

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 01/06/2016

Etaient présents :

Ilham BENZIDIA (Paris, St Louis)
Audrey CRASS (Paris, Saint-Louis)
Hélène FAIVRE (Paris, St Louis)
Dominique FARGE (Paris, Saint-Louis)
Christina LORENTE (Bicêtre)
Zora MARJANOVIC (Paris, Saint-Antoine)
Thierry MARTIN (Strasbourg, Hôpital Civil)
Eric MORINET (Paris, St Louis)
Grégory PUGNET (Toulouse)
Youcef SEKOUR (Paris, St Louis)
Rica STANCIU (Paris, Pitié Salpêtrière)
Louis TERRIOU (Paris, St Louis)

A l'ordre du jour :

- 1- Poursuite des inclusions dans l'essai cellules mésenchymateuses PHRC AOM 11250 (MSC-SSc) après discussion des points techniques concernant les analyses du caryotype post libératoire des patients numéro 3 et 5.

Pour la patiente numéro 5 un problème technique dans la production des CSM en culture n'avait pas permis de l'injecter. Après consultation du CSI et avis informel de l'ANSM, en accord avec les investigateurs et le promoteur DRRCR - APHP, il est décidé de tenter à nouveau de faire pousser les cellules restantes à partir du même donneur en vue d'une réinjection. Cette information sera transmise à la patiente par le médecin référent Dr PUGNET, puis Madame FAIVRE (IDE de recherche) et le Pr FARGE contacteront Madame E, actuellement dans l'attente d'une réponse et d'une planification de l'injection. La culture des CSM débutera la semaine prochaine, en raison de la survenue des vacances de juillet-août et de la fermeture de l'unité thérapie et donc l'impossibilité à cette date de cultiver plus de cellules.

- 2- **Monsieur LMR, présenté par Dr PUGNET, Toulouse, âgé de 53 ans** suivi pour une sclérodémie systémique diffuse évoluant depuis 1997 ayant été traité par 6 bolus d'Endoxan et depuis 2013 par Cellcept (car à cette date (Rodnan à 23) récusé pour l'autogreffe vu l'ancienneté de la maladie avec la persistance, malgré le Cellcept à 2g/24h
- une atteinte cutanée sévère avec un Rodnan à 19/51,
 - pas d'HTAP sur l'échographie cardiaque (fraction d'éjection à 68% et PAP systolique 30mmHg, VIT 2,5) et pas d'atteinte cardiaque (l'IRM cardiaque du 27 mai 2016 ne montrant pas d'anomalie avec un T1 mapping normal et une fraction d'éjection à 65%).
 - existence d'une atteinte pulmonaire avec fibrose interstitielle prédominant à gauche sur le scanner et altération des EFR (DLCO à 68%),
 - chez un patient dont la fonction rénale reste normale,

- sans syndrome inflammatoire majeur, une hémoglobine à 11,3g/dl et qui est séropositif sur le plan viral pour EBV, antigènes HBVs négatifs, anticorps anti HCV négatifs, séropositif vis-à-vis de la toxoplasmose.

L'ensemble des participants à la RCP valide la proposition du Dr PUGNET d'inclure le patient dans le protocole PHRC AOM 11250 (MSC-SSc) de traitement par cellules souches mésenchymateuses allo géniques.

Le donneur dans la fratrie sera trouvé. Un cathéter a été posé à Rodez et est fonctionnel. La date approximative du traitement serait pour septembre, nécessité d'arrêter le Cellcept 1 mois au préalable. Penser également à vacciner ce patient contre l'hépatite B.

3- Monsieur DMC, présenté par Dr PUGNET, âgé de 66 ans, présentant une sclérodémie systémique diagnostiquée en 2005

- avec une atteinte cutanée, puis secondairement,
- apparition en 2010 d'une pneumopathie interstitielle et
- en 2012 découverte d'une cardiopathie ischémique avec sténose de IVA proximale et insuffisance mitrale de bas grade. A noter, une consommation tabagique active évaluée à 5 cigarettes par jour.

A l'heure actuelle, soit 11 ans après le début de la maladie, existence d'une atteinte cutanée sévère (Rodnan à 30/51) avec une atteinte interstitielle pulmonaire spécifique (associant des images en verre dépoli et condensation aux 2 bases plus fibrose pulmonaire et une DLCO altérée à 54%) et l'existence d'une cardiopathie ischémique (avec FEVG à 55% sans HTAP et sans atteinte spécifique sclérodémique sur l'IRM mais avec sténose coronarienne serrée de l'IVA2 et lésion à 50 de la coronaire ostiale ayant conduit à la pose d'un stent actif IVA2 en janvier 2016 sans HTAP sur le cathétérisme droit), avec une fonction rénale normale et un syndrome inflammatoire non négligeable (CRP à 24).

Devant ce tableau, proposition d'une allogreffe de cellules souches mésenchymateuses. La sérologie VIH 1 et 2 est négative, vacciné vis-à-vis de l'hépatite B et est négatif vis-à-vis de l'hépatite C.

Sous réserve d'un sevrage tabagique absolument nécessaire chez ce patient âgé de 66 ans, il n'existe pas de contre-indication absolue pour envisager un traitement par CSM allogéniques et par conséquent l'ensemble des participants à la RCP retiennent la proposition du Dr PUGNET et valident l'inclusion dans le PHRC AOM 11250.

4- Madame TT, présentée par Dr STANCIU (Pitié Salpêtrière), présentant une connectivite mixte atypique avec atteinte musculaire, remplissant les critères diagnostique de la sclérodémie selon les critères de l'ACR 2013, mais en l'absence d'anticorps spécifiques et avec une biopsie cutanée négative faisant plutôt retenir le diagnostic d'un syndrome des anti synthétases avec connectivite mixte et poly myosite associée à une HTAP sévère. Progression de la maladie malgré plusieurs lignes de traitements immunosuppresseurs conduisant les experts de la Pitié à instaurer un traitement par Bolus d'Endoxan intraveineux.

En l'absence de critères diagnostic fermes de sclérodémie et compte tenu des échecs de l'autogreffe au cours des poly myosites et surtout vu l'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire pré capillaire, tous les membres présents à la RCP refusent l'idée d'un traitement par thérapie cellulaires. Les internistes et rhumatologues voteraient pour l'abstention vis-à-vis de l'Endoxan et la proposition de MMF.

5- Monsieur BL, présenté par Pr FARGE, âgé de 54 ans, originaire de Strasbourg déjà discuté à 3 reprises en RCP MATHEC. Existence d'une SSc évoluant depuis

2007 avec atteinte cutanée, pulmonaire et ayant conduit à une auto greffe de cellules souches hématopoïétiques à Strasbourg en juin 2012 avec une dose totale d'Endoxan de 17g, date à laquelle la coronarographie de 2008 montrait déjà une coronaropathie ischémique sur atteinte micro circulatoire liée à la sclérodermie avec des coronaires saines, mais l'existence d'un infarctus inférobasal du ventricule gauche sans atteinte du ventricule droit sur les données de février 2011. L'évolution post greffe cutanée, digestive et respiratoire a été initialement favorable mais devant l'absence d'amélioration secondaire, un traitement par Cellcept a été proposé de mars à mai 2007, traitement mal toléré sur le plan digestif, conduisant à son arrêt, puis introduction du Methotrexate per os. L'IRM faite à cette date en mai 2015 a été relue par le Pr MOUSSEAUX et montre une dilatation de l'oreillette droite, de la veine cave supérieure et de la veine cave inférieure sans dilatation du ventricule droit et avec une dilatation significative de l'oreillette gauche et à la paroi latérale du ventricule gauche. Dans ce contexte, le patient avait été rediscuté en RCP MATHEC en vue d'un traitement par CSM allogéniques et hospitalisé en février 2016 à St Louis. L'existence d'une atteinte cutanée sévère avec résurgence des ulcères (Rodnan à 39/51) chez un patient qui tolère mal le Tracleer, arrêté à l'époque pour atteinte cardiaque non négligeable avec maintien en arythmie complète par fibrillation auriculaire associée à un bloc de branche droit. A l'IRM cardiaque du 26 janvier 2016, mise en évidence d'une dilatation et d'une dysfonction bi-ventriculaire avec FEVG à 35% FEVD à 37% et un rehaussement tardif à la jonction ventricule droit ventricule gauche ; le tout sur une atteinte pulmonaire interstitielle persistante avec des DLCO à 36% et pression artérielle pulmonaire à 36 mmHg, conduisent à envisager une allogreffe de cellules souches mésenchymateuse en l'absence de contre-indication absolue et au vue de la gravité du tableau à la condition expresse que le patient arrête de fumer définitivement et que le Holter sur 24 H qui avait été effectué soit reconfirmé. Le patient devait effectuer un enregistrement holter du rythme cardiaque de manière répétée. Il avait par ailleurs un nodule thyroïdien gauche suspect qui a été opéré montrant l'absence de cancer donc l'absence de contre-indication au traitement par cellules souches mésenchymateuses. Il persiste un syndrome dépressif net.

L'ensemble des membres présents à la RCP sont favorables (5 sur 7) au traitement par cellules souches mésenchymateuse allo génique en l'absence de contre-indication absolue. Le Pr FARGE et le Dr TERRIOU restent très réservés sur cette indication compte tenu de la persistance d'une intoxication tabagique et de la sévérité de la coronaropathie ischémique chez un patient peu compliant. Le Pr Thierry MARTIN confirme que l'intoxication tabagique est arrêtée depuis le début du mois de mai et l'on convient donc vu les délais nécessaires aux vacances de réévaluer le patient fin août et de la présenter à nouveau le 5 septembre

- avec un accord écrit des experts en cardiologie, confirmant qu'il n'y a pas de cardiopathie arythmogène menaçant le pronostic vital dans les 2 ans et
- que le malade est contrôlable sous Cordarone et anti arythmique.
- Nécessité de refaire un enregistrement Holter par 24h tous les mois pendant la durée du suivi.

- 6- Monsieur CT, présenté par Pr FARGE, âgé de 54 ans, déjà présenté en RCP, atteint d'une sclérodermie systémique évoluant depuis 2015 avec extension cutanée rapide pour un score de Rodnan 22/51, une atteinte pulmonaire avec crépitations et aspect en verre dépoli réfractaire à une première cure d'Endoxan pour lequel l'indication d'une auto greffe avait été portée en RCP MATHEC le 4 mai 2016 à condition de s'assurer de l'absence de critère de malignité d'un nodule pulmonaire droit identifié sur le scanner ce qui est fait au vu du PET scan normal et de vérifier**

l'absence d'atteinte cardiaque compte tenu de l'intoxication tabagique passée. L'IRM cardiaque a montré de petites zones de rehaussement tardif nodulaire avec une FEVG à 62% mais le cathétérisme droit est rassurant avec charge en remplissage 500cc de sérum physiologique montre l'absence de signe d'insuffisance cardiaque droite. ***L'indication de l'auto greffe est donc maintenu chez un patient qui doit être vacciné vis-à-vis du HBV rapidement et effectuera sa coronarographie en externe.***

- 7- **Madame KK, présentée par le Pr FARGE, âgée de 49 ans**, auto greffée, suivie pour sclérodémie systémique évoluant depuis 2011 (Rodnan à 45, DLCO à 41% et atteinte RGO) avec auto greffe de cellules souches hématopoïétiques le 26 juin 2012 et une dose totale d'Endoxan de 10,4g, sans ATG, suivi d'une réponse initialement favorable mais intermédiaire, qui à 4 ans post greffe présente la persistance d'une atteinte cutanée Rodnan à 21, d'une altération de la DLCO à -8% avec stabilité du test de marche et d'une atteinte digestive posant la nécessité d'un traitement supplémentaire avec inefficacité du Cellcept. Existence d'une atteinte pulmonaire avec DLCO à 45% associée à des anomalies parenchymateuses stables. Sur l'IRM cardiaque absence d'argument pour une atteinte cardiaque en faveur de la sclérodémie systémique. Patient négative vis-à-vis de VIH 1 et positive vis-à-vis du CMV, EBV et vaccinée contre l'hépatite B. L'IRM cardiaque du 18 mai 2015 montre l'absence d'atteinte cardiaque.

Dans ce contexte, possibilité d'envisager un traitement par greffe de cellules souches mésenchymateuses allogéniques.

**Pr Dominique FARGE
Dr Ilham BENZIDIA**

Prochaine RCP le 06/07/2016 à 14h30
--