

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 juillet 2020

Présents : Dr C. LABEYRIE (Neurologie, Bicêtre), C. CASTILLA LLORENTE (Hématologie, Institut Gustave Roussy), Dr G. ELOURIMI (Médecine Interne du Pr C. Deligny, Basse-Terre, Guadeloupe), Dr C. GIANNESINI (Neurologie, Hôpital St-Antoine), Dr Z. MARJNOVIC (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr M. PUYADE Mathieu (Médecine interne, Poitiers), Dr N. MAUBEUGE (Neurologie, Poitiers), Dr G. FOTSING (Gastro-entérologie, Poitiers), Dr A. HIJ (Médecine interne, Royan), Dr H. BEZANAHARY (CHU de Limoges), Pr X. TRETON (Gastro-entérologie, Hôpital Beaujon), Pr G ; PUGNET (Médecine interne, Toulouse), Pr D. FARGE (Médecine Interne, Hôpital St-Louis, Paris), Dr Nassim AIT ABDALLAH (Médecine Interne, Hôpital St-Louis),

Excusés : Pr Zephir; Pr Labauge; Dr Terriou.

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

Patient N°1 : GF, femme âgée de 53 ans, présentant une sclérodémie systémique récente rapidement progressive suivie en Guadeloupe, présentée par le Dr Elourimi (Hôpital de Fort-de-France) pour discussion d'intensification thérapeutique et autogreffe.

Diagnostic de SSc posé en juillet 2019 devant l'apparition d'une atteinte cutanée avec pneumopathie interstitielle sévère bilatérale rapidement progressive.

Traitement initial de mai 2019 à juillet 2020 : par Imeth 20 mg et Cortancyl 15 mg/jour avec inefficacité sur les douleurs articulaires et sur le plan respiratoire qui viendra consulter pour la 1^{ère} fois le Dr ELOURIMI le 22 juin 2020, date de la 1^{ère} évaluation clinique complète qui montre, en résumé :

- **Au plan cutané** un score de Rodnan à 39 sans ulcération digitale.
- **Au plan cardiopulmonaire**: PA à 101/62 mmHg, FC 90/min. associées à une auscultation cardiaque sans particularité chez un patient qui n'a pas d'échographie cardiaque, ni ECG, ni IRM cardiaque récente.
- **Au plan pulmonaire** : crépitations bilatérales; EFR en juillet 2020 montrant une CVF à 60% de la théorique, DLCO corrigé à 23%, DLCO/VA à 43% ; sur le scanner thoracique de juillet 2020: pneumopathie interstitielle bilatérale diffuse avec image en verre dépoli et bronchectasies prédominant aux bases; gaz du sang juillet 2020 : P02 88, PCO2 38 PH 7.4 Sao2 96% et chez un patient qui désature à 300m lors du test de marche (cathétérisme droit non effectué)
- **Au plan digestif** : patient pesant 80kg pour 1m70, associé à un reflux gastro-œsophagien avec brûlure épigastrique.

Dans ce contexte l'ensemble des membres présents à la RCP confirment la sévérité de la sclérodémie systémique et la discussion théorique d'une intensification et autogreffe devant une forme récente, diffuse chez une patiente originaire des Antilles avec nécessité de manière rapide d'effectuer une IRM cardiaque et un cathétérisme droit avec charge en sel et évaluation complétée de moins de 3 mois associée à un nouveau test de marche. Si les contre-indications, apparentes déjà (DLCO < 40% et existence d'une atteinte cardiaque possible) sont confirmées alors il serait nécessaire envisager un traitement par une autre forme d'immunosuppression.

Patient N°2 : PC, femme âgée de 41 ans originaire de Haïti présentée par le Dr N. Ait Abdallah (St Louis), déjà présentée en RCP MATHEC le 15 avril 2020 (voir CR) en raison d'une sclérodémie systémique sévère, dans une forme rapidement progressive et diagnostiquée en mars 2019.

En avril 2020, la patiente présentait un score de Rodnan à 13/51, une atteinte musculaire avec syndrome myogène (myalgies sans atteinte cardiaque et une augmentation des CPK) et au plan pulmonaire, une chute rapide de la DLCO à 49% de la théorique

Dans ce contexte, mais en période de confinement COVID, il avait été proposé de compléter bilan ; d'affirmer ou infirmer l'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire tout en débutant la corticothérapie à 12.5 mg/j et en effectuant des cures d'immunoglobulines intraveineuses, *mais la pandémie COVID (15 avril 2020) a dû faire différer l'hospitalisation avec*

- *Réalisation des cures d'IvIg : 1^{ère} cure d'IvIg en mai 2020, 2^{ème} cure d'IvIg en juin 2020 puis à l'heure actuelle 3^{ème} cure d'IvIg et la patiente est restée sous Cellcept 1g x2 et corticoïdes à 12.5 mg, augmentés à 15 mg depuis le 9 juillet 2020,*

La réévaluation en juillet 2020 montre :

Compte rendu réalisé par le Pr FARGE

- Un score de Rodnan à 19
- La persistance d'un déficit musculaire proximal 3/5 et distal 4/5 asthénie avec sensation de dysphagie mais déglutition normale (verre à eau, réflexe nauséux normal) et essoufflement à la marche
- **Au plan pulmonaire**, chez une patiente n'ayant jamais fumé, les EFR montrent une CVF à 77% de la théorique, une CPT à 93% de la théorique et une DLCO corrigée à 41%. Le scanner thoracique, (13 juillet 2020) ne montre pas d'atteinte interstitielle pulmonaire mais une dilatation et une stase liquidienne de l'œsophage consécutive.
- **Au plan cardiaque** : Holter ECG : RS permanent. ESA isolées très fréquentes, rares doublets et un triplet, sans TSV paroxystique ESV isolées, monomorphes, sans forme répétitive. Echo cœur FEVG 75%, pas d'HTAP décelée. Cathétérisme D avec charge en sel (08 07 2020) montre une élévation anormale des pressions remplissage D et G avec apparition d'un dip plateau et d'une HTAP post-capillaire modérée sans augmentation du Volume éjecté avec un trouble de remplissage du VG diastolique compatible avec un trouble modéré de la fonction diastolique gauche. L'IRM cardiaque faite le 6 mai 2020 relue par le Pr MOUSSEAU en juillet ne montre pas d'argument pour une atteinte cardiaque dans le cadre de la SSc. Les résultats de l'IRM et de l'échographie ne sont pas contradictoires avec l'absence d'HTAP à l'état basal qui se démasque sous remplissage et il existe une dysfonction diastolique par atteinte myositique qui a peut-être progressé entre mai et juillet 2020.
- **Au plan viral** : patiente négative vis-à-vis du VIH1/2, du CMV, de l'EBV, vis-à-vis du virus B : Ag HBs négatif, Ac antiHBs positif, Ac antiHBc négatif, Ac antiHBe négatif, vis-à-vis du virus C : HCV négatif, HHV8 négatif, HSV1 positif, toxoplasmose négatif, TPHA/VDRL négatif. Vaccination anti pneumocoque faite le 23 juillet 2020.

L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent à retenir l'indication d'une autogreffe de CSHP. Pour autant, vu la sévérité de la maladie et l'atteinte myositique avec déficit musculaire 3/5 en proximal, l'administration d'une cure Rituximab dans 15 jours est prévue, avec maintien sous Cellcept et corticoïdes de manière à amener la patiente dans les meilleures conditions à la date prévue de la mobilisation des CSHP (qui nécessite arrêt du cellcept un mois avant) et ce en fonction de la date de l'autogreffe de CSHP.

Patient N°3 : BT, homme âgé de 39 ans, présenté par le Dr N. Maubeuge de Poitiers, sur un dossier d'un patient suivi à l'Hôpital Rothschild par le Dr MORVAN, qui avait contacté directement MATHEC pour discuter l'intensification et l'autogreffe en raison d'une Sclérose en plaques, et était resté sans réponse en période COVID. En résumé :

- **En mars 2019** : diagnostic de la 1^{ère} poussée devant :
 - une faiblesse du releveur du pied gauche associée à un trouble sensitif distal du membre inférieur gauche, associée en avril 2019 sur l'IRM médullaire : aspect de myélite C7 avec prise de contraste et sur l'IRM cérébrale, une lésion périventriculaire frontale droite douteuse, avec à la ponction lombaire : bandes oligoclonales négatives, absence d'Ac AQP4 et antiMOG négatif.
 - Un scanner thoraco-abdomino-pelvien normal et BGSA normal.

Ce patient sera traité par deux cures de Solumédrol avec un EDSS post-Solumédrol estimé à 2.

- **En octobre 2019** : nouvel engourdissement du membre supérieur gauche et dysesthésie
 - 2^{ème} IRM médullaire montrant un aspect de myélite C3 Diagnostic de SEP-RR posé avec *initiation d'un traitement par Copaxone*, chez un patient qui reste avec EDSS à 2 mais dont la qualité de vie est très altérée avec des dysesthésies séquellaires, asthénie et trouble du sommeil.

L'ensemble des membres présents à la RCP confirment qu'il n'y a pas d'indication à l'autogreffe dans l'immédiat chez un patient qui pour l'instant a fait une seule poussée clinique et pour qui le traitement par Copaxone initié en octobre 2019 permettra sans doute de voir une évolution.

Il est proposé de reprendre contact avec les collègues de la Fondation Rothschild et de rassurer le patient dans l'immédiat, qui nous a transmis ses lettres de liaison de mai 2019 et juin 2019.

Patient N°4 : RM, femme âgée de 43 ans, dont les premiers symptômes de SEP remontent à 1998 et suivie depuis 2018 par le Dr Ciron, dont le dossier a déjà été présenté en décembre 2019.

Pour résumer : 2^{ème} poussée clinique en 2004 à type de paresthésie et 3^{ème} poussée en 2008, date du diagnostic officiel et de la mise en route d'un traitement de fond par Avonex remplacé secondairement par

du Rebif à partir de 2009 en raison de la survenue d'une hépatite médicamenteuse sous Avonex. Patient stable sous Rebif jusqu'en 2014 puis secondairement l'évolution s'est faite vers une forme progressive qui a conduit à la mise sous Rituximab en novembre 2016, puis sous Biotine en août 2017.

En décembre 2019, les membres présents à la RCP MATHEC avaient conclu à **l'absence d'indication à une autogreffe de CSHP sur cette forme secondairement progressive avec absence de nouvelles lésions et absence d'activité inflammatoire en dehors d'une lésion atypique isolée avec prise de contraste persistante d'une lésion médullaire C6 depuis plus d'un an ½ qui ne correspondait pas à une activité réelle de la maladie.**

Dans ce contexte, la patiente interrogative face à la décision commune en RCP MATHEC a poursuivi ses démarches en candidatant à une **procédure d'intensification et autogreffe à Moscou pour laquelle elle a réuni les fonds nécessaires et fait les démarches et a été acceptée pour une intensification et autogreffe initialement prévue le 31 juillet 2020, différée au 3 août 2020 avec des difficultés actuelles en période COVID.** D Farge s'est donc engagée (après conversation téléphonique et téléconsultation le 13 juillet 2013) à représenter le dossier en RCP MATHEC afin de réévaluer la situation pour à nouveau conseiller au mieux la patiente et l'informer des risques /bénéfices, encore majorés par le contexte de l'épidémie COVID et ce en lien direct avec le Dr Ciron et les médecins référents neurologues et hématologues de la RCP MATHEC.

La reprise de l'anamnèse, après entretien oral avec la patiente, montre que le suivi a été maintenu en dépit du COVID et qu'une proposition de traitement par Rituximab est programmée en hôpital de jour fin août 2020. Lors de la consultation télé-médecine du 13 juillet 2020, le Pr Farge a clairement déconseillé à la patiente de partir compte tenu de l'épidémie COVID en cours et des risques associés. Le Dr CIRON qui suit la malade a été informé par D Farge des démarches en cours et n'a pu participer à la RCP, mais a réaffirmé avant comme après la RCP de juillet 2020 la non indication à une autogreffe. **Il apparaît à tous les membres présents à la RCP qu'il est prématuré de pouvoir statuer sur ce dossier et que seule la réévaluation IRM médullaire et cérébrale, après un an d'évolution et sans Rituximab, pourrait permettre de juger d'une maladie inflammatoire évolutive et de réévaluer le dossier comme proposé à la patiente pour l'éclairer au mieux sur ses choix** en cours et essayer de sursoir à un départ dans le contexte sanitaire actuel.

Patient N°5 : GG, homme âgé de 39 ans, présenté par le Dr GIANNESINI (neurologue à St-Antoine), présentant une SEP secondairement progressive avec persistance de signe d'activité inflammatoire de la maladie et en échec des anti-CD20, pour qui la discussion d'intensification thérapeutique est posée :

Mai 2014 : diagnostic de SEP dans une forme associant un déficit musculaire des lésions actives. Sur l'IRM une bande oligoclonale au LCR avec absence d'Ac antiAQP4 et MOG.

Novembre 2014 : EDSS < 4, aggravation des troubles de la marche, boiterie légère, périmètre de marche non limité.

Octobre 2016 : lors d'un séjour aux USA, poussée clinique, parésie des 4 membres, EDSS à 7 qui s'améliorera à 4-5 et mise en route d'un traitement par Natalizumab (JC négatif) qui sera suivi de deux poussées sous Natalizumab en avril et en juin 2017 pour aboutir à une amélioration partielle mais avec un EDSS à 6.5 -7.

Novembre 2017 : passage au Rituximab 1g x 2 J1 J15 ; l'IRM ne montre pas de lésions actives ; HBV non immunisés.

Mai 2018 : 2^{ème} cure de Rituximab J1-J15. *Novembre 2018* : 3^{ème} cure de RTX début 2019 une atteinte du membre inférieur droit. *Mai 2019* : 4^{ème} cure de Rituximab J1seule *Novembre 2019* : 5^{ème} cure de Rituximab J1 seule avec, entre temps, la persistance d'une faiblesse des 4 membres. Un traitement par Solumédrol 3 g qui permet une récupération. *Mai 2020* : 6^{ème} cure de Rituximab J1 J15 avec EDSS 6.5. IRM stables

Chez ce patient qui a donc une poursuite, semble-t-il, de l'activité inflammatoire clinique de la maladie et qui est en échec des anti CD20, l'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent à discuter, éventuellement, malgré cette forme secondairement progressive, l'indication d'une intensification et autogreffe. Pour autant il est indispensable que les IRM soient revues de manière collégiale par les 4 radiologues présents à la RCP, ainsi que de proposer une évaluation au Pr ZEPHIR et au Pr LABAUGE (programmé le 22 juillet 2020 à 14h30 après avoir récupéré les données).

Patient N°6 : BH, homme âgé de 32 ans, présenté par D Farge (St Louis), qui a consulté de son propre chef pour discuter d'une intensification thérapeutique et autogreffe en raison de l'existence d'une neuropathie myélite optique (NMO) avec présence d'Ac anti-MOG positifs diagnostiqué depuis avril 2018, avec en résumé :

- *Avril 2018* : 1^{ère} poussée avec mise en place d'un traitement itératif par bolus de corticoïdes d'avril 2018 à juillet 2020 avec une dose totale reçue de 18 g de bolus de Solumédrol

Compte rendu réalisé par le Pr FARGE

- Juin 2018 : 1 série de 5 échanges plasmatiques avec introduction de l'Imurel à 100 mg/j
- Février 2019 : troubles sensitifs, IRM médullaire inchangée. 2 bolus de Solumédrol et poursuite de l'Imurel 100 mg
- Avril 2020 : baisse AV OD 0.5 OG 1 ; atrophie optique OD en OCT ; persistance AC anti MOG ; devant la persistance de la progression neurologique, 5 bolus de Solumédrol et augmentation de l'Imurel à 150 mg/j
- Juin 2020 : correction AV a 7/10 à D 10/10 à G, puis aggravation secondaire brutale le 3 juillet 2020 pour laquelle sont programmées une 2^{ème} série de 5 échanges plasmatiques à Henri Mondor avec prise en charge et suivi par Pr Creange

Le patient souhaite partir en Russie et en a parfaitement informé sa neurologue référente Dr Mouthon Reignier. **L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent à confirmer qu'il serait prématuré d'avoir recours à intensification et autogreffe sachant que le traitement par Rituximab n'a pas été proposé et que la cure d'immunoglobuline et les échanges plasmatiques en cours auront peut-être une certaine efficacité.**

Dossier à réévaluer secondairement.

Information du patient faite. Suivi ultérieur par le Pr CREANGE

Patiente N°7 : PE, homme âgé de 46 ans, suivi pour une maladie de Crohn évoluant depuis 1992, présenté par le Pr TRETON (Beaujon) réfractaire à toutes les lignes de traitements médicaux et chirurgicaux et présentant également une HTAP post-embolique

- 2012 : diagnostic posé avec une classification de Montréal A2 L1B3
- Evolution de la maladie depuis le début du diagnostic, qui montre une corticodépendance avec échec des traitements malgré l'optimisation de toutes les lignes de traitement successivement par Imurel, puis Purinethol, puis Méthotrexate, puis Thalidomide ; secondairement échec de l'Infliximab, l'Adalimumab, l'Ustekinumab, le Védolizumab à dose optimisée ayant abouti le 10 novembre 2016 à l'inclusion dans l'étude REGAIN avec reprise de l'infliximab + Imurel.
- Janvier 2017 : Arrêt de l'imurel pour intolérance digestive, remplacé par purinethol + Infliximab
- Août 2017 : optimisation de la dose d'Infliximab à 10 mg/kg après le résultat des dosages pharmacologiques (TRI 0.4, ATI négatif) et CRP à 23.
- Septembre 2018 : optimisation de la dose d'Infliximab à 15 mg/kg devant la calprotectine à 1700 en avril 2018 et TRI/ATI 0.5/0 en juin 2018,
- mars 2019 : INFLIXIMAB à 15 mg/kg toutes les 6 semaines
- avril 2019 : pose de PAC pour supplémentation nutritionnelle. Proposition de début d'une nutrition parentérale par OLIMEL 1,5L 3 jours par semaine devant le déficit nutritionnel, évaluée à 800 kcal par jour et profil d'entéropathie exsudative.

- **Traitement(s) Chirurgical/aux et montage actuel : 4 chirurgies du grêle (1994, 1999, 2009, 2015 avec résection, ou viscérolyse ou stricturoplastie)**

- Chirurgie en 1994 pour perforation iléale, puis février 1999 pour fistule entéro-cutanée résistante au REMICADE, en mars 2009 pour viscérolyse sans résection du fait des constatations et en juillet 2015, pour réalisation de plus de 10 stricturoplasties. 2m d'intestin grêle.

- **Longueur d'intestin grêle résiduel : 2 mètres comprenant des stricturoplasties, sans symptômes obstructifs, mais présence de sténoses inflammatoires étagées du grêle à l'IRM non franchissables en endoscopie**

Actuellement CRP 25 mg, entéropathie exsudative, Calprotectine à 205 et Albumine à 25g/L

L'ensemble des membres présents à la RCP confirment que l'indication d'une intensification et autogreffe doit être envisagée avec nécessité préalable d'une ré-évaluation rapide de l'HTAP post embolique par :

- **réalisation d'un cathétérisme droit avec charge en sel dans le contexte des embolies pulmonaires préalables et HTAP post embolique (les EFR de mars 200 montrent une DLCO à 65% , avec PAP moyenne à l'effort à 40 mmHg sur l'échographie), pour qui le remplissage indispensable lors des chimiothérapies de conditionnement et perfusion SAL doit être évaluée avant greffe avec un bilan de moins de 3 mois par rapport à la date de la greffe**
- **chez un patient qui doit rester sous anticoagulant pendant la procédure de greffe, qui sera à haut risque vu l'ancienneté de l'immunodépression et la comorbidité sévère liée à l'HTAP**

Patiente N°8 : HM, femme de 55 ans, présentée par le Dr BEZANAHARY (Limoges), en raison d'une sclérodermie systémique rapidement progressive diagnostiquée en mars 2020 avec atteinte diffuse (Rodnan à 17), musculaire (épaississement du fascia des membres inférieurs sur l'IRM musculaire et présence d'Ac antiRNP sans HTAP), cardiaque (atteinte initiale diagnostiquée devant l'épanchement péricardique associée à une augmentation des troponines du proBNP malgré la normalité d'une 1^{ère} IRM cardiaque effectuée en mars 2020), et avec comme autre antécédent, un diverticulite en 2019. Chez cette patiente, le traitement initial

par Cortancyl 10 mg/j, Cellcept 2g/j n'a pas permis de noter d'amélioration avec poursuite de l'évolutivité cutanée, musculaire (tracé myogène sur l'IRM musculaire). A l'heure actuelle :

- *Au plan cutané* : un score de Rodnan à 39.

- *Au plan cardiaque*, PA 97/64, FC 84/min. soulignant l'importance de revoir l'évaluation cardiaque avec une nouvelle IRM cardiaque et un cathétérisme droit avec charge en sel, d'autant que l'échographie cardiaque du 30 juin 2020 montre une FEVG à 66%, une FR à 15% pour une PA systolique à 34 mmHg et une Vit d'IT à 2.7 m/s.

- *Au plan pulmonaire* : existence de crépitant non précisé mais sur des EFR qui apparaissent normales, CVF 108%, CPT 100%, DLCO discrètement abaissé à 67% et absence de signe de pneumopathie interstitielle.

- *Au plan viral*, existence de signe d'évolutivité inflammatoire avec une CRP à 29 mg/L, fibrinogène 3.56 g/L, VIH négatif, CMV négatif, EBV négatif, Ag HBs, Ac HBs, Ac HBC négatifs, Ac HCV négatif, HHV8 négatif, toxoplasmose négative.

Au plan rénal, fonction normale.

L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent à confirmer l'indication d'autogreffe compte tenu de l'existence d'une SSc sévère, rapidement évolutive avec forme inflammatoire associée à une atteinte myocardique, sous réserve d'avoir formellement éliminé toutes lésions suspectes dans le contexte de l'atteinte colique avec diverticulose à réexplorer et des résultats de la mammographie avec biopsie ciblée pour infirmer une néoplasie.

Patient N°9 : MB, homme âgé de 77 ans, présenté par le Dr HIJ, présentant une sclérodémie systémique diagnostiqué le 2 février 2020 selon les critères ACR/EULAR.

Il existe à l'heure actuelle :

- une atteinte cutanée minimale : Rodnan à 8

- un déficit musculaire proximal côté à 4/5 aux membres supérieurs et 3/5 aux membres inférieurs avec DOT myosite négatif mais existence sur l'électromyogramme d'un tracé myogène avec aspect de myopathie proximale des 4 membres et sur l'IRM des membres inférieurs, un aspect de myosite inflammatoire diffus au niveau de la ceinture pelvienne et de la racine des deux cuisses. La biopsie musculaire, en cours de relecture à l'Hôpital Cochin, montre paradoxalement une atrophie des fibres de type 2, sans nécrose, sans infiltrat inflammatoire, sans argument pour une amylose musculaire.

- au plan digestif, une dilatation œsophagienne majeure avec stase liquidienne.

- au plan pulmonaire, une possible HTAP le tout associé à une gammopathie monoclonale IgG lambda à 13 g/L sans argument pour un POEMS avec un infiltrat plasmocytaire médullaire à 1.2% et un TEP scan négatif.

Dans ce contexte, les membres présents à la RCP confirment le diagnostic de sclérodémie systémique mais s'interrogent sur la physiopathologie de l'atteinte musculaire qui semble ne pas avoir évolué depuis 5 ans, chez un patient qui conserve tout de même une gammopathie monoclonale IgG lambda à 13 g et pour qui le dossier immunohistochimique doit être revu avec le Centre de référence des myopathies de Cochin.

Dans tous les cas, il n'y a pas d'indication à une thérapie cellulaire vu l'âge du patient.

CR fait par le Pr Dominique FARGE

Prochaine RCP : 19 août 2020 à 14 H 30