

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 04 novembre 2020

**Présents :** Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr V. Poindron (Médecine Interne, Strasbourg), Dr J. Torregrossa (Hématologie, Poitiers), Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr C. Beuvon (Médecine Interne, Poitiers), Dr G. Fotsing (Gastroentérologie, Poitiers), Pr G. Pugnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr C. Castilla-Llorente (Hématologie, IGR, Villejuif), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Pr D. Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Dr N. Ait Abdallah (Médecine Interne, St-Louis, Paris).

**Absents excusés :** Pr P. Labauge (Neurologie, Montpellier), Dr L. Terriou (Hématologie, Lille), Dr H. Zéphir (Neurologie, Lille).

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

**Patient N°1 : VM, homme de 45 ans atteint d'une Sclérodémie Systémique (SSc) diagnostiquée en 2017, présenté par le Dr A. Maria (Montpellier).**

Patient déjà : traité par 9 cures d'Endoxan (jusqu'à novembre 2019) en raison d'une atteinte cutanée, digestive et pulmonaire chez cet ancien plongeur et consommateur de cannabidiol. Après réévaluation et suivi plus régulier du patient à Montpellier dans l'équipe des Drs Maria et Fégueux le projet d'autogreffe avait été différé pour Covid19, mais meilleure adhérence du patient au projet thérapeutique.

*Dossier présenté en RCP MATHEC le 24/02/2020, date à laquelle l'indication d'intensification thérapeutique et autogreffe avait été retenue mais différée en contexte covid19 ; représenté en RCP MATHEC le 16/09/2020 et l'indication d'intensification thérapeutique et autogreffe confirmée avec*

**en septembre 2020 :** Rodnan à 38/51 majoration des frictions tendineuses ; Au plan cardiaque : PA 135/85 FC 90/min et sur le Holter 40% des PA > normale au cours nycthemere ; échocardiographie : FEVG : 60%, pas d'HTAP ; IRM cardiaque (septembre 2020) N Au plan pulmonaire : tabagisme sevré depuis janvier 2019, cannabinoïdes sevré, pas de crépitations ; EFR normales CVF à 98% et DLCO c 72% Cathétérisme droit avec charge en sel (18 septembre 2020) pas HTAP mais discrète dysfonction VG après remplissage

**15 octobre 2020 :** mobilisation des CSHP par 1g x 2 Cyclophosphamide

La discussion sur la validation du conditionnement de chimiothérapie pour l'intensification et autogreffe prévue la semaine prochaine compte tenu de l'importance des doses d'Endoxan déjà reçues (11g au total) et de l'existence d'une atteinte cardiaque, à minima mais certaine, objectivée sur le cathétérisme droit, associée sur le coroscanner à l'existence de sténose athéromateuse sur 3cm de l'IVA et d'une sténose ostiale non quantifiable de la 1ere diagonale avec scintigraphie myocardique normale. **L'ensemble des membres présents à la RCP confirme l'indication à un conditionnement atténué Fludarabine 30mg/m<sup>2</sup>/j pendant 4 jours soit 120 mg/m<sup>2</sup>/j + Endoxan60 mg/kg/j + RATG 6 mg/kg dose totale (J1 : 0.5 ; J2 : 1 ; J3, J4, J5 1.5 mg/kg) associé à du RTX 500mg iv avant et 500mg à J5.**

**Patient N°2 : LM, femme de 41 ans, atteinte de Sclérodémie Systémique (SSc) critères ACR EULAR à 19 diagnostiquée en février 2020 et présentée par le Dr V. Poindron (Médecine Interne, Strasbourg).**

Autres antécédents notables :

2003 : maladie thromboembolique veineuse en contexte d'immobilisation prolongée

2017 : thrombose veineuse superficielle avec bilan de thrombophilie normal.

Histoire de la Maladie :

Mars 2020 : pneumopathie interstitielle radiologique au scanner et retentissement sur les EFR associant un syndrome restrictif (CVF 55%) et DLCO à 48% alors que l'échocardiographie était normale/ : atteinte digestive (œsophage apéristaltique)

Mars 2020 à aout 2020 6 cures mensuelles d'Endoxan 1200mg soit au total 7.2g.

Aout 2020 : Transfert au CHU de Strasbourg pour une prise en charge thérapeutique dans un contexte d'aggravation avec l'apparition d'une rhabdomyolyse avec CPK > 2000 U/L.

L'évaluation actuelle montre en novembre 2020 :

- Au plan cutané : score de Rodnan à 27/51 sans ulcérations digitales.
  - Au plan cardiovasculaire : PA normale : 111.70mmHg, FC 86/min au repos (tachycardie de repos) sans troubles du rythme ni de la conduction sur ECG. Holter ECG (26/10/2020) rythme sinusal avec quelques ESA ; Echocardiographie (24/09/2020) FEVG 55% absence d'HTAP. IRM cardiaque (06/10/2020) volume VD droite limite, pas de lésions identifiable mais volume extracellulaire myocardique > N.
  - Au plan pulmonaire : scanner thoracique (13/08/2020) atteinte interstitielle intense, grade 3, étendue (surface 3) prédominante en région sous pleurale et aux bases pulmonaires : EFR : CVF 51%, CPT 59%, DLCO 50%, témoins d'une insuffisance respiratoire restrictive certaines pour laquelle une composante myositique doit être discutée.
  - KT droit et charge en sel : pas d'HTAP à l'état basal ni après remplissage.
  - Au plan myositique : CPK > 2000 U/L avec début d'un traitement par Cellcept 2g/j associé à 2 cures IG iv 100g/mois et corticothérapie 10mmg/j sans pour autant de traitement inhibiteur enzyme de conversion associé à un traitement anticalcique.
  - CRP à 8mg, fibrinogène 4g/L. Absence d'anémie, 308 000 plaquettes, absence de protéinurie. Fonction rénale normale, Dot myositique négatif.
  - Au plan infectieux : patiente VIH1 et 2 - ; HTLV1 négatif, CMV + (IgG positif, IgM -), EBV +. Patiente vaccinée contre l'hépatite B (AG HBS négatif) le pneumocoque (AC anti HBC positifs faibles, AC anti HBS +), virus C négatif, HHV8 en cours, Toxoplasmose +.
- A noter : test tréponémique positif à 1,26, test non tréponémique négatif.** Cette sérologie dissociée, associée aux antécédents de maladies thromboembolique veineuse (2003, 2017) doit faire rechercher des ac Anticardiolipine Antiphospholipides et/ou une trace d'infection tréponémique ? Pas de foyer infectieux dentaire.

***Au total l'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde sur l'indication d'une intensification et autogreffe avec conditionnement atténué associé à du RTX. Il est recommandé d'augmenter la corticothérapie à 12.5mg/j, d'introduire des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, même à faible dose, le soir au coucher avec surveillance bihebdomadaire de la PA en automesure, du poids et protéinurie au labstix Poursuite des IG iv, monitoring des CPK, arrêt du Cellcept 1 mois avant la mobilisation des CSH.***

**Patiente N°3 : BF, patiente de 32 ans, atteinte d'une maladie de Crohn extensive et sévère diagnostiquée en 2006 présentée par le Dr G. Fotsing (Gastroentérologie, Poitiers) et actuellement réfractaire à tous les lignes de traitements proposés jusqu'alors avec successivement**  
2006 : diagnostic à l'âge de 17 ans d'une maladie de Crohn iléo colo anale, traitée initialement par Imurel.

2007 : Infliximab + Azathioprine > efficace, mais stoppé par la patiente.

2008-2013 : Adalimumab > efficace, puis arrêt pour grossesse (non compliquée).

2013 : reprise Adalimumab : échec.

2013 : Certolizumab + Méthotrexate > échec.

2014 : Entéro IRM retrouvant une atteinte modérée des premières anses jéjunales et une atteinte iléocaecale avec fistules borgnes. Reprise Infliximab > réaction allergique.

Septembre 2014 : **résection iléo-caecale, mais récurrence clinique et biologique 1 mois après la chirurgie.**

2014-2016 : Vedolizumab > perte de réponse.

2016-2019 : Reprise Adalimumab seul puis Adalimumab + Purinethol, puis Methotrexate > efficacité moyenne, puis perte de réponse.

2019-2020 : Ustekinumab > échec primaire au bout de 6 mois.

Juillet 2020 : dernières explorations radiologiques : IRM périanale : épaissement muqueux du rectosigmoïde avec prise de contraste périphérique. Plage liquidienne retrorectale de 5x62mm en contact avec un trajet de fistule anale à 7h.

Sous un traitement actuel associant Solupred 40 mg/ J + oxycontin (douleur fissuraire perianale) + Fresubin nutrition parenterale sur PICC la situation peut être résumée comme suit :

- **06 octobre 2020 : fistulectomie, mise en place de deux élastiques en traction et mise à plat de son petit abcès rétro-rectal.**
- 21/10/2020 : dernière exploration endoscopique avec : FOGD : normale.
- Examen anopérinéal : présence de larges ulcérations anales quasi circonférentielles, avec lésions remontant au niveau du sillon interfessier vers le coccyx. Fourchette ano-vulvaire <1cm. Pas d'écoulement purulent. Pas de séton en place.

- Iléo-coloscopie : atteinte pancolique et anopérinéale (ulcérations) sévère. Anastomose iléo-colique ulcérée non sténosée ; Sténose ulcérée colique à 50cm de la marge anale, franchie au coloscope pédiatrique, biopsiée. Score SES-CD : 27.
- 21/10/2020 : dernier dépistage dysplasie intestinale : coloscopie et biopsies ciblées de la sténose ne montrent pas de dysplasie.
- Au plan biologique : CRP= 27mg/L, calprotectine=3540µg/g, albumine= 30,2g/L Hb : 10,3 g/dL et Plaquettes 848G/L.

Classification de Montréal à : A2 L3L4 B3p / score de Harvey-Bradshaw : 12

Au plan cardiovasculaire : 110 60mmHg, 83batt/min, ECG : normal. Echocardiographie (20/10/2020) FEVG : 63 %, FR : 34%, PAPsys : 24mmHg, V IT : 2.4m/s, pas de dilatation des cavités, pas d'insuffisance valvulaire, pas d'épanchement péricardique et pas d'HTAP.

Au plan pulmonaire : le scanner thoracique (02/10/2020) résultats normaux ; EFR : CVF 91%, VEMS 92%, DLCO corrigée 79.6%.

Au plan biologique : VIH 1 et 2 : -, HTLV 1 et 2 : négatif, CMV : négatif, EBV : positif, Ac HBs : positif, Ag Hbs : négatif, Ac Hbc et Ac HBe : négatifs, HCV HHV8 : -, HSV1 et 2 +, Toxoplasmose :6. Vaccinations hépatite B et antipneumococcique faites.

*La patiente et son conjoint informés des risques associés aux procédures de greffe, compte tenu de l'ancienneté de la maladie et des nombreuses lignes thérapeutiques préalables, sont volontaires pour la procédure de greffe, eu égard aux autres alternatives envisageables. Renutrition par voie parentérale en cours sur PICC qui ne peut pas être utilisé pour la greffe.*

*Est évoqué l'utilisation éventuelle d'un conditionnement non myéloablatif et greffe allogénique avec des CSH de cordon (Burt BMT 2020) pour la greffe, mais l'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde sur l'indication d'une intensification et autogreffe avec conditionnement classique 200 mg/kg Endoxan dose totale dans un premier temps.*

**CR fait, relu et validé par le Pr D. FARGE/ V. UNFER**

**Prochaine RCP 18 novembre 2020 à 14 H 30**