

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 6 Février 2019

Étaient présents :

Dr J. Dion (Médecine Interne, Cochin), Dr A. Gueguen (Neurologie, Rothschild), Dr T. Moulinet (Médecine Interne, Nancy), Dr G. Pagnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr Hudson (Rhumatologie, Mc Gill, Université Montréal), Dr B. Dunogue (Médecine Interne, Cochin), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St Antoine, Paris), Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr H. Zéphir (Neurologie, Lille), Dr L. Terriou (Lille), Pr P. Labauge (Neurologie, Montpellier), Dr Castilla-Llorente (Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif), Dr I. Benzidia (Médecine Interne, St Louis, Paris), Pr Farge (Médecine Interne, St Louis, Paris), Valentina Unfer (Mathec, St Louis, Paris).

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

1/ Patientte FF, femme âgée de 30 ans atteinte d'une sclérose en plaques (SEP) avec rechutes remittentes présentée par le Pr ZEPHYR et le Dr TERRIOU (Lille).

- 2001 : diagnostic de SEP en 2001
- 2002 : début d'un traitement par Avonex en 2002, avec un score EDSS à 2.
- 2005-2008 : traitement par Rebif
- 2008-2010 : traitement par Bétaféron (2008 à 2010),
- Aout 2010 : en raison d'une réactivation de la pathologie au décours d'une 2^{ème} grossesse, début du traitement de 2^{ème} ligne par Mitoxantrone, date à laquelle l'EDSS est à 6.5
- Février 2011 : arrêt de la Mitoxantrone avec un EDSS à 6.0, chez une patiente qui a par ailleurs une atteinte vésico-sphinctérienne et un syndrome cérébelleux et reprise du Bétaféron
- Janvier 2016 : relais par Dimethyl Fumarate (Tecfidera) en raison de poussées,
- Juillet 2017 : reprise de l'activité clinique et IRM avec début d'un traitement par Fingolimod.
- A l'heure actuelle, patiente en poussée avec :
 - un périmètre de marche à 50 m avec déambulateur, associé à une faiblesse des membres inférieurs et hypotonie axiale, un EDSS à 6.5 avec un tronc cérébral à 2, un cérébelleux 3 x, pyramidal à 2, sensitif à 2 et sphinctérien à 2, associé à une hypotonie distale, une spasticité ressentie à la mobilisation du membre inférieur gauche, dysmétrie, adiadococinésie et hypopallesthésie associées à une poursuite oculaire saccadée, des séquelles d'ophtalmoplégie internucléaire, une dysarthrie et des troubles de déglutition.
 - sur le plan sphinctérien, pas d'épisode répété d'infection urinaire, mais résidu post mictionnel.
 - patiente qui a déjà eu 2 traitements de 2^{ème} ligne et reste exposée au virus JC avec un index élevé à 1.37, raison pour laquelle le Natalizumab ne sera pas introduit.
 - le reste de l'examen clinique ne montre pas de contre-indication avec un examen cardiaque normal au plan clinique et sur l'échographie cardiaque du 25/01/19, des EFR qui montrent une CVF à 87 % de la théorique, une DLCO corrigée à 66 % et une DLCO/VA 75 %.
 - au plan viral : antigène Hbs négatif, Ac anti-Hbs négatif, Ac anti-Hbc négatif avec une patiente vaccinée le 02/01/19, VIH 1 et 2 négatifs, virus JC négatif. Vaccin Prévenar effectué le 17/01/19. Pneumo23 prévu en mars 2019.

Au total, l'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde à valider l'indication d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec une mobilisation par 2 g d'Endoxan en dose totale et un conditionnement par Endoxan 200 mg/kg dose totale associé à du sérum antilymphocytaire. L'existence d'un résidu post mictionnel à 107 ml conduira à sonder la patiente pendant la greffe et pendant la période de mobilisation

2/ Patient BE, homme âgé de 50 ans atteint d'une sclérose en plaques (SEP), présenté par le Dr GUEGUEN et D. FARGE (Saint-Louis, Paris).

Patient déjà discuté en RCP MATHEC en date du 05/12/2018, pour lequel l'indication d'autogreffe avait été envisagée, mais nécessité d'investigations complètes en médecine interne, afin d'éliminer toute contre-indication. En résumé, SEP avec une forme relapsing-remitting diagnostiquée en 1998 et dont l'évolution a été marquée par de multiples poussées dont aucune n'a été effectivement contrôlée ayant eu successivement

Interféron, Béta1a, Natalizumab (anti- α 4 intégrine), puis Fingolimod (Mitoxantrone) avec 7 cures successives soit 120 mg de dose cumulée et Alemtuzumab (dernière cure en 2017). Aggravation de l'EDSS non pas par progression de la SEP, mais par la succession des séquelles liées aux poussées itératives avec poursuite d'une activité clinique post-Lemtrada.

A l'heure actuelle, existe :

- une atteinte de la force musculaire avec un déficit côté entre 3 et 4/5,
- une atteinte sensitive avec hypoesthésie thermoalgique aux 4 membres,
- une atteinte neurologique centrale avec Babinski bilatéral et Romberg latéralisé à droite,
- une atteinte urologique avec hyperactivité detrusorienne et dyssynergie sphinctéro-vésicale et résidu post mictionnel.
- au plan cardiaque, une tachycardie de repos à 100/mn malgré une pression artérielle normale, l'échographie cardiaque montre une FEVG à 62 %, mais un stent longitudinal altéré à -12 % (pour autant la limite des -15 % n'est pas atteinte), un flux mitral inversé et l'IRM cardiaque faite à Georges Pompidou le 06/02/19 est strictement normale.
- au plan pulmonaire, les EFR montrent une CVF à 88 %, DLCO à 63 % et DLCO/VA 82 %, alors que le scanner thoracique est normal en date du 04/02/19 hormis une bronchectasie du lobe moyen.
- Au plan viral, ce patient n'est pas vacciné contre l'hépatite B, et est VIH négatif, CMV négatif, EBV positif.
- Au plan vésical et rénal, le bilan urodynamique montre un résidu post mictionnel significatif à 215 cc.

En pratique, l'ensemble des membres présents à la RCP valide l'indication l'AHSC et ce compte tenu de l'aggravation par l'EDSS des poussées cliniques avec au moins 8 nouveaux foyers d'activité post Lemtrada, chez un patient qui reste néanmoins lymphopénique 700/mm³ à plus de 1 an et demi de la 2^{ème} cure d'Alemtuzumab et qui a reçu un premier cycle de Rituximab en 2018. Ce patient sera sondé pendant toute la durée de la procédure (mobilisation comme intensification). Il n'y a pas d'indication à un cathétérisme droit ni à une charge en sel vu la normalité de l'IRM cardiaque même s'il existe un stent longitudinal altéré sur l'écho, la variation n'est pas significative et par conséquent, la Mitoxantrone (8 cures reçues au total) n'a pas été délétère et n'augmente pas le risque de la chimiothérapie. Enfin, ce patient n'a pas été vacciné contre l'hépatite B et compte tenu de la mobilisation prévue le 14/02/19 et du degré d'immunodépression, on décide de s'affranchir de cette vaccination dans le contexte. Par contre, pneumocoque et antigrippe seront effectués.

3/ Patient FF, homme de 48 ans atteint d'une sclérodémie systémique (SSc), présenté par le Dr DUNOGUE (Cochin).

Diagnostic de sclérodémie systémique posé en mai 2018, avec des premiers symptômes non Raynaud depuis 1992 chez un patient chauffeur livreur exposé aux hydrocarbures, avec comme antécédent notable une thrombose veineuse superficielle et profonde en janvier 2018 traitée pendant 3 mois sous Eliquis.

L'évolution rapide de la sclérodémie systémique de mai 2018 à janvier 2019 a conduit successivement à mettre en évidence :

- une atteinte cutanée, avec un rodnan actuel à 27/51
- une atteinte myogène avec un déficit des membres supérieurs et membres inférieurs, augmentation des CPK x 2 et de la troponine,
- un syndrome inflammatoire biologique
- une atteinte pulmonaire avec des crépitations, une pneumopathie interstitielle diffuse débutante de type PINS prédominant aux bases associées à des images en verre dépoli et des bronchectasies par traction, et retentissement sur les EFR (DLCO à 65 %, CVF à 80 % le 24/10/18).
- une œsophagite peptique ulcérée grade B et une volumineuse distension œsophagienne

Un traitement par Cellcept 3 g par jour a été poursuivi de juin 2018 à janvier 2019 et introduction récente de la Prednisone, avec pour autant poursuite d'une perte de poids d'environ 20 kg (64 kg pour 1,80 m à l'heure actuelle).

Une autogreffe de moelle devrait pouvoir être envisagée par les membres de la RCP sous réserve d'une réévaluation complète récente du patient de moins de 3 mois avec réalisation d'une IRM cardiaque récente, d'une échographie cardiaque récente (dernière écho de mai 2018) et d'un cathétérisme droit avec charge en sel devant une suspicion d'atteinte cardiaque vu la rapidité de la progression. Dossier à représenter début avril pour s'assurer de l'absence de contre-indication liée à la progression pulmonaire ou cardiaque probable. L'existence d'une atteinte myogène conduit à proposer la réalisation d'une biopsie musculaire de référence, mais ne modifiera probablement pas l'attitude thérapeutique. Pas d'argument pour une néoplasie.

4/ Patient SI : femme de 49 ans atteinte de Sclérodémie Systémique (SSc) présentée par le Dr DION (Cochin).

Patient originaire de Poitiers et suivie par le Dr DIOT à Cochin, atteinte d'une SSc évoluant depuis décembre 2017, date à laquelle existait déjà une atteinte cutanée, pulmonaire, articulaire et digestive, avec comme traitements successifs un traitement par Ilomedine, puis par Cellcept à partir de mars 2018 et Endoxan en juillet 2018 (cures successives à J1, J15, J30, puis tous les 21 jours (6 cures au total)), puis reprise du Cellcept 2 g par jour.

A l'heure actuelle, il existe :

- une atteinte cutanée : Rodnan à 24 avec ulcération digitale,
- Une atteinte digestive, avec dénutrition et vomissements subintrants
- une atteinte pulmonaire avec crépitations, retentissement sur les EFR (DLCO corrigée à 24 %, CVF à 68 %) et fibrose des bases, avec un aspect faisant évoquer une maladie veino-occlusive au niveau de la partie moyenne et apicale du scanner thoracique relu pendant la RCP, faisant suspecter certes une progression de la maladie mais aussi une composante mixte.
- au plan cardiaque, l'ECG apparaît normal mais la dernière échographie cardiaque qui remonte à août 2018 et l'IRM cardiaque datant de janvier 2019 mais n'ont pas été relues.

L'ensemble des membres présents à la RCP souligne la contre-indication à la procédure d'autogreffe en raison de la sévérité de l'atteinte pulmonaire.

Professeur Dominique FARGE

Prochaine RCP le 20 Février 2019 à 14 H 30