

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 3 Juillet 2019

Présents : Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr N. Maubeuge (Neurologie, Poitiers), Dr JM. Torregrosa (Hématologie, Poitiers), Pr T. Martin (Médecine Interne, Strasbourg), Dr A. Guffroy (Médecine Interne, Strasbourg), Dr A. Meyer (Médecine Interne, Strasbourg), Dr H. Zephir (Neurologie, Lille), Dr L. Terriou (Hématologie, Lille), Pr P. Labauge (Neurologie, Montpellier), Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr S. Rivière (Médecine Interne, Montpellier), Dr G. Pignet (Médecine Interne, Toulouse), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr C. Castilla-Llorente (Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif), Dr O. Vandhuick (Neurologie, Rouen), Dr M. Hudson (Rhumatologie, McGill, Canada), Pr D. Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Dr I. Benzidia (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Dr B. Crichi (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Mme P. Lansiaux (Mathec, St-Louis, Paris).

Absents et excusés :

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

- **Patiente n° 1 : GS, femme de 45 ans, atteinte de Sclérose en Plaques, présentée par le Dr Richard Devy et le Dr Mathieu Puyade (Poitiers).**

Patiente déjà présentée en RCP MATHEC en date du 15/05/2019, pour laquelle le diagnostic de SEP sous une forme rémittente confirmée, avec poussées et rechutes, a été effectuée en 1999 (1^{ère} poussée sensitive hémicorporelle gauche) et continue à être active avec successivement :

- 2003 : 2^{ème} poussée,
- Décembre 2006 : mise en place d'un traitement par Avonex qui sera mal toléré,
- Mai 2007 : changement pour un traitement par Copaxone,
- Mars et mai 2008 : compte tenu des poussées sous Copaxone, mise en place d'un traitement par Tysabri qui sera arrêté en septembre 2010,
- Novembre 2011 : nouvelle poussée avec sur l'IRM 3 tesla : atteinte médullaire avec 3 hypersignaux aboutissant à la reprise du Tysabri, qui sera arrêté en février 2018 (soit 7 ans après) compte tenu de la présence d'anticorps anti-Tysabri et d'un virus JC à 1.56,
- Mars 2018 : mise en route du traitement par Gilenya,
- Août 2018 : nouvelle poussée avec des lésions cérébelleuses et supra-tentorielles sur les IRM. Arrêt du Gilenya en septembre 2018, date à laquelle l'EDSS était à 2,
- Février 2019 : nouvelle poussée avec sur l'IRM d'avril 2019 comparée à août 2018 de nouvelles lésions cérébrales.

L'EDSS il y a un an était à 1.5 et est actuellement à 5.5 avec au total 10 poussées depuis le début de la maladie.

L'ensemble du bilan pré-greffe montre une PA normale, une échographie cardiaque le 10/10/18 sans anomalie sachant que la patiente n'a pas eu de traitement par Mitoxantrone et les EFR sont rassurantes (DLCO à 72 %, CVF 0 81 % de la théorique).

L'échographie vésicale et du haut appareil retrouve l'absence de résidu post-mictionnel, de vessie neurologique et de dilatation pyélocalicielle.

Les bilans infectieux et gynécologiques montrent une patiente :

- positive pour le virus JC avec un index à 0.53,
- négative pour le virus CMV,
- positive pour l'EBV
- par contre, présence d'un antigène Hbs négatif, Ac anti-Hbc négatif, Ac anti-Hbe négatif, mais présence d'un Ac anti Hbs positif possible témoin d'une exposition passée au virus. Après contact téléphonique avec le Dr Devy, neurologue référent du patient, il n'existe pas d'hépatopathie chronique ou active, néanmoins un contrôle sérologique est demandée ainsi qu'une PCR du virus HBV et la recherche de l'antigène Hbe.
- Ac anti-HCV négatif.

L'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde à reconnaître l'indication à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez cette patiente atteinte d'une forme avec poussées et rechutes sans contre-indications absolues à l'autogreffe de CSHP mais nécessitant un complément d'investigation pour vérifier la positivité ou non de l'anticorps Hbs reproduite sur la fiche. Si ces anticorps étaient présents et en fonction du bilan, une prophylaxie anti-virale pourrait être nécessaire.

- **Patient n° 2 : GE, femme de 36 ans atteinte de Sclérose en Plaques, présentée par le Dr Olivier Vandhuick (Rouen).**

SEP sous une forme avec poussées et rechutes diagnostiquée en décembre 2007 par une première poussée myélo-transverso-cervicale.

- Mars 2008 : mise en route d'un traitement par Interféron béta. Refus en décembre 2009 du Solumédrol.
- 2010 : EDSS à 3.5 avec refus du traitement de 2^{ème} ligne par Tysabri et passage au Fingolimob, puis relais par Copaxone.
- 2011 : 5^{ème} poussée cérébelleuse invalidante avec un EDSS à 5.5. Mise en route d'un traitement par Solumédrol.
- Avril 2012 : reprise de la marche.
- Septembre 2012 : 6^{ème} poussée avec déficit hémi-corporel.
- 2013 : 7^{ème} poussée. Début du traitement par Gilenya avec dépression réactionnelle.
- Octobre 2013 : 8^{ème} poussée myélite cervicale avec EDSS à 3.5. Prise en charge par le Pr Edan à Rennes qui proposera le recours à la Mitoxantrone (fraction d'éjection à 67 %).
- Juillet 2014 : EDSS à 4. Refus de la patiente de poursuivre la Mitoxantrone. Relais par le Tecfidera (diméthylfumarate) 120 mg x 2.
- Novembre 2014 : nouvelle poussée clinique et IRM aboutissant après discussion multidisciplinaire à proposer du Lemtrada qui sera refusé par la patiente, puis finalement accepté de décembre 2014 à août 2015.
- Août 2015 : 3^{ème} poussée cérébelleuse avec dysurie.
- 2017 : nausées et refus de la poursuite de l'Interféron après 8 mois de traitement.
- Mars 2019 : 11^{ème} poussée avec déficit hémi-corporel droit. EDSS à 6.5. Nécessité du fauteuil au-delà de 50 m de marche.

La patiente est actuellement désireuse du recours à l'autogreffe et n'a pas reçu de Natalizumab, d'Alemtuzumab ou d'Anti-CD20, mais du Mitoxantrone.

L'ensemble du bilan pré-greffe détaillé montre :

- Sur le plan cardiaque : une fonction cardiaque conservée sur l'échographie (FEVG 61 %) et sur l'IRM cardiaque ***sous réserve d'une hypokinésie*** apicale malgré une FEVG calculée à 53 %.
- Au plan pulmonaire, les EFR montrent une CVF à 83 %, une CPT à 105 % et une DLCO corrigée à 61 %.
- L'échographie vésicale retrouve un résidu post mictionnel et une vessie neurologique avec un volume de résidu post mictionnel à 70 ml.
- Les examens infectieux, sinus, panoramique dentaire, gynécologie sont normaux. Pas de syndrome inflammatoire.
- Au plan viral, patiente :
 - ✓ négative vis-à-vis du VIH1.
 - ✓ statut vis-à-vis du virus JC non connu : **à préciser,**
 - ✓ négatif vis-à-vis du CMV,
 - ✓ positif vis-à-vis de l'EBV,
 - ✓ antigène Hbs négatif, Ac Hbs positif (patient vacciné), Ac anti-Hbc négatif, Ac anti-Hbe négatif,
 - ✓ toxoplasmose négative,
 - ✓ TPHA-VDRL négative.

Au total, l'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde à reconnaître l'indication d'une intensification à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Néanmoins, il importe de :

- ***s'assurer de la normalité ou non de la fonction cardiaque et de préciser l'état cardiaque par un cathétérisme droit avec charge en sel compte tenu du traitement préalable par Mitoxantrone et également de la discrète hypokinésie visualisée,***

- **Préciser le statut du virus JC**

A rediscuter dans 15 jours en RCP pour valider l'indication définitive.

- **Patient n° 3 : KC, homme de 66 ans atteint de sclérodémie systémique, présenté par le Dr Meyer (Strasbourg).**

Antécédent d'adénocarcinome colique stade IIIC découvert en mars 2018 et traité par colectomie gauche, puis chimiothérapie, considéré comme en rémission début octobre 2018, soit depuis 18 mois.

Apparition d'une sclérodémie rapidement progressive depuis début 2019 avec présence d'anticorps anti-Sc170 et à l'heure actuelle, il existe :

- une atteinte cutanée : Rodnan à 35,
- une atteinte pulmonaire : pneumopathie interstitielle avec DLCO à 70 %, CPT à 70 % et pneumopathie interstitielle diffuse au scanner sans désaturation à l'effort sur le test de marche,
- pas d'atteinte cardiaque sur l'échographie cardiaque et l'IRM,
- pas d'atteinte rénale ou digestive.

Pour le médecin oncologue référent, le cancer est certes considéré comme en rémission mais avec un risque de récurrence à 20 % et l'équipe d'oncologie de Strasbourg souligne les risques de récurrence à 5 ans.

Les membres présents à la RCP refusent l'indication d'une autogreffe compte tenu :

- de l'antécédent de cancer du côlon récent (moins de 3 ans, et donc le délai est insuffisant pour être considéré comme en rémission).
- de l'âge du patient âgé : 66 ans
- qu'il est possible que l'apparition de la sclérodémie se situe dans un contexte par ailleurs paranéoplasique.

Il est hélas difficile de répondre à la 2^{ème} question posée sur l'introduction d'un autre traitement immunosuppresseur. Tous les membres présents à la RCP (dont les 4 hématologues) sont réservés sur l'utilisation d'Endoxan et de Cellcept dans ce contexte qui risque d'aggraver la maladie cancéreuse et proposeraient éventuellement des corticoïdes à faible dose si l'atteinte pulmonaire invalide le patient.

- **Patiente n° 4, DF femme de 35 ans atteinte de sclérodémie systémique, présentée par le Dr B. Crichi (Saint-Louis, Paris)**

Patiente déjà présentée en RCP du 06/03/2019 (voir CR) présentant une sclérodémie systémique diagnostiquée en janvier 2017 dans une forme scléro-dermatomyosite avec :

- atteinte initiale musculaire au premier plan, myosite sévère des 4 membres, CPK à 5000,
- une atteinte cutanée : Rodnan initial à 17,
- une atteinte pulmonaire : pneumopathie interstitielle et syndrome restrictif,
- une atteinte digestive avec troubles de la déglutition dès décembre 2018,

qui ont conduit à la mise en route d'un traitement par corticoïdes, immunoglobulines IV et Metoject 17.5mg.

La patiente a été revue en consultation, soit après les 6 cures d'immunoglobulines et 6 mois de traitement par Methotrexate et l'évolution est relativement favorable en juillet 2019 avec :

- persistance d'une atteinte cutanée : Rodnan à 11
- tout en tenant compte d'une atteinte cardiaque à minima qui avait été objectivée sur le cathétérisme droit d'avril 2019 (lors de la charge en sel) avec troubles de la compliance, mais pas d'atteinte sur l'IRM cardiaque d'avril 2019
- persistance d'une atteinte pulmonaire avec syndrome interstitiel bilatéral aux 2 bases, mais quasi normalisation des EFR,
- le tout associé à une normalisation du taux des CPK mais avec anomalies cliniques persistantes à type de dysphonie certaine le soir avec fatigue.

Au terme de cette évolution favorable sous immunoglobulines IV, Methotrexate et corticoïdes, D. Farge interroge l'ensemble des membres de la RCP sur l'indication éventuelle de l'autogreffe au vu de l'amélioration ou la possibilité de différer l'AHSCT, ce qui semble logique dans le contexte actuel.

L'ensemble des membres présents à la RCP propose de surveiller l'évolution au décours de l'arrêt des immunoglobulines IV, de prendre un relais par Cellcept (la majorité des avis) plus que le maintien sous Methotrexate compte tenu de l'existence d'une atteinte pulmonaire associée à l'atteinte myositique et de surveiller en rediscutant l'évolution de la patiente dans 4 à 8 mois en fonction de l'évolution au décours de l'arrêt des Ig IV et la décroissance des corticoïdes. Il est proposé de réévaluer la patiente dans 4 mois et dans 8 mois, car il convient de garder en mémoire l'existence de cette dysphonie et de l'atteinte cardiaque initiale. L'IRM sera donc essentielle dans la surveillance de la maladie. Cette notion d'amélioration et d'absence

d'urgence à envisager une autogreffe avait été clairement expliquée à la patiente qui est suivie dans son centre de référence à Tours.

Mme Pauline LANSIAUX Pr Dominique FARGE

Prochaine RCP le 17 juillet 2019 à 14 H 30

Pour information :

- **La prochaine journée MATHEC aura lieu le 24 janvier 2020, envoyez vos propositions**
- **Encore deux 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 mathec : www.mathec.com**