

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 16 octobre 2019

Étaient présents : Pr Labauge (Neurologie, Montpellier), Dr Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr Zéphir (Neurologie, Lille), Dr Terriou (Médecine Interne, Lille), Dr Pignet (Médecine Interne, Toulouse), Dr Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr Maubeuge (Neurologie, Poitiers), Dr Castilla-Llorente (Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif), Dr Labeyrie (Neurologie, Kremlin Bicêtre), Dr Cauquil (Neurologie, Kremlin-Bicêtre), Dr Hanouna (Néphrologie, Bichat, Paris), Dr Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr Benzidia (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Pr Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Dr Hudson (Rhumatologie, McGill, Montréal).

Conformément à l'ordre du jour, discussion des dossiers de RCP :

1/ Complément au CR de la RCP MATHEC du 02/10/2019 concernant la patiente RV atteinte d'une Sclérodémie Systémique (SSc) avec atteinte cardiaque déjà mobilisée à Strasbourg pour laquelle avait été décidé un conditionnement atténué par Fludarabine (3 fois x 30 mg/m²) et Melphalan (dose totale : 140mg/m²). Le Dr Lioure, hématologue chef du service de Greffe de Moelle n'ayant pu participer à la RCP du 02/10/2019, nous a interrogé après la RCP pour savoir si la prescription de dose de Thymoglobulines classique à 1.5mg 4 fois/j était maintenue. Le protocole d'autogreffe de CSHP pour SSc avec conditionnement atténué comporte bien l'adjonction de Thymoglobulines SELON LES PRECAUTIONS D'USAGE*(voir bas de page) à savoir doses progressives et au moins sur 12 h de perfusion comprenant 0.5mgk/j j-5 puis 1.5 mgk/j les 4 jours suivant, associé à une dose de corticoïdes de 1mgk/j à j-5, j-4, j-3, j-2 et j-1.

2/ Patient RP, homme de 60 ans atteint d'une neuropathie périphérique démyélinisante avec anticorps Anti-MAG présenté par le Dr Cauquil (Kremlin-Bicêtre) et déjà présenté en RCP MATHEC le 19/06/2019 (D Farge) daté à laquelle il avait été recommandé d'envisager l'utilisation de Bendamustine ou d' Ibrutinid chez un patient considéré comme insuffisamment traité avec en résumé et pour rappel :

- 2009 : début des symptômes neurologiques.
- 2010 : biopsie ostéoméduleaire normale.
- 2012 : diagnostic de neuropathie démyélinisante avec mise en évidence d'une IGM kappa monoclonale. Aggravation progressive avec déficit moteur des 4 membres pour lequel différentes lignes de traitements avec leurs réponses et complications seront effectuées
 - 2011-2012 : perfusion d'immunoglobuline intraveineuse sans grande efficacité.
 - 2012-2018 : perfusion hebdomadaire de Rituximab avec aggravation progressive de la maladie.
- 2018 : anticorps anti-MAG à 70ml, électromyogramme stable, pic monoclonal d'IGM stable à 1,2 g/l fléchisseur des doigts 4/5ème, entéropalmaire 3/5ème et troubles significatifs aux membres inférieurs.

- Mars 2019 : installation d'un déficit moteur distal des 4 membres avec amyotrophie des espaces inter-osseux pour lequel l'évaluation dans le service du Pr Adam par le Dr Cauquil qui présente le malade montre :
 - un poids de 80 kg pour une taille de 1m76. ; Existence d'un déficit moteur classé en MRC entre 3 et 5 aux membres inférieurs qui commence à apparaître sur les membres supérieurs alors qu'il est constitué au niveau du quadriceps avec une force musculaire à 0 ; Altération du tact sensitif sur les 4 membres et le test de marche montre un périmètre de marche à 300 m avec :
 - score ONLS MS à 3
 - score ONLS MI à 2
 - score ROS à 58/100
 - score de Rankin modifié à 3.

Les EFR et les sérologies virales ne sont pas fournies. La numération formule sanguine est normale.

Dans ce contexte, l'ensemble des membres présents à la RCP retiennent l'indication au niveau neurologique à l'autogreffe de cellules Souches Hématopoïétiques, par contre il est nécessaire de réaliser un bilan complémentaire avant de pouvoir envisager sereinement l'autogreffe, car à ce stade on ne peut être formel sur l'absence de contre-indications sachant que :

- a) Il avait déjà été souligné au patient l'importance d'un sevrage tabagique*
- b) Il existe une apnée du sommeil appareillée et un déficit moteur qui s'aggrave, il est donc indispensable d'obtenir des EFR DLCO car il existe des râles crépitants de la base droite chez ce fumeur et qu'il importe d'éliminer toutes contre-indications*
- c) Il semble que la coronarographie ait été effectuée et soit normale.*
- d) Les vaccinations ne sont pas complétées.*

Dans ce cadre il est convenu que le patient sera hospitalisé à Bicêtre pour compléter les vaccinations et réaliser un scanner thoracique. Le patient sera vu par le Dr C Llorente à l'IGR dans le service où sera programmée l'autogreffe si absence de contre-indications confirmée.

3/ Patient DV, homme âgé de 45 ans atteint d'une Sclérose en Plaques (SEP) présenté par le Dr Maubeuge (Poitiers).

- 1998 : date des premiers symptômes.
- 2001 : diagnostic de la SEP.
- 2005 : forme devenue **secondairement progressive** malgré les traitements successifs par Avonex, Copaxone, Rebif avec mauvaise tolérance de ces produits.
- 2008 : patient reçoit secondairement 5 cures d'Endoxan avec certaines complications et secondairement, traitement interrompu.
- 2009 : relais par Imurel, mais mal supporté également.

En dépit de ces traitements immunosuppresseurs, progression de la maladie de 2005 à 2010, date à laquelle le patient a besoin d'un déambulateur et d'un scooter électrique pour se déplacer.

- 2016 : aggravation des troubles moteurs aux membres inférieurs et des troubles sphinctériens avec poussée clinique probable surajoutée à la forme progressive, malgré l'absence de prise de contraste sur IRM cérébrale et médullaire et sans imagerie de comparaison disponible.
- Septembre 2017: début du traitement par Rituximab.
- Juillet 2018 : aggravation des signes neurologiques avec tétraparésie et troubles vésicosphinctériens malgré une stabilité de l'IRM médullaire et médullaire.
- Amélioration des troubles suite à une perfusion de Solumédrol.

A l'heure actuelle le patient à un EDSS à 7.5 et souhaite que son dossier soit discuté en RCP MATHEC. *L'ensemble des membres présents à la RCP souligne l'absence d'indication à une autogreffe et ses risques compte-tenu :*

- a) *D'un EDSS supérieur à 6.5*
- b) *De l'absence d'évolutivité IRM de la maladie*
- c) *De l'existence d'une forme secondairement progressive installée depuis de nombreuses années sur laquelle les risques alors encourus par le patient ne sont pas fondés eu égard à l'absence de bénéfice attendu dans ce contexte de l'autogreffe de CSHP.*

4/ Patiente DI, femme âgée de 47 ans atteinte d'une Sclérose en Plaques (SEP) présentée par le Dr Bergouignan (Bayonne) qui ne pourra hélas pas être présent à la RCP et par conséquent l'analyse de ce dossier est difficile.

- 1995 : diagnostic d'une forme de SEP avec poussées et rechutes devant des troubles vestibulaires avec plusieurs poussées sensitives en 1996, 1997 et 1999.
- 2004 à 2006 : traitement par Rebif.
- 2010 : traitement par Copaxone.
- 2011 à 2013 : traitement par Avonex.
- 2013 à 2018 : traitement par Gilénia.
- 2018 : il n'y a plus de traitement de fond de la maladie depuis cette date.
- Avril 2019 : patiente séropositive du virus JC avec un index à 0.92
- EDSS à 3,5 avec un périmètre de marche qui semble se réduire depuis 1 an pour atteindre 800m.
- Octobre 2019 : dernière IRM encéphalique : après injection de Gadolinium apparition de deux nouvelles lésions, dont une se rehausse après injection de produit de contraste au niveau de la capsule interne droite sans nouvelle lésion visible sur le plan médullaire (avec néanmoins persistance de lésions C1, C2, T3, T4, T7, T8 et T9) sans comparaison possible avec les clichés antérieurs.
- A l'heure actuelle poids de 52Kg pour une taille de 1m61 avec une patiente qui garde des séquelles des poussés précédentes avec :
 - engourdissement distal des deux membres inférieurs
 - gêne sensitive motrice du membre supérieur droit
 - spasmes tonics avec troubles de l'équilibre et majoration des troubles sensitifs.

Le neurologue référent et le patient s'interrogent à juste titre sur l'indication à l'autogreffe par CSHP car *il existe une forme relapsing remitting et l'interrogation sur la procédure d'autogreffe est légitime L'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde sur le fait qu'il ne semble pas exister de contre-indications majeures, mais il est impossible de statuer totalement sur ce dossier en l'absence d'EFR DLCO, d'échographie cardiaque et d'IRM vu les traitements antérieurs chez ce patient qui par ailleurs n'apparaît pas vacciné. Les membres de la RCP s'interrogent surtout sur l'absence de traitement de fond depuis 1 an. Le patient sera adressé au Pr Zéphir (Neurologie, Lille).*

5/ Patiente FC, femme âgée de 45 ans atteinte d'une Sclérose en Plaques (SEP) présentée par le Dr Grimaud (Chartres).

- 1998 : première poussée sous une forme de diplopie binoculaire et apparition de troubles de l'équilibre premiers signes cliniques.
- 2003 : diagnostic de SEP dans une forme relapsing remitting établi sur les données cliniques, IRM et du liquide céphalo-rachidien.
- Traitements successifs difficiles à appréhender pour autant les dernières lignes thérapeutiques notent :

- Septembre 2018 : prescription de Gilénia avec échec de tolérance.
- Juin 2019 : abandon par la patiente du Tecfidera.

Devant la progression de la maladie la patiente refuse tout autre traitement que l'autogreffe.

- EDSS est actuellement à 6 – 6.5 avec périmètre de marche qui s'est altéré à 100m.
- Existence de troubles cognitifs et d'un syndrome tétra pyramidal, d'un syndrome cérébelleux statique et cinétique aux membres inférieurs associé à une hypopallesthésie des pieds et une diplopie binoculaire.
- Apparition de deux lésions démyélinisantes cervicales et dorsales sur l'IRM médullaire de septembre 2019 par rapport à février 2019 sans modification des signaux présents sur l'IRM cérébrale, soulignant l'importance d'une réévaluation globale et d'une relecture des clichés.
- De nombreux RDV pour des suivis en neuro-psy, orthophonie, consultation neuro-ophtamologique et urodynamique *La patiente est extrêmement demandeuse d'une procédure d'autogreffe de CSH et est porteuse d'un index de virus JC à 0,20 qui est une contre-indication relative à la prise de Natalizumab.*

En pratique contact à prendre entre le médecin neurologue référent et le Pr Zéphir pour réévaluer l'ensemble du dossier.

6/ Patient SS, homme âgé de 56 ans atteint d'une Sclérodémie Systémique (SSc) présenté par le Dr Sitbon (St-Louis, Paris).

Patient déjà présenté en RCP MATHEC le 18 septembre 2019 date à laquelle l'indication théorique à l'autogreffe était retenue compte-tenu d'une atteinte cutanée et cardiaque (épanchement péricardique) mais pour lequel il était nécessaire d'investiguer plus avant les facteurs de risques :

1. Sevrage en tabac depuis maintenant 6 mois.
2. Mieux quantifier l'atteinte cardiaque chez un patient pour lequel la corticothérapie à 12mg depuis avril 2019 associée au Myfortic permet après 5 mois d'évolution de voir régresser l'épanchement péricardique sur l'échographie et de constater l'absence de troubles de rythme sur l'enregistrement holter de contrôle. Patient également maintenu sous Amiodarone au long cours et qui finalement conserve une atteinte cardiaque modérée associant T1 et hypertrophie ventriculaire gauche sur hypertension artérielle anciennes mais qui ne sont pas un obstacle à un conditionnement atténué.

Amélioration actuelle de l'atteinte cutanée avec un Rodnan à 42/51 témoins d'une certaine efficacité des immunosuppresseurs et corticoïdes qui permet donc aujourd'hui d'envisager à l'unanimité pour les membres présents, une procédure d'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques avec mobilisation par 2g d'Endoxan après un mois d'arrêt du Cellcept (bien conduit depuis 6 mois) avec un conditionnement atténué par : Endoxan 60mg/m², associé au Fludarabine 30mg/m² j-5, j-4, j-3, j-2 et du sérum anti-lymphocytaire 0,5 mg/k/j à j-5 puis 1,5 mg/k/j les autres jours associé aux corticoïdes 1mg/k/j à 12mg/j selon le protocole progressif classique.

6/ Patient DM, femme âgée de 31 d'origine antillaise ans atteinte d'une Sclérodémie Systémique (SSc) présentée par le Dr Hanouna (Bichat, Paris).

- Novembre 2018 : diagnostic de SSc avec lésions de pneumopathie interstitielle non spécifique aux deux bases sans retentissement clinique ou EFR associé à une atteinte cutanée et des anticorps anti SL70.
- Fin aout 2019 : hospitalisation dans un tableau de crise rénale sclérodermique avec hypertension artérielle, insuffisance rénale aigue avec OAP anurique et encéphalopathie hypertensive et ayant nécessité une hémodialyse. Amélioration

progressive après dialyse itérative et poursuite des hémodialyses trois fois par semaine.

- Fin septembre 2019 : mise en route d'un traitement par Cellcept dont l'examen clinique montre un poids de 78kg pour une taille d'1m70.
- A l'heure actuelle : Score de Rodnan à 26 ; Pression artérielle aujourd'hui bien contrôlée sous un traitement par Ramipril 5mg/j, Adalate 2/j et qui ne présente pas d'atteinte cardiaque sur l'échographie de septembre ; EFR DLCO en septembre 2019 montrant une CVF à 71% de la théorique, DLCO à 58% et persistance au scanner d'un épaissement interstitiel intra médullaire avec des images en verre dépoli, chez une patiente qui reste très inflammatoire CRP à 140mg/l avec une hémoglobine à 7,1g (existe-t-il une MAT active persistante ?) .raison pour laquelle l'équipe de réanimation de Bichat et de néphrologie s'interroge sur l'indication éventuelle d'une autogreffe et / ou sur l'indication à l'adjonction de Rituximab au traitement préalable

L'ensemble des membres présents à la RCP confirme l'impossibilité actuelle d'envisager une autogreffe compte-tenu du maintien en hémodialyse et de l'absence de récupération des fonctions rénales. L'adjonction simultanée de Rituximab constitue une option thérapeutique que tous reconnaissent comme indiquée compte-tenu des 6 mois passés de Cellcept de la persistance du syndrome inflammatoire et de la composante B maintenant reconnue dans la SSc sans que pour autant une biothérapie sur la période du Rituximab n'ait fait la preuve de son efficacité en monothérapie.

7/ Patiente MN, femme âgée de 34 ans infirmière d'origine camerounaise en France depuis 2004 atteinte d'un Lupus Erythémateux cutané (LES) présentée par le Dr Pugnet (Toulouse).

- 2015 : diagnostic du Lupus érythémateux cutané articulaire et hématologique avec présence d'anticorps anti-DNA, anti-SM, anti-RNP et anti-SSA positifs. consommation du complément et dès cette date proposition de traitement par Plaquénil et corticoïdes.
- Août 2018 : patiente perdu de vue à 12 semaines d'aménorrhée d'une grossesse gémellaire.
- Poussée de la maladie avec leucopénie, atteinte cutanée, articulaire, malgré une nécessité d'une corticothérapie plus élevée.
- Introduction de l'Imurel, Aspégic et poursuite du Plaquénil.
- Janvier 2019 : poussée arthrocutanée malgré 20mg de Prednisone, 100mg d'Imurel et 400 mg de Plaquenil.
- Février 2019 : accouchement sans problèmes malgré un Lupus actif cortico-dépendant à plus 20mg de Prednisone. A cette date sera ajouté un traitement par Bélimumab et malgré cela en avril 2019 nouvelle poussée articulaire et cutanée avec altération de l'état général qui nécessitera la remontée des corticoïdes à 30mg/j.
- Août 2019 : arrêt du Bélimumab car inefficacité après plusieurs mois.
- Possibilité de poursuivre les corticoïdes, le Plaquénil et survenue d'une deuxième grossesse gémellaire avec persistance d'une atteinte cutanée.
- **SELNA SLEDAI à 10. Score de BILAG à 22.** *Patiente qui reste lymphopénique avec 1200 lymphocytes/mm², 11,8g/dl d'hémoglobine, 198000 plaquettes malgré le traitement par Imurel, Plaquénil est toujours à 17.5 mg/j de Cotancyl.*

Au total chez cette patiente infirmière présentant une atteinte lupique cutanée articulaire résistante au Bélimumab et au Plaquénil se pose la question d'un traitement par CSM de cordon ombilical dans le cadre d'un protocole AOM 15009 chez une patiente qui est peu active et qui ne présente pas de syndrome inflammatoire.

L'ensemble des membres présents à la RCP valide l'indication de la possibilité d'inclusion dans le protocole de traitement par Cellules Souches Mésoenchymateuses chez une patiente

qui est volontaire pour être incluse dans l'étude. Le passage au Cellcept pourrait être envisagé également, mais finalement la problématique reconnue par tous chez cette patiente et notamment par son clinicien référent (Dr Pugnet) est l'absence d'adhérence thérapeutique au traitement per os et l'évolutivité depuis 10 ans avec des ruptures de suivi chez une patiente qui ne souhaite pas un traitement par entérale espérant pouvoir ainsi réduire la cortico-dépendance, l'infiltration et les poussées artro-cutanées.

D. Farge, V. Unfer

Prochaine RCP le 06 novembre 2019 à 14 H 30

Informations complémentaires :

- Le protocole NISSC2 est ouvert : informations [ici](#)
- Les inclusions dans le protocole MSC Lupus ont débuté : informations [ici](#)
- La 3ème journée MATHEC se déroulera le 24 janvier 2020 à l'hôpital St-Louis, réservez votre journée !
- N'hésitez pas à vous connecter sur www.mathec.com.

**Comme préalablement informé, les schémas de conditionnements sont accessibles à tous les praticiens membres de la SFGM-TC et à jour de leur cotisation via le site www.sfgmtc.com ou directement via le site MATHEC www.mathec.com (mot de passe fourni par Valentina Unfer valentina.unfer@aphp.fr, qui chaque trimestre en lien avec Mme Eluard responsable des adhérents à la SFGM-TC adresse un mail spécifique aux membres de la SFGMTC à jour de leur cotisation pour les informer de l'arrivée de l Mot de Passe personnalisé WordPress ; si problème d'accès n'hésitez pas à contacter V. Unfer par mail ou à Allo-MATHEC : 06 24 81 03 91)*