

**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 16 Septembre 2020

Présents : Dr Mathieu Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr Zora Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr S. Berthier (Médecine Interne, Dijon), Dr T. Elverdi (Hématologie, Istanbul), Dr D. Rimar (Rhumatologie, Haifa), Pr Grégory Pugnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr M. Hudson (Rhumatologie, McGill, Montréal), Pr Dominique Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris).

Absent excusés : Pr H. Zéphir (Neurologie, Lille), Dr C Llorente (Bicetre)

Conformément à l'ordre du jour, deux dossiers préalablement exposés en RCP du 15 juillet 2020 date à laquelle il avait été demandé des compléments d'exploration.

Patient N°1 : BA, âgée de 19 ans, présentée par le Dr Elverdi (Istanbul) pour une Sclérodémie Systémique (SSc) sévère diagnostiquée en février 2019 avec tteinte cutanée, pulmonaire, cardiaque et digestive, dont l'évolution de la maladie a été marquée par :

- Au plan cutané : atteinte initiale avec ulcères digitaux/ traitement par Iloméline et Méthotrexate (nov 2019- févr 2020) associé aux anticalciques puis adjonction de Cellcept 2g/j sans réponse avec augmentation des transaminases. Le traitement par Cellcept sera réduit à 1g/j
- juillet 2020 : progression de l'atteinte cutanée et digestive, adjonction de Rituximab (2 injections)
- Août 2020 : dyspnée, gêne à la marche, atteinte pulmonaire et œsophagienne sévère avec atteinte cardiaque à minima (↑troponine et pro-PNB) faisant discuter une autogreffe et dans l'immédiat traitement par Iv IG 2g/kg et corticoïdes (en bolus 500mg pendant 3 jours) puis maintien sous Cortancyl 30 mg/j **et mobilisation des cellules souches hématopoïétiques** pour laquelle la patiente recoit 2g/m2 d'Endoxan.

En septembre 2020, la patiente présente au plan

- cutané : score de Rodnan à 19/51 avec ulcères digitaux.
- pulmonaire : présence de crépitants + sur le scanner (27 aout 2020) opacités en verre dépoli et nodulaire aux deux lobes intérieurs et aux EFR (21 juillet 2020 d'interprétation difficile) : CVF 40%, DLCO 60% (le syndrome restrictif peut s'expliquer par la sévérité du Rodnan et la dénutrition, mais. DLCO est paradoxalement meilleure qu'attendue)
- Au plan cardiaque : PA 100/60 tachycardie de repos à 120/m (expliquée aussi par la dénutrition et l'anémie). ECG : rythme sinusal + quelques extrasystoles ventriculaires (à vérifier par holter ECG) ; Echocardiographie cardiaque (FEVG 61%), PAPs : 30mmHg avec absence d'HTAP ; IRM cardiaque (20 août 2020) : FEVG : 53% + présence fixation gadolinium et ↑ fixation sous épicaudique et myocardique témoin d'une atteinte cardiaque significative et péricardique. Cathétérisme droit après charge en sel : PAPm normale et des résistance artérielles normales.
- digestif : dénutrition importante avec une atteinte œsophagienne majeure 48Kg/1m67, reflux gastro-œsophagien avec dilatation associée à une hypoalbuminémie, une anémie à 7g8 et une protéinurie pathologique.
- ORL : pas de foyer diagnostiqué.
- gynécologique : contrôle effectué et tentative de conservation ovarienne qui se compliquera d'une aggravation de l'atteinte cardiaque.
- biologique : syndrome inflammatoire.
- Au plan viral : patiente négative vis-à-vis du HIV, du CMV ; EBV+ ; antigène HBS -, AC anti HBS + , AC anti HBC -, AC anti HCV -, AC anti HIV 1 et 2 -. Toxoplasmose non faite (à envisager).

Considérant que la mobilisation a déjà eu lieu, l'AHSCT, si elle devait se dérouler, nécessiterait un conditionnement atténué vu la sévérité des atteintes pulmonaire, digestive et cardiaque. **L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent sur l'importance à l'heure actuelle à :**

- 1) **Abaisser dans l'immédiat les doses de corticoïdes à 15mg/j maximum (idéalement 12 mg/j vu le poids de la patiente)**
- 2) **LA possibilité (puisque la mobilisation a été effectuée avec succès) de reprendre du Cellcept à 1g/j pour essayer de freiner la maladie tout en continuant les IVig.**

- 3) **De réévaluer la fonction pulmonaire (EFR) pour mieux interpréter la CVF qui constitue une contre-indication absolue si le chiffre reste à 40% et à mettre en balance avec l'examen clinique et la relecture par les membres de la RCP du scanner.**
- 4) **Rediscussion du dossier en RCP MATHEC dans quelques jours pour la décision finale la plus adaptée et consensuelle possible.** Il importe de vérifier ses EFR qui restent mal comprises et de les comparer à la visualisation des scanner.

Patiente 2 : MS, âgée de 36 ans, présentée par le Dr Rimar (Haïfa) pour une Sclérodémie Systémique (SSc) sévère diagnostiquée en juillet 2013 avec atteinte cutanée minime, pulmonaire extensive chez une patiente avec intoxication tabagique ancienne arrêtée depuis 7 ans avec comme traitements successifs : Méthotrexate en 2013 (arrêté en raison d'une première grossesse), MMF 1500mg/j d'août 2016 à juin 2019 (arrêté car diarrhée et perte de poids importantes), Immurel pendant 5 mois en 2019 (arrêté également), puis 2 cures de Rituximab août 2018 et Plaquenil en 2019.

Au 1er août 2020 : la patiente présente :

- une atteinte cutanée minime avec Rodnan à 4/51 sans ulcérations digitales.
- atteinte cardiaque à minima : PA 110/70, Fc 85/m ; ECG et enregistrement sur 24h normaux ; échographie cardiaque (21 juin 2020) FEVG 60%, PAPs 21mmHg, TAPs 25 sans épanchement péricardique ; sur IRM cardiaque (août 2020) VG taille et fonction normales + *hyperfixation focale à la partie inférieure du VD*.
- atteinte pulmonaire sévère : EFR/DLCO (août 2020) : FVC à 60%, DLCO à 40% ; au scanner thoracique (juillet 2020) : aspect pneumopathie interstitielle non spécifique avec 60% d'extension de fibrose alors que l'auscultation est paradoxalement normale. Cathétérisme droit juillet 2020 : absence d'HTAP.
- Au plan biologique : sous traitement actuel, CRP à 3mg, fibrinogène normal, AC anti SL70 +
- Au plan viral : VIH - ; Hépatite B : AG HBS-, AC anti HBS +, anti HBC - ; sérologie VHC - ; sérologie HHV8 -, sérologie HHV1 -, Toxoplasmose -, TPHA VDRL -, vaccination pneumovax et prévenar -.

Au total l'ensemble des membres présents à la RCP (tous sauf 1 qui garde des réserves) s'accordent à poser l'indication d'une intensification et autogreffe sous réserve afin d'essayer de stabiliser la progression et d'éviter une dégradation plus avant de l'affection vu l'âge de la patiente ; conditionnement atténué avec 120mg d'Endoxan et Fludarabine.

Patient 3 : VM, âgé de 45ans, suivie par le Dr Maria (Montpellier) pour une Sclérodémie Systémique (SSc) sévère diagnostiquée en janvier 2019 et déjà présentée en RCP MATHEC en février 2020 (voir CR) date à laquelle l'indication à une AHST avait été envisagée sous réserve de réévaluation et adhésion au projet thérapeutique.

Patient déjà traité par 9 cures d'Endoxan (jusqu'à novembre 2019) en raison d'une atteinte cutanée, digestive et pulmonaire chez cet ancien plongeur et consommateur de cannabis. A l'heure actuelle et après réévaluation et suivi plus régulier du patient à Montpellier dans l'équipe du Dr Maria et du Pr Fégueux le projet d'autogreffe avait été différé pour Covid19, mais il existe une meilleure adhésion du patient au projet thérapeutique.

La situation actuelle montre de septembre 2020 :

- Au plan cutané : Rodnan à 38/51 majoration des frictions tendineuses
- Au plan cardiaque : PA 135/85 FC 90/min et sur le Holter 40% des PA > normale au cours nyctemère ; échocardiographie : FEVG : 60%, pas d'HTAP ; IRM cardiaque septembre 2020) N comme antérieurement le taux étant discordant avec l'aggravation de la pression artérielle (contemporaine de la majoration des corticoïdes).
- Au plan pulmonaire : tabagisme sévré depuis janvier 2019, cannabis sévré, pas de crépitations ; EFR normales (en dépit de la sévérité du Rodnan), une CVF à 98% et DLCO corrigée 72% (ancien plongeur et sportif). Test de marche à 6 min : 70% DT théorique sans désaturation. Cathétérisme droit prévu le 18 septembre.
- Au plan biologique : pas de syndrome inflammatoire sous le traitement actuel qui comporte Mycophénolate Mofétil et corticoïdes en attente de la greffe.

Au total, l'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent pour retenir l'indication d'une intensification avec AHST avec mobilisation 1g fois 2 de Cyclophosphamide CSH puis intensification à envisager avec un conditionnement dont la nature sera à réévaluer en fonction de

résultats du cathétérisme droit, car on ne peut oublier que l'IRM cardiaque est strictement normale et que ce patient à une atteinte vasculaire et une maladie sévère active justifiant d'essayer d'avoir un conditionnement le plus efficace possible mais a déjà reçu 9 g d'endoxan.

Patiente 4 : MS, âgée de 44 ans, présentée par le Dr Maria (Montpellier) pour une Sclérodémie Systémique (SSc) sévère diagnostiquée en 2017 et déjà autogreffée en juillet 2019 pour une atteinte initiale : cutanée (Rodnan à 40/51), rénale (crise rénale sclérodémique), cardiaque (T1 mapping augmenté au septum à l'IRM, échographie cardiaque et cathétérisme droit normaux), digestive (après sevrage tabagique, nutrition parentérale), traitée par corticothérapie, Cellcept et finalement autogreffée le 31 juillet 2019 avec un conditionnement par sérum antilymphocitaire Endoxan 60mg/kg J-3, J-2, J-1 et Fludarabine 45mg en dose totale de J-5 à J-3.

Les suites post greffe ont été marquées par :

- Une colique à clostridium difficile et complexe qui a justifié des traitements itératifs et s'est compliquée d'un choc hypovolémique avec traitement par Dificlir (fidaxomicine octobre 2019).
- Une agranulocytose toxique en octobre 2019 ayant nécessité un nouveau traitement par GCSF
- En novembre 2019 une positivité de l'antigène aspergillaire dans le cadre de la rupture du traitement prophylactif confirmé sans aspergillose invasible détectable (traitement par Noxafil posaconazole 3 comprimés/jour durée ?)
- décembre 2019 à mars 2020 : récurrence d'épisode de clostridium difficile nécessitant des traitements spécifiques dont l'un à nouveau compliqué d'une atteinte angiocholite avec sepsis passage en réanimation puis la problématique actuelle et l'existence d'une antigénémie aspergillaire en juin/juillet 2020 avec augmentation progressive des taux à 0,74, 1.58 et ce avec un scanner qui sera considéré comme normal initialement (mais rétrospectivement aspect de bronchiolite focale qui régressera). Puis toux sèche et hyper éosinophilie qui aboutiront à une majoration du traitement per os par Posaconazole 100mg/j (juillet 2020) devant la majoration à un an post greffe des images en verre dépoli au scanner et dégradation des EFR alors que la PCR covid est négative mais que l'antigénémie aspergillaire augmente.
- Fin aout 2020 fribro-lavage alvéolaire toujours sous traitement par posaconazole, qui ne ramènera pas d'aspergillus ni de pneumocystis, mais à cette date l'AG aspergillaire est en baisse avec des dosages de Posaconazole normaux et des IGE.

L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent pour retenir le diagnostic d'infection aspergillaire contrôlée transitoirement par le traitement per os et recommandent une hospitalisation avec traitement parentéral d'un minimum de 15 jours (vu l'existence d'une atteinte digestive SSC) jusqu'à négativation totale et définitive puis traitement d'entretien per os.

L'éventualité d'une maladie veino-occlusive (suite à l'Endoxan) a été évoquée, exceptionnelle et encre moins probable à 1 an post autogreffe et avec le recul ne peut être retenue (car n'expliquerait pas la normalisation actuelle de l'examen clinique et des EFR.

Patiente 5 : DE, âgée de 46 ans, présentée par le Dr Berthier (Dijon) pour une Sclérodémie Systémique (SSc) diagnostiquée en mars 2020 (critères ACR EULAR à 18) avec une atteinte cutanée, pulmonaire et digestive dès mars 2020 associée à une fonction rénale normale et une échographie transthoracique, électrocardiogramme et pro BNP normaux à l'époque. On note un accident de la route en janvier 2020 avec syndrome anxio-dépressif réactionnel et l'absence de tout suivi gynécologique depuis 2004, avec un contexte d'inobservance fréquente. En septembre 2019, la patiente présente :

- Sur le plan cutané : Rodnan 8/51 sans ulcérations digitales
- Au plan cardiaque : PA normale ; échocardiographie : FEVG à 70%, FR à 32% sans dilatation des cavités Le cathétérisme droit n'a pas été effectué.
- Au plan pulmonaire : les EFR du 10 aout 2020 par rapport à juin 2020 montre une \searrow CPT de 108 à 93%, \searrow CVF de 93 à 88%, une DLCO à 68%, DLCO/VA à 93%. Scanner du 29 juin 2020 fibrose pulmonaire débutant sous pleurale avec des lésions en verre dépoli sur le lobe moyen droit.
- Sur le plan digestif, on note un surpoids avec 96 kg pour 1m68
- Absence de signes inflammatoire : CRP à 4mg fibrinogène à 1.3.5 g/L. ; AC anti SCL70 +

Dans ce contexte, l'ensemble des membres présents à la RCP (sauf 1) s'accordent, devant la dégradation des EFR, à proposer un traitement par Cellcept et essayer de fidéliser la patiente à cette observance thérapeutique. Il faut cependant noter secondairement que n'a pas été discuté le surpoids de cette patiente.

Patiente 6, PD, âgée de 54 ans, présentée par le Dr Puyade (Poitiers) et le Dr Hij (Royan) chez qui elle est suivie pour SSc sévère rapidement progressive, déjà présentée en RCP MATHEC du 18 mars 2020 et du 1er avril 2020 (voir CR). Diagnostic en juin 2019 (critères ACR 19), myosite inflammatoire, CPK 3800, IRM cardiaque anormale sans atteinte pulmonaire interstitielle, mais avec dilatation œsophagienne modérée, le tout dans un contexte d'intoxication tabagique. Sevrage du tabac depuis février 2020. La patiente a été traitée par Prednisone 15mg/j et Metoject 15mg/semaine depuis février 2020, associé à 3 cures successives immunoglobulines intraveineuses d'avril à juin 2020. *Lors de la RCP MATHEC du 1er avril 2020, il avait été décidé de différer l'autogreffe dans le contexte de la pandémie Covid19.*

Traitements actuels par Metoject 15mg/s sevrée depuis un mois Prednisone dose 12.5mg/j et Ramipril.

- La dernière évaluation en juillet et août 2020 montre, :
- une atteinte cutanée avec un Rodnan à 22/5, sans ulcération digitale,
- pas d'argument pour une atteinte cardiaque menaçante, avec PA normale tachycardie 104 batt/m et holter ECG salves d'extrasystoles auriculaires. Echographie cardiaque : FEVG 60% ; IRM cardiaque du 4/09 FEVG et un VD normaux sans épanchement péricardique, témoins d'un meilleur contrôle des anomalies antérieures.
- Sur le plan pulmonaire, le scanner thoracique (8 juillet 2020) syndrome interstitiel stable avec un emphysème centro-lobulaire dans les lobes supérieurs associé à une dilatation de l'œsophage. Sur les EFR, la CVF est à 76%, la CPT à 82%, et la DLCO corrigée à 45%. Le cathétérisme droit est normal après charge en sel, pour autant la coronarographie chez cette ancienne fumeuse montre une lésion non significative de l'artère coronaire droite proximale spastique en bout de sonde.
- Persistance d'un syndrome inflammatoire CRP à 17mg/L, fibrinogène 4,7g/L, protéinurie négative.
- Au plan viral : VIH négative, CMV positif ; AG HBs -, AC anti HBS -, AC anti HBC - (vaccination hépatite B a été effectuée). Anticorps anti HCV négatifs, toxoplasmose positive.
- Soins dentaires à effectuer.

Au total l'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent pour une indication à intensification et autogreffe avec un conditionnement atténué 120mg d'Endoxan, Fludarabine associé au RTX.

CR fait par le Pr Dominique FARGE

Prochaine RCP 07 octobre 2020 à 14 H 30