

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 17 Juin 2020

Présents : Dr G. Pignet (Médecine Interne, Toulouse), Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Pr G. Edan (Neurologie, Rennes), Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr C. Castilla Llorente (Hématologie, Villejuif), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr N. Ait Abdallah (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Pr D. Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris).

Absent excusés : Pr H. Zéphir (Neurologie, Lille)

Conformément à l'ordre du jour, le dossier suivant a été présenté :

Patient N°1 : BP, patient de 48 ans, originaire d'Afrique, atteint d'une Sclérodémie systémique (SSc) sévère rapidement progressive présenté par le Dr Ait Abdallah (St-Louis, Paris).

- Pas d'antécédent notable hormis une infection au virus de l'hépatite B guéri sans hépatopathie chronique mais avec actuellement au 11/06/2020 : antigène HBS négatif, anticorps anti HBS positif, anticorps anti HBC positifs, AG Hb2 et ac anti HBe en attente. Existence d'un portage de l'hépatite B passée qui conduit à envisager la prescription de Ribavirine, 0.5mg/j + corticothérapie qui sera maintenu au moins pendant 2 ans post greffe.
- Mars 2019 : premier symptôme hors Raynaud et un score ACR EULAR à 17.
- Juillet Aout 2019 : diagnostic de SSc avec atteinte cutanée rapidement progressive et cardiaque. A cette date : score de Rodnan à 16/51, pas d'atteinte pulmonaire clinique néanmoins sur les EFR: capacité vitale à 80%, CVF à 83% et DLCO à 64%. Pas d'atteinte interstitielle spécifique au scanner (à noter une bronchectasie apicale gauche) et présence d'une dilatation des deux tiers de l'œsophage au scanner thoracique sans arthralgie ni myalgie. Au plan cardiaque : FEVG à 65% pas d'HTAP, fonction systolique conservée. Pas d'épanchement péricardique, PAPs estimée à 36mmHg et VIT à 2.8.; à l'IRM cardiaque épanchement péricardique de faible abondance ; Holter ECG normal. Trouble de l'érection. Décontamination par Stromectol et vaccin anti-pneumocoque fait.
- Juin 2020 : SHAQ et myosite à 0 et progression significative du Rodnan à 24/51 + existence d'un syndrome sec ; Au plan pulmonaire : auscultation pulmonaire normale, EFR stables avec une CPT à 80%, CVF à 80%, DLCO à 66%. Au plan cardiaque : examen clinique normal inchangé, sur l'électrocardiogramme pas de trouble de conduction ni de repolarisation, le Holter ECG du 26 mai 2020 montre Sinusal permanent sans pause ni bradychardie, ESSV modérée (1585 au total soit 1%) et 2 cours lambeaux de TPSV (au total 5 cycles), absence de FA ou de Flutter ; l'échographie transthoracique retrouve une PAPs à 37mmHg et une VIT à 2.8m/s et ne visualise pas d'épanchement péricardique. L'IRM cardiaque (reliée par Pr Mousseaux) met en évidence un épanchement péricardique de moyenne abondance avec dilatation modérée du VD sans rehaussement tardif avec augmentation significative en T1 de la paroi septale et latérale du VG traduisant une augmentation probable de la fibrose interstitielle du VG.
- 10 juin 2020 : cathétérisme droit ne montre pas d'HTAP pulmonaire à l'état basal (14mmHg) et après remplissage il est retrouvé une PAPm à 20mmHg et des résistances à 1.1 UWood. Devant cet épanchement péricardique traitement par Cortancyl 10mg/j et discussion d'une intensification et autogreffe.

L'ensemble des membres présents s'accordent à retenir l'indication à une autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) avec un conditionnement atténué compte -tenu de cette atteinte cardiaque.

Patient N°2 : FM, patiente de 71 ans, atteinte d'une Sclérodémie systémique (SSc) sévère présentée par le Dr Maria (Montpellier). Patiente déjà présentée en RCP le 19 septembre 2018, date à laquelle il avait été décidé un traitement par injection de Cellules Souches Mésenchymateuses (CSM) allogéniques dans le cadre du PHRC AOM 11 230.

- Janvier 2017 : altération de l'état général et perte de 7 kg, stabilisée depuis à 77kg.
- Novembre 2017 : diagnostic de SSC avec un score de Rodnan à 11/51 et Au plan pulmonaire :

atteinte interstitielle symptomatique (présence de crépitations et verres dépolis), EFR conservées (CPT 88% modérément altérée, DLCO 54%) et fonction cardiaque conservée. => Mise en place d'un traitement par Hydroxychloroquine et Mycophenolate mofetil à 1.5 g dose maximale tolérée.

- Avril 2018 : Score de Rodnan à 25/51. Au plan pulmonaire (pneumopathie interstitielle stable sur les EFR, pas d'hypertension artérielle pulmonaire).

Devant ce tableau la patiente a été traitée par une injection de CSM allogénique à la dose de 1.10 6 millions le 31 janvier 2019 date à laquelle le Rodnan était à 29/51.

- A M3 post injection : chute du score de Rodnan de 50% pour atteindre 13/51.
- A M6 post injection : rechute clinique avec ré-augmentation du Rodnan mais aussi altération EFR (chute de la CVF, augmentation de la DLCO) qui conduiront à la réintroduction du traitement par immunosuppresseurs Cellcept 2g/j et corticoïdes à faible dose 7.5mg/j.
- A M8 post injection : aggravation des ulcères digitaux, arthromyalgie importante, dégradation des EFR avec chute de la CPT à 71% et anémie inflammatoire qui conduit à la réalisation de 4 injections de RTX à une semaine d'intervalle à la posologie de 375mg/m² : V1 : 8/11/2019 (622 mg DT), V2 : 15/11/2019 (626 mg DT), V3 : 23/11/2019 (641 mg DT), V4 : 30/11/2019 (626 mg DT)
- Février 2020 : compte-tenu de l'épidémie de covid19, la patiente est restée **confinée jusqu'à mai 2020 date** à laquelle la réévaluation montre :
 - Un score de Rodnan stable à 31/51 soit +20 par rapport à M3 post greffe il y a un an.
 - un poids de 65kg (-5kg par rapport au poids de base) pour une taille de 1m60.
 - au plan pulmonaire : persistance de crépitations stables et des EFR montrant une CVF à 87%, CPT à 71%, DLCO à 40%. Et donc une relative stabilité pulmonaire après 4 cures de RTX
 - Au plan cardiaque : une pression artérielle à 109.55mmHg, FC 86/m ; échographie cardiaque : FEVG à 60% sans hypertrophie ni dilatation, PAPs 18 mm Hg ; VIT à 2.1m/s.
 - Au plan biologique, patiente EBV positive, sérologie vis-à-vis du virus JC inconnues, pas de vaccination contre l'hépatite, vaccination pneumocoque faite.

Chez cette patiente qui a donc reçu une première série de 4 injections de Rituximab dans un contexte de SSC progressive en dépit d'une réponse transitoire après injection de CSM allogéniques, de se pose la question du traitement d'entretien par Rituximab afin de consolider cette stabilisation clinique chez cette malade âgée de 71 ans en échec de tous les traitements préalables et intolérance aux fortes doses de Cellcept.

A l'instar des protocoles d'entretien dans les vascularites sans grande données formelles ni données de registres obtenues au cours de la SSC sur l'utilisation du RTX t en « entretien », de

A vérifier la sérologie JC et le risque de LEMP chez cette patiente

B en fonction des résultats envisager dans ce contexte si pas de risque de LEMP majoré une injection de RTX en maintenance à M6 mois post début du traitement.

CR fait par Pr Dominique FARGE

Un groupe de travail est constitué au sein de MATHEC pour envisager l'utilisation d'un conditionnement moins toxique associant pour le traitement de la Sclérodémie Systémique Endoxan 60mg, Fludarabine 30 mg X 4 + Rituximab 500mg avant et après l'Endoxan (sit 1 g dose totale) selon la procédure utilisée et publiée par R Burt à Chicago et ce au vu des données actuelles de la littérature (publication de R.Burt dans BMT acceptée), et de l'analyse des données de toxicité comparatives entre ASTIS et SCOTT avec des doses d'Endoxan respectives de 200mg/kg dose totale et 120mg et des résultats de NISCC 1. Il est décidé d'amorcer une réflexion qui sera validée début septembre pour a) positionner la place du Rituximab dans le conditionnement en complément de la Fludarabine et de plus faibles doses d'Endoxan. ; évoquer aussi la place du Rituximab ou du MFF de manière systématique dans le suivi post greffe. L'analyse des données de la base MATHEC permettra au préalable de regarder, de comparer l'évolution des patients qui ont reçu du Rituximab à visée préemptive (dans le cas de réactivation EBV) par rapport aux autres patients (un ou plusieurs volontaires peuvent s'atteler à ce travail de publication selon les modes de fonctionnements en cours au sein de la SFGM-TC et FAI2R : synopsis et présentation au CS SFGM-TC)

Prochaine RCP 01 juillet 2020 à 14 H 30