

## Titre : INTERET DE LA THERAPIE CELLULAIRE A VISEE ANGIOGENIQUE DANS LA SCLERODEMIE SYSTEMIQUE AVEC ARTERIOPATHIE OBLITERANTE : A PROPOS D'UN CAS CLINIQUE

Auteurs : Anne Solanilla<sup>1</sup>, JP Ducroix<sup>1</sup>, J Constans<sup>2</sup>, MA Sevestre<sup>1</sup>.

1 : Service de médecine interne et médecine vasculaire CHU Amiens

2 : Service de médecine interne et médecine vasculaire CHU Bordeaux

**Objectifs** : Plusieurs essais cliniques font état de la possibilité d'induire une angiogenèse chez les patients présentant une ischémie critique d'un membre inférieur, en impasse thérapeutique, par implantation de cellules mononucléées autologues issues du sang périphérique ou de la moelle osseuse. Un essai clinique multicentrique randomisé de thérapie cellulaire dans l'ischémie des membres inférieurs, faisant l'objet d'un PHRC national (investigateur-coordonnateur : Dr B. Pignon Unité de Thérapie Cellulaire, CHU Reims) est en cours. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs a été rapportée avec une fréquence et une gravité qui paraissent accrues au cours de certaines sclérodermies systémiques. Nous décrivons une patiente présentant une sclérodermie systémique avec artériopathie oblitérante sans geste possible de revascularisation.

**Terrain** : Mme P., 80 ans, est suivie pour une sclérodermie systémique évoluant depuis 30 ans, avec comme caractéristiques cliniques, un syndrome de Raynaud, une hypotonie oesophagienne et anale, une calcinose cutanée.

**Histoire de la maladie** : en mars 2007, Mme P. consulte pour une ulcération de l'hallux droit et cyanose du pied droit avec douleurs de décubitus au niveau de l'avant-pied. Les examens morphologiques (échodoppler artériel, artériographie) retrouvent une thrombose étagée des artères tibiales postérieure et antérieure et péronière droites. On conclut à une artériopathie oblitérante du membre inférieur droit stade IV. Les chirurgiens réfutent tout geste de revascularisation.

**Evolution** : Un traitement médicamenteux par iloprost intraveineux est entrepris mais avec seulement une légère amélioration locale et surtout d'importants effets secondaires.

En décembre 2007, la patiente bénéficie d'une sympathectomie lombaire droite, l'amélioration loco-régionale est de courte durée.

En février 2008, Mme P. présente une nette aggravation des lésions avec ulcérations et nécrose au niveau de l'hallux droit, extension au bord latéral du pied droit et amplification de la douleur de décubitus et à la marche. De nouveaux examens confirment l'artériopathie stade IV, la TcPO<sub>2</sub> mesurée en intermétatarsien droit, jambe allongée, est à 9 mmHg.

Devant l'impasse thérapeutique, Mme P. est incluse dans le protocole de thérapie cellulaire à visée angiogénique en cours dans le service de Médecine Vasculaire à Amiens :

Le 9 avril 2008, la patiente bénéficie d'une greffe de cellules mononucléées issues du sang périphérique isolées par cytophérèse, non mobilisées et réimplantées par injections multiples intramusculaires de 1 ml de concentré cellulaire (soit environ 10<sup>7</sup> cellules mononucléées/ml) dans le mollet droit sous anesthésie locale. Les soins locaux sont poursuivis. Le suivi est basé essentiellement sur le taux d'amputation à 6 mois, la cicatrisation des troubles trophiques, la douleur (consommation d'antalgiques, EVA, reprise de la marche), l'évolution de la TcPO<sub>2</sub> en intermétatarsien jambe allongée, un bilan biologique standard, le VEGF plasmatique.

**Résultats** : à J15, post-greffe la TcPO<sub>2</sub> est mesurée à 30 mmHg, les lésions trophiques et la douleur sont stables (EVA à 8)

A 1 mois, la TcPO<sub>2</sub> est mesurée à 16 mmHg, la nécrose a disparu, les lésions sont en cours de cicatrisation, la douleur est stable (EVA= 8), la marche est reprise.

A 3 mois, la TcPO<sub>2</sub> est aux environs de 9 mmHg, la cicatrisation continue de progresser avec nette réépithélialisation des ulcères, la douleur diminue (EVA=6)

A 6 mois, la TcPO<sub>2</sub> est à 16 mmHg, la cicatrisation du bord latéral du pied est quasi complète, l'ulcère de l'hallux est pratiquement refermé. La douleur de décubitus est toujours présente mais intermittente, la patiente a repris son autonomie pour les gestes de la vie courante.

**Conclusion** : à 6 mois après la greffe, notre patiente qui présentait une sclérodermie avec artériopathie oblitérante et ulcérations nécrotiques douloureuses invalidantes en impasse thérapeutique a pu voir une cicatrisation quasi complète des lésions, une diminution des douleurs avec reprise de la marche et de son autonomie et une réaugmentation progressive à 6 mois de la TcPO<sub>2</sub>. Cette observation semble confirmer l'intérêt de ce traitement dans l'artériopathie oblitérante en impasse thérapeutique (Pignon B, Sevestre MA, Chatelain D *et al.* Histological changes after implantation of autologous bone marrow mononuclear cells for chronic critical limb ischemia. *Bone Marrow Transplantation* 2007,39 : 647). Les travaux récents de Kamata Y. *et al.* (*Rheumatology*, 2007) sur la greffe de cellules mononucléées dans l'ischémie digitale chez des patients avec connectivite vont dans le même sens. Un point de discussion concerne donc un possible intérêt d'une telle thérapie cellulaire locale à des patients sclérodermiques avec ulcères digitaux ne cicatrisant pas avec les traitements classiques ?