

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 06 novembre 2019

Etaient présents : Dr Moulinet (Médecine Interne, Nancy), Pr Labauge (Neurologie, Montpellier), Dr Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr Rivière (Médecine Interne, Montpellier), Dr Zéphir (Neurologie, Lille), Dr Terriou (Médecine Interne, Lille), Dr Pugnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr Castilla-Llorente (Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif), Dr Labeyrie (Neurologie, Kremlin Bicêtre), Dr Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr Giannesini (Neurologie, St-Antoine, Paris), Dr Benzidia (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Dr Crichi (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Pr Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris).

Absents excusés : Dr Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr Hudson (Rhumatologie, McGill, Montréal).

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

1/ Patient SA, homme de 50 ans atteint d'une Sclérose en Plaques présenté par le Dr Giannesini (St-Antoine, Paris).

- 2016 : apparition des premiers troubles moteurs de la main gauche.
- Janvier 2017 : consultation en neurologie à l'hôpital Henri Mondor, Paris où l'on retrouve une IRM cérébrale effectuée au Qatar en 2015 avec des lésions actives. Ces images ont été comparées à une nouvelle IRM sur laquelle on retrouve des lésions actives et majoration de la charge lésionnelle par rapport à l'IRM de 2015.
- Introduction de Cortancyl 1mg/kg avec amélioration modeste justifiant l'introduction de Tecfidera (dimethyl fumarate).
- Diagnostic de SEP posé par le Pr Lubtezki à la Pitié Salpêtrière.
- Septembre 2017 atteinte du membre supérieur droit.
- Juin 2018 : réalisation d'un bilan au Qatar dont une ponction lombaire retrouvant au LCR un profil oligoclonal.
- Été 2018 : apparition d'un syndrome cérébelleux avec tremblements de la tête.
- Entre septembre et novembre 2018 : consultation en neurologie à l'hôpital Henri Mondor, Paris avec IRM cérébrale effectuée ne retrouvant pas de lésions actives.
- Décembre 2018 : introduction d'Ocrevus (ocrelizumab, anti CD20) (C1)
- Juin 2019 : deuxième cycle d'Ocrevus.
- Début 2019 : apparition de tremblements du membre supérieur gauche avec une évolution progressive de tous ces symptômes.
- Juillet 2019 : dernière IRM effectuée ne retrouve pas de lésions actives avec une charge lésionnelle en T2 stable. L'EDSS est à 4,5-5.
- Décembre 2019 : un 3^{ème} cycle d'Ocrevus est prévu.

Au total devant cette SEP de type progressive évolutive sur un mode dégénératif sans activité inflammatoire de la maladie (IRM actuelle sans lésions actives retrouvées) il semble que le patient bénéficie du traitement en cours. Dans ce contexte, l'ensemble des neurologues experts et les membres de la RCP s'accordent pour l'absence d'indication actuelle à une autogreffe. Le dossier pourra être rediscuté en cas de poussées inflammatoires avec activité de la maladie, et en fonction de l'évolution sous Ocrevus.

2/ Patient ME, femme de 37 ans atteinte d'une Sclérodémie Systémique sévère avec ATCd de tabagisme sévère en novembre 2017 présentée par le Dr Moulinet (Nancy).

- Septembre 2017 : diagnostic d'une SSc cutanée limitée (doigts boudinés, phénomène de Raynaud, mégacapillaire, anticorps anti Pm/Scl faiblement positifs à 2 reprises).

- 2017 : devant l'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'Iloméline (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'Iloméline 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 : devant l'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 hospitalisation en urgence, insuffisance rénale aigue avec créatininémie à 106µmol/l, LDH à 308, haptoglobine effondrée. Amélioration tensionnelle sous Eupressyl puis Ramipril avec amélioration fonction rénale et normalisation de l'haptoglobine, faisant suspecter une possible crise rénale. 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 de diarrhées et de 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-gastrosopie 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 : Rodnan à 6/51 avec ulcérations digitales ; 58 kg pour 1m70 ; 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 : plages en verre dépoli des lobes supérieurs (?) 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.

Au total chez cette patiente atteinte d'une Sclérodémie Systémique sévère (critères diagnostiques ACR-EULAR 14),aux antécédents de crise rénale probable avec retour à la normale de la fonction rénale, sans atteinte cardiaque actuelle, mais qui associe néanmoins une atteinte cutanée limitée et neuromusculaire atypique, les membres de la RCP recommandent un 2eme avis spécialisé en centre de référence 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. Nous rediscuterons ensuite du dossier en RCP MATHEC une fois les ambiguïtés diagnostic résolues, 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.

3/ Patiente MF, femme de 69 ans atteinte d'une Sclérodémie Systémique sévère présentée par le Dr Maria (Montpellier).

- Janvier 2017 : premiers symptômes hors Raynaud avec doigts boudinés et amaigrissement de 7kg, puis stabilisation.
- Novembre 2017 : diagnostic de SSc sévère avec une atteinte cutanée (Rodnan à 11/51) et atteinte pulmonaire, traitée initialement par Hydroxy chloroquine et MMF sous couvert de Rimifon.

- Avril, puis juillet et septembre 2018 : progression cutanée avec score de Rodnan entre 25 et 27/51 associée à une dyspnée d'effort, des crépitants et une pneumopathie interstitielle diffuse avec anomalie des EFR (DLCO 51%, CPT 88%) sans HTAP sur échographie ni au cathétérisme droit.
- *RCP MATHEC du 19 septembre 2018 : Contre-indication à l'autogreffe dans ce contexte et vu l'âge qui dépasse celui des recommandations (65 ans). Traitement par CSM envisagé.*
- *31 janvier 2019 : allogreffe de CSM à partir d'un donneur allogénique de MO à St-Louis avec arrêt du MMF avec :*
 - amélioration transitoire du Rodnan à M1 et à M3 qui est passé à 13/51.
 - persistance d'un syndrome dépressif réactionnel traité par Cymbalta et Atarax.
 - lors de la réévaluation à M6 : progression cutanée (Rodnan à 24/51), musculaire et pulmonaire (altération des EFR) justifiant la réintroduction d'un traitement par Cellcept 2g/j et corticoïdes à faibles doses : 5 puis 7,5 mg/j. L'IRM cardiaque du 30 juillet 2019 est normale avec une fraction d'éjection à 65%.
 - octobre 2019 Réévaluation à M9 : Rodnan à 22/51 et ulcérations digitales L'échographie cardiaque effectuée le 30 octobre 2019 retrouve une FEVG à 64% sans dilatation ni hypertrophie. Pas d'épanchement péricardique. Scanner thoracique : atteinte interstitielle de type NSIP avec majoration de la fibrose en comparaison à avril 2018, fibrose évolutive sur le plan architectural avec une fibrose constituée extensive. Poursuite de l'altération et de la dégradation des EFR (15 octobre 2019 : CVF 84%, VEMS 83%, CPT 71%, DLCO 43%.

L'ensemble des membres présents à la RCP compte tenu de la contre-indication à une autogreffe de CSH chez cette patiente âgée, recommandent l'introduction de Rituximab hebdomadaire à la posologie de 375mg/m2/sem pendant 4 semaines et la majoration des corticoïdes à la posologie de 12,5mg voir 15mg/j chez cette patiente.

4/ Patiente BC, femme de 22 ans atteinte d'une Fasciite de Shulman présentée par le Dr Crichi (St-Louis, Paris).

- Novembre 2018 :
 - diagnostic de Fasciite de Shulman posé devant une hyper-éosinophilie supérieure à 1500/mm³ sur les bilans biologiques successifs effectués en ville, la sclérose de la peau, la prise de compléments nutritionnels à base de L-Tryptophane.
 - De plus : des IRM des fascias musculaires retrouvant un aspect de fasciite superficielle et profonde bilatérale des cuisses et une biopsie des plans cutanés profonds évoquant une fasciite avec présence de quelques éosinophiles.
 - Absence d'argument pour un autre diagnostic notamment une SSc (pas de syndrome de Raynaud, absence de tégangiectasie, pas de doigts boudinés, pas de pitting scars, absence de RGO, absence d'anticorps anti-nucléaires, absence d'atteinte viscérale).
- 4 -6 décembre 2018 : réalisation de 3 bolus de 750 mg de corticoïdes relayés par du Cortancyl 55 mg/j et du MTX en SC 15mg/sem. Amélioration ressentie de 30% selon la patiente.
- 11 mars 2019 : passage à la voie per os du MTX et poursuite du Cortancyl à 30mg/j avec une stabilité clinique en mai et juin 2019.
- Aout 2019, diminution du Cortancyl à 25mg/j devant la prise de 13 kg depuis décembre 2018 associée à une imprégnation cortisonique significative.
- 21 octobre 2019 : diminution du Cortancyl à 20mg/j à 1 an du diagnostic initial.
- Au total :
 - Sur le plan cutané : Rodnan à 30/51 versus 45 au moment du diagnostic (aout 2019).
 - Sur le plan cardiovasculaire : échographie du 28 décembre 2018 strictement normale, IRM cardiaque du 27 novembre 2018 strictement normale.
 - Sur le plan pulmonaire : scanner thoracique effectué le 7 novembre 2018 normal, EFR du 28 novembre 2018 : absence de troubles ventilatoires obstructifs ou restrictifs, DLCO à 69%, CPT 107%, CVF 79%, VEMS 81%.

L'ensemble des membres présents à la RCP propose une deuxième ligne thérapeutique par Cellcept avant de discuter toute autogreffe chez cette patiente jeune pour laquelle le risque lié à la procédure semble pour le moment supérieur au bénéfice escompté, compte tenu également du très faible nombre de patients atteints de Fasciite de Shulman rapportés dans le registre de l'EBMT.

5/ Patiente DS, femme de 43 ans atteinte d'une Sclérodémie Systémique sévère présentée par le Dr Maria (Montpellier).

- Avril 2015 : diagnostic de SSC avec atteinte cutanée, digestive et amaigrissement, pulmonaire avec altération des EFR (CVF 54%, VEMS 59% et DLCO 50% théorique), anticorps anti SCI70.
- 2017 : DLCO abaissé à 35%.
- Entre mars et octobre 2018: aggravation de l'atteinte pulmonaire avec désaturation respiratoire, chute de la CPT de 20% et diminution de plus de 10% du test de marche.
- Mars 2019 : patiente pesant 67Kg pour 1m55 avec :
 - Au plan cutané : score de Rodnan à 18 associé à des ulcérations digitales.
 - Au plan cardiaque : pas d'atteinte objectivée avec ECG normal, holter ECG montrant la présence d'extrasystoles supraventriculaires et quelques extrasystoles ventriculaires non menaçantes (CR oral) ; échographie cardiaque FEVG à 74%, PAPs à 21mmHg sans mesure de la VIT. IRM cardiaque (relue par chef de service de radiologie le 6 mars 2019) : normale.
 - Au plan pulmonaire : dyspnée associée à un syndrome interstitiel pulmonaire avec broncheectasies de traction, réticulations sous-pleurales et rayon de miel des bases. Aux EFR : CVF à 54%, DLCO corrigée à 42% de la théorique et syndrome ventilatoire restrictif modéré avec réduction sévère des échanges et désaturation à l'effort.
 - Au plan biologique : existence d'un syndrome inflammatoire sévère.
 - Concernant les traitements : mise en place d'une corticothérapie à 10mg/j de Cortancyl et Cellcept à 2g/j. Absence de traitement par enzyme de conversion, et de traitement anti-reflux.

RCP MATHEC du 17 avril 2019 et les membres présents à la RCP s'accordaient à reconnaître la sévérité de ce tableau clinique mais l'importance de la complétude du bilan notamment cardiaque et pulmonaire et de rediscuter les résultats du cathétérisme droit. Indication à renforcer le traitement symptomatique anti-reflux et l'enzyme de conversion avec rediscution en RCP.

- Juin 2019 : stabilité clinique avec une CRP à 12, amélioration de la toux et du test de marche des 6 minutes. Au plan pulmonaire : EFR stables.
- La patiente a séjourné au Brésil pendant 2 mois avec une infection urinaire fébrile.
- Octobre 2019 : réévaluation de la patiente avec :
 - sur le plan cutané Rodnan à 16/51
 - sur le plan cardiovasculaire : tension normale. Holter ECG 24 heures : quelques ESSV (26) une salve de 3 complexes. Echographie cardiaque 25 septembre 2019 : FEVG à 60%. L'absence de dilatation des cavités. L'absence d'insuffisance valvulaire et l'absence d'épanchement péricardique et une IRM cardiaque effectuée (septembre 2019) strictement normale. Le cathétérisme charge en sel (effectué le 18 octobre 2019) retrouve 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 : Les EFR d'octobre 2019 retrouvent : CVF 60%, VEMS 59%, CPT 64%, DLCO 45%. Le scanner thoracique effectué le 23 octobre : 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 effectuée et antigrippale effectuée. Extraction dentaires faites ; scanner des sinus et consultation ORL le 23 octobre 2019 avec un ganglion médiastinal de 13mm non évolutif comparé à 15mm précédemment.

L'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde 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) conduit à recommander un conditionnement atténué par Endoxan 60mg/kg. Le dossier sera représenté en RCP après la mobilisation à 2g/m2 sur 2 jours.

CRH fait par I. Benzidia
Validé D. Farge



Prochaine RCP le 20 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 ! Vous pouvez vous inscrire [ici](#).
- N'hésitez pas à vous connecter sur www.mathec.com.