

**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 15 Mai 2019

Présents : Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr R. Devy (Neurologie, Saumur), Dr L. Terriou (Hématologie, Lille), Dr H. Zépher (Neurologie, Lille), Dr N. Collongues (Neurologie, Strasbourg), Pr P. Labauge (Neurologie, Montpellier), Dr S. Rivière (Médecine Interne, Montpellier), Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr N. Fegueux (Hématologie, Montpellier), Dr C. Castilla-Llorente (Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr M. Pineton de Chambrun (Médecine Interne, Pitié-Salpêtrière, Paris), Dr C. Labeyrie (Neurologie, Kremlin-Bicêtre), Pr D. Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Mme V. Unfer (Mathec, St-Louis, Paris), Dr J. Bourré-Tessier (Rhumatologie, Mc Gill, Université Montréal), Dr M. Hudson (Rhumatologie, McGill).

Absents et excusés : Pr T. Martin (Médecine Interne, Strasbourg), Dr G. Pugnet (Médecine Interne, Toulouse)

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

1/ Patient LL, homme âgé de 46 ans atteint de Sclérose en Plaques (SEP) suivi à l'hôpital de Lure (Dr Ziegler) et Dijon (Pr Moreau). *Le patient a saisi lui-même la RCP il y a un mois. Les différents neurologues consultés dans la région ont été informés du souhait du patient d'obtenir un avis de la RCP MATHEC sur l'indication éventuelle d'une autogreffe. Dossier présenté par le Pr Farge avec les documents transmis par le patient (CR CS Dijon) et accès aux dernières IRM de Lure lors de la RCP, les DR Ziegler et Moreau ayant été eux-mêmes contactés et conviés à participer à la RCP*

- 2007 : diagnostic de la SEP devant premiers symptômes sensitifs et moteurs et syndrome paraparétique du membre inférieur gauche
- 2007- 2013 : le patient a reçu plusieurs traitements immuno-modulateurs avec au total 18 bolus d'Endoxan mais poursuite des poussées avec dégradation dans une forme transitionnelle ou progressive d'emblée
- Mars 2015 : le patient souhaitera avoir d'autres avis neurologiques dans la région et consulte le Pr Moreau à Dijon. L'examen clinique montre l'existence d'un Babinsky bilatéral, un périmètre de marche de quelques centaines de mètres avec marche cerebello-spasmodique et une force musculaire normale aux membres inférieurs
- Décembre 2015 : **EDSS à 4.5**
Poursuite des traitements par flashes de Corticoïdes et 4 perfusions d'Endoxan à 2 mois d'intervalles
- Juin 2016 : SEP progressive avec sur l'IRM cérébrale : lésions en hypersignal FLAIR sous corticales, juxtacorticales et substance blanche périventriculaire, sus et sous tentoriale avec au niveau médullaire hypersignal T2 à hauteur de C3, C4, C6, T3, T6, T8. Pas de rehaussement encéphalique et médullaire
- **Juin 2016 à janvier 2017** : proposition d'un traitement par Biotine, initiation d'un traitement par Rituximab avec au total 4 à 5 cures de Rituximab
- **Janvier 2017 : Périmètre de marche à 50m**
 - Inefficacité des cures de Solumedrol et persistance des dysesthésies
 - Apparition de troubles cognitifs, de mémoire et de concentration
- **Janvier 2018 : EDSS à 7** et passage au fauteuil roulant ; Pas de nouvelle IRM
- **Juillet 2018** : Nouvelle IRM encéphalique montrant un volume lésionnel conséquent mais stable par rapport à 2016 ; pas de rehaussement après l'injection de Gadolinium
 - Pas de résidu post mictionnel sur l'échographie vésicale
 - Discussion d'un traitement par Ocrevus
- **Février 2019 : EDSS à 6**, le patient marche avec deux cannes et conduit sa voiture
 - Une nouvelle IRM est effectuée ne montrant pas d'évolution par rapport à juillet 2018

L'ensemble des membres présents à la RCP concluent à l'absence d'argument pour une activité médullaire en IRM qui puisse justifier d'une autogreffe, même s'il a bien été noté l'apparition sur l'IRM de février 2019 une nouvelle lésion pédonculaire. Il y a eu tout au long de l'évolution de ce patient de nombreuses lésions médullaires et cérébrales avec une forme, à un moment, très évolutive et avec des poussées entre 2017 et 2018. Pour autant sur cette maladie active sous une forme secondairement progressive et rémittente il n'y a pas actuellement d'éligibilité pour l'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques.

Ces données seront communiquées au patient par son médecin traitant à qui sera envoyé le CR de la RCP MATHEC ainsi qu'à son médecin référent neurologue.

2/ Patient NB, femme âgée de 38 ans atteinte d'une Sclérose en Plaques (SEP) avec forme à rechutes successives présentée par le Dr Collongues (neurologue, Strasbourg).

- **Juillet 2013** : diagnostic de la maladie devant : des dysesthésies avec atteinte motrice et sensitive des deux membres inférieurs et difficulté à la marche avec critères de diagnostics sur la ponction lombaire et sur l'IRM : deux lésions cérébrales et médullaires (C2-C3 et C4-C5) *Traitement de 1ère ligne par bolus de Solumedrol et Rebif*
- **Octobre 2013** : Réapparition de poussées cliniques nécessitant des bolus de Solumedrol avec sur l'IRM de nouvelles lésions confluentes C2-C5 avec un **EDSS résiduel à 4**, aboutissant en
- Janvier 2014 : Début d'un traitement par *Gilenya*
- **Novembre 2014** : Périmètre de marche de 20 m sans aide et 500 m avec une canne. Apparition d'une nouvelle lésion D10 avec récupération progressive après bolus de Solumedrol **EDSS résiduel à 6**
- **Janvier 2015** : devant l'aggravation sous traitement de 2^{ème} ligne, chez une patiente *virus JC positif*, passage à une 3^{ème} ligne de traitement avec une première cure de *Lemtrada (C1)*
- Janvier 2016 : deuxième cure de *Lemtrada (C2)*
- **Mai 2016** : **EDSS résiduel à 6** Aggravation de la symptomatologie avec poursuite des poussées cliniques alors qu'il n'y a pas de modification des IRM cérébrale et médullaire
- Octobre 2016 : nouvelles poussées avec un déficit sensitif mais une bonne récupération après l'injection de bolus de Solumedrol sans modification des IRM cérébrale et médullaire
- **Février 2017** : nouvelles poussées médullaires avec lésions T8-T10 qui conduiront à **6 bolus de Solumedrol et 7 échanges plasmatiques** sans amélioration avec toujours un **EDSS résiduel à 6**
- **Mai 2017** décembre 2018 : traitement de **4ème ligne par Mabthera** avec amélioration progressive de la marche possible sans aide sur 15 à 200 m et un **EDSS résiduel à 5**
- Décembre 2018 : dernière perfusion de Rituximab
- Décembre 2018 à avril 2019 : nouvelles poussées médullaire et cérébelleuse clinique avec lésions du pédoncule et un EDSS à 7

Devant les poussées successives de la SEP évoluant depuis 2013 sous forme avec rechutes malgré 4 lignes de traitements successifs, l'ensemble des membres présents à la RCP confirme l'éligibilité de cette patiente à l'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) périphériques.

Il est proposé de compléter très rapidement le bilan avec les EFR/DLCO, l'investigation cardiaque et vésicale. Le score EDSS encore à 7 est une contre-indication relative, dont on peut espérer, 4 mois après la dernière injection de Rituximab, qu'il récupère quelque peu pour pouvoir envisager l'AHCST.

Il est donc possible d'envisager pouvoir amener la patiente rapidement à la procédure de mobilisation des CSH (par 2g d'Endoxan) puis une intensification et autogreffe, dont l'indication définitive ne sera validée qu'après avoir levé toutes contre-indications et en fonction de la récupération espérée de l'EDSS au moins à 6.

3/ Patiente SG, Femme âgée de 46 ans atteinte d'une Sclérose en plaques (SEP) de forme avec poussées et rechutes très agressives présentée par le Dr Devy (Saumur).

- 1999 : diagnostic de la SEP avec première poussée sensitive hémicorporelle gauche.
- 2003 : 2ème poussée sensitive concernant les 4 membres
- 2006 : Mise en place d'un traitement par *Avonex* et survenue de métrorragies sous *Avonex*
- 2007 à mai 2008 : mise en place d'un traitement par *Copaxone*
- **Mai 2008 à février 2018** : mise sous *Tysabri (Natalizumab)* qui associé aux bolus de Solumedrol permettra de contrôler la maladie et sera donc maintenu avec disparition des images des lésions sur IRM en 2010 ayant conduit à l'arrêt transitoire du *Tysabri* en 2010. Rechute clinique avec atteinte médullaire objectivée à l'IRM en décembre 2011, qui a conduit à la reprise du traitement
- **Février 2018** : arrêt définitif du *Tysabri* compte tenu de la présence d'anticorps anti-*Tysabri* et d'un virus *JC positif* à 1,56
- **Février 2018 à décembre 2018** : l'EDSS passe de 1.0 (à l'arrêt du *Tysabri*) à 7 malgré la mise en place du traitement par *Gilenya (fingolimod)*
- **Décembre 2018** : mise en place d'un traitement par *Ocrevus* dont l'indication est prévue pour 6 mois

- **2019 : Activité clinique de la maladie avec EDSS actuel à 6.5** (contre 1.5 il y a un an et un EDSS à 4 en novembre 2018), périmètre de marche actuel à 10m (contre 3000m il y a un an et deux ans) et lésions IRM encéphaliques médullaires

L'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde à valider, chez cette patiente, l'éligibilité à l'autogreffe et à la nécessité de compléter rapidement le bilan cardiaque, pulmonaire, vasculaire et vésico-rénal. En fonction des résultats et selon avis du DR Lioure (Hématologue Référent à Strasbourg pour AHSCT), il sera possible de valider définitivement l'absence de contre-indication absolue.

4/ Patiente MS, Femme âgée de 42 ans atteinte d'une Sclérodémie Systémique (SSc) déjà présentée en RCP le 03 avril 2019 par le Dr Maria (Montpellier).

- RCP du 03 avril 2019 : il avait été décidé pour cette patiente de a) Contrôler la crise rénale avec un recul de 1 à 2 mois ; b) stabiliser la maladie par l'adjonction de Cellcept ; c) s'assurer d'une renutrition de la patiente sous corticoïdes ; d) débiter une exploration cardiaque détaillée avec cathétérisme droit et coronarographie
- Actuellement en mai 2019, la situation clinique est stabilisée et contrôlée avec une forme sévère de SSc associant
 - Au plan cutané : un score de Rodnan à 38
 - Au plan cardiaque : présence d'une atteinte cardiaque spécifique liée à la maladie, dont témoignent : la persistance de rares extrasystoles ; une Pression artérielle contrôlée et sur l'IRM cardiaque d'avril 2019 : des signes d'allongement du T1 mapping au niveau du septum et des territoires médians sans rehaussement tardif avec une FEVG à 67% conservée (comme sur l'échographie cardiaque) ; sur le cathétérisme droit : l'absence d'HTAP avec néanmoins après épreuve de remplissage, une PAP systolique limite passant de 17 à 26 avec élévation de la pression ventriculaire droite de 18 à 31 pour une POD non modifiée et une bonne adaptation du débit cardiaque. La coronarographie est normale Au plan pulmonaire
 - Au plan pulmonaire : les EFR DLCO du 29 mars 2019 : ne montrent pas de contre-indication à l'autogreffe (CVF 89% et DLCO 63%)
 - Au plan rénal : crise rénale contrôlée sans protéinurie et sans schizocytes avec fonction rénale reste stable créatinémie 47µmol/L
 - Au plan infectieux : Patiente non vaccinée contre l'hépatite B, CMV négatif, séropositive vis-à-vis de l'EBV, négative vis-à-vis de l'hépatite B, C et HHV8 et toxoplasmose positif ; La vaccination anti pneumocoque a été effectuée ; Au plan bucco-dentaire : des extractions dentaires sont en cours afin de préparer le patient à l'autogreffe

L'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde à valider l'indication à une autogreffe depuis que la renutrition parentérale, la stabilisation sous Cellcept ont été obtenues.

Le conditionnement comportera un conditionnement allégé compte-tenu de l'atteinte cardiaque avec Endoxan 60mg dose totale et Fludarabine (30 mg x 4).

5/ Patiente GR, Femme âgée de 20 ans d'origine Haïtienne atteinte d'une Sclérodémie Systémique (SSc) rapidement progressive présentée par le Dr Pineton de Chambrun (Pitié-Salpêtrière, Paris).

- Février 2018 : diagnostic de SSc avec atteinte articulaire œdémateuse et atteinte cutanée progressive et traitement par **3 bolus 1g de Solumedrol puis 15mg/j de Corticoïdes associés à 5 bolus d'Endoxan**
- Juillet 2018 : Progression cutanée et pulmonaire : avec atteinte pulmonaire aux EFR qui conduira à un **relais par Methotrexate par 25mg en sous cutanée** et à l'arrêt de l'Endoxan pour inefficacité. Les Corticoïdes seront progressivement diminués à 5mg. Echec de la mise en place du cathéter veineux central car non cicatrisation puis mise en place d'un PICC-Line.
- Janvier 2019 : majoration des lésions de pneumopathie interstitielle non spécifique et dégradation des EFR avec rétraction articulaire bilatérale
- Avril 2019 :
 - Atteinte cutanée : Rodnan à 33, rétraction sévère et perte d'autonomie. Poursuite du Methotrexate 25mg + Cortancyl 5mg
 - Atteinte cardiaque objectivée sur l'échographie cardiaque normale (FEVG à 60%, VIT à 2.2 anormale et dilatation modérée des cavités à droite) et sur l'IRM cardiaque avec une atteinte modérée, limitée inféro-basal et médiane associée à un rehaussement tardif
 - Atteinte pulmonaire avec majoration des lésions interstitielles au scanner et altération des EFR qui en janvier 2019 montrent une CPT à 44%, une CVF à 35% de la théorique et une DLCO corrigée à 31%. Le cathétérisme droit date de juillet 2018

Devant ce tableau de SSc sévère inflammatoire (CRP à 57mmg, fibrinogène à 7g5) très rapidement progressive l'ensemble des membres présents à la RCP :

- concluent à la contre-indication absolue une AHST due à la sévérité de la maladie (atteinte pulmonaire trop évoluée)

-proposent le passage au mycophenolate moetil et l'augmentation des corticoïdes à 10 voir 15mmg/j si ils sont bien tolérés au plan rénal,

-en espérant pouvoir ainsi amené la patiente, si un donneur existe, à l'inclusion éventuelle dans un protocole de traitement par Cellules Souches Mésoenchymateuses (PHRC AOM 11 230) qui pourrait être alors utilisé afin d'améliorer si possible la patiente en vue d'une autogreffe ultérieure

6/ Patient LP, Homme âgé de 53 ans atteint d'une Sclérodémie Systémique (SSc) présenté par le Dr Bourré-Tessier (Québec, Université de Montréal, Canada).

- Ingénieur non exposé aux toxiques
- 2015 : diagnostic de la SSc avec initialement :

Atteinte cutanée avec un Rodnan à 16

Atteinte pulmonaire avec pneumopathie interstitielle visible au scanner et des EFR conservés avec CVF à 80%, CPT à 85% et DLCO corrigée à 106%

Au plan cardiaque : échographie normale, mais présence de palpitations anciennes mal expliquées

Atteinte digestive avec reflux gastro-œsophagien et amaigrissement de 10kg chez un patient qui garde tout de même un surpoids

Pas d'atteinte rénale

Mise sous Corticoïdes 5 à 10mg/j associé au traitement symptomatique, puis adjonction de Celle cept 1500mg 3g/j à partir de mars 2016

- Septembre 2018 : scanner thoracique montre une atteinte fibrosante modérée en progression (ce scanner devrait être refait de moins de 3 mois)
- Février 2019 : un cathétérisme droit montre : Pas d'HTAP mise en évidence, mais légère dysfonction diastolique avec lors, du remplissage, une PAPm qui passe de 20 à 24mmHg, résistances artérielles pulmonaires passant de de 67 à 139 UWood sans modification du débit
- Avril 2019 : l'IRM cardiaque montre : Une FEVG conservée et l'existence d'un foyer de rehaussement tardif linéaire sous épicaudique inféro-basal avec un triangle artère pulmonaire à 33mm
- Mai 2019 : Au plan pulmonaire : les EFR montrent une CVF à 75% et DLCO 83% associées à une atteinte thoracique spécifique (scanner du 09/2018)
 - Au plan cardiaque : une atteinte probable puisqu'il existe sur le Holter de novembre 2018 des troubles du rythme avec des extrasystoles supra-ventriculaire nombreuses et des extrasystoles auriculaires

L'ensemble des membres présents s'accorde sur l'éligibilité pour l'autogreffe de CSHP malgré le surpoids (1m88, 106kg) de ce patient en raison de la coexistence d'une atteinte cutané, pulmonaire et probablement cardiaque progressive. Néanmoins, avant de valider l'indication, il importante de

- *Réévaluer (étude du faisceau de His et recherche de foyers ectopiques auriculaires et ventriculaires) voir déjà traiter de manière symptomatique l'atteinte cardiaque spécifique et discuter d'une possible implantation d'un défibrillateur et oudu traitement par laser endocavitaires ou médicamenteux sous couvert d'un pace maker avec défibrillateur implantable des troubles du rythme secondaire à l'atteinte fibrosante conséquences des lésions microvasculaires spécifique*
- *Recontrôler les EFR*
- *Effectuer une gastroscopie et colonoscopie vu age eet atteinte digestive initiale (œsophage) et surpoids*

Une fois l'atteinte cardiaque réévaluée et les EFR et l'absence de néoplasie recontrôlés il paraît envisageable de proposer à ce patient l'autogreffe avec un conditionnement de toute manière atténué (Endoxan 60mg et du Fludarabine)

Professeur Dominique FARGE



Prochaine RCP le 05 juin 2019 à 14 H 30

Informations supplémentaires :

- Vous trouverez en pièce-joint de ce mail le synopsis de l'étude MSC Sclérodémie et MSC Lupus
- La plateforme téléphonique Allo MATHEC est fonctionnelle, merci de diffuser le numéro suivant : 06.24.81.03.91. N'hésitez pas à consulter le site mathec sur le lien suivant pour plus d'information : [Allo MATHEC](http://www.mathec.com)

Mme Valentina UNFER

Compte rendu réalisé par Mme
Valentina UNFER et validé par
le Pr FARGE
Le 20/05/2019 4