

**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 20 Novembre 2019

**Présents :** Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr F. Urbain (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Dr N. Ait Abdallah (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Dr M. Jachiet (Dermatologie, St-Louis, Paris), Dr M. Hudson (Rhumatologie, Mc Gill, Montréal), Pr Labauge (Neurologie, Montpellier), Dr H. Zephir (Neurologie, Lille), Dr G. Pignet (Médecine Interne, Toulouse), Dr Lacoste, Dr N. Derache (Médecine Interne, Caen), Dr L. Terriou (Hématologie, Lille), Dr I. Benzidia (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Pr D. Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris).

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

**Patient N°1 : JG, homme de 29 ans, atteint d'une sclérose en plaques de forme initialement rémittente lors du diagnostic en 2012, présentée par le Dr Nathalie Derache, Caen.**

2012 : Début de SEP rémittente par un tableau sévère de paraplégie avec troubles vésico-sphinctériens ayant justifié l'initiation d'un traitement par Mitoxantrone (débuté le 15/04/2012), puis relais par Avonex (débuté en janvier 2013) puis Tecfidera (débuté en octobre 2014), devant la reprise d'activité de la maladie avec un EDSS résiduel évalué à 6.0.

Octobre 2018 : devant l'activité inflammatoire clinique et radiologique, introduction d'un traitement par Tysabri (Natalizumab) chez un patient virus JC négatif. Absence de stabilisation de la maladie (traitement par Tysabri actuellement en cours)

Septembre 2019 : poussée médullaire avec déficit moteur distal du membre supérieur gauche et augmentation de la charge lésionnelle médullaire, notamment thoracique mais absence de prise de Gadolinium (notion de corticothérapie les jours ayant précédé et ayant pu négativer cette prise de Gadolinium). EDSS à 6.0 du fait d'une marche avec canne et majoration de l'atteinte motrice du fait du déficit du membre supérieur gauche (pyramidal : 4, sphincters : 4).

La dernière évaluation (octobre/novembre 2019) retrouve :

- Un patient à 80 kg pour 1,80 m, pas de tabagisme, pas d'autre antécédent de dehors de la SEP.
- Sur le plan neurologique : EDSS à 6.0, un périmètre de marche à 100m avec l'aide d'une canne. La dernière IRM encéphalique effectuée le 16/07/2019, ne retrouve pas d'activité de la maladie, en comparaison avec l'IRM de référence effectuée le 27/02/2019. La dernière IRM médullaire effectuée le 24/09/2019, retrouve une activité de la maladie, en comparaison avec l'IRM de référence effectuée le 10/05/2019.
- Sur le plan cardiaque : l'IRM cardiaque du 04/11/2019 est sans anomalie : FEVG à 65 %, absence de trouble de la cinétique et absence de fibrose ; l'ETT du 07/11/2019 est également normale avec une FEVG à 57%, absence d'insuffisance valvulaire, absence d'épanchement péricardique et une cinétique normale.
- Sur le plan pulmonaire : scanner thoracique du 31/10/2019 est normal, les EFR du 24/10/2019 retrouvent une CPT à 97 %, VEMS/CV 80 %, DLCO 72 % avec des gaz du sang normaux.
- Sur le plan vésico-sphinctérien, présence de résidu post mictionnel en rapport avec une vessie neurologique mais sans dilatation des cavités pyélocalicielles, nécessitant des sondages urinaires interatifs.
- Scanner des sinus effectué le 31/10/2019 est normal
- L'ensemble des sérologies est négative (VIH, JCV, CMV, HCV, HSV 1/2, Toxoplasmose et TPHA/VDRL) avec attente de la sérologie HHV8. NFS et sous-populations lymphocytaires normales.

*L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent sur l'indication théorique à une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques compte tenu de l'échec des différentes lignes thérapeutiques et l'absence de traitement satisfaisant pouvant contrôler à l'heure actuelle la maladie. Absence de contre-indication clinico-radio-biologique chez ce patient. Indication à une mise à jour du calendrier vaccinal avant l'autogreffe et sous réserve du CR d'échographie transthoracique en attente. Sont proposés sous réserve des prérequis et après discussion entre les équipes de Lille et Caen selon l'interrégion et compte tenu de l'effet centre et la nécessité de traiter ces patients en centre accrédité pour l'allogreffe: la mobilisation des CSHP par 2g/m<sup>2</sup> (1g /m<sup>2</sup> J1 et 1g /m<sup>2</sup> J2) et un conditionnement par 200 mg/kg de cyclophosphamide dose totale avec RATG à décider entre les équipes de neurologie et d'hématologie.*

**Patiente n°2 : SJ, femme de 23 ans atteinte d'une SSc sévère diagnostiquée en 2010 (suivie par le Dr Chatelus à Strasbourg depuis 2011).**

Patiente déjà présentée le 07 mars 2018 en RCP MATHEC, car porteuse d'une sclérodermie systémique anti-Scl70 avec atteinte cutanée, digestive, articulaire et cardiaque depuis 2010, suivie en France depuis 2011. Les lignes de traitement et complications survenues avaient été les suivantes :

- début 2010 Traitement initial effectués à Oulan Bator par 3 bolus de Cyclophosphamide en IV avec une dose totale reçue de 4 g, puis bolus de corticoïdes 3 à 4 g
- 2011 : initiation d'un traitement par Méthotrexate per os.
- Fin 2011 : relais du Méthotrexate en sous-cutané à la posologie de 20 mg par semaine, date à laquelle la patiente était sous Cortancyl 5 mg par jour, Renitec 2.5 mg, Gaviscon et Tracleer.
- Décembre 2015 : arrêt du Méthotrexate et introduction du Cellcept devant la découverte d'une atteinte cardiaque à l'IRM retrouvant une fibrose diffuse et une dilatation du ventricule droit.
- 2016 : Cellcept remplacé par Myfortic.
- Juin 2016 : J1 J15 Mabthera avec amélioration selon la patiente.
- Août 2017 : Méthotrexate sous-cutané et Roactemra (Tocilizumab) 160 mg en sous-cutané par semaine.

1<sup>ère</sup> RCP MATHEC le 07/03/2018 avec indication d'une allogreffe de cellules souches mésenchymateuses allogéniques issues de la moelle osseuse à partir d'un donneur familial (père) réalisée le 22/05/18 avec une efficacité première puis reprise de la maladie en novembre 2018 ayant conduit à la reprise du Myfortic le 26/11/2018 à la posologie de 180 mg 1 cp matin et soir pendant 3 semaines puis 360 mg 1 cp matin et soir avec taux sériques efficaces.

Novembre 2019, Aggravation cutanée récente avec un Rodnan passant de 29 à 44 et récurrence des lésions cutanées :

- Sur le plan fonctionnel, PS 3 SHAQ à 2.65, score de myosite à 35.
- Sur le plan cutané, aggravation cutanée manifeste avec Rodnan à 44 et plusieurs ulcérations actives, actuellement sous Méthotrexate depuis 8 semaines avec amélioration cutanée minime.
- Sur le plan cardiaque, épisode de tachycardie supraventriculaire dans les semaines précédant l'hospitalisation. Hospitalisation en cardiologie à Strasbourg, avec indication à une majoration du traitement anti-arythmique avec relais du Bisoprolol par du Sotalol 80 mg x 2 par jour et discussion d'une ablation par radiofréquence en cas de récurrence de décharge. L'IRM cardiaque effectuée retrouve l'absence de majoration des atteintes fibrosantes.
- Sur le plan digestif, perte de poids cet été (passé de 41 à 39 kg) motivant l'introduction d'une alimentation parentérale depuis fin septembre par 500 ml d'Olimel (+ Cernivit + Becilan) une fois par jour pendant 7 jours mais persistance d'escarres cutanées profondes.

Au total, sclérodémie systémique avec rechute cutanée majeure depuis août 2019 contrastant avec une relative stabilité des atteintes cardiaque et pulmonaire.

*L'ensemble des membres présents à la RCP préconisent en 1<sup>ère</sup> intention d'effectuer un traitement par Rituximab à la dose 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines seul devant l'inefficacité et la progression sous Méthotrexate, puis discuter si le traitement était insuffisant seul, d'une bithérapie : association avec du MMF ou du Méthotrexate et en parallèle réaliser une demande à l'ANSM pour réinjection compassionnelle de cellules souches mésenchymateuses dans un 2<sup>ème</sup> temps.*

**Patient n°3 : LG, homme de 66 ans atteint d'une SSc diagnostiquée en octobre 2019 (Dr Lacoste, Limoges).**

Patient en bon état général, ancien plombier, avec pour seul antécédent une fibrillation atriale anticoagulée depuis ? 2019 diagnostic initial de pneumopathie interstitielle diffuse a conduit à 3 bolus de Solumédrol le 13/10/19 sur 3 jours avec un relais secondaire à la posologie de 1 mg/kg/jour. Devant la progression de la sclérose cutanée, diagnostic de sclérodémie rapidement progressive posé. Diminution de la corticothérapie à 20 mg par jour, absence de crise rénale le 13/11/19 Introduction du Cellcept en attendant l'avis de la RCP greffe.

Novembre 2019 La dernière évaluation retrouve

- Sur le plan cutané : un Rodnan à 12/51, absence d'ulcération digitale chez un patient qui pèse 60 kg pour 1,75 m.
- Sur le plan cardiovasculaire,
  - AC/FA connue. ETT du 08/11/19 : FEVG à 72 %, l'absence d'insuffisance valvulaire et l'absence d'épanchement péricardique. Pas d'argument pour une HTAP
  - Cathétérisme droit avec charge en sel retrouve une discrète HTAP après remplissage vasculaire.
- Sur le plan pulmonaire,
  - absence de tabagisme.
  - Test de marche à 495 m avec désaturation à 79 %. Les EFR retrouvent une CV à 50 %, une VEMS/CV 0 105 %, CV max à 43 %, une CPT à 56 % et une DLCO à 20 %, soit des troubles ventilatoires restrictifs modérément sévères, absence de troubles ventilatoires obstructifs, diminution sévère du DLCO.
  - Scanner thoracique du 13/11/19 retrouve une fibrose avec atteinte interstitielle diffuse.
- TEP scanner a été effectué et est normal. Scanner des sinus normal, consultation ORL normale. Coloscopie normale.

*L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent sur la contre-indication à une procédure d'intensification et d'autogreffe de CSHP devant l'âge supérieur à 65 ans, malgré une bonne condition physique et surtout compte tenu de l'atteinte pulmonaire sévère avec une DLCO effondrée à 20 % qui expose le patient à un risque majeur de toxicité dans ce contexte. Possibilité de rediscuter le dossier après 3 mois de corticoïdes cellecept en fonction de l'évolution clinique proposition de diminuer les corticoïdes à 15mg/jour.*

**Patient n°4 : DC, femme de 62 ans atteinte d'une SSc diagnostiquée en 2019 (Dr Jachiet, Dermatologie, St-Louis).**

ATCD personnels de thyroïdite d'Hashimoto et familiaux de sclérodémie systémique sévère avec atteinte digestive chez la mère.

avril 2019 avec début des symptômes par un Raynaud et Première évaluation début octobre 2019 qui retrouve :

- Sur le plan cutané, score de Rodnan à 26, pas de trouble trophique, pas de télangiectasie. Paysage capillaroscopique de type sclérodémiforme de stade actif selon Cutolo et de stade actif selon Maricq.
- Sur le plan articulaire, arthralgies inflammatoires des IPP et des IPD sans atteinte structurelle sur les radiographies standard.
- Syndrome sec buccal subjectif, refus de la BGSA.
- Sur le plan digestif, pas d'atteinte clinique. Reflux infraclinique. Refus de la FOGD.
- Sur le plan cardiaque, péricardite parfaitement asymptomatique avec une troponine à 19 mg/L stable, BNP normaux, échographie qui retrouve un épanchement péricardique circonferentiel de moyenne abondance sans retentissement hémodynamique, stable entre l'ETT du 27/09/19 et du 01/10/19. Epanchement circonferentiel confirmé sur l'IRM cardiaque qui retrouve un épanchement de grande abondance sans signe de restriction. Pas d'autre anomalie cardiaque, notamment absence de signe de dysfonction auriculaire ou de rehaussement tardif pathologique.
- Sur le plan pulmonaire, Courbe débit volume avec absence de troubles ventilatoires obstructifs avec rapport de Tiffeneau à 76 %. VEMS à 1500 ml (70 %). Diminution de la DLCO sur les EFR, mais KCO normal sans

syndrome restrictif. Plages de verre dépoli sous pleural du lobe moyen et des 2 lobes inférieurs. Cette atteinte est compatible avec une PID débutante type PINS

- Absence d'atteinte rénale.
- Bilan néoplasique négatif avec frottis cervico-vaginal et mammographie normale, mais refus de la FOGD et de la coloscopie, TEP scanner en attente.
- Sur le plan thérapeutique, la patiente a eu introduction d'une corticothérapie le 27/09/19 à 15 mg/jour avec introduction du Tildiém pour le syndrome de Raynaud et refus du Méthotrexate pour le moment.
- Mesures associées : réintroduction de l'Aprovel 150 mg à visée de protection rénale et de prévention de la crise rénale aiguë, refus des IPP et des vaccinations.

*L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent sur l'existence d'une indication potentielle à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et à l'absence de contre-indication, sous réserve de la complétude du bilan. Cependant, l'opposition aux soins constitue une perte de chance pour la patiente. Une information claire, loyale et appropriée doit être effectuée avec indication à une prise en charge psychologique. Cependant, sur le plan cardiaque, indication à la surveillance de la tension et d'un monitoring en prévention de la survenue d'une crise rénale. Indication à la réalisation d'un cathétérisme droit avec charge en sel.*

**Dr Ilham BENZIDIA**

**Pr Dominique FARGE**

**Prochaine RCP 4 Décembre 2019 à 14 H 30**