

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 05 Juin 2019

Présents : Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr G. Pagnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr L. Terriou (Hématologie, Lille), Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr A. Guffroy (Médecine Interne, Strasbourg), Pr D. Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Mme V. Unfer (Mathec, St-Louis, Paris), Dr M. Hudson (Rhumatologie, McGill).
Absents et excusés : Dr C. Castilla-Llorente (Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif)

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

1/ Patiente MN âgée de 34 ans atteinte d'un Lupus Erythémateux Systémique. *Patiente d'origine camerounaise vivant en France depuis 2004 avec retour récent de moins d'un an en Afrique (sérologie virale à reconstruire et sérologie paludisme).*

- 2015 : diagnostic devant une atteinte cutanée articulaire et hématologique (anémie leucopénie) avec présence d'anticorps anti-DNA, anti-SM, anti-RMP, anti-SSA positif. A l'époque : automédication par corticothérapie entre 10 et 15mg/j et de réguliers passages à 20mmg/j puis traitement par Plaquenil avec 200mg fois 2 avec bonne observance sur les dires de la patiente.
- Depuis un an : poussées articulaires cutanées avec amaigrissement de 8 kg et anémie leucopénie ayant conduit à l'introduction d'une corticothérapie à 1mg/kg/j avec poursuite du Plaquenil et début de l'Imurel 100mg et Aspégic dans le contexte d'une grossesse.
- Janvier 2019 : nouvelle poussée arthro cutanée.
- Février 2019 : accouchement à terme et poussée de la maladie ayant conduit à l'ajout du Belimumab en sous cutané au rythme de 1 fois par semaines qui sera poursuivi jusqu'au 20 mai 2019 avant de conclure à l'inefficacité du Belimumab.
 - Avril 2019 : nouvelle poussée arthro cutanée ayant conduit à remonter les corticoïdes à 30mg/j.
 - Actuellement en juin 2019:

Au plan cutané : atteinte articulaire et cutanée alopecie sévère

Au plan hématologique : atteinte hématologique avec consommation du complément et présence d'anticorps anti DNA, SM, RNP et anti-SSA positif

Au plan rénal : pas d'atteinte rénale

Traitements actuels : cortico-dépendance à 20mg/j de cortisol avec du Plaquenil 400mg/j, Imurel 100mg et dernière injection de Belimumab le 20 mai 2019

- Le SELENA-SLEDAI est à 10 et le BILAG est à 22.

Devant cette résistance aux traitements successifs de 1^{ère} et 2^{ème} ligne associée à une corticothérapie supérieure à 6mg/j (depuis au moins un mois) et avec un traitement par Imurel 100mg/j (soit < à 2mG/kg/j) mais en échec de l'ajout du Belimumab à doses curatives (maintenues pendant au moins 3 mois), avec une cortico-dépendance à 30mg/j. L'ensemble des membres présents à la RCP sont d'accord pour valider l'indication d'un traitement par Cellules Souches Mésenchymateuses (CSM) à partir de cordon ombilical dans le cadre de l'essai HAO 15009. La patiente sera incluse au vue des résultats des dernières sérologies virales hépatite B, C, HTLV1 et 2 et après avoir vérifié le taux des CD4 pour éliminer une neutropénie profonde.

2/ Patiente SJ, âgée de 32 ans atteinte d'une Sclérodémie Systémique (SSc) sévère.

- Septembre 2018 : diagnostic devant une atteinte cutanée.
- Novembre 2018 :

Au plan pulmonaire : apparition d'une dyspnée de grade 3, avec anomalies aux EFR : CVF à 77%, DLCO à 57% de la théorique pour une DLCO/VA à 78% (cathétérisme droit et charge en sel non effectués)

Au plan cardiaque : épanchement péricardique de moyenne abondance sans constriction ni atteinte myocardique et un VG dilaté avec un VD et une fraction d'éjection VG à 67% ainsi qu'une hypertension artérielle (secondairement contrôlée sous trithérapie : Ramipril, Amlodipine et Aldactone) ayant conduit alors à une 1ère hospitalisation à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière : Rodnan initial à 20/51 ; au plan urologique : pas de protéinurie ni d'argument pour une crise rénale ; au plan gastro-œsophagien : un reflux gastro-œsophagien très prononcé et dont le traitement comprendra alors la mise sous Cortancyl 15mg/j et Cellcept 2g/j.

- Avril 2019 : la dernière évaluation de la patiente montre une SSc systémique sévère avec :

Au plan cutané : Rodnan à 20/51.

Au plan cardiaque : atteinte probable même si la pression artérielle est normale sous traitement. L'électrocardiogramme est sans anomalie et l'échographie cardiaque montre une fraction d'éjection à 70% avec un épanchement péricardique résolu.

Au plan pulmonaire : une atteinte pulmonaire associée à une intoxication tabagique passée : 5 paquets/ années (sevrage depuis novembre 2018). L'atteinte pulmonaire est objectivée sur des anomalies les EFR de novembre 2018.

Au plan infectieux : la patiente est antigène HBS négatif, anticorps anti- HBS positif, anticorps anti-HBC négatif, témoin d'une vaccination HJV1 et 2 négatifs. La CMV est positive, l'EBV est positive, témoins d'infections anciennes. La vaccination antigrippale à bien été effectuée. Au plan inflammatoire le CRP est à 1mg sous Cortancyl 10mg/j.

Le fibrinogène est contrôlé et l'albuminémie normale.

Au total l'ensemble des membres présents à la RCP s'accorde à poser l'indication d'une autogreffe de CSH sous réserve de l'absence de contre-indications et pour laquelle il est indispensable d'avoir une réévaluation rapide qui associera IRM cardiaque, cathétérisme droit avec charge en sel car il existe chez cette patiente une atteinte ventriculaire droite possible et une atteinte myocardique.

3/ Patiente DAL, âgée de 41ans atteinte d'une SSc et suivie à la fois à l'hôpital de Mulhouse par le Dr Hirschberger, à Strasbourg par le Pr Martin et à Paris (de manière transitoire depuis l'inclusion dans le protocole AOM 11250) avec un traitement par Cellules Souches Mésoenchymateuses Allogéniques (CSM). Cette patiente a déjà été présentée en RCP MATHEC le 04/10/2017. *Cette patiente est professeur de musique et mère d'enfants en bas âges.*

Au l'heure actuelle se pose la question d'une progression rapide de la maladie avec observance tout à fait variable des traitements et une faible adhérence aux conseils qui peuvent être prodigués par toutes les équipes en milieu hospitalier

- Novembre 2014 : diagnostic SSc avec prise de Prednisone et Methotrexate, poursuite de la progression.
- Mars 2015 : introduction du Cellcept 2g/j en relais du Methotrexate pour aboutir au bout de 2 mois à l'apparition d'une anémie ferriprive à 9,4 g/dl qui faut explorée de manière extrêmement détaillée à l'hôpital de Strasbourg par un myélogramme et un caryotype BOM avec suspicion de risque d'érythroblastopénie sous Cellcept qui conduira à l'arrêt du Cellcept devant l'anémie après diminution de la dose.
- Aout 2017 : une atteinte rénale caractérisée par une 1ère crise rénale inaugurale.
- Février 2018 :

- injection de CSM allogéniques 1.10⁶ avec une viabilité des cellules de 96.8% et qui permettra d'observer une certaine réponse cutanée avec un Rodnan qui baissera à 18/51 à 6 mois

-A M9 la patiente rechute et l'équipe de Strasbourg et de Mulhouse vont réintroduire, après une décision concertée, le Cellcept.

- Mars 2018 :

Au plan rénal : **2ème crise rénale** avec insuffisance chronique résiduelle créatinine à 97µmol/L et débit de filtration glomérulaire à **54ml/min**

Au plan pulmonaire : une atteinte interstitielle persistante

Au plan cardiaque : une atteinte avec légère dilatation du VD et une fraction de raccourcissement du VD à 33%.

- Juin 2019 : à M12 :

Progression morphologique de la fibrose cutanée ; aggravation de l'anémie sous Cellcept qui nécessitera la transfusion de 2 culots globules rouges et la recherche d'un bilan endoscopique à Mulhouse.

- Actuellement en mai 2019:

Au plan cutané : Rodnan à 17

Au plan cardiaque : IM minime à l'échographie et discrète dilatation du VD sur l'IRM cardiaque avec élévation anormale de cartographie T1 et T2

Au plan pulmonaire : atteinte avec crépitations à l'auscultation et anomalie des EFR (CVF à 56%, CPT 82%, DLCO 35%) témoin d'un syndrome restrictif avec altération importante de la DLCO.

L'anémie sera explorée par un nouveau myélogramme normal, témoin d'une anémie d'origine centrale qui doit encore faire rechercher une possible carence en sélénium, en cuivre.

Une consommation du complément (hypothèse d'une micro-angiopathie thrombotique à minima malgré l'absence d'hématurie microscopique) et/ou des anomalies morphologiques de l'hémoglobine sur le frotté sanguin.

Quoi qu'il en soit dans ce contexte l'ensemble des membres présents à la RCP sont d'accord pour :

- ne pas retenir l'indication et l'intensification et l'autogreffe vue la sévérité de la patiente, ses choix thérapeutiques et les difficultés d'observance au cours du parcours.

- s'interroger sur l'opportunité d'un traitement par Rituximab (RTX) vue l'impossibilité de continuer le Cellcept avec des arguments en faveur de l'utilisation du RTX (maladie qui continue à être inflammatoire) et contre (l'absence d'efficacité prouvée de cette approche à la différence de l'autogreffe et du Cellcept qui ne peut plus être utilisé et du risque iatrogène qui sera à re-évaluer en fonction de la numération des CD 19 qui effectivement à l'heure actuelle est dans la norme thérapeutique).

Le Dr Hinschberger de Mulhouse, avec qui les équipes de St-Louis sont en lien, décidera du meilleur choix en fonction de la volonté de la patiente et de ses choix thérapeutiques et surtout du résultat de la fibroscopie pour décider du meilleur axe.

4/ Patient TD suivi à l'hôpital Saint-Antoine présenté en RCP le 20 mars 2019 et en cours de traitement par intensification et autogreffe dans le cadre d'une maladie de Crohn agressive.

Le Dr Marjanovic a fait un retour à la RCP afin de valider les modalités du conditionnement.

La procédure de mobilisation c'est déroulée sans problèmes et le conditionnement comprendra, avec l'accord de tous et au vue des expériences dans la littérature, de l'Endoxan 50mg/kg/j sur 4 jours soit : 200mg dose totale et de l'ATG à augmentation progressive :

- 0.5mg/kg J1,
- 1.5mg/kg J2,
- 1.5 ou 2mg/kg J3,
- 1.5 ou 2mg/kg J4

Effectivement dans les données de la littérature sur l'autogreffe, l'ATG a été administré à 2.5mg/kg/j à dose d'emblée et sur 3 jours, mais dans les expériences récentes de toxicité observées sous ATG chez des patients déjà profondément immunodéprimés avec release cytokinique, ce qui conduit les membres présents à la RCP, de manière unanime, à valider le protocole d'introduction d'ATG progressif. 0.5mg/kg J1, 1.5mg/kg J2, 1.5 ou 2mg/kg J3, 1.5 ou 2mg/kg J4



Professeur Dominique FARGE

Prochaine RCP le 19 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