

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 01 Avril 2020

Présents : Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr D. Rimar (Rhumatologie, Haifa, Israël), Pr P. Labauge (Neurologie, Montpellier), Dr G. Pugnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr J. Ciron (Neurologie, Toulouse), Dr L. Terriou (Hématologie, Lille), Pr H. Zéphir (Neurologie, Lille), Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr A. Hij (Médecine Interne, Royan), Dr C. Castilla Llorente (Hématologie, IGR, Villejuif), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr M. Hudson (Rhumatologie, McGill, Canada), Dr N. Ait Abdallah (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Dr F. Urbain (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: GH, homme de 30 ans présentant une Sclérose en Plaques (SEP) dont le diagnostic remonte en 2011, présenté par le Dr Terriou (Lille) :

• 2011 : premiers symptômes (troubles sensitifs au niveau du membre supérieur droit et de la face) avec rémission secondaire, puis réapparition d'une symptomatologie clinique fin 2016 début 2017. Le patient anesthésiste réanimateur ayant accès à toute l'information médicale et aux traitements notamment corticoïdes, est suivi à la fois par le Pr Vermersch et le Pr Zéphir avec en résumé vu les éléments fournis :

- Janvier 2018 : début d'un traitement par Tecfidera
- Juillet 2018 un EDSS à 2.5.
- Mars 2019 : arrêt du Tecfidera, date à laquelle était constatée une nouvelle lésion cervicale C4 sur l'IRM vertébrale sans réelle poussée clinique. Dès cette date, pour le Pr Zéphir qui connaît le patient, la maladie évolue vers un phénotype secondairement progressif.
- Juillet 2019 : EDSS à 4 et évaluation en vue d'un traitement avant Ocrelizumab. A cette date sur l'IRM cérébrale présence de nouveaux hypersignaux Flair punctiformes semi-ovales et périventriculaires gauches et aussi de la corne frontale du ventricule latéral gauche sans rehaussement après prise de contraste. Périmètre de marche est à 500 m
- 04/10/2019 : première injection d'Ocrelizumab.
- 24/02/2020 : sur l'IRM faite à 6 mois de la première injection, nouvelle lésion cérébrale mésencéphalique à la partie postéro-latérale droite en hypersignal FLAIR sans prise de contraste, mais surtout à l'étage médullaire, une stabilité de l'hypersignal T2 médullaire en regard de C3 C4 sans prise de contraste ou nouvelle prise de contraste pathologique médullaire ou méningée.

A l'heure actuelle chez ce patient qui pèse 99 kg, une taille de 1,80 m, l'évaluation clinique détaillée au plan clinique n'est pas accessible. Le Pr Zéphir, qui a vu récemment le patient, estime qu'il est trop tôt pour pouvoir juger de l'efficacité ou non efficacité de l'Ocrelizumab.

Dans le contexte de la pandémie COVID, il est décidé de surseoir à toute thérapeutique par autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) pour SEP. Vu la stabilité de l'hypersignal T2 médullaire en regard de C3 C4, sans prise de contraste, et l'absence de nouvelle prise de contraste pathologique médullaire ou méningée, l'indication d'une autogreffe éventuelle serait de toute manière extrêmement limitée.

Si en octobre 2020, à l'issue de la 2ème injection d'Ocrelizumab et après réévaluation clinique et IRM, il existe alors des arguments sur cette forme progressive secondaire pour parler d'une progression clinique authentique avec nouvelle lésion IRM, alors pourrait se rediscuter la possibilité d'une intensification et autogreffe.

Patient N° 2: LR, homme de 33 ans présenté par le Dr Pugnet (Toulouse) pour dégradation neurologique après autogreffe de CSH en avril 2019 pour Sclérose en Plaques (SEP)

- Patient dont le diagnostic de SEP remonte à 2000 avec un traitement au long cours pendant 13 ans par Natalizumab, puis Rituximab et Mitoxantrone. Autogreffe validée en RCP MATHEC le 19/12/2018 dans le contexte d'une forme secondairement progressive résistante à tous les traitements préalables, y compris Rituximab, Mitoxantrone, Endoxan et corticoïdes. Il avait été conclu lors de la RCP du 19/12/2018 que *l'autogreffe comprendrait, vu l'atteinte cardiaque, un conditionnement BEAM+ATG.*

- L'autogreffe (BEAM+ATG) s'était déroulée de manière relativement simple hormis une réaction au SAL avec fièvre traitée par corticoïdes (CRH à récupérer). L'évolution secondaire a montré à partir de décembre 2019, dans le contexte d'une infection urinaires à Escherichia coli une nouvelle dégradation neurologique avec atteinte du VI gauche, paresthésies du visage à gauche pour lesquelles
- fin 2019 seront réalisés
 - - une IRM montrant un hypersignal et une prise de contraste des différents nerfs crâniens.
 - Une ponction lombaire avec hyperprotéinorachie à 3g dans un premier temps,
- En mars 2020, le patient s'est aggravé au plan clinique avec
 - un EDSS à 8
 - une nouvelle PL qui est à 6g avec met en évidence de 12 éléments/mm³ lymphocytaires sans aspect monoclonal sur l'immunophénotypage ni cellules anormales sur l'anatomopathologie du LCR.
 - Sur l'immunophénotypage sanguin aspect de lymphome de la zone marginale avec présence d'une petite population lymphocytaire B d'allure clonale CD19+, CD5+, CD23-, FMC+, CD79+, CD200+, kappa+ (score de Matutes à 1/5).
 - Une BOM effectuée confirme l'existence d'une infiltration médullaire d'un lymphome de la zone marginale, mais de signification indéterminée dans ce contexte. La biopsie neuromusculaire a été effectuée : résultat en attente.

Au total : le diagnostic de lymphome de la zone marginale de signification indéterminée est posé en post greffe sans qu'un lien causal formel ne puisse (ni ne pourra) être affirmé ou infirmé avec la procédure d'autogreffe de CSH récente chez un patient immunodéprimé au long cours depuis 13 ans.

Transfert en hématologie pour prise en charge et traitement symptomatique. A la connaissance de l'ensemble des membres présents à la RCP, il n'y a pas de cas analogue rapporté dans la littérature.

Patient N°3: DP, femme âgée de 54 ans atteinte d'une Sclérodémie systémique présentée par le Dr Hij (Royan) suite a première discussion en RCP du 18/03/2020, date à laquelle il avait été conclu à:

La nécessité de réaliser une biopsie musculaire nécessaire pour mieux préciser le cadre nosologique
 Depuis lors Biopsie neuromusculaire effectuée à Limoges (Pr VALLAT) montre un aspect de myosite nécrosante en microscopie optique, résultat détaillé en attente. Cet aspect est donc compatible avec une atteinte musculaire spécifique de la SSc qui serait théoriquement une indication à l'autogreffe.

En contexte de pandémie de covid19, l'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent à valider:

- 1) la réalisation de trois cures successives d'immunoglobulines intraveineuses.***
- 2) maintien sous MTX à 15mg/semaine en sous cutané.***

Pas de changement pour l'utilisation de Cellcept ou de RTX en raison de l'absence de données à l'heure actuelle pour évaluer le risque respectif de ces traitements dans le contexte de la pandémie covid19.

Le dossier sera réévalué en RCP dans 3 mois.

Patient N°4: MN, homme de 56 ans présentant une Sclérodémie systémique (SSc) dont le diagnostic remonte à septembre 2019, présenté par le Dr Rimar (Israël) :

- Ancien sportif de haut niveau marathonien non-fumeur
- diagnostic de SSc en septembre 2019 avec classification ACR/EULAR à 21/24, un score de Rodnan avec atteinte cutanée prédominante, présence d'Ac anti-RNA POL III chez un patient qui sera successivement traité par Méthotrexate et Cellcept avec atteinte interstitielle prédominante
- A l'heure actuelle, chez ce patient actuellement traité par Cellcept 2 g/j, Inexium 20 mg x 2 et statines.
 - atteinte cutanée avec score de Rodnan à 34.
 - Au plan cardiopulmonaire : présence de crépitants et d'une atteinte interstitielle radiologique évoluée, aspect du NSIP prenant environ 30 % de la surface associé à une conservation paradoxale des volumes et de la spirométrie pulmonaire (le 15/03/2020 FVC à 88 % du prédictif, DLCO à 87 % du prédictif) sans HTAP au cathétérisme droit effectué néanmoins en juillet 2019 avec charge en sel, mais qui présente une atteinte cardiaque modérée, mais certaine objectivée par non pas l'échographie cardiaque du 15/03/2020 qui montre une FEVG à 60 %, PAP systolique à 28 mmHg, TAPS à 29 mmHg, mais surtout sur l'IRM cardiaque du 09/03/2020 montrant un ventricule de taille et fonction normale avec une effusion péricardique a minima et un discret défaut de perfusion sur le mur latéral gauche associé à une troponine élevée.
 - Au plan gastroentérologique : existence d'une atteinte gastro-œsophagienne spécifique qui sera traitée avec ablation laser ARAGON

- Au plan biologique : créatinine à 0.6 mg/l, CRP 6 mg/l avec des sérologies chez un patient qui est négatif pour l'hépatite B, hépatite C et VIH, toxoplasmose, TPHA VDRL. A été vacciné contre l'hépatite B, mais non pas contre le **Pneumovax et Prévenar** (à faire).

L'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde en période COVID pour différer l'indication de l'autogreffe qui serait pourtant nécessaire vu l'existence d'une atteinte pulmonaire, cutanée sévère et cardiaque et à proposer l'utilisation de Rituximab qui aura un effet immun déplétant plus ciblé sur la fonction B, ce qui peut en période de pandémie être potentiellement moins délétère et stabilisant.

*During the COVID period, it is decided to postpone the stem cell transplantation indication, which is in fact legitimate in light of existence of severe skin, pulmonary, and cardiac involvement, and would require adapted conditioning due to mild cardiac involvement
The use of Rituximab is proposed.*

CR dicté et validé par le Pr Dominique FARGE

Prochaine RCP 15 avril 2020 à 14 H 30