

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 7 octobre 2020

Présents : Pr P. Labauge (Neurologie, Montpellier), Dr H. Zéphir (Neurologie, Lille), Dr L. Terriou (Hématologie, Lille), Dr N. Collongue (Neurologie, Strasbourg), Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Dr D. Cornec (Rhumatologie, Brest), Dr E. Jean-Mignard (Médecine Interne, Marseille), Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Pr G. Pagnet (Médecine Interne, Toulouse), Dr C. Castilla-Llorente (Hématologie, IGR, Villejuif), Dr B. Dunogué (Médecine Interne, Cochin, Paris), Dr Z. Marjanovic (Hématologie, St-Antoine, Paris), Pr D. Farge (Médecine Interne, St-Louis, Paris), Dr N. Ait Abdallah (Médecine Interne, St-Louis, Paris).

Absents excusés : Dr M. Hudson (Rhumatologie, McGill, Canada).

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

Patient N°1 : EYZ, homme de 29 ans, atteint d'une Sclérose en Plaque (SEP) évoluant avec rechute itérative, posant la question d'une intensification thérapeutique et autogreffe en raison de la résistance au traitement de 3^{ème} ligne avec bonne observance jusqu'alors et présenté par le Dr N. Collongue (Neurologie, Strasbourg).

- **Novembre 2008 :** diagnostic devant un tableau de myélite étagée cervicale et thoracique associée à hypo/dyesthésie, hypopallesthésie et hémiparésie de hémicorps droit avec la présence des critères de Barkhof sur l'IRM cérébrale, aboutissant à un traitement par 3 g de Solumérol.
- **Juin 2009 :** nouvelle poussée sensitive avec début d'un traitement par Avonex, date à laquelle l'EDSS est à 1.0.
- **Mars et août 2010 :** poussées cliniques itératives, traitées par 3g de Solumédrol aboutissant à un traitement de 2^{ème} ligne par Copaxone.
- **Juin 2014 :** toujours sous Copaxone : augmentation de la charge lésionnelle sur les IRM de contrôles aboutissant au changement du traitement et à l'introduction du Tecfidera, Dimethyl fumarate. Apparition de douleurs neuropathiques de l'hémicorps droit nécessitant un traitement antalgique adapté.
- **Mai 2016 :** EDSS à 3 avec déficit moteur du membre inférieur droit avec steppage sans limitation du périmètre de marche.
- **Novembre 2016 :** hypoesthésie de l'hémicorps gauche avec limitation du périmètre de marche autour de 500 m. Augmentation de la charge lésionnelle sur l'IRM médullaire comparativement à 2015 et EDSS à 4 aboutissant à l'introduction du Fingolimod (Gilénia).
- **Novembre 2018 :** déficit du releveur à droite et de la flexion de la hanche, côté à 4/5, limitation du périmètre de marche entre 300 et 500 m avec EDSS à 4.0. Elargissement de la lésion du pédoncule cérébelleux moyen gauche.
- **Février 2019 :** nouvelle poussée et lésion médullaire avec aggravation du déficit moteur.
- **Mai 2019 :** Ocrelizumab permettant la récupération de la poussée de l'EDSS à 4.0.
- **Août 2020 :** aggravation du déficit moteur du membre inférieur gauche avec la majoration de l'ataxie proprioceptive. Périmètre marche limité à 100 m sans aide. EDSS à 6.0. Traitement par 3 g de Solumérol.
- **Septembre 2020 :** nouvelle lésion médullaire cervicale sans prise de contraste. EDSS à 6.

A l'heure actuelle, en octobre 2020, chez un patient pesant 65 kg pour 1m73 dont l'examen cardiovasculaire et pulmonaire sont en cours de complément d'investigation il est nécessaire de réaliser des EFR, un scanner thoracique, une échographie cardiaque et une IRM cardiaque.

Sous réserve de l'absence de contre-indication au bilan pré-greffe en cours de réalisation, l'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent à confirmer l'indication potentielle à une autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) compte tenu de cette forme évolutive à rechute chez un homme jeune avec un EDSS à 6 après 3 lignes de traitement successives. L'indication et les modalités de la greffe seront validés dans 2^{ème} temps en fonction des examens complémentaires en cours.

Patient N°2 : HN, femme de 44 ans, atteinte de Sclérodémie Systémique (SSc) avec une atteinte cutanée, pulmonaire et cardiaque progressive faisant discuter une intensification et autogreffe après 6 ans d'évolution de la maladie et présentée par le Dr A. Maria (Médecine Interne, Montpellier).

- **Été 2014** : diagnostic de connectivite indifférenciée traitée par corticothérapie 10 mg et Méthotrexate 10 puis 15 mg en sous cutanée.
- **Hiver 2014** : diagnostic de SSc (critères ACR/EULAR 2013 avec un score à 24) avec atteinte cutanée (Rodnan > 15) aprogressive, ulcération digitale, phénomène de Raynaud, présence d'Ac anti nucléaires au 1/1600^{ème} avec Ac anti SCL 70 et pneumopathie interstitielle diffuse de type NSIP évoluant progressivement jusqu'en 2019, date de la prise en charge à Montpellier.

La patiente a reçu comme lignes de traitement successifs : Bosentan, Sildenafil et cure d'Illomedine hivernale pour le syndrome de Raynaud et les phénomènes vasculaires (ulcérations cutanées et troubles vasculaires). Méthotrexate poursuivi de 2014 à 2016 mais peu efficace et avec cytolyse. Mycophenolate Mofetil à 2 g/24H sans bénéfice clinique de 2016 à 2017. Un an ½ de Tocilizumab de juillet 2017 à 2018/2019, interrompu en raison des ulcères digitaux et surinfections sinusiennes

- **Octobre 2020**

Au plan cutané : Rodnan 21/51

- **Au plan pulmonaire** : pas d'intoxication tabagique. Présence de crépitations à l'auscultation
- EFR d'octobre 2020 : CVF à 77 %, DLCO à 43% de la théorique avec une CPT à 73 % associé sur le scanner thoracique à l'existence d'une atteinte interstitielle diffuse, fibrosante, à prédominance périphérique avec plage en verre dépoli et réticulation intra lobulaire et bronchectasie de traction sans épanchement pleural ni péricardique.
- **Au plan cardiaque** : PA à 114/63 avec une FC à 90/min. ECG de surface normal ; sur le Holter ECG : présence de quelques extrasystoles ventriculaires monomorphes et isolées ; Echographie cardiaque (25 09 2020) : FEVG à 71 %, VIT à 2.2 m/s, sans épanchement péricardique. L'IRM cardiaque (septembre 2020) confirme après relecture (par rapport aux clichés préalable de février 2020) l'existence d'une atteinte spécifique en faveur d'une fibrose avec FEVD abaissé à 38% (contre 56% en février 2020) et une FEVG stable à 53%. *Le cathétérisme droit avec charge en sel effectué sous Bosentan et Sildenafil ne démasque pas d'HTAP mais les résultats de la charge en sel ne sont pas interprétables (traitement associé) pour autant à l'état basal PAP moyenne à 18 mmHg au repos et à 21 mmHg après remplissage. Les RAP n'augmentent pas et absence de dysfonction diastolique du VG (interprétation du test du remplissage doit prendre en compte le maintien du traitement sous Bosentan ne permettant donc pas d'affirmer ou d'infirmer l'existence ou non d'une HTAP, probable néanmoins à minima compte tenu de l'atteinte du VD) à l'état basal, qui guidera donc le conditionnement*
- **Au plan biologique** : CRP à 4.7 mg/L, fibrinogène 3.3 g/L chez un patient qui a interrompu le Tocilizumab début 2020.
- **Au plan viral** : sérologie VIH1 et 2 négatif, CMV positif, EBV positif, HBV Ag HBs, Ac anti HBS, Ac anti HBc négatif vis-à-vis du virus C négatif.

L'ensemble des membres présent à la RCP confirme l'indication à une autogreffe de CSH compte tenu de l'atteinte cutanée, pulmonaire et cardiaque, lesquelles étaient déjà existantes en février 2020. Dans ces conditions, un conditionnement atténué par Fludarabine 120 mg, Endoxan 60 mg et Rituximab 500 mg J+2 selon la publication de Burt BMT 2020 est préconisée.

Patiente N°3 : PC, femme originaire d'Haïti de 41 ans, atteinte d'une SSc diagnostiquée depuis mars 2019 avec présence d'une atteinte myositique avec persistance rapidement progressive pour qui (voir RCP MATHEC du 15/04/2020 et du 15/07/2020) l'indication d'une autogreffe de CSH avait été validée vu la sévérité de la maladie et la persistance d'un déficit musculaire à l'époque à 3/5 en proximal qui a conduit dans le contexte de COVID19 à différer l'indication de l'autogreffe. Néanmoins la greffe de CSH devient nécessaire compte tenu de la progression de la maladie malgré son traitement adapté (Corticothérapie entre 15 et 12 mg depuis le diagnostic, cures d'immunoglobuline intraveineuse itérative, Cellcept 2g/jour et Rituximab avec 2 cures successives 5/08/2020 et 19/08/2020) présentée par le Dr N. Ait Abdallah (Médecine Interne, St-Louis, Paris).

- La patiente a interrompu le Cellcept depuis le 12/08/2020
- **Mobilisation des CSHP en septembre 2020 (après avoir reçu 2 g d'Endoxan dose totale) qui a permis de recueillir 11.22x10⁶ CD34/kg d'une seule cytophérèse le 21 septembre 2020.**
- Au décours de la mobilisation, l'évaluation montre :
 - **Au plan cutané** : une atteinte avec un Rodnan à 24
 - **Au plan cardiaque** : une atteinte non spécifique probablement liée à la note myositique car l'ECG de surface est normal, mais le Holter/ECG montre des extrasystoles auriculaires isolées moyennement fréquentes dimorphes sans forme répétitive. 1^{er} octobre 2020 : l'échographie cardiaque normale avec FEVG à 70% et l'IRM cardiaque est normale sans hyperfixation. La Troponine reste supérieure à la normale (78 ng/L considérablement améliorée par rapport à il y a 6 mois) et Troponomine limite à 28 ng/L (normale < à 16).

- **Au plan pulmonaire** : absence de crépitations. EFR d'octobre 2020 : CVF à 81 %, CPT 80 % et DLCO corrigé à 44 % sans anomalie sur le scanner thoracique hormis une dilatation, une stase liquidienne de l'œsophage et présence d'un nodule aspécifique du lobe supérieur droit, déjà présent antérieurement. Le cathétérisme droit qui avait été effectué en juillet 2020 montrait, à l'époque, une dysfonction myocardique à minima avec élévation excessive des pressions de remplissage droite et gauche. Apparition d'un diplateau avec une HTAP post-capillaire modéré à garder en mémoire dans le contexte de l'atteinte myositique.
- **Au plan musculaire** testing musculaire **en octobre 2020** : atteinte 3-4/5 en proximale, 4-5/5 en dystalité.

L'autogreffe peut être envisagée avec un conditionnement atténué qui comprendra Endoxan 60 mg, Fludarabine 120 mg, sérum lymphocytaire 6.0 mg/kg dose totale sur 5 jours et sans Rituximab compte tenu du fait que cette patiente a déjà reçu 2 g de Rituximab au mois d'août.

Patient N°4 : CP, homme de 52 ans, patient autogreffé pour une SSc sévère début septembre 2020 après une mobilisation des CSH effectuée par Endoxan 2 g/m² et recueil des CSHP en une cytophérèse à 4.22 x 10⁶ CD34/kg dont l'évolution post greffe a moins de 3 mois est actuellement favorable, présenté par le Dr D. Cornec (Rhumatologie, Brest).

La question posée est celle de l'indication à un traitement d'entretien systématique par Cellcept en post-greffe immédiat.

L'ensemble des membres à la RCP confirme qu'il n'y a pas d'indication au cours de la 1^{ère} année post-greffe, à mettre en place un traitement d'entretien en dehors d'un protocole thérapeutique spécifique, en l'absence de signe de rechute confirmée (en fonction de l'évolution cutanée, pulmonaire et des sous-population lymphocytaires à deux examens successifs et à au moins trois mois d'intervalle Farge et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) *Le protocole NISSC 2 dans lequel le patient est inclus pour son suivi est une cohorte observationnelle qui permettra, en partie, de répondre à l'échelon européen avec une participation française (n= 9 patients Français inclus en octobre 2020)*

Patient N°5 : EFF, femme de 39 ans, atteinte de SSc sévère avec atteinte cutanée se pose la question d'une intensification thérapeutique et autogreffe sous réserve d'une évaluation viscérale détaillée qui a déjà été proposée à la patiente de manière itérative par les différents médecins de Marseille et de Paris qu'elle a pu consulter sans pour autant, arriver en période COVID19, à effectuer les compléments d'investigations nécessaires à l'heure actuelle, présentée par le Dr E. Jean-Mignard (Médecine Interne, Marseille).

- **Mai 2018** : 1^{ers} symptômes avec sclérose cutanée extensive.
- **Mars 2019** : diagnostic de SSc (critère ACR/EULAR à 15) au décours d'une grossesse avec ablation des prothèses mammaires en silicone en avril 2019.
- Patiente suivie à Marseille par le Dr E. Jean-Mignard puis ayant consulté à Paris, St-Louis, à deux reprises en février et en septembre 2020.
- Les traitements successifs ont compris : Méthotrexate arrêté après une 1^{ère} prise en raison de nausées et vomissements puis Cellcept institué en juillet 2019 à 2 g puis à 3 g/24H depuis 2020, associé pendant la période COVID19 à une diminution de la corticothérapie à 5 mg initialement qui sera arrêté par la patiente elle même car elle redoute les effets de la corticothérapie.
- A l'heure actuelle : sous Cellcept 3g/jour après arrêt du Cortancyl et bonne observance du Gaviscon et l'Inexium : l'état clinique est discrètement amélioré suite aux lignes de traitements préalable avec :

- **Au plan cutané** : score de Rodnan 15 sans ulcération digitale et persistance d'un Raynaud significatif.
- **Au plan cardiaque** : PA à 97/69, FC 64/min avec un ECG retrouvant un rythme régulier, sinusal, et holter ECG non effectué, échographie (février 2020) qui montrait une FEVG considérée comme normale mais l'enregistrement holter et l'IRM cardiaque (à réitérer tous les 6 mois vu la rapidité de la progression de l'infection) n'ont pu être effectués.
- **Au plan pulmonaire** : il n'existe pas de crépitations à l'auscultation, le scanner thoracique (de juillet 2020) avec coupe fine, montre de microlésions interstitielles à la limite de la significativité sans épanchement péricardique ni dilatation œsophagienne. *Les EFR ont pu être effectuées par le Dr E. Jean-Mignard montrant une CVF à 107.7 %, VEMS 97 %, DLCO corrigée à 66% qui devront faire rechercher, vu la forme clinique, une atteinte cardiaque sur l'IRM.*

Dans ce contexte, tous les membres présents à la RCP s'accordent à ne pas confirmer l'indication dans l'immédiat, mais à souligner l'importance de convaincre la patiente d'effectuer rapidement une IRM cardiaque, une échographie et un Holter de manière à affirmer ou infirmer l'existence d'une atteinte organique qui permettra seule de juger de l'indication.

Patient N°6 : FF, homme de 51 ans, atteint d'une SSc diagnostiqué en 2018 (critère ACR/EULAR et score à 19), chez un patient exposé aux vapeurs d'hydrocarbures et au foin, déjà présenté en

RCP MATHEC le 06 février 2019 par le Dr B. Dunogué (Cochin, Paris) et pour lequel l'ensemble des participants avaient souligné l'indication éventuelle d'une autogreffe de moelle sous réserve d'une évaluation complète récente du patient de moins de 3 mois.

- En période COVID et **en avril 2020**, existait à l'époque une atteinte myogène ayant conduit à proposer une biopsie musculaire de référence mais qui ne modifiera pas l'attitude thérapeutique.
- **Mai 2019** : Le suivi successif a montré un Rodnan à 18/51 avec une biopsie musculaire non faite et au vu de l'amélioration clinique du patient, une décision de sursoir à l'autogreffe avec maintien sous Cellcept 3 g/jour et Prednisone 10 mg/jour.
- **Février 2020** : prise de poids à 74 kg, Rodnan à 18/51 et des EFR et DLCO avec CPT à 84%, CVF à 86%, DLCO 56% ; sur le scanner : majoration des images en verre dépoli bibasales + micromodules + perfusion en mosaïque et aspect de pneumopathie, d'hypersensibilité avec PINS.
- **De mars à juillet 2020** : le patient n'a pas souhaité venir à l'hôpital pour compléter les explorations.
- **En août 2020** : Rodnan à 15/51, le scanner thoracique montre une majoration des plages en verre dépoli, bronchectasie, prédominants aux bases pulmonaires avec une pneumopathie infiltrative de type PINS. Dyspnée pour les efforts importants.
- LBA a été effectué ne montrant pas d'alvéolite et des précipitines négatives.

Au total chez ce patient qui présente à l'heure actuelle un poids de 80 kg pour 1m80 avec un Rodnan à 15/51 et qui s'est amélioré sous Cellcept, l'ensemble des membres présents à la RCP souligne l'indication à une autogreffe possible sous réserve que le patient soit favorable à effectuer les examens nécessaires dans l'investigation cardiaque et pulmonaire (car suspicion de progression et pour affirmer ou infirmer une atteinte cardiaque spécifique). Cependant il est noté que celles-ci ne sont pas envisagées par le patient avant janvier 2021, à cette date il sera donc possible de le réévaluer à nouveau.

Discussion en RCP MATHEC des modifications de protocoles de conditionnement en conservant à l'heure actuelle les 3 protocoles conditionnement classique ENDOXAN 200 mg dose totale + ATG avec les précaution d'usage, conditionnement atténué : Endoxan 60 mg, Fludarabine 120 mg, ATG avec ou sans Rituximab (protocole allégé compte tenu des atteintes cardiaques) : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32612255/>

CR fait par le Pr D. FARGE (St-Louis, Paris)

Prochaine RCP 21 octobre 2020 à 14 H 30