

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 5 août 2020

Présents : Dr G. Pugnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr D. Rimar (Rhumatologie, Haifa, Israël), Dr M. Husdon (Rhumatologie, Montréal), Dr A. Masetto (Rhumatologie, Sherbrooke Canada), Dr L. Terriou (Neurologie, Lille), Dr J. Grimaud (Neurologie, Chartres), Dr E. Chatellus (Rhumatologie, Strasbourg), Dr M. Rinagel (Rhumatologie, Strasbourg), Pr M. Ruivard (Médecine Interne, Clermont-Ferrand), Dr P. Legendre (Médecine Interne, Hôpital Cochin), Pr D. Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris).

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

Patient N°1 : AE, femme âgée de 58 ans, atteinte de sclérodémie systémique diffuse sévère, diagnostiquée en 2012 présentée par le Dr Masetto, (Canada) en d'une éventuelle intensification et autogreffe.

Chez cette patiente il n'existe pas d'antécédents notables en dehors de la SSc, dont l'évolution secondaire est marquée par :

2015 : atteinte cutanée rapidement progressive, associée à une crise rénale ayant conduit à l'hémodialyse sans récupération depuis lors, chez une patiente hémodialysée au long cours. Les traitements successifs institués ont compris :

- Cellcept mal toléré avec relai Myfortic de 2015 à 2017, puis devant la persistance de troubles digestifs,
- Cyclophosphamide per os, qui sera poursuivi pendant un an (dose totale reçue ?) avec à cette date apparition d'une lymphopénie profonde associée à une tuberculose latente qui sera traitée (type de traitement, durée ?).

2017 : progression de l'atteinte cutanée et rétractions sinoviales avec syndrome inflammatoire ayant conduit à la mise en route d'un traitement par

- Rituximab 4 cycles depuis 2018

Avec actuallement en 2021 :

- une atteinte cutanée diffuse, Rodnan à 30 et ulcération digitale cicatricielle.
- des ténosynovites,
- *Au plan cardiopulmonaire* : crépitations perçus à l'auscultation ; sur les EFR (février 2020) : CVF à 85% théorique, VEMS 54% et DLCO corrigée 34% théorique; au scanner thoracique associé atteinte interstitielle modérée (30 %). Pas d'argument pour une atteinte cardiaque authentifiée sur la clinique ; ECG rythme régulier et sinusal, sans trouble de conduction. Echographie cardiaque (novembre 2019) FEVG 65 %, VIT 2.4 ; cathétérisme droit avec charge en sel (juillet 2020) serait normal.
- **Biologiquement** : anémie à 8.6 g d'Hb, hémodialyse 2 à 3 fois par semaine ?, augmentation des CPK à 354/mL lymphopénie à 400/mm³ avec persistance d'un syndrome inflammatoire CRP à 51 mg/L.

Au total, L'ensemble des membres présents à la RCP restent réservés sur l'indication de l'ACSH qui certes mérite d'être discutée vu l'évolutivité actuelle, mais la balance bénéfice/risque doit être évaluée de manière plus complète car il existe des contre-indications relatives :

1° - Comorbidité avec insuffisance rénale terminale hémodialysée au long cours, rendant la patiente plus fragile mais n'est pas une contre-indication absolue.

2° - A reçu plusieurs lignes d'immunosuppression dont Rituximab et surtout l'Endoxan per os (quantifier la posologie) avec

3 -Persistance d'une anémie trop sévère pour être expliquée par l'hémodialyse seule (d'autant que la patiente est peut être sous EPO), lymphopénie à 400/mm³ qui doivent faire rechercher et/ou éliminer une myélodysplasie (myélogramme) un saignement digestif (fibroscopie, colonoscopie à réaliser), voire une lésion vésicale (cytologie urinaire si diurèse résiduelle) et sinon s'assurer après le traitement Endoxan per os au long cours de l'absence de néoplasie pelvienne ou vésicale. L'utilisation du Tocilizumab est évoquée mais non retenue dans le contexte par les experts rhumatologiques présents.

⇒ **Dossier à réévaluer fin août avec les résultats des examens proposés.**

Patient N°2 : MY, patient de 52 ans, présenté par le Dr Rimar (Rhumatologie, Haifa, Israël), pour sclérodémie systémique diffuse rapidement progressive diagnostiquée depuis 15 jours en **Juillet 2020** : score ACR Euler à 19 associé à des Ac antiScl 70 avec

- ATCD de **cardiopathie ischémique** récemment stentée avec 4 stents sur la coronaire gauche (juin 2020) et persistance d'une sténose à 50% de la coronaire et d'une coronaire droite irrégulière.
- un surpoids certain 90kg pour 1m90

A l'heure actuelle au plna de la SSc

- un score de Rodnan à 21, avec atteinte articulaire
- Une atteinte pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle diffuse, atteignant 15% de la surface,:
- **Au plan cardiaque** : un ECG de surface et un Holter normal, une échographie cardiaque (14 juillet 2020) normale avec FEVG à 60%, PAP systolique 17 mmHg ; sur l'IRM cardiaque (14 juillet 2020), VG normal avec augmentation de la fixation épiscardique et une péricardite à minima.
- **Au plan pulmonaire** : les EFR montrent actuellement une FVC à 55%, une DLCO 51% du prédictif.
- Le cathétérisme droit : PA à l'état basal à 30/80 moyenne à 14 après charge en sel 30/11 moyenne à 19.
- Le tout chez un patient négatif au plan viral Ag HBS, Ac antiHBS, Ac antiHBC négatifs, Ac antiHCV négatif. Pour qui les vaccinations sont à effectuer.

Conclusion

L'ensemble des membres présents à la RCP retiennent la sévérité de la SSc qui doit faire poser la question de l'autogreffe d'ici un an., Pour autant, l'indication est prématurée compte tenu de la mise en place des stents élués qui nécessitent le maintien sous Aspégic – Persantine pendant au moins trois mois voire six mois ou plus. Il convient de réévaluer le patient 6 mois et d'ici là d'avoir obtenu, si possible, un amaigrissement et en profiter pour faire les vaccinations.

Patient N°3 : GH, homme de 50 ans, présenté par le Pr Ruivard (Médecine Interne, Clermont-Ferrand), atteint d'une SS sévère rapidement progressive, diagnostiquée en 2015 avec en février 2020 : atteinte cutanée (Rodnan à 51), cardiaque, pulmonaire, digestive. **Déjà discuté en RCP MATHEC le 19 février 2020 (voir CR) pour lequel l'indication d'intensification et autogreffe avait été retenue.** Depuis lors, le patient a eu une procédure des recueils des CSHP effectuée en ambulatoire, après injection de l'Endoxan, de mobilisation 2 g/m² dose totale en deux jours, soit 3600 mg au total, qui s'est soldée par un échec du 1^{er} recueil sous G-CSF. Dans un deuxième temps, un greffon très satisfaisant a été obtenu après mobilisation par Plerixafor + C-GSF seul. Pour ces raisons, le patient est représenté en RCP MATHEC, car il s'agit du 2^{ème} échec de mobilisation en 15 ans dans l'expérience française qui restait mal compris.

La discussion au cours de la RCP permet d'évoquer la possibilité d'avoir méconnu le pic de sortie des CSHP, dans la mesure où le patient était suivi en externe et habitait loin du service d'hématologie et numération des globules blancs à distance a été insuffisamment fréquente pour apprécier la sortie d'aplasie dont la durée a été minimale. Il est souligné que selon les procédures européennes et françaises de la SFGM-TC chez ces malades fragiles, à risque après injection d'Endoxan, la mobilisation des CSHP doit se faire en hospitalisation tout en maintenant le patient sous surveillance en Médecine Interne ou de Rhumatologie pendant le monitoring.

A l'heure actuelle, la question posée était méthode de conditionnement. L'ensemble des experts présents recommandent, compte tenu de l'existence d'une atteinte cardiaque à minima (voir cathétérisme droit) avec dysfonction du diastolique du VG à l'état basal et une HTAP limite mais certaine après remplissage, un conditionnement atténué : Endoxan 120 mg/kg dose totale, Fludarabine associée au RATG, qui sera injecté très progressivement (au minimum sur 12 heures, voire 15 ou 18h et à doses progressivement croissantes 0.5 mg/kg J1/ puis 1 mg/kg J2 / puis 1.5 mg/kg J3/J4/5 par jour)

Patient N°4 : LM, patiente de 55 ans, présentée par le Dr P. Legendre (Hôpital Cochin) pour sclérodémie systémique diagnostiquée depuis 2010 avec à l'époque une atteinte cutanée minime avec Rodnan à 4/51, qui augmentera progressivement pour atteindre 18/51 en 2015 et une atteinte pulmonaire interstitielle non spécifique diagnostiquée depuis 2012 sur les EFR et au scanner. Une procédure d'autogreffe avait été proposée à la patiente, initialement suivie à Saint-Louis de 2010 à 2015 mais la patiente était très réfractaire à cette éventualité et est désormais suivie à Cochin. La patiente a donc été traitée par Cellcept de 2015 à 2020, poursuite de la progression cutanée tout en ayant une stabilité de l'atteinte pulmonaire interstitielle, dont l'évaluation en période COVID a dû être décalée. A l'heure actuelle, la patiente serait plus favorable tout en ayant des réserves à l'AHST et le Dr Legendre a donc ré-évalué la patiente au décours du confinement COVID pour discuter à nouveau l'indication d'une autogreffe éventuelle au vu de la progression cutanée et de la persistance d'une atteinte interstitielle et inflammatoire. A ce jour en 2020, il existe donc

- une atteinte cutanée Rodnan à 27/51.
- **Au plan cardiaque** : Pas d'argument pour une atteinte cardiaque authentifiée, mais le dernier bilan remonte à mars 2020 et doit donc être ré-effectué car il existait déjà à l'époque une PA à 108/50, FC 68 et des ondes R rabotées de V1 à V4 avec une onde T négative en D3 VF. Absence d'Holter ECG à effectuer si possible. La dernière échographie cardiaque (mars 2020) montre une FEVG à 65%, une PAP systolique à 33 mmHg, Ces résultats difficiles à interpréter au regard de la normalité de l'IRM cardiaque donc la date remonte au 20 février 2020 et avec un coroscanner normal..
- **Au plan pulmonaire** : en février 2020, il persiste une majoration de la pneumopathie interstitiel par rapport à 2017 avec sur les EFR (19 février 2020) une chute de la CVF à 78% et de la DLCO à 62%,

sachant que le cathétérisme droit qui avait été effectué à l'époque (4 mars 2020) montrait une PAPM à 26, des RAP à 2.01 avec une HTAP modérée à débit conservé d'origine post-capillaire qui se démasque au remplissage.

- **Au plan viral** : statut HBS à préciser. Patient négative vis-à-vis du HCV. Vaccination contre l'hépatite B à envisager et vaccination anti pneumocoque déjà effectuée.

Chez cette patiente, aujourd'hui âgée de 55 ans, avec 10 ans d'évolution associant une atteinte cutanée diffuse interstitielle sévère avec HTAP post-capillaire et des signes d'évolutivité après 5 ans de traitement chez une patiente maintenue sous 7.5 mg de Cortancyl et Cellcept.

L'ensemble des membres présents à la RCP restent réservé compte tenu de : a) *l'ancienneté de la maladie et de l'absence de certitude d'un bénéfice dans ce contexte après 5 ans d'évolution (Index activité/index sclerose); b) des risques chez cette patiente qui reste peut motivée et pour laquelle l'atteinte cardiaque reste discordante entre échographie, IRM et cathétérisme droit.*

Il est proposé, afin d'être le moins invasif possible et de limiter les examens en période COVID a) de réévaluer la patiente en fonction des résultats d'une nouvelle IRM confrontée à une échographie récente (sans pour autant refaire de cathétérisme) b) et surtout de son degré de motivation . La balance bénéfice/risque d'une AHSCP n'est pas évaluable dans l'immédiat par les membres de la RCP.

Patiente N°5 : CF, patiente âgée de 46 ans, présentée par le Dr J. Grimaud (Neurologie, Chartres), pour discussion d'autogreffe à la demande de la patiente dans le cadre d'une SEP secondairement progressive.

Pas d'antécédents notables en dehors de l'histoire de la maladie dont le diagnostic remonte à 1992 (à l'âge de 18 ans), devant des troubles sensitifs des mains.

1998 : épisode diplopie binoculaire, résolutif et apparition insidieuse de troubles de l'équilibre.

2003 : diagnostic de SEP posé sur les données cliniques, IRM et du liquide céphalorachidien aboutissant à une prise en charge thérapeutique par

- **2003** : *Interferon Rebif* poursuivi jusqu'en 2014.
- **2014 à 2018** : *Tecfidera (Diméthyl Fumarate)* en raison de lésions IRM actives sous Interferon.
- **De septembre 2018 à juin 2019** : *Gilenya (fingolimod)* raison de l'absence de bénéfice fonctionnelle sous Tecfidera.
- **Depuis novembre 2019** : traitement par *Ocrelizumab (Ac antiCD20)*

chez une patiente qui

- vis-à-vis du virus B est Ag antiHBS négatif, Ac antiHBS positif, Ac antiHBC négatif, Ac antiHBE négatif, négative
- vis-à-vis du virus C, positive vis-à-vis de HVC,
- qui a été vaccinée contre l'hépatite B, le pneumocoque et la grippe.
- **Virus JC i était positif à 0.20 lors de la dernière évaluation de février 2020,**

A l'heure actuelle, la patiente est extrêmement demandeuse d'une intensification et autogreffe CSHP et la question débattue est celle de l'indication dans une forme de SEP évoluant depuis l'âge de 18 ans ayant déjà reçu 4 lignes de traitement immuno-modulateur et immunosuppresseur et pour laquelle l'indication pourra être statuée en novembre 2019 avant toute réinjection d'Ocrelizumab (dont la demi vie et la durée d'action dure un an). L'existence de lésions IRM actives pourrait alors faire discuter cette option, même si l'ensemble des membres présent à la RCP s'accordent à considérer que les indications d'autogreffe au cours de la SEP (cf recommandations) sont avant tout celles des formes de SEP avec rechute après échec d'un traitement de première ou deuxième ligne et avec des signes d'activité à l'IRM ou deux rechutes cliniques dans l'année.

En ce qui concerne les formes secondairement progressives, il faudrait avoir l'évidence, non pas d'une détérioration clinique, mais de signes d'activité à l'IRM, ce qui pourra être évalué sur la prochaine IRM prévue en novembre 2019. L'évaluation somatique pour l'instant montre une fonction cardiaque conservée avec FEVG à 68% en décembre 2020. Il convient également d'évaluer la charge du virus JVC

Patiente N°6 : MC, homme âgé de 49, présenté par le Dr E. Chatelus (Rhumatologie, Strasbourg) et le Dr M. Rinagel (Rhumatologie, Strasbourg), en raison d'une sclérodémie systémique sine scleroderma diagnostiquée en juin 2020 (critère ACR/EULAR à 9) avec atteinte cutanée.

Patient sans ATC médicaux en dehors de l'histoire de la maladie mais qui présente un tabagisme à 40 PA sévère depuis fin juin 2020 et une surcharge pondérale avec un poids de 111 kg pour une taille de 1m90. A l'heure actuelle, **chez un patient actuellement traité par Cellcept 1 g matin et soir**

- **Absence d'atteinte cutanée** : Rodnan 0/51,
- **Atteinte pulmonaire** avec présence de crépitations bilatérales ; syndrome interstitiel bilatéral sévère au scanner thoracique (19 juin 2020) associée à une altération des EFR (17 juillet 2020) CVF 71% de la théorique, CPT 68% de la théorique et DLCO corrigé à 34%, témoin d'une insuffisance ventilatoire restrictive modérée et d'un trouble de la diffusion du CO sévère, chez ce patient dont l'interprétation des EFR doit tenir compte de la surcharge pondérale et en absence d'anémie. mais **qui a été mis sous oxygénothérapie de longue durée 2 L/min. 16 heures par jour**
- **Absence d'argument pour une atteinte cardiaque** avec une PA normale, ECG normale, échographie cardiaque FEVG 68% et sur l'IRM cardiaque (7 juillet 2020) FEVG 67%, absence de lésion

- myocardique après Gadolinium ; cathétérisme droit avec charge en sel P pulmonaires normales à l'état basal et après remplissage de 500 cc de sérum physiologique en 5 min.
- Un syndrome inflammatoire modéré, CPR à 10.6, fibrinogène à 3.26 avec NFS sans atteinte rénale.
 - patient négatif vis-à-vis de l'hépatite B, Ag antiHBS négatif, Ac anti HBS négatif, Ac antiHBC négatif, négatif vis-à-vis de HCV, positif vis-à-vis de la toxoplasmose avec présence d'IgG sans IgM.

Au total, il existe un certain nombre de contre-indications à l'autogreffe, avant tout la sévérité d'atteinte interstitielle et l'oxygénothérapie, le surpoids conduisant à proposer de réévaluer le patient dans un délai de au moins 6 mois par rapport : A) au diagnostic récent ; B) au sevrage au tabac avec nécessité d'une perte de poids. L'éventualité d'une transplantation pulmonaire a également été évoquée et les équipes référentes de Greffe pulmonaire ont abouti aux mêmes conclusions : nécessité d'une perte de poids et d'un certain recul par rapport au diagnostic afin de rechercher une étiologie associée.

Patiente N°7 : MA, homme âgé de 49 ans, atteint de SSc diffuse, rapidement progressive, diagnostiquée en mars 2020 devant l'existence d'une atteinte cutanée (Rodnan 37), digestive (béance œsophagienne au scanner, bien contrôlé par traitement symptomatique) avec fatigabilité à l'effort faisant suspecter une atteinte myositique déjà présente, sans atteinte cardiaque objectivée à l'IRM, ni pulmonaire au scanner mais pour autant une chute de la DLCO. Le traitement initial a compris successivement du *Cellcept* à 1.5 g/jour au maximum mal toléré puis relai par *Myfortic* pour mauvaise observance jusqu'à juin 2020 (patient perdu de vue en raison du COVID ce qui a retardé la réalisation des examens complémentaires), puis reprise du *Cellcept* par palier, toujours mal toléré depuis fin juin 2020 et traitement actuel par **Myfortic à 360 mg x 4 cp/jour**.

En juillet 2020, le patient présente

une atteinte cutanée sévère Rodnan à 37 sans ulcération digitale pulmonaire,

Au plan pulmonaire : pas de crépitations à l'auscultation, mais sur les EFR (16 juillet 2020) : CVF 87% de la théoriques, DLCO 68%. Sur le scanner thoracique (29 juillet 2020) minime épaississement des parois bronchiques lobaires.

Au plan cardiaque : PA à 11/7, une FC 100/min. ECG sans trouble du rythme de la conduction, Holter ECG non réalisé, à effectuer. Sur l'échographie cardiaque et l'IRM (mars 2020) présence d'une FEVG à 83% et absence d'élément pour une atteinte myocardique identifiable en imagerie post-gadolinium avec un KT droit et charge en sel (28 juillet 2020) : absence d'HTAP à l'état basal (PAPm à 12) et après remplissage (PAPm à 16).

Au plan digestif : atteinte digestive persistante, bien contrôlée par le traitement symptomatique. Syndrome inflammatoire réel sous Cortancyl ; CRP à 20 mg ; fibrinogène à 4 g, anémie 10.7 g et thrombocytose à 417 000 plaquettes.

atteinte myositique probablement associée avec des CPK à 421 qui participent de l'asthénie.

L'ensemble des membres de la RCP confirment l'indication à une intensification et autogreffe avec arrêt du Myfortic un mois avant la date de mobilisation vu la sévérité du syndrome inflammatoire qui pourrait bénéficier de petites doses de corticoïdes.

CR fait par Pr Dominique FARGE

Prochaine RCP 26 août 2020 à 14 H 30