

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 14/12/2016

Etaient présents :

Dr Benyamine Audrey, Hôpital Nord Marseille ; Dr Labeyrie Céline, CHU Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre ; Dr Stefanescu Carmen, Hôpital Beaujon, Paris ; Dr Terriou Louis, Hôpital Claude Huriez, Lille ; Pr Hachulla Eric, Hôpital Claude Huriez, Lille ; Dr Puyade Mathieu, CHU Poitiers ; Dr Poindron Vincent, Hôpital Civil, Strasbourg ; Dr Marjanovic Zora, Hôpital Saint Antoine, Paris ; Pr Farge Dominique, Hôpital Saint Louis, Paris ; Hélène Faivre, Hôpital Saint Louis, Paris ; Pauline Lansiaux, Hôpital Saint Louis, Paris

Etaient absents et excusés:

Dr Christina Llorente, Institut Goustave Roussy, Paris

A l'ordre du jour :

1) Patient DJ présenté par le Pr Hachulla et le Pr Louis Terriou (Lille)

Homme de 37ans, suivi pour une sclérodémie systémique diffuse, diagnostiquée depuis 2006 et également opéré d'un anévrysme de l'aorte thoracique en 2011 avec pose d'une prothèse (nature à préciser et dont le fonctionnement ne semble poser aucun problème) chez un ancien sportif de haut niveau.

La progression de la maladie au cours des dix dernières années a conduit à des lignes de traitements successifs : Methotrexate 15mg/semaine pendant un an (février 2010 à 2011) puis devant la majoration d'un infiltrat interstitielle par 12 cures d'Endoxan intraveineux mensuel, sans efficacité, avec poursuite d'une aggravation de la DLCO à 37% ayant conduit depuis juillet 2012 à un relais par Cellcept 3g/j.

A l'heure actuelle, on note une aggravation cutanée et pulmonaire avec :

- Un score de Rodnan à 30 ;
- Au plan cardiaque, une absence de symptomatologie fonctionnelle chez un patient qui a dû arrêter ses activités sportives, néanmoins il n'a pas de limitation dans les activités quotidiennes (NYHA classe I), et monte 4 étages. L'échographie cardiaque de mars 2016 montre une FEVG à 65%, une Vit à 2.45m/s, et l'existence d'une bicuspidie aortique.
- Au plan pulmonaire, les EFR de novembre 2016 montrent une capacité vitale fonctionnelle à 68% de la théorique, une DLCO à 39% de la théorique, et une DLCO/VA à 59%.
- Sur le plan biologique, pas de syndrome inflammatoire, absence de vaccination contre l'hépatite B, avec sérologie hépatite B négatif, hépatite C négatif, HIV négatif, PCR EBV et CMV non faites.

Devant ce tableau, compte tenu de l'ancienneté de la maladie >10ans avec probablement un certain nombre de lésions pulmonaires ou cardiaques déjà fixées, de l'intensité du traitement par Endoxan déjà reçu et de l'inefficacité des lignes de traitement immunosuppresseurs successifs (sous réserve d'un dosage de Mycophenolate Mofetil et sérique, pour s'assurer que la posologie de 3g s'accompagne bien d'un taux sérique efficace), l'ensemble des membres présents à la RCP ne retiennent pas l'indication du traitement par autogreffe de CSHP.

Par contre il importe de proposer au patient un traitement par cellules souches mésenchymateuses allogéniques à condition 1) de pouvoir arrêter le CELLCEPT 1 mois avant et pendant toute la période de suivi de l'étude (soit 2 ans) sauf progression majeure ou décision de changement par les médecins référents en accord avec le comité de pilotage de l'étude 2) de s'assurer d'une espérance de vie à 2 ans, ce qui semble acquis pour le Pr Hachulla.

Une échographie et une IRM cardiaque de moins de 3mois, un enregistrement Holter sur 24h et une vaccination contre l'hépatite B seront prescrits au patient qui sera vu en consultation à Saint Louis avec l'ensemble de ces résultats avec le dosage de cellcept. Un donneur intrafamilial sera recherché après s'être assuré que le patient est d'accord sur le principe en lui fournissant la notice d'information de l'essai clinique.

En fonction de l'ensemble de ce bilan et des informations acquises, le dossier sera alors validé dans une des prochaines RCP.

2) Patient CS présenté par le Dr Carmen Stefanescu et le Pr Yoram Bouhnik (Beaujon)

Homme de 40ans, suivi depuis 1988 (à 19 ans) pour une maladie de Crohn sévère, le patient ayant reçu de multiples lignes de traitements immunosuppresseurs, avec, en résumé et successivement depuis 1992 : Imurel (1992-1993), Methotrexate (1998-2000), Remicade (2000, interrompu suite à un épisode d'aphasie transitoire ayant fait suspecter un AVC), Prograf (2003, interrompu au bout de 4 semaines pour inefficacité), Thalidomide (2003-2004, arrêté en raison de paresthésie), corticothérapie systémique (2004 avec cortico-dépendance depuis lors), Endoxan (2004, dose totale reçue à calculer), Humira 80mg (2005-2008, avec poursuite d'une cortico-dépendance), Stelara 90mg (2012, pendant 8 semaines, inefficace), Cimzia (2013-2014) associé à un traitement par Teralithe avec détermination des concentrations plasmatiques de Lithium, pendant 1mois, Vedolizumab (octobre 2014), puis devant les échecs successifs, l'introduction du Golimumab (depuis mars 2016) avec un échec à la tentative de reprise de l'Infliximab en association avec du Methotrexate et finalement par de l'Humira.

Au total : 19ans de traitements immunosuppresseurs au long cours et d'inefficacités successives, donc des rechutes qui ont conduit à des interventions itératives :

mise à plat chirurgicale de l'abcès anal (1988), résection iléocæcale (1995), résection de l'anastomose iléo colique droite avec anastomose iléo transverse droite en raison d'une sténose iléale (1998), fistule antéro-cutanée avec résection de l'anastomose iléo transverse droite et iléocolostomie transverse droite (1998), récurrence de fistule (Juillet 1998), sténose sigmoïdienne infranchissable à 20cm de la marge, avec échec de la dilatation endoscopique et perforation diastasique conduisant à une résection jéjunale emportant 20cm de grêle à 20cm de l'angle de Treitz, et résection anastomose iléocolique emportant 5cm de colon et 10cm de grêle (Juin 2002), fermeture de la jéjunostomie et résection de la sténose sigmoïdienne avec iléocolostomie de protection et anastomose colo-rectale (septembre 2002), fermeture de l'iléocolostomie (Novembre 2002), excision chirurgicale de la fistule anastomotique, anastomose iléocolique droite avec récurrence de fistule en post opératoire (2003), collection pré sacrée droite traitée par drainage transglutéal avec mise en place d'un redon externe à une nutrition parentérale exclusive (mars 2005), laparotomie exploratrice, confection d'une iléostomie de dérivation. Intervention compliquée d'une péritonite par perforation colique nécessitant une reprise fin avril 2005 pour toilette péritonéale, colostomie et drainage des collections péri rectales (avril 2005), laparotomie exploratrice avec des adhérences intra-péritonéales majeures et diffuses et blindage pelvien, le grêle restant en 2005 mesurant 1m70, est pratiquée une colostomie latérale gauche sur baguette à 10cm de l'anastomose iléo-colique (Mai 2007), protectomie avec amputation abdomino-pelvienne et deux résections anastomosées du grêle et stricturoplastie avec iléostomie définitive (Mars 2008), fistule entéro vésicale et fistule entéro cutanée (Août 2013), drainage chirurgicale avec mise à plat de l'abcès, lavage et mise en place d'une mèche pour drainage cutanée (Janvier 2014), résection de 10cm de jéjunum fistulisé à 50cm de l'angle de Treitz avec syndrome de grêle court puisqu'il reste 105cm de grêle (Octobre 2014), dilatation endoscopique d'une sténose proximale ulcérée (Septembre 2016).

Au total : maladie active depuis 18 ans et échecs des nombreux traitements avec actuellement 2 sténoses ulcérées, dont une qui a dû être dilatée en septembre 2016 chez un patient avec syndrome du grêle court. Discussion d'intensification thérapeutique par autogreffe de CSHP.

L'ensemble des membres de la RCP sont d'accord pour valider, en l'absence d'autre contre-indication majeure, l'indication d'une auto greffe de CSHP, en discutant le rapport risques/bénéfices chez un patient qui n'a pas, malgré l'ancienneté et la gravité de la maladie, de foyer infectieux profond, ni de contre-indication formelle au plan cardiaque. Sachant qu'au plan viral le patient est CMV négatif en IgM et IgG le 28/11/16, un traitement prophylactique de la première infection à CMV sera administré en post-greffe.

Le patient reste actuellement sous traitement par Methotrexate et Humira mais a déjà rencontré d'autres patients autogreffés et est favorable à la procédure.

Il convient maintenant :

a) de se rapprocher de l'équipe de Barcelone (D. Farge mettra en contact Dr Montserrat Rovira et Dr Chrisitina Castilla Llorente (IGR) avec le Dr Stefanescu pour suivre le dernier protocole mise à jour pour minimiser les risques de la procédure (vitesses de perfusion du RATG, antibiothérapies prophylactiques et conditionnement) ([voir article joint](#))

b) d'arrêter suffisamment en amont, sans favoriser la rechute, à la fois l'Humira et le Methotrexate (sachant que le délai est de 6 semaines pour l'Humira).

c) de discuter d'une mobilisation avec une posologie de moins de 4g d'Endoxan (2g utilisé le plus souvent) après avoir calculé la dose totale d'Endoxan déjà reçue. (voir article joint)

3) Patient CJ présenté par le Dr Céline Labeyrie (Bicêtre)

Homme de 31 ans, déjà discuté à la RCP du 27/07/2016 et de septembre 2016, suivi depuis l'âge de 5ans, pour une polyradiculonévrite chronique. Traitements successifs par cure d'IgIV et corticothérapie d'Imurel jusqu'en 2008, puis par échange plasmatique mensuel. En novembre 2014, autogreffe de moelle osseuse (complicée d'une infection du cathéter) avec une réponse initiale tout à fait favorable puis rechute à M18 (juin 2016) avec réapparition d'une perte de la motricité malgré la réintroduction des corticoïdes puis du Cellcept, avec une seule perfusion d'Endoxan 1g compliquée d'un rash cutané avec possible cause virale.

Lors de la RCP du 27 juillet 2015, un traitement par Mycophenolate Mofetil, corticothérapie et IgIV avait été proposé et a été effectué. Cependant, un échec de ce traitement a été observé avec la poursuite d'une dégradation de l'état clinique : perte de 4kg en 1 mois 1/ et déficit moteur des deux pinces pouce-index.

Les membres de la RCP retiennent l'indication de l'allogreffe de CSH. En ce qui concerne le conditionnement le Pr Bourhis avait proposé de l'Endoxan 60mg/kg, dose totale et irradiation corporelle en Gray. Il faut garder en mémoire l'allergie à l'Endoxan pour l'utilisation du conditionnement et les risques de la radiothérapie. Dans ce contexte, le conditionnement reste à préciser après rediscussion avec l'équipe référente d'hématologie en fonction de l'expérience du registre EBMT (Manuela Badoglio a communiqué les conditionnements lors des derniers échanges) et celle publiée par l'équipe de Burt.

4) Patient HJ présenté par le Dr Vincent Poindron

Homme de 55 ans, présentant une sclérodermie systémique dans un contexte d'intoxication professionnel à la silice, avec progression cutanée rapide et détérioration pulmonaire, ainsi qu'un antécédent d'intoxication tabagique.

La cause toxique professionnelle est une contre-indication absolue à la fois à l'autogreffe et à un traitement par thérapie cellulaire innovante, vu les risques d'aggravation et de progression de la maladie, voire de transformation.

5) Patient NT du Pr Jean Pelletier, Pr Chabannon et Pr Pierre-Jean Weiller (Marseille)

Femme de 42 ans, suivie pour une sclérose en plaques, pour laquelle l'indication de l'autogreffe avait été retenue lors de la RCP précédente. Avant la greffe il faut néanmoins s'assurer de l'absence d'atteinte cardiaque et pulmonaire (exploration en attente), et suivre le conditionnement requis par les protocoles de la sclérodermie, soit BEAM-ATG soit Endoxan-ATG. ***Tous les éléments nécessaires au choix définitif de la procédure d'intensification ont été remis aux hématologues référents, sachant que les arguments pour l'utilisation du BEAM-ATG sont ceux d'une éradication plus complète des images d'hyperfixation sur le gadolinium, et les arguments pour la procédure d'Endoxan ATG sont une moindre toxicité potentielle, sans preuve de supériorité démontrée de l'utilisation du BEAM-ATG.***

En France l'expérience pour l'autogreffe de la SEP reste limitée essentiellement à celle de l'équipe d'hématologie de Lille. Ainsi, le Dr Terriou et le Dr Marjanovic, participant à la RCP, proposent d'envisager une attitude commune pour les 10 prochains patients qui seront greffés en France. Il n'y a pas d'évidence en faveur d'un protocole par rapport à un autre, les américains utilisant l'Endoxan-ATG ou Endoxan-anti monoclonal, et les italiens utilisant le beam ATG avec de bons résultats.

Il n'appartient pas à une équipe hématologique plutôt qu'à une autre d'imposer sa procédure, mais globalement les équipes françaises proposent de poursuivre ce qui a été initié, à savoir Endoxan-ATG.

6) Patient DJ présenté par le Pr Dominique Farge (Hôpital St Louis)

Homme de 56 ans suivi pour une sclérodermie systémique diagnostiquée depuis 2005 à Amiens et traité par 12 bolus d'Endoxan associé à du Methotrexate. Le patient est porteur d'une IgG Kappa monoclonale, à 3g/l et présente à l'heure actuelle :

- d'une atteinte cutanée avec score de Rodnan à 20/51.
- atteinte pulmonaire : DLCO à 47%, DLCO/VA à 61%, CPT à 110% et CVF à 63%.-

- atteinte digestive avec un poids stable mais nécessité d'un fractionnement de l'alimentation et de compléments alimentaires.

Dans ce cadre, est discutée l'opportunité d'un traitement par CSM avec un donneur familial. L'existence de l'hépatopathie qui a regressé et du pic monoclonal ne sont pas une contre-indication, mais par contre l'existence de l'hématurie microscopique doit conduire à éliminer formellement la pathologie vésicale. Une cystoscopie sera donc programmée en mars 2016. En l'absence d'anomalie, les membres de la RCP retiennent l'indication d'un traitement par cellules souches mésenchymateuses.

7) Patient CT présenté par Pr Dominique Farge (Hôpital Saint Louis)

Homme âgé de 54ans, présentant une sclérodémie systémique diagnostiquée en septembre 2015, rapidement progressive. Actuellement, le patient présente :

- Une atteinte cutanée avec un score de Rodnan à 26.
- Une atteinte pulmonaire interstitielle avec crépitant des bases, infiltrat interstitiel bilatérale radiologique, pO₂ à 76mmHg, DLCO à 37% et CVF à 76%,
- Une cardiopathie mixte possible, avant tout coronarienne avec calcification sur l'angioscanner cardiaque en juin 2016, qui a conduit à une angioplastie avec pose de 2 stents actifs sur l'IVA proximale et l'IVA moyenne. En novembre 2016 nécessité d'un traitement anti agrégeant plaquettaire pendant au moins 6mois sur ces 2 stents.

Pour ces raisons, le patient est actuellement traité sous Cellcept, une autogreffe rapide représentant une contre-indication relative. ***La discussion à la RCP était celle d'une contre-indication formelle à l'autogreffe qui n'est pas le cas. L'ensemble des membres présents à la RCP proposent l'autogreffe sous réserve d'une réévaluation complète de la fonction cardiaque dans 6 mois, avec, en attendant, la poursuite du traitement par Mycophenolate Mofetil.***

Professeur Dominique FARGE

Prochaine RCP le mercredi 4 janvier 2017 à 14h30
