesures répétées avec une systolique ≥ 160 mm Hg ou une diastolique ≥ 110 mm Hg à au moins 12h d'intervalle) - ou - anomalie persistante du sédiment urinaire (protéinurie, hématurie, ou cylindrurie), - ou - anémie hémolytique par microangiopathie thrombotique, - ou - insuffisance rénale récente (augmentation récente - les derniers 6 mois - de la clairance de la créatinine au-dessus de la normale). Il est nécessaire de s'assurer que les étiologies non liées à la sclérodermie ont été exclues : prise médicamenteuse, infection, hypovolémie		
2. Consentement éclairé signé.	☐	☐
3. Affilié(e) à un régime de sécurité sociale.	☐	☐

CRITERES DE NON INCLUSION	Oui	Non
1. Grossesse ou absence de contraception adaptée pendant la durée de l'étude.	☐	☐
2. Affection(s) concomitante(s) sévère(s) - Atteinte respiratoire : - HTAP confirmée par le cathétérisme droit ou suspect d'HTAP avec PAP systolique à l'échographie > 40 mmHG - DLCO < 30% de la théorique - insuffisance respiratoire définie une pression artérielle en oxygène au repos (PaO₂) < 8 kPa (< 60 mmHg) et/ou une pression artérielle en dioxyde de carbone au repos (PaCO₂) > 6,7 kPa (> 50 mmHg) sans oxygénothérapie) - Atteinte rénale : - Clearance calculée de la créatinine < 20 ml/mn/m² - Cystopathie séquellaire post cyclophosphamide - Atteinte cardiaque : - signe clinique d'insuffisance cardiaque congestive réfractaire - fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 % à la scintigraphie myocardique ou l'échographie cardiaque - arythmie ventriculaire non contrôlée - épanchement péricardique avec retentissement hémodynamique évalué par l'échocardiographie - Atteinte hépatique : - Insuffisance hépatique définie comme une augmentation persistante du taux des transaminases ou de la bilirubine à 3 fois la normale.	☐	☐
3. Troubles psychiatriques, incluant la prise de drogue ou l'abus d'alcool.	☐	☐
4. Néoplasie active ou myélodysplasie concomitante et tout antécédent de néoplasie.	☐	☐
5. Insuffisance médullaire définie par : neutropénie < 0,5 x 10 ⁹ /L, thrombopénie < 50 x 10 ⁹ /L, anémie < 8 g/dL, lymphopénie CD4 < 200 x 10 ⁶ /L.	☐	☐
6. Hypertension artérielle systémique non contrôlée.	☐	☐
7. Infection aiguë ou chronique non contrôlée, séropositivité VIH 1, 2 ou HTLV1, 2.	☐	☐
8. Hépatite chronique B ou C active.	☐	☐
9. Exposition significative à la Bléomycine, aux huiles toxiques, au chlorure de vinyle, au trichloréthylène ou à la silice ; syndrome myalgique-éosinophilie, fasciite à éosinophiles.	☐	☐
10. Risque de mauvaise compliance du patient.	☐	☐

ANNEXE II : critères d'inclusion du protocole SCLERADEC II : Coordonné par le Pr B.Granel

Les critères d'inclusion sont les patients atteints de ScS de plus de 18 ans ayant une impotence fonctionnelle authentifiée par un indice fonctionnel de la main de Cochin supérieur à 20. Seront inclus les patients désirant une alternative thérapeutique et recevant déjà un traitement par inhibiteur calcique ou chez qui ce traitement est contre indiqué ou a été mal toléré et ne peut plus être prescrit.

Les critères de non inclusion spécifiques à l'étude	Score	OUI	NON	Commentaires
Indice de masse corporelle (rapport poids sur taille au carré) inférieur à 18		☐	☐	
Sclérodactylie majeure objectivée par un score de Rodnan appliqué à la main > 16 (sur un total de 18 points)		☐	☐	
Rétraction tendineuse sévère des doigts objectivée par un défaut d'extension en mesure passive en goniométrie > 90°C pour au moins 2 articulations interphalangiennes proximales		☐	☐	
Infection digitale (dont ulcère infecté, ulcère avec signes inflammatoires locaux et suspicion clinique d'ostéite)*		☐	☐	
Contre-indication à la chirurgie (patients sous anticoagulant ou anti-agrégant, troubles de l'hémostase, contre-indication au protocole d'analgésie utilisé)		☐	☐	
Personnes infectées par VIH, VHC, VHB, HTLV et syphilis		☐	☐	
Femmes non ménopausées en âge de procréer sans moyen de contraception		☐	☐	

Femmes enceintes ou allaitantes		☐	☐	
Personnes majeures protégées par la loi (sous tutelle ou curatelle)		☐	☐	
Personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social		☐	☐	
Personnes en situation d'urgence		☐	☐	
Personnes privées de liberté		☐	☐	
Détenus		☐	☐	
Personnes non bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale		☐	☐	
Absence ou refus de consentement éclairé		☐	☐	

* Un sujet ayant une infection cutanée active d'un doigt ou au site potentiel de la liposuction le jour de la procédure chirurgicale n'aura pas la procédure mais pourra être reprogrammé une fois. Une nouvelle évaluation sera alors nécessaire avant de prévoir la reprogrammation de l'acte chirurgical. Si la zone cutanée n'est pas complètement guérie dans un délai de 4 semaines, le patient sera exclu de l'étude.