

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 19 Février 2020

Présents : Dr M. Hudson (Rhumatologie, Mc Gill, Montréal), Dr G. Pugnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr J. Ciron (Neurologie, Toulouse), Pr P. Labauge (Neurologie, Marseille), Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr N. Maubeuge (Neurologie, Poitiers), Dr L. Terriou (Neurologie, Lille), Dr M. Ruivard (Médecine Interne, Clermont-Ferrand), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr N. Ait Abdallah (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Dr F. Urbain (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Pr D. Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris).

Absents excusés : Dr H. Zéphir (Neurologie, Lille)

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

Patient N°1 : HG, homme âgé de 49 ans atteint d'une Sclérodémie systémique (SSc) présenté par le Pr Marc Ruivard (Clermont-Ferrand).

Diagnostic en 2015 (score ACR/EULAR 19), à cette date existait :

- Une atteinte pulmonaire : syndrome interstitiel sans HTAP.
- Une atteinte digestive : malabsorption avec carence en fer et pullulation microbienne.
- Une atteinte vasculaire.
- Traitement actuel associant Bosantan, Tilidien, Inipomp et Flagyl avec une décontamination par Fluvermal, Stromectol et Ferinject.

En 2018 : Traitement par Iloprost et début de l'atteinte cutanée avec ulcérations digitales manifestes associés à une dyspnée grade 2.

En juin 2019 : Majoration de l'atteinte digestive (dysphagie et reflux gastro-œsophagien, pullulation microbienne).

En février 2020 ce patient présente une SSc sévère avec :

- Au plan cutané : score de Rodnan à 40 avec ulcération pulpaire et nécroses digitales.
- Au plan cardiaque : pas d'atteinte diagnostiquée si l'on en croit la PA normale (112/56, fréquence cardiaque 76), l'électrocardiogramme retrouve un rythme sinusal sans troubles de conduction et l'échographie cardiaque objective une FEVG à 70% avec PAPs à 29mmHg sans épanchement péricardique. L'IRM cardiaque faite par un expert le 4 février 2020 est normale, mais en l'absence de holter sur 24 h et de cathétérisme droit avec une charge en sel, il est délicat d'éliminer formellement toute HTAP et ceci sera à effectuer afin d'envisager l'autogreffe.
- Au plan pulmonaire : intoxication tabagique passée sevrée depuis 2015 avec présence d'une dyspnée grade 2 et sur les EFR : CVF conservée à 75%, CPT 65%, DLCO corrigée à 52% et une DLCO/VA à 83%. Scanner thoracique (12 février 2020) montre un aspect de pneumopathie interstitielle non spécifique avec emphysème sans rayon de miel stable par rapport à avril 2019.
- Au plan biologique : fonction rénale normale, CRP à 4mg, fibrinogène non fait.
- Au plan viral : sérologie VIH 1 et 2 : négatifs, sérologie de l'hépatite B : non fait, HCV négatif, HHV8 HHV1 et Toxoplasmose non fait.
- Patient vacciné contre le pneumocoque et la grippe.

Au total l'ensemble des membres présents à la RCP souligne: a) L'importance de débuter un traitement par inhibiteur d'enzyme de conversion à visée prophylactique, Triatec : 5mg/j ; b) De compléter le bilan cardiaque avec holter/24 heures et cathétérisme droit incluant charge en sel ; c) De compléter les sérologies virales et la vaccination antigrippe.

Dans cette hypothèse la mobilisation sera envisagée rapidement avec 2g d'Endoxan, puis intensification et autogreffe avec ou non un conditionnement atténué ou non (en fonction des résultats du cathétérisme droit avec charge en sel) à redéfinir lors de prochaine RCP.

Patient N°2 : LM, homme âgé de 30 ans atteint d'une Neuropathie Myélite Optique multifocale (NMO) diagnostiquée en avril 2019 suivi par le Dr Quesnel à l'hôpital Militaire de Toulon dans le service de neurologie et déjà présenté en RCP MATHEC le 04 septembre 2019 puis parti en Russie pour bénéficier d'une autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH). Présenté par l'équipe du Pr Farge (St-Louis, Paris) car patient s'étant rendu de son propre chef en consultation à St Louis début février 2020

Depuis le 29 avril 2019 :

- Tableau optico médullaire avec NORB.

09-15 mai 2019 : **1^{ère} hospitalisation à Toulon** avec cliniquement : niveau sensitif T6 paraparésie asymétrique avec proximal 4/5 à dte et 3/5 à gauche, distale 2/5/ ; et autosondages. EDSS : 6.5
 08 mai 2019 : IRM médullaire : lésions T2 T3 T4 T6 T7 et T10-T12. Pas de rehaussement après injection de Gadolinium ; **10 mai 2019 : IRM cérébrale normale hormis discret signal T2 fatsat et T1 Gd+ sur les nerfs optiques.** Probable NORB bilatérale paucisymptomatique. Anti MOG +.

⇒ 9 mai 2019 : bolus de corticoïdes 1g x 7/j qui entraîne une récupération partielle

Mi-Mai : sortie en rééducation.

- Réapparition de signes sensitifs et moteurs des membres inférieurs objectivés cliniquement (pas de CR disponible)

- 30 mai 2019 : **2^{ème} hospitalisation** avec à cette date : une IRM médullaire qui montre des hypersignaux T2 au niveau T2 T3 T4 T6 T7 mais prise de contraste T4-T7 non présent sur l'IRM du 08 mai 2019. Anti MOG toujours positifs

⇒ Bolus de corticoïdes 1 gramme *5 jours + Rituximab avec 1ère injection de 1g le 11 juin et 1g a J15 le 28 juin.

Fin juin 2019 : Récidive des symptômes Réaggravation des symptômes moteurs des membres inférieurs et des troubles vésico-sphinctériens.

⇒ De 28 juin au 01 juillet : bolus de Solumedrol 1gx4/j

3^{ème} hospitalisation du 25 juillet au 09 aout : IRM médullaire du 26 juillet 2019 : augmentation de la charge lésionnelle T2 C4 C5 Gadolinium – T4-T5 T5-T6 Gd+ -, présence de multiples lésions antérieurement décrites ; Examen ophtalmologique du 22 juillet 2019 : scotome lumineux OD + discrète perte en fibres sur l'OG en OCT.

⇒ Echanges plasmatiques *6 à compter du 26 juillet jusqu'au 09aout.+ Corticothérapie à la dose de 1 mg/kg Evolution partiellement favorable sur la paraparésie mais persistance des troubles vésico-sphinctériens.

- EDSS : 4 (calculé à postériori ?)

Discussion en RCP MATHEC le 04/09/2019 :

Il est retenu l'indication à une poursuite du traitement institué qui n'a pas encore pu faire la preuve de son efficacité. Le dossier est à représenter dans 3 mois.

Novembre 2019 : Le patient est parti de son propre chef pour AHSCT à l'hôpital Tetchenko, Moscou, en Russie.

Mobilisation par G-CSF 10 mg/kg pendant 4 jours et Solumédrol 500 mg IV pendant 5 jours.

*Prélèvement de $3.3 * 10^6$ cellules.*

Conditionnement : 200 mg/kg d'Endoxan, soit 16 g en dose totale, Rituximab 500 mg/m² soit 1 gramme dose totale reçu par le patient;

La réinjection des CSHP a lieu le 12 novembre 2019.

Pas de complications infectieuses initiales

Le patient dit avoir déjà récupéré la marche et diminué le nombre d'auto-sondages avant la greffe ? (poursuite de l'effet du RTX qui avait été effectué en mai 2019 ?).

Depuis son retour en France : Le 05 décembre 2019 : consultation en neurologie avec :

- Marche avec une canne mais de meilleure qualité avec releveurs du pied droit corrects, diminution du signe de lhermitte aux MI et disparition aux MS. Amélioration des troubles sphinctériens
- Pic fébrile à 40°C en décembre : pas de point d'appel infectieux retrouvé, traitement par Amoxicilline.

Début décembre 2019 le patient arrête spontanément la Corticothérapie.

Fin décembre 2019 : n épisode de flou visuel.

06 janvier 2020 : consultation au SAU de Toulon avec :

- Mise en évidence à l'examen ophtalmologique d'une baisse de l'inflammation de la névrite optique par rapport à août 2019. ; **IRM cérébrale du 07 janvier 2020 : pas de nouvelle lésion ; hypersignal T2 au niveau des deux nerfs optique pas de prise de contraste et ;** IRM médullaire du 10 janvier 2020 : diminution des hypersignaux médullaires sans apparition de nouvelle lésion ni de signes d'inflammation => Dans l'hypothèse d'une nouvelle poussée, le patient reçoit 4 bolus de 1g de Solumedrol.

Secondairement le Dr Quesnel qui verra le patient conclut à une nouvelle poussée par le Dr Quesnel mais plutôt d'une fluctuation liée au sevrage brutal en corticoïdes.

⇒ Proposition de la reprise de la corticothérapie à 30 mg/j avec décroissance à 20 mg/j. Anti MOG +.

Le 11 février 2020 : consultation avec le Dr Quesnel: Disparition du signe de Lhermitte, persistance de douleur oculaire au réveil, plainte motrice et sphinctérienne stable ; Poursuite de la décroissance de la corticothérapie à 15 mg/j et du traitement par Xatral.

Consultation le 17 février 2020 à St-Louis de sa propre initiative avec le Pr Farge :

Cruralgie bilatérale depuis 3 semaines ; Toux banale de type rhinite à signes d'imprégnation cortisonique, auto-sondages une fois/j. PM décrit comme illimité mais marche anormale possiblement en raison de la cruralgie. ROT vifs et diffusés aux membres supérieurs et inférieurs. RCP indifférents, pas de signe de Hoffmann. Testing moteur 5/5 aux membres supérieurs et aux MI avec peut-être un discret déficit du psoas à droite 4 +/5. Sensibilité épicroticienne normale dans tout l'hémicorps. Sensation de paresthésie en chaussettes au niveau notamment du membre inférieur droit le long du mollet droit.

Troubles de la sensibilité thermo- algique au niveau de la face interne du mollet droit, mais le reste de l'examen de la sensibilité est normal.

Pas de syndrome cérébelleux ni vestibulaire. Les paires crâniennes sont normales.

Douleur au niveau de l'orbite à gauche le matin au réveil qui cède après la prise des corticoïdes

Biologiquement : seront réalisées sur place immédiatement PCR multiplex positive pour Rhinovirus, NFS plaquettes CRP 9, LDH 660, CD3 568/ μ L CD4 219/ μ l, CD8 317/ μ L, pas de cellules B détectable, PCR CMV et EBV en cours

La question posée est celle

- A) *De la nécessité impérative d'une reprise du suivi hématologique indispensable en post greffe tous les 3 mois avec réintroduction immédiate de l'antibiothérapie prophylactique Bactrim Clamoxyl et éducation du patient pour l'observance et la consultation dans un seul et même centre. Pour ce faire le contact a été pris avec le Dr Sabine Furst à Marseille et Dr Nathalie Fegueux à Montpellier qui peuvent tous les deux être des correspondants*
- B) *du traitement d'entretien par corticoïdes et ou par RTX, ce dernier étant probablement nécessaire vu les risques de rechute et à remettre en place probablement dans ce contexte sans urgence thérapeutique après discussion avec les neurologues présents en RCP, cette décision ne pourra être actée que de manière collective et après avoir formellement statué sur le fait que le malade a rechuté avant ou après le RTX initial. Le Pr Labauge prendra contact avec le Dr Quesnel vue la collaboration déjà existante entre les deux équipes.*
- C) *L'analyse actuelle du dossier plaide pour une sensibilité initiale aux corticoïdes et RTX. Un départ rapide en Russie à la demande du patient pour autogreffe qui a finalement contribué à remise à zéro de la réponse immune mais il n'y a pas de signes objectifs de rechute. Par contre, contre présence de fluctuations directement liées à l'arrêt de la corticothérapie, il est indispensable que ce patient soit suivi à la fois au plan hématologique et neurologique de manière combinée. Le rapprochement entre les équipes de Montpellier et Toulon sera donc envisagé.*

Patient N°3 : DD, homme âgé de 58 ans atteint d'une Sclérodémie systémique (SSc) diagnostiquée en 2014 (score EULAR à 21) présenté par le Dr Pugnet (Toulouse).

Lors du diagnostic initial : atteinte articulaire, cutanée et vasculaire et mise en place d'un traitement par Méthotrexate de 2012 à 2014, puis sous Cellcept 3g/j depuis novembre 2014 arrêté en 2018 avec rechute en novembre 2019 ayant conduit à la reprise du Cellcept.

A l'heure actuelle en février 2020:

- Au plan cutané : atteinte avec Rodnan à 24.
- Au plan cardiaque : pas d'atteinte si l'on en croit la pression artérielle normale (134/76, Fc 81/m).
L'échographie cardiaque montrant une FEVG à 65% sans HTAP dessellée mais PAPs non renseignée, une IRM cardiaque normale avec surtout un cathétérisme droit et charge en sel le 11 février 2020 montrant une PAP moyenne à 20 après remplissage à 27 et une PAP occlusive de 12 à 15 et des résistances artérielles pulmonaires stables à 1,3 uwood.
- A plan pulmonaire : chez cet ancien fumeur à 40 p/a sévère depuis le 20 décembre 2019 ; les EFR montrent une CVF à 75%, une CPT à 102%, une DLCO à 97% et un test de marche à 77% de la théorique avec absence de pneumopathie interstitielle au scanner. Existence d'un taux d'hémoglobine augmenté à 17g/l mais ce seulement deux mois après le sevrage en tabac.
- Sérologie HIV 1 et 2, HTLV1 négatifs. Antigène HBS négatif, anticorps antiHBC, antiHBE négatifs, anticorps antiHBS positifs, anticorps antiHCV négatifs.

Au total l'ensemble des membres présents à la RCP confirme l'indication à un traitement par intensification et autogreffe avec un conditionnement atténué compte-tenu de l'âge et de l'existence de troubles de rythme supra ventriculaire.

Patient N°4 : VM, homme âgé de 44 ans atteint d'une Sclérodémie systémique (SSc) diagnostiquée en 2017 présenté par l'équipe du Pr Farge (Saint Louis, Paris).

Diagnostic de SSc janvier 2019 avec prise en charge initiale à Marseille en dermatologie (traitée alors par corticoïdes 40 mg /j) et réalisation de 9 cures d'Endoxan IV (jusqu'en novembre 2019) en raison initialement : d'une atteinte cutanée, digestive et pulmonaire chez un ancien plongeur consommateur de cannabidiol. A l'heure actuelle en février 2020 :

- Au plan cutané : une atteinte avec un Rodnan à 35 et présence d'ulcérations digitales
- Au plan cardiaque : hypertension artérielle insuffisamment contrôlée sous IEC (PA à 150/100 mmHg, fréquence cardiaque, 102/m) associée à un électrocardiogramme normal. Sur l'échographie cardiaque : FEVG à 61% avec une PAPs à 20mmHg ; l'IRM cardiaque relue par le Pr Mousseau est strictement normale ; ECG : pas de troubles du rythme et de conduction mais le cathétérisme droit n'a pas été effectué chez ce patient ancien fumeur.
- Au plan pulmonaire : pas d'atteinte, pas de pneumopathie infiltrante au scanner et EFR montrant des volumes CVF et CPT normaux avec une DLCO corrigée à 72% associée à une fonction rénale conservée clairance à 100ml/m sans signes inflammatoires.
- Au plan viral : patient HIV négatif, HTLV1 négatif, CMV négatif, antigène HBS anticorps antiHBC anticorps antiHBE négatifs, anticorps antiHCV négatifs.

L'ensemble des membres présents à la RCP confirme l'absence de contre-indication à l'autogreffe chez ce patient qui a une forme cutanée sévère (Rodnan supérieur à 15) avec nécessité néanmoins de réaliser un cathétérisme droit et de mieux contrôler avant la PA, ce qui nous a conduit à majorer le traitement anti hypertenseur Loxen 50 fois 3 et au Triatec 10mg le soir au coucher et à proposer au patient une prise en charge en centre référent pour l'ACSH soit à Marseille soit à Montpellier.

CR fait par Pr Dominique FARGE

Prochaine RCP 04 mars 2020 à 14 H 30