

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 19 Juin 2019

Présents : Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr G. Pagnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr B. Acket (Neurologie, Toulouse), Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr S. Rivière (Médecine Interne, Montpellier), Pr M. Grynberg (Médecine de la reproduction, Antoine Bécclère, Clamart), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr C. Labeyrie (Neurologie, Kremlin-Bicêtre), Dr P. Guillaume-Jugnot (Médecine Interne, La Pitié, Paris), Pr O. Benveniste (Médecine Interne, La Pitié, Paris), Dr C. Castilla-Llorente (Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif), Pr D. Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Mme V. Unfer (Mathec, St-Louis, Paris), Dr M. Hudson (Rhumatologie, McGill).

Absents et excusés :

Conformément à l'ordre du jour, les dossiers suivants ont été présentés :

1/ Réflexion commune sur les indications et modalités de préservation de la fertilité chez les patientes candidates à une procédure d'autogreffe **pour MAI en présence du Pr Grynberg, chef de service de Médecine de la reproduction et préservation de la fertilité à l'hôpital Antoine Bécclère, APHP.**

Suite à une demande récente concernant Mme D (vue en RCP le 06/03/2019), candidate à une intensification thérapeutique et autogreffe de CSH pour une SSc actuellement traitée par Méthotrexate, il apparaît utile aux différents spécialistes associés en RCP de confronter leur connaissances respectives sur les risques et bénéfices des possibilités de réponse aux demandes formulées. Le Pr Grynberg expose les 3 possibilités techniques en matière de préservation ovarienne en vue d'une grossesse naturelle ou médicalement assistée si une grossesse ultérieure est susceptible d'être envisagée (sujet débattu secondairement) chez ces patientes candidates à autogreffe :

- Première technique : prélèvement d'ovules matures susceptibles d'être congelés après stimulation ovarienne par hormonothérapie oestrogénique, qui s'accompagne alors d'une augmentation du taux d'œstradiol à 10 à 15 fois la normale. Cette dernière augmentation pouvant être contrée par l'utilisation d'anti-aromatases,
- Deuxième technique : prélèvement, sans stimulation ovarienne, d'ovules considérés comme « immatures » qui vont être conservés au laboratoire. Cette technique n'est pas le prélèvement idéal mais peut être estimée comme satisfaisante en vue d'une grossesse naturelle,
- Troisième technique : le prélèvement direct de tissus ovariens en vue de la congélation en stock et d'une éventuelle grossesse naturelle.

L'ensemble des hématologues présents à la RCP n'ont pas de consigne particulière, mais soulignent l'importance de proposer systématiquement avant intensification et autogreffe aux patientes la possibilité d'une conservation ovarienne même si l'autogreffe se fait sous protection ovarienne de principe par traitement progestatif.

Les internistes et rhumatologues présents à la RCP sont tous extrêmement préoccupés des risques a) potentiels induits chez une patiente SSc par une stimulation oestrogénique trop élevée et b) inhérents à une grossesse au cours de la SSc et notamment après autogreffe chez des patientes dont le pronostic initial était déjà extrêmement sévère reste posé. L'expérience française en la matière avec 3 grossesses après autogreffe a montré dans deux une rechute de la maladie avec décès de la patiente laissant les enfants orphelins de mère.

Il est conclu de continuer à pousser la réflexion collective délicate dans ce cadre au sein des membres de MATHEC sous la coordination du Pr Grynberg et des autres collègues en France .

Dans l'immédiat pour la patiente concernée un prélèvement d'ovules immatures et sans stimulation ovarienne est envisagé.

Sachant que l'ensemble de cette réflexion a porté sur le cas clinique de cette patiente de 30 ans discutée en RCP MATHEC le 06 mars 2019, date à laquelle un bilan d'évaluation complet a été effectué pour atteinte cutanées et articulaires sous forme d'une Sclero-dermatiomyosite avec anticorps anti-PML 70 diagnostiquée en 2018, associant atteinte cutanée (Rodnan à 11 /51), sans atteinte cardiaque, avec persistance d'une atteinte myositique et pulmonaire pour laquelle l'organisation du suivi entre Tours, St-Louis et la Pitié-Salpêtrière est en cours.

Le Dr Guillaume-Jugnot a été recontactée par téléphone ce jour à l'issue de la RCP et assurera la coordination avec les Dr Hervier, Diot et Benzidia pour décider du lieu de la prochaine évaluation qui est indispensable au vue de la sévérité de l'atteinte initiale.

2/ Patient SM âgé de 46 ans atteint d'une Sclérodémie Systémique (SSc) présenté par le Dr P. Guillaume-Jugnot (La Pitié-Salpêtrière, Paris). *Patient réfugié politique ayant récupéré une couverture sociale récemment et vivant en foyer.*

- Juin 2018 : diagnostic de la SSc avec initialement :
 - Atteinte cutanée limitée : Score de Rodnan à 4/51 associé à des zones de dépigmentation
 - Myosite sévère avec atteinte articulaire,
 - Atteinte cardiaque asymptomatique au plan clinique mais manifeste devant l'élévation des troponines,
 - Positivité des anticorps anti-RNA polymérase.
 - Février 2019 : IRM cardiaque : FEVG conservée mais également rehaussement tardif quasi trans-mural antéro-septo-apical en faveur d'une atteinte cardiaque de la SSc
 - Sur le plan pulmonaire :
 - Une atteinte pulmonaire avec dyspnée grade 3, un syndrome restrictif sévère (CPT à 53%),
 - Hypoxémie modérée au repos (PO2 74mmHg) probablement liée à l'atteinte musculaire associée au plan neurologique à une hypoesthésie du territoire V2 droit
 - et surtout à une dénutrition globale avec perte de 20kg.
 - Au plan thérapeutique : le traitement initié depuis mi-février 2019 a reposé sur :
 - Du Méthotrexate 25mg en sous cutané,
 - Une corticothérapie orale à 15mg/jours avec des culots d'immunoglobuline intraveineuse mensuels à 1mg/kg/j,
 - avec une amélioration clinique de la motricité axiale et de l'atteinte cutanée mais une stabilité des autres symptômes
- Poursuite de la dénutrition associée à des anomalies biologiques inchangées.
 - Au plan biologique : Patient négatif vis-à-vis du virus B.

Dans ce contexte se pose réellement la question de l'intensification thérapeutique et autogreffe chez ce sujet jeune dont l'évaluation remonte à plus de 3 mois (mars 2019) date à laquelle existe des atteintes authentiques cardiaque et pulmonaire. Du fait de la précarité sociale il a été difficile d'effectuer les examens jusqu'alors mais vue la sévérité de la maladie tous les membres présents à la RCP retiennent l'importance d'une hospitalisation en milieu protégé pour renutrition active et réévaluation complète cardiaque, pulmonaire, rénale avec vaccination hépatite B.

Il faudra envisager, si cela est possible, rapidement une intensification et autogreffe avec conditionnement atténué compte-tenu de l'atteinte cardiaque mais ceci ne pourra être décidé qu'après évaluation en centre avec cathétérisme droit et charge en sel.

3/ Patient PS âgée de 39 ans atteinte d'une Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) présentée par le Dr C. Labeyrie (Le Kremlin-Bicêtre, Villejuif). *Patient diagnostiquée en juillet 2018 pour laquelle le 03 avril 2019 tous les membres présents à la RCP s'étaient accordés à l'éligibilité pour l'autogreffe sous réserve d'une renutrition par sonde nasogastrique adaptée, d'une réévaluation de la fonction pulmonaire et d'une biopsie d'une racine nerveuse plexique. Ceci a été effectuée après 3 mois d'évolution dans le service de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre.*

- 30 mai 2018 : lors de la dernière évaluation :
 - Poids 43kg et la taille 1m 58,
 - Déficit moteur oscillent entre 2 et 3 aux membres supérieurs, entre 4 et 5 aux membres inférieurs avec une atteinte sensitive du tact au niveau des racines, des membres et du plastron, alors que le Score ONLS est à 4 aux membres supérieurs et 6 aux membres inférieurs,
 - Le test de marche est impossible à réaliser et le test de INCAT à 4/4 pour la pique, 4/4 pour les vibrations, 8/8 en membres supérieurs et 8/8 en membres inférieurs. Pas de troubles sensitifs. Le score de Rankin modifié est à 4.
 - Mai 2019 : survenue depuis la mise sous nutrition entérale avec sonde SNG de trois épisodes de pneumopathie d'inhalation traitée le 31 mai 2019 par Rocephine + Flagyl puis le 14 juin par Tazocilline.
 - 10 mai 2019 : réalisation de la biopsie de la racine C8 qui élimine une pathologie lymphomateuse ne retrouvant pas de dépôt amyloïde, pas de dépôts inflammatoires et montre quelques signes compatibles avec une atteinte démyélinisante.

Dans ce contexte l'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde à confirmer l'éligibilité pour l'autogreffe avec la nécessité néanmoins de se mettre à distance de l'épisode de pneumopathie d'inhalation lié directement au reflux et à l'atteinte digestive sous sonde entérale, ce qui nécessite donc le passage à la nutrition par entérale exclusive.

Se pose alors le problème de l'hyper salivation et du risque de poursuite de ces pneumopathies d'inhalation liées à l'atteinte du sphincter œsophagien et trachéal et l'indication d'une trachéotomie. La trachéotomie ne sera pas faite en première intention vue le pronostic de la patiente. L'ensemble des membres présents à la RCP confirme l'indication à l'autogreffe sous réserve de la disparition de la pneumopathie d'inhalation et d'une trachéostomie si nécessaire (et réalisable) en deuxième ligne.

4/ Patient DP âgé de 27 ans atteint d'une SSc présenté par le Dr S. Palat (Limoges).

- Mars 2018 : diagnostic de SSc avec un score ACR à 24 caractérisé par une atteinte cutanée et cardiaque et pulmonaire et digestive.
- Mai 2019 :
 - Au plan cutané : l'atteinte cutanée se manifeste par un score de Rodnan à 19,
 - Au plan cardiaque atteinte authentifiée sur l'existence :
 - d'une tachycardie atriale en cours de prise en charge,
 - d'une FEVG à 50%, une PAP systolique à 24mm sans dilatation des cavités
 - et la mise en évidence sur l'IRM cardiaque du 13 février 2019 d'une hypokinésie septobasale sévère avec une fraction d'éjection à 44%, un rehaussement tardif intra myocardique en bande du septum basal,
 - Au plan pulmonaire : atteinte pulmonaire avec absence d'intoxication tabagique passée, Les EFR : CVF 80%, DLCO 47% associé à un aspect en verre dépoli dans les bases et à l'existence d'un trouble sur le cathétérisme droit fait sans charge en sel, sans mise en évidence d'HTAP à l'état basal,
 - Au plan thérapeutique : le traitement actuel comporte Cortancyl 10mg/j, Cellcept 2g/j, Lercan, Triatec et Inexium 10.

L'ensemble des membres présents à la RCP retienne l'indication à l'intensification à l'autogreffe sous réserve de discuter, au vu des résultats du holter sous 24h, la mise en place d'un défibrillateur.

Le Dr Puyade se mettra en contact avec l'équipe de Limoges pour voir comment faciliter la prise en charge et le nouveau bilan préopératoire indispensable.

5/ Patient PR âgé de 60 ans atteint d'une neuropathie périphérique démyélinisante par anticorps antiMAG et suivie à Nice présenté par le Pr Farge (St-Louis, Paris).

- 2009 : diagnostic de neuropathie périphérique démyélinisante sur mise en évidence d'une IgM -KAPA monoclonale.
- 2010 : biopsie ostéomédulelle normale.
- Atteinte neurologique périphérique montrant une aggravation progressive avec déficit moteur distal des 4 membres, amyotrophie des espaces interosseux et ataxie proprioceptive avec chute à répétitions
- Patient pesant 80 kg pour une taille d'1m 76
- Existence d'une atteinte motrice au niveau du quadriceps et des releveurs du pied, aux membres inférieurs, supérieurs, de l'adducteur du petit doigt, l'extenseur des doigts alors que le deltoïde et les biceps sont normaux. Un fléchisseur plantaire du pied à 2/5 ; ROT peu actifs. Romberg positif et appui uni-podal impossible depuis avril 2018
- Au plan thérapeutique : patient traité par :
 - 2011 à début 2012 : des *perfusions d'immunoglobulines intraveineuses sans efficacité*
 - 2012 à 2018 : de *deperfusions hebdomadaires de Rituximab avec aggravation progressive de la maladie.*
- 2019 déficit moteur des 4 membres avec amyotrophie des espaces interosseux et des deux mains.
- Il existe par ailleurs chez ce patient un syndrome d'apnée du sommeil diagnostiqué en octobre 2017 et une maladie thromboembolique veineuse proximale depuis 2009.

L'ensemble des membres présents à la RCP ne pense pas qu'il y ait d'indication actuelle à l'autogreffe chez ce patient suivi pour une gammopathie monoclonale, qui a jusqu'alors été traité que par Rituximab même si le taux des anticorps anti-MAG reste élevé. Il est suggéré avant tout d'envisager de discuter l'utilisation de bindamustine ou d'ibrutinid et le contact sera pris avec le Dr Richez dans le service d'hématologie à Nice qui en mars 2019 avait vu le patient et elle-même indiqué qu'il n'y a pas d'indication à l'allogreffe de CSH. Par ailleurs le DR Labeyrie Centre de références des neuropathies périphériques propose de réévaluer le patient si besoin en fonction de l'avis de l'équipe de neurologie de Nice qui suit actuellement le patient

Mme Valentina UNFER Pr Dominique FARGE



Prochaine RCP le 03 juillet 2019 à 14 H 30

Pour information :

- **La prochaine journée MATHEC aura lieu le 24 janvier 2020, envoyez vos propositions**
- **Encore trois patients à inclure dans le protocole MSC Sclérodémie systémique** (PJ Synopsis)
- Le protocole **MSC Lupus est désormais ouvert au recrutement** (PJ Synopsis)
- Penser à **faire signer la charte de la base de données MATHEC-SFGM-TC** et aider au développement progressif de cette base (voir lettre type sous-jacente reproduite).
- Plateforme téléphonique Allo MATHEC est fonctionnelle, merci de diffuser le numéro suivant : **06.24.81.03.91**. N'hésitez pas à consulter le site ma-thec: [Allo MATHEC](http://AlloMATHEC)