

**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 18 Décembre 2019

**Présents :** Dr C. Castilla Llorente (Hématologie, IGR), Pr Labauge (Neurologie, Montpellier), Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr H. Zephir (Neurologie, Lille), Dr J. Ciron (Neurologie, Toulouse), Dr P. Guillaume-Jugnot (Médecine Interne, La Pitié, Paris), Dr I. Benzidia (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Dr F. Urbain (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Pr D. Farge (Présidente MATHEC, Médecine Interne, St-Louis, Paris).

**Absents excusés :** Dr M. Hudson (Rhumatologie, Mc Gill, Montréal), Dr G. Pugnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr G. Mathey (Neurologie, Nancy).

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

**Patient N°1 : RM, patiente de 42 ans, atteinte d'une sclérose en plaques (SEP) devenue secondairement progressive depuis 2014 avec progression du déficit présentée par le Dr Ciron (Toulouse).**

- 1998 : 1ère poussée de la SEP initialement récurrente rémittente
- 2004 : 2ème poussée clinique
- 2008 : 2ème poussée clinique: un traitement de fond par Avonex (Interferon beta1) a été initié, remplacé rapidement par du Rebif (interferon beta1) en 2009 compte tenu de la survenue d'une hépatite médicamenteuse sous Avonex. *Patient stable sous Rebif avec aucune poussée jusqu'en 2014.*
- 2014 : évolution en forme secondairement progressive de la maladie justifiant l'arrêt du Rebif à cette date, puis en novembre 2016 la mise sous Rituximab poursuivi depuis lors et mise sous Biotine en aout 2017.
- Patient stabilisée pendant 1 an puis reprise d'une progression régulière des troubles à partir de début 2018.
- Juillet 2018 : poussée médullaire (deux nouvelles lésions médullaires), rattachée à une réactivation inflammatoire induite par la Biotine (malgré le Rituximab). Interruption de la Biotine et poursuite du Rituximab.
- Poursuite d'une aggravation clinique progressive sans réelle activité inflammatoire surajoutée.
- La patiente marche avec des cannes depuis 2018.
- Début 2019 et fin 2019 : IRM cérébrale médullaire stable avec aucune nouvelle lésion, mais présence d'une atypie à type de persistance d'une discrète prise de contraste d'une lésion médullaire C6 (qui prenait déjà le contraste au moment de la poussée en juillet 2018). Lésion de SEP (pas d'argument IRM pour une autre origine) ayant une prise de contraste prolongée dans le temps dépassant largement le délai maximal habituel de 3 mois.
- L'EDSS est actuellement à 6,5 avec poursuite de l'aggravation progressive sans poussée surajoutée. Le périmètre de marche actuel est de quelques dizaines de mètres (inférieur à 100m) avec aide bilatérale.

*Le dossier est présenté à la RCP MATHEC devant des demandes insistantes de la patiente.*

*L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent sur l'absence d'indication à une autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) dans cette forme secondairement progressive avec absence de nouvelles lésions (absence d'activité inflammatoire) en dehors de cette lésion atypique isolée avec prise de contraste persistante d'une lésion médullaire C6 depuis plus d'un an et demi qui ne correspond pas à une activité de la maladie.*

- **Patient n°2 : MS, patiente de 43 ans atteinte d'une sclérodermie systémique (SSc) sévère diagnostiquée en Avril 2015 avec atteinte cutanée, digestive, pulmonaire et cardiaque présentée par le Dr Maria (Montpellier) déjà évaluée en RCP le 17 avril 2019 (cf CR) et le 06 novembre 2019 avec lors de la réévaluation de la patiente avec :**
  - sur le plan cutané Rodnan à 16/51
  - sur le plan cardiovasculaire : PA normale. Holter ECG 24 heures : quelques ESSV (26) une salve de 3 complexes. Echographie cardiaque 25/09/2019 : FEVG à 60% absence de dilatation des cavités. L'absence d'insuffisance valvulaire et l'absence

d'épanchement péricardique ; IRM cardiaque (septembre 2019) strictement normale. Le cathétérisme charge en sel (18 octobre 2019) objective une HTAP post capillaire discrète démasquée au remplissage, résistance vasculaire pulmonaire normale pouvant faire évoquer un trouble de la compliance du VG.

- sur le plan pulmonaire : EFR (octobre 2019): CVF 60%, VEMS 59%, CPT 64%, DLCO 45%. Scanner thoracique (23 octobre 2019) : pas de modifications de la PID, ganglions médiastinaux en régression, 1 plage de stéatose hépatique, aspect du pancréas peu spécifique après relecture.
- Vaccination anti-pneumococcique, hépatite B et antigrippale effectuées. Extraction dentaires faites ; scanner des sinus et consultation ORL (23 octobre 2019) : ganglion médiastinal de 13mm non évolutif comparé à 15mm précédemment.

*L'ensemble des membres présents à la RCP du 06 novembre 2019 s'accordaient sur l'indication à une autogreffe de CSHP devant cette SSc sévère avec aggravation respiratoire. La présence de facteurs de risques notamment cardiaque (HTAP limite) a conduit à recommander un conditionnement atténué par Endoxan 60mg/kg. Le dossier devait être représenté en RCP après la mobilisation à 2g/m<sup>2</sup> sur 2 jours.*

*La mobilisation des CSHP a eu lieu le 21 et 22 novembre 2019 par du **Cyclophosphamide** 2g/m<sup>2</sup> soit **1,77 g dose totale** permettant un recueil satisfaisant. L'hospitalisation s'est compliquée :*

- D'un sepsis à point de départ pulmonaire à J8 résolutif sous Tazocilline sans aplasie,
- D'une TVP sur Piccline à J14 (retrait du Piccline après 7j d'HBPM, culture stérile),
- D'un épisode de vertige/diplopie transitoire (examen normal au décours, IRM, consultation ophtalmologique, ECG, ETT et PL normales) et possible Vertiges Paroxystiques Positionne les Benins dans l'attente d'avis ORL.

Dans ce contexte une discussion autour du type de conditionnement est abordée. L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent sur le maintien du conditionnement évoqué lors de la RCP précédente : **un conditionnement atténué par 60mg/kg dose totale d'Endoxan associé à de la Fludarabine 3 jours et ATG en injection progressivement croissante.**

**Patiente n°3 : RE, femme de 37 ans atteinte d'une sclérodémie systémique (SSc) sévère diagnostiquée en 2017, présentée par le Dr Ait Abdallah (St-Louis, Paris) déjà présenté en RCP le 06 novembre 2019 par le Dr Moulinet (Nancy)(cf CRH).**

- Septembre 2017 : diagnostic d'une SSc cutanée limitée avec anticorps anti Pm/Scl faiblement positifs à 2 reprises.
- 2017 : devant atteinte cutanée et la présence d'anticoagulants circulants lupiques, initiation d'Aspirine à la dose de 160 mg et de Nicardipine 50mg LP. Fin novembre 2017 : introduction d'Iloméidine (28 jours) avec nouvelle cure en février 2018. Essai Bosentan arrêté pour mauvaise tolérance, relayé par du Sildenafil bien toléré à 20mg, 1 cpé le soir.
- Novembre 2018 : 3ème cure d'Iloméidine car ulcères pulpaux douloureux et majoration du Sildenafil (20mg 3 fois par jour).
- Mars-avril 2018 : apparition d'une atteinte musculaire avec myalgie invalidante sans déficit moteur. IRM musculaire (mai 2018) : aspect en faveur d'une myosite à minima.
- Mai 2018 : *biopsie musculaire : aspect de vascularite lymphocytaire en faveur d'une connectivite -> Introduction de Cortancyl 15mg et MTX 17,5 mg/sem ; majoré à 20mg/sem.*
- Janvier 2019 : absence d'amélioration, réévaluation avec altération des EFR et nouvelle IRM musculaire objectivant une *majoration de l'atteinte musculaire justifiant la majoration du MTX à 25mg/sem et 3 cures mensuelles d'IVIG à 1g/kg. Arrêt de la corticothérapie par la patiente.*
- Mai 2019: persistance de myalgies et testing moteur altéré ; EFR toujours altérées et apparition d'une atteinte rénale probable dans un contexte de syndrome pseudo-grippal avec CRP à 53, HTA sévère (PAS à 200mmHg) avec, insuffisance rénale aigüe avec probable crise rénale. Amélioration tensionnelle sous Eupressyl puis Ramipril avec amélioration fonction rénale et normalisation de l'haptoglobine, *IRM musculaire* : majoration de l'atteinte

inflammatoire au sein des muscles spinaux, muscles grands glutéaux et muscles longs adducteurs. Atteinte du muscle semi membraneux et du biceps de fémoral gauche, muscles soléaires et longs fléchisseurs des orteils => *Décision de relai par du Cyclophosphamide IV avec lors de la 3ème cure de Cyclophosphamide : hyperthermie, frissons et HTA sévère, faisant suspecter un effet secondaire du Cyclophosphamide ; arrêt définitif du Cyclophosphamide et un relais par Cellcept.*

- Aout 2019: apparition diarrhées et douleurs abdominales fébriles sous Cellcept 1g/j justifiant l'arrêt du Cellcept par la patiente sans amélioration de la symptomatologie ; scanner abdomino-pelvien : discret épanchement pelvien déclive et épaississement pariétal global des anses grêles sans signe de souffrance focale ; coloscopie-gastroskopie normale ; échographie cardiaque : FEVG à 55%, PAPs 29 mmHg, VIT 2,5 m/s sans épanchement péricardique, pas d'HTAP, pas d'insuffisance valvulaire, pas de dilatation des cavités ; IRM cardiaque normale.
- Octobre 2019 : PA conservée ; Holter ECG des 24 heures normal ; Au plan pulmonaire : EFR (18 octobre 2019) DLCO 38%, CPT à 79% et VEMS à 65% et CVF à 67% ; scanner thoracique : Saturation en oxygène normale au repos. Le cathétérisme droit avec charge en sel (10 octobre 2019) ne retrouve pas d'hypertension pulmonaire, même après remplissage.
- **RCP 06 novembre 2019: Au total chez cette patiente atteinte d'une SSc sévère (ACR-EULAR 14),aux antécédents de crise rénale probable et retour à la normale de la fonction rénale, sans atteinte cardiaque actuelle, mais qui associe néanmoins une atteinte cutanée limitée et neuromusculaire atypique, nécessité d' un avis spécialisé à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Pr Benveniste), pour relecture des lames de biopsie musculaire et discussion éventuelle d'explorations complémentaires afin de mieux comprendre la sévérité de cette atteinte fonctionnelle pulmonaire. vu certaines ambiguïtés diagnostiques, car si toute le tableau s'explique par la SSC il existe effectivement une indication potentielle à l'autogreffe des CSHP, sous réserve que la sévérité de l'atteinte pulmonaire ne soit pas une contre-indication.**

Après réévaluation à la Pitié Salpêtrière et secondairement à ST Louis : **SSc sévère avec atteinte multi viscérale avec par ailleurs** séquelle hémorragique thalamique supérieure gauche chez une patiente aux antécédents de méningiome irradié .

La dernière évaluation du mois de décembre retrouve :

- Sur le plan général, un poids de 58kg pour une taille d'1m70
- sur le plan cutané, un Rodnan à 19/51 avec une limitation de l'ouverture buccale, ulcérations digitales du troisième doigt gauche avec ulcération nécrotique.
- Sur le plan cardiovasculaire, tension équilibrée à 107/58, holter ECG du 20 aout 2019 quelques ESSV et ESV avec un rythme sinusal de base normal. ETT du 17 décembre 2019 normal avec FEVG à 65% et PAPs à 27 mmHg, VIT à 2,3 m/s.  
L'IRM cardiaque du 31 aout est normale et un contrôle est prévu le 20 décembre 2019.
- Sur le plan pulmonaire, tabagisme passé sévère depuis novembre 2017 évalué à 10 paquets/année. Scanner thoracique du 15 décembre 2019 retrouve un syndrome interstitiel à prédominance sous pleurale et basale sans stigmatisme de fibrose. Les EFR du 16 décembre retrouvent une DLCO corrigée à 28, VEMS 62%, CPT à 98%, CV max à 62%. Sur les EFR, altération du transfert de CO passant de 46% en 2017 à 28% en décembre 2019.  
Un cathétérisme droit charge en sel avait été effectué le 10 octobre 2019 qui ne retrouvait d'HTAP et pas d'indication à refaire un cathétérisme droit. Une scintigraphie ventilation perfusion a été effectuée le 16 12 2019, ne retrouve pas l'argument pour des migrations thromboemboliques anciennes ou récentes.

***L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent sur la contre-indication temporaire à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) compte tenu de la valeur de DLCO à 28% probablement d'origine mixte (musculaire, pulmonaire...) avec indication à une mise sous Myfortic + corticoïdes (10mg) plus ou moins IVIG mensuelles à réévaluer compte tenu de l'inefficacité de ce traitement lors des cures effectuées de janvier à mai 2019.***

***Réévaluation secondaire dans 3 mois pour discuter d'une éventuelle modification thérapeutique par combinaison RTX+MMF.***

***Attente de la relecture des biopsies musculaires, de la complétude du bilan immunologique, pour alimenter la discussion.***

**Patient n°4 : DP, homme de 27 ans atteint d'une sclérodémie systémique (SSc) présenté par le Dr Puyade (Poitiers) déjà présenté en RCP le 19 juin 2019 :**

- Mars 2018 : diagnostic de SSc (score ACR à 24) avec atteinte cutanée et cardiaque et pulmonaire et digestive.
- Mai 2019 :
  - Au plan cutané : 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 PAPS à 24mm sans dilatation des cavités et 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% avec aspect en verre dépoli dans les bases et mise en évidence d'HTAP à l'état basal sur le cathétérisme droit fait sans charge en sel, sans
  - Au plan thérapeutique : le traitement actuel comporte Cortancyl 10mg/j, Cellcept 2g/j, Lercan, Triatec et Inexium 10.

***Lors de la RCP du 19 juin 2019: L'ensemble des membres présents à la RCP retient 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. En réalité aggravation secondaire rapide avec successivement A l'heure actuelle :***

- Juillet 2019 : mis en évidence un foyer infectieux actif à haut risque, qui sera finalement mis à plat Mi-octobre 2019 car fermeture du service en aout et donc patient revu en septembre avec traitement local compliqué du fait du parodonte atteint par la SSc nécessitant un traitement spécialisé. Dans ce contexte mise en place d'un traitement par voie endodontique par sclérose vasculonerveuse.
  - Pas de pose possible de matériel implantable avant au moins 6 semaines.
  - Septembre 2019 : arrêt du Cellcept en en vue de la mobilisation en novembre 2019.
  - 26 novembre 2019 : le patient a été évalué avec
    - Sur le plan général un poids à 61Kg pour une taille à 1m82,
    - Sur le plan cutané Rodnan à 18/51, absence d'ulcérations digitales,
    - Sur le plan cardio-vasculaire : tension 110/60, fréquence cardiaque à 55, ECG retrouve un rythme à 82 cycles par minutes. Bigéminisme lobe de branche inférieur droit, onde Q en D3 AVF. Un défibrillateur a été implanté le 30 novembre 2019.
- L'échographie cardiaque (26 / 11/2019) retrouve une FEVG à 35%, fraction de raccourcissement à 4%, PAPS à 23mmHg, absence de dilatation des cavités et insuffisance valvulaire. L'IRM cardiaque (19 /11/ 2019 retrouve une FEVG à 36,5%, une hypokinésie sévère septo basale et apicale et inférieure avec rehaussement tardif myocardique en bande du septum basal et médian du côté droit et sous endocardique de la paroi latérale avec possible atteinte des piliers.

***L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent sur la contre-indication à l'autogreffe devant la progression cardiaque du patient ayant une FEVG à 35% en novembre 2019.***

***Indication à un traitement combiné par MMF+RTX 1gx2 devant la poursuite de l'évolution sous MMF seul du patient.***

**Dr Ilham BENZIDIA**

**Pr Dominique FARGE**

**Prochaine RCP 08 janvier 2020 à 14 H 30**