

**Unité de Médecine Interne : Maladies Auto-immunes et Pathologie Vasculaire (UF 04),
Hôpital St-Louis, AP-HP, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 PARIS, Université de Paris, 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 21 octobre 2020

Présents : Dr L. Terriou (Hématologie, Lille), Dr A.Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Pr G. Pugnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr E. Januel (Neurologie, St-Antoine, Paris), Dr N. Ait Abdallah (Médecine Interne, St-Louis, Paris) ; Pr D. Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris),

Absents excusés : Pr P. Labauge (Neurologie, Montpellier), Dr C. Castilla-Llorente (Hématologie, IGR, Villejuif), Dr C. Labeyrie (Neurologie, Bicêtre), Dr M. Hudson (Rhumatologie, McGill, Canada).

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

Patiente N°1 : BG, femme de 52 ans atteinte de Sclérodémie Systémique (SSc) présentée par le Dr M. Puyade (Poitiers) pour le Dr A. Grados (Nior).

- Intoxication tabagique ancienne à 9 paquets/année sevré depuis 2004.
- Mars/avril 2020 : diagnostic de SSc (critère ACR EULAR à 9) avec syndrome de Raynaud depuis 1 an, sans atteinte cutanée mais avec macro-angiopathie organique à la capillaroscopie, associée à une atteinte pulmonaire interstitielle et cardiaque avec HTAP pré-capillaire avec épisode de décompensation cardiaque qui a fait découvrir en la maladie.
- Octobre 2020 : sous un traitement associant Ramipril 2.5mmg/j, Bisoprolol 2.5mmg/j, Furosemide 20mg/j, Kardegic 75mg/j la situation est résumée comme suit :
 - Pas d'atteinte cutanée (Rodnan à 0/51) : existence d'anomalies capillaroscopies et de méga-capillaires.
 - Au plan pulmonaire : Existence de crépitations aux deux bases ; Scanner thoracique aspect de pneumopathie interstitielle diffuse à prédominance périphérique associée à des bronchectasies prenant un caractère kystique des zones atteintes (stables par rapport à mars 2020) mais associé à des adénomégalies médiastino hilaires de taille augmenté ; EFR : CVF à 73%, CPT : 80%, DLCO corrigée à 42%.
 - Au plan cardiaque: PA : 120 / 60 mmHg, Fc : 71/min sous bêtabloquants (? sur l'observance) ; ECG de surface normal ; échocardiographie (septembre) : FEVG à 71%, FR à 40%, absence d'HTAP mais un flux IT qui montre une vitesse supérieure à 3m/s, pas de signe de dysfonction diastolique du VD ; IRM cardiaque (aout 2020) : fonction VG normale mais *existence d'un ressaut septal* avec anomalies du SIV sur une fonction et dimension du VD qui serait normales ; Cathétérisme droit avec à l'état basal sans remplissage : PAP moyenne 27 mmHg au repos, PAP occlusive 9 mm Hg et RAP à 3.9 UW, pour QC à 5.37 mil/min. Il n'y a pas eu de charge hydrique, la réponse au test au NO après 10 min d'inhalation est négative.
 - Biologiquement : fonction rénale normale, CRP : 6mg, VIH1/2 négatif, Ac HBs négatif, Ag HBs, Ac HBc (non vaccinée contre l'hépatite B) ; HCV négatifs, vaccins anti pneumocoque et anti-grippal faits.

Au total l'ensemble des membres de la RCP propose une réévaluation clinique de la patiente avec : Relecture du scanner ; Réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire pour rechercher une autre cause éventuelle de pneumopathie interstitielle (car tableau atypique chez une patiente jeune) ; d'évaluer la fonction cardiaque de manière plus détaillée incluant une coronarographie compte-tenu de l'âge de la patiente, des antécédents d'intoxication tabagique et de la notion d'insuffisance cardiaque initiale. Si le diagnostic est confirmé, la fonction cardiaque apparaît déjà relativement précaire et il faudrait alors envisager un conditionnement atténué. Dossier à réévaluer après confrontation anatomo-clinique des résultats du lavage et de la coronarographie.

Patiente N°2 : FM, femme de 57 ans, atteinte de Sclérodémie Systémique (SSc, critères ACR EULAR à 17) diagnostiquée en juin 2020 et présentée par le Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier).

- Intoxication tabagique active à 24 paquets/année et ayant vécu en Afrique pendant de nombreuses années (verifier déparasitage)
- Juin 2020 diagnostic de SSc devant : une atteinte cutanée (score de Rodnan 24/51), atteinte vasculaire (capillaroscopie pathologique) et présence d'anticorps anti RNA Pol III), reflux gastro-œsophagien, sans atteinte interstitielle au scanner thoracique.
- Aout 2020 : les équipes de Montpellier s'interrogent sur l'indication à une autogreffe car : progression score de Rodnan à 29/51, apparition de friction tendineuses, majoration du reflux gastro-œsophagien ; sur l'IRM cardiaque : péricarde épaissi avec lame d'épanchement péricardique associé à un T1 mapping allongé, qui conduira à débiter un traitement par MMF 500mg fois 2 /jour.

- Septembre 2020 : bilan pré-greffe avec début de sevrage tabagique et augmentation du MMF à 2g/j avec :
 - Au plan cutané : Rodnan à 29/51.
 - Au plan cardio-vasculaire : atteinte probable (origine mixte ischémique athérome et micro-vasculaire). Tendance à l'HTA nocturne ; échocardiographie FEVG 70%, PAPs 20 mmHg, lame d'épanchement péricardique latéroventriculaire droite ; IRM cardiaque (juillet 2020) : présence d'un T1 mapping allongé
 - Au plan pulmonaire : *sevrage tabagique non acquis*, absence de crépitations aux bases, scanner thoracique juillet 2020 montre l'absence : atteinte interstitielle. EFR : CVF 63%, DLCO : 60%, DLCO / VA : 99% ; Test de marche non interprétable,
 - Cathétérisme droit à l'état basal PAP m : 22mmHg, PAP occlusive à 11, RA 308, pas d'HTAP à l'état basal, test de remplissage serait normal mais détails non obtenus.
 - Biologiquement : fonction rénale normale, protéinurie en attente ; Anémie 11.4g/l, syndrome inflammatoire avec CRP à 11mg/L fibrinogène à 3.7 g/l.
 - Au plan infectieux : VIH ½ négative, Ac HBs, Ag HBs, Ac HBc négatifs, HCV, HHV8 négatifs, HSV1/2 positif, toxoplasmose positive, TPHA/VDRL négative.

Au total chez cette patiente porteuse d'une SSc authentique âgée de 57 ans avec poursuite d'une intoxication tabagique conséquente, il existe peut-être une participation d'un athérome coronarien à l'atteinte cardiaque avancée. Dans l'immédiat nécessité d'un sevrage tabagique complet durable pendant au moins 6 mois. Maintien du traitement actuel par Cellcept. Importance d'une décontamination par Mintezol sous traitement immunosuppresseur. Dossier à réévaluer dans 6 mois après sevrage tabagique durable.

Patiente N°3 : SN, femme âgée de 32 ans, atteinte d'une Sclérose en Plaques (SEP) diagnostiquée en novembre 2019 présentée par le Pr D. Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris) en l'absence du DR Wahab (actuellement en congés) neurologue référente à H Mondor et informée de la demande de la patiente et de son médecin traitant pour avis en RCP.

- Novembre 2019 : diagnostic de SEP lors de la première poussée et prise en charge par le Dr A. Wahab à Henri Mondor (HMN, Créteil) depuis cette date.
- Autres Antécédents notables : tabagisme 3 paquets/année sevré, consommation d'herbe médicinale en 2018 (pas d'autres médicaments), syndrome de Raynaud avec engelures depuis avril 2019 ; thyroïde multi kystique avec hypothyroïdie traitée pendant 3 ans puis arrêt ; lipoféeling des seins en 2016 (sans injection de produit étranger) ; patiente G0P0 dont la mère est atteinte d'une tyroïdite auto-immune, le père d'un psoriasis, d'un cancer de la prostate et de diabète et le frère d'une maladie de Crohn.
- 2018 : anesthésie d'un orteil.
- Février 2019 : apparition de troubles mnésiques attentionnels paresthésie et d'une incontinence anale aboutissant en novembre 2019 à la prise en charge à HMN par le Dr A. Wahab. A l'époque :
 - Existence de troubles du champ visuel.
 - Déficit moteur du membre supérieur droit 4/5^{ème} et sensitive bilatéral du membre inférieur : sur l'IRM quelques lésions péri-ventriculaires d'allure démyélinisâtes et médullaire d'allure inflammatoires.
 - PL : protéinorachie à 0.3g/L, bande oligoclonale avec synthèse intrathécale (index de Tibbling à 1.5g/L) et recherche d'anticorps anti MOG, anti AQP4 et anticorps anti SAPL négatives.
 - Profil sérologique d'hépatite B patiente vaccinée, hépatite C négative.
 - Scanner TAP : pas d'argument pour une neuro-sarcoïdose

Le diagnostic de SEP étant retenu la patiente a reçu 3 bolus de Solumédrol à 1g en décembre 2019 puis 4 autres bolus en janvier 2020 avant que ne soit débuté un traitement par Tecfidéra (Dimethylfumarate 240mg/j) poursuivi depuis lors.

- Octobre 2020 : EDSS à 4 ; la patiente se plaint d'une persistance des paresthésies et d'une gêne fonctionnelle des membres supérieurs au réveil avec des troubles de concentration à 8 mois du début du traitement. Résultats du bilan neurocognitif en attente ; IRM montre une stabilité des lésions avec < 10 lésions supra-tentorielles péri-ventriculaires et sous corticales et une stabilité de la lésion médullaire en regard de T11 non rehaussé, sans nouvelles lésions.

Comme cela lui a été explicité par le Dr A. Wahab et l'équipe de neurologie de HMN qui a récemment revu la patiente en HDJ, ainsi que lors de la consultation télé-médecine avec Pr D. Farge, il n'y a pas d'indication à une autogreffe.

L'ensemble des membres présents à la RCP souligne qu'il n'y a pas d'indication à l'heure actuelle à envisager une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) périphériques.

Patient N°4 : KM, homme de 27 ans, atteint d'une Sclérose en Plaques (SEP) avec rechutes itératives diagnostiquée depuis 2016 présenté par le Dr E. Januel (Neurologie, St-Antoine, Paris).

- 2016 : diagnostic de SEP (possible première poussées) avec phénomène d'Uhthoff. Puis rechutes itératives chez un patient réfractaire aux traitements successifs par corticoïdes, Rituximab (RTX), Ocrelizumab.

- Mars 2018 : Deuxième poussée pluri-symptomatique avec hyper signaux de la substance blanche supra et infratentorielle sur l'IRM cérébrale d'avril 2018 et l'IRM médullaire : multiples hyper signaux cervical et dorsaux, pas de bande oligoclonale sur bilan auto-immun avec anti-Mog et anti-AQP4 négatifs à 2 reprises. Bandes oligoclonale sur la 2^{ème} ponction lombaire.
- Prise en charge initiale par 5 bolus de Solumédrol IV avec persistance d'une ataxie cérébelleuse, nystagmus, irritation pyramidale, troubles vésico-sphinctériens associés à un EDSS à 3.5.
- Juillet 2018 : nouvelle IRM médullaire et cérébrale montrant de multiples lésions démyélinisantes étagées avec disparition des prises de contraste antérieur et prise de contraste méningée étendue. IRM cérébrale : évolutivité en nombre, taille et aspect des lésions démyélinisantes supra et infratentorielles aboutissant à 5 bolus de 1g de corticoïdes et au diagnostic de SEP très inflammatoire et atypique.
- Fin septembre 2018 : nouvelle poussée médullaire avec hémiparésie gauche : 5 bolus de Solumédrol seront réalisés avec évolution clinique favorable mais persistance de signes d'hyper activité sur l'IRM cérébrale avec sérologie JC positive (index à 2.88) aboutissant à proposer du RTX comme traitement de fond dont le patient recevra 3 cures au total (C1 octobre 2018, C2 avril-mai 2019, C3 novembre 2019).
- Mai 2019 : nouvelle poussée clinique (en dépit du RTX) : nécessitant des bolus de Solumédrol (IRM cérébro-médullaires en juin 2019 avec aspect cérébral stable et au niveau médullaire lésion plus visible et en aout 2019 : deuxième poussée clinique.
- En novembre 2019 : décision de passer à l'Ocrelizumab devant le diagnostic de SEP récurrente sous RTX à 10 mois du début du traitement par RTX et à 4 mois de la deuxième cure nécessitant des bolus de Solumédrol au domicile :
- Eté 2020 :
 - Poussée cérébelleuse d'installation subaiguë avec canne devenant nécessaire à la marche.
 - EDSS à 6.
 - Contrôle IRM cérébrale : stable ; IRM médullaire : élargissement des lésions cervicales nécessitant 5 bolus de Solumédrol.

Au total chez ce patient jeune présentant une SEP avec rechute à répétition et très évolutive en dépit des 3 lignes de traitement, du RTX et de l'Ocrelizumab, ayant nécessité de nombreux bolus de corticoïdes avec aggravation clinique (EDSS passé de 3.5 à 6 en un an sous traitement de deuxième ligne), l'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde à retenir l'indication d'une autogreffe de CSH. Le conditionnement proposé reposera sur l'Endoxan en l'absence de contre-indication au bilan pré-greffe qui devra comprendre rapidement : EFR, DLCO, scanner thoraco-abdominal, échographie vésicale et cardiaque et bilan infectieux complet. Pas d'indication à l'IRM cardiaque chez un patient qui est jeune, n'a pas reçu de Mitoxantrone et n'a pas d'autres facteurs de risques.

Ce patient sera greffé à l'hôpital St-Antoine et en période Covid il est requis de faire une PCR dans les 8 jours précédant l'hospitalisation en vue de la mobilisation.

CR fait par le Pr D. FARGE (St-Louis, Paris)

Prochaine RCP 4 novembre 2020 à 14 H 30