

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 18 novembre 2020

Présents : Dr L. Terriou (Hématologie, Lille), Dr H. Zéphir (Neurologie, Lille), Dr M. Puyade (Médecine Interne, Poitiers), Dr C. Beuvon (Médecine Interne, Poitiers), Dr N. Collongues (Neurologie, Strasbourg), Dr N. Maubeuge (Neurologie, Poitiers), Dr K. Polomat (Médecine Interne, Martinique), Dr C. Castilla-Llorente (Hématologie, IGR, Villejuif), 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 A. Maria (Médecine Interne, Montpellier), Pr P. Labauge (Neurologie, Montpellier),

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

Patient N°1 : EYE, homme de 29 ans, présenté par le Dr N. Collongues (Strasbourg). atteint d'une Sclérose en Plaques (SEP) évolutive avec rechute, déjà présenté en RCP MATHEC le 07/10/2020, pour lequel l'indication à une intensification et autogreffe avait été retenue vu l'évolutivité et qui nécessitait un complément d'investigation

- Actuellement : EDSS à 6 après 3 lignes de traitement successives (cf RCP MATHEC le 07/10/2020)
 - Octobre 2020 : complètement d'investigation effectué montre :
 - Au plan clinique : taille : 1 m 81 pour un poids de 69 kg
 - Au plan cardiaque : examen normal pas d'IRM cardiaque réalisée car n'a pas reçu de Mitoxantrone.
 - Au plan pulmonaire : examen normal,
 - Septembre 2019 : échographie du haut appareil semble normale (doit être réeffectuée).
 - Au plan viral: virus JCV : négatif, CMV négatif, EBV négatif, vacciné contre l'hépatite B avec antigène HBs négatif, Ac anti HBs positifs, Ac anti HBc négatifs, Ac anti HBe négatifs, HCV négatif, HSV négatif, toxoplasmose négative, TPHA/VDRL négatif.
 - Au plan biologique : pas de syndrome inflammatoire.
 - Juin 2020 : dernière injection d'anti CD20. Il n'y a donc plus d'effet rémanent.
 - Nécessité de compléter la consultation stomatologique et le panoramique dentaire ainsi que la consultation ORL et scanner des sinus, vu le degré d'immunosuppression préalable chez ce patient.
- L'ensemble des membres présents à la RCP s'accordent à valider l'intensification et l'autogreffe de CSHP. La mobilisation des CSH est prévue la semaine prochaine dans le service du Pr B. Lioure (Hématologie, Strasbourg). Le conditionnement proposé reposera sur Cyclophosphamide 200 mg/kg dose totale et sérum anti RATG.**

Patient N°2 : DA, homme de 51 ans, atteint d'une SEP de forme active avec rechute itérative, présenté par le Dr N. Maubeuge (Neurologie, Poitiers).

- 2013 : diagnostic de SEP devant des troubles de la marche avec une paraparésie et des troubles vésico-sphinctériens (qui rétrospectivement évoluaient depuis 2011) pour lequel un traitement par Tysabri (Natalizumab) sera effectué avec 4 cures successives et depuis lors, patient maintenu en continu sous Natalizumab de janvier 2014 à octobre 2020, date depuis laquelle ce médicament est arrêté.
- 2013 : deuxième poussée clinique avec traitement corticoïdes.
- 2013, juin 2020 et septembre 2020 : 3 dernières poussées notées avec en 2020 plus de 2 poussées en deux ans
- Actuellement EDSS à 6.5 pour un périmètre de marche actuel à 50 m, chez un patient qui marchait 150 m, il y a 2 ans et 100 m, il y a 1 an.
- Dernières IRM (revues à l'écran lors de la RCP) :
 - Janvier 2019 et mars 2020 : IRM encéphaliques qui ne montrent pas d'activité à ce niveau.
 - Octobre 2019 et juillet 2020 : IRM médullaires qui montre l'existence d'une activité T2.
- A l'heure actuelle :
 - Au plan cardiaque (clinique, PA, échographie cardiaque du 12 novembre 2020) : évaluations normales.
 - Au plan pulmonaire : patient tabagique avec 20 P/année avec sevrage en septembre 2020, l'examen clinique et le scanner thoracique de novembre 2020 sont normaux. Les EFR montrent une CF à 75 %, une DLCO à 75 % de la théorique, d'interprétation délicate compte-tenu de l'atteinte neurologique, chez un patient pesant 74 kg pour 1m 69, dont on connaît la participation aux EFR (à réévaluer).
 - Au plan vésical : échographie du 12 novembre 2020 : vessie neurologique sans dilatation des cavités pyélocalicielles, le résidu post-mictionnel n'est pas renseigné.
 - Au plan ORL : scanner sinusien montrant un comblement inflammatoire de la cellule ethmoïdale droite, sans argument pour une infection.

- Au plan biologique : pas de syndrome inflammatoire. NFS normale.
- Au plan viral : sérologie VIH 1 et 2 négatives, virus JC négatif, EBV positif, CMV positif. Patient vacciné vis-à-vis de l'hépatite B, (début de vaccination le 17 novembre 2020 avec actuellement antigène HBs négatif, Ac anti HBs négatif, Ac anti HBe négatif), virus C négatif, HSV ½ positif, toxoplasmose négative, TPHA/VDRL négatif.

L'ensemble des membres présents à la RCP retienne la possibilité d'une intensification et autogreffe de CSH devant cette forme de SEP avec rechute phénotypiquement et active cliniquement avec plus de 2 poussées en un an, malgré un traitement maintenu par Tyzabri depuis 2010, chez un patient dont l'EDSS est à 6.5. Indication à validée après avoir réévaluer l'IRM médullaire et encéphalique récente, sous 15 jours, et de compléter l'analyse vésicale.

Patiente N°3 : LC, femme de 59 ans, atteinte d'une Sclérodémie Systémique (SSc), présentée par Dr B. Dunogué (Hôpital Cochin, Paris).

- Avril 2020 : diagnostic de SSc devant l'apparition d'une sclérose cutanée progressive avec ulcérations digitale et la présence d'Ac anti SCL 70 et de FAN + avec micro angiopathie organique à la capillaroscopie. A cette date : scanner thoracique sans lésions spécifiques et début d'un traitement par Méthotrexate et Tildiem, puis introduction du Cellcept à 2 g/jour
Prise en charge à l'hôpital Cochin en août 2020 (score de Rodnan était à 29/51) associé à un zona de l'hémithorax droit et à une anémie inflammatoire avec dénutrition, un IMC 16 kg/m², albuminémie 36 g/L et dosage de pré-albumine à 0.2 g/L *alors que le poids était déjà de 36 kg pour 1m 50* (pas de notion de poids antérieur, à récupérer).
- Septembre 2020:
 - Au plan cutané : Rodnan à 32/51
 - Au plan cardiaque: PA normale. Pas de notion de trouble du rythme, de conduction (Holter ECG en attente) ; échographie cardiaque (11 septembre 2020), FEVG 65 %, PAPs 41 mmHg ; IRM cardiaque (septembre 2020) : allongement du T1 et œdème myocardique compatible avec une atteinte spécifique. Troponine non fournie ; Cathétérisme droit avec charge en sel (23/10/2020) : PAP moyenne 14 mm Hg au repos, PAP occlusive 6 mmHg, RAP l'état basal 1.44, sans augmentation après charge en sel. *Notion de calcification de l'artère inter ventriculaire antérieure décelée sur le scanner thoracique de septembre 2020.* L'ensemble de ce tableau conduit à évoquer une coronaropathie spécifique chez cette patiente qui n'a pas fumé antérieurement.
 - Au plan pulmonaire : Auscultation pulmonaire à préciser. Scanner thoracique (8 septembre 2020), revu pendant la RCP, présence d'une atteinte à minima avec réticulation spécifique, atteinte infiltrative, diffuse, débutante, sans fibrose constituée, avec image en verre dépoli sous pleural et réticulation intralobulaire débutante. EFR (septembre 2020) : CPT conservée 105%, CVF 111 %, DLCO c à 62 % avec trouble de diffusion isolé qui pourrait s'expliquer par l'importance de l'atteinte cutanée.
 - Au plan inflammatoire : anémie à 11.3 g d'Hb. CRP < 5 mg. Fibrinogène 2.9.
 - Au plan viral : patiente VIH négative, HTLV V1 négatif, CMV inconnu, EBV inconnu, Ag HBs négatif, Ac anti HBs positifs, Ac anti HBc négatifs, HCV négatif, toxoplasmose, TPHA/VDRL non fait.

Au total, chez cette patiente âgée de 59 ans, non fumeuse la découverte récente depuis avril 2020 d'une SSc cutanée diffuse rapidement progressive avec ulcération et atteinte digestive au 1^{er} plan, associée à une atteinte myocardique probable, en l'absence d'atteinte pulmonaire trop évoluée, doit faire envisager une possible intensification thérapeutique et autogreffe. Pour autant, la patiente est actuellement trop dénutrie pour envisager la procédure et conduit à envisager si besoin une nutrition parentérale en sus des compléments entérales. La prise en compte du poids habituel de la patiente et la recherche d'une atteinte digestive spécifique (pas de dilatation œsophagienne, pas d'incontinence apparente) devrait permettre d'envisager de re-nutrire sous 6 semaines la patiente et de réévaluer (début janvier 2021) la faisabilité de la procédure d'intensification et l'autogreffe. ***Il convient également d'investiguer la calcification de l'IVA décelée sur le scanner thoracique et début janvier, après renutrition, lors de la nouvelle réévaluation de moins de 3 mois, associer une coronarographie et un nouveau cathétérisme droit. Réaliser un Holter ECG.***

Patiente N°4 : ML, femme de 39 ans, atteinte d'une SSc sévère après prise de Médiator déjà présentée en RCP MATHEC le 20 mai 2020, suivie en Martinique par le Dr K. Polomat et Pr C. Deligny (CHU Fort de France, Martinique).

Mai 2020 : indication à une intensification et autogreffe théorique avait été retenue du fait de l'atteinte cutanée évolutive, du syndrome inflammatoire, de l'âge jeune de la patiente néanmoins il convenait de compléter l'évaluation cardiaque vu la prise de Médiator de 2009 à 2011.

- Le complément d'investigation effectué depuis lors a compris contexte Covid : un cathétérisme droit avec charge en sel (20 juillet 2020) objectivant une discrète HTAP mais chiffres non fournis ; IRM cardiaque n'a pu être réalisée ; EFR seront effectués la semaine prochaine.
- Le syndrome inflammatoire demeure.
- A l'heure actuelle : patiente traitée par Cortancyl 10 mg/jour, Triatec 1.25 mg le soir, Nifedipine 100, Cellcept

L'ensemble des participants confirment la nécessité envisager l'intensification et l'autogreffe de CSHP après réévaluation en métropole. Ce projet thérapeutique sera expliqué à la patiente et le transfert en métropole organisée pour IRM cardiaque, nouveau cathétérisme droit, EFR, DLCO, Bilan pré-greffe et pose d'un cathéter veineux central avec mobilisation des CSH périphériques début janvier 2021.

Patiente N°5 : DM, femme de 52 ans, d'origine haïtienne (en attente de renouvellement de titre de séjour), atteinte d'une SSc présentée par Dr K. Polomat (CHU Fort de France, Martinique).

- ATCD : infection à tuberculose latente en mai 2020 traitée pendant 9 mois par Isoniazide, porteuse d'une gammapathie monoclonale bénigne (IgG Kappa 3.5 g avec léger excès de plasmocytes à 6 %) connue depuis 2017. Diabète gestationnel. Néphrectomie gauche par laparotomie en 2017 pour lithiase urinaire destructrice.
 - Mai 2019 : diagnostic de SSc avec atteinte cutanée (Score de Rodnan à 11/51 et cicatrices pulpaire), pulmonaire, digestive et difficulté d'observance et de compréhension du traitement.
 - Au plan pulmonaire sur scanner thoracique de janvier 2020 persistance des anomalies, liées à la tuberculose, associées à l'apparition d'une pneumopathie interstitielle, non spécifique, fibrosante qui conduira à débiter un traitement par Cortancyl et Cellcept.
- Mai 2020 : atteinte digestive invalidante avec reflux gastro-œsophagien conduisant à augmenter les IPP à la dose maximum, associé néanmoins à une perte parallèlement à une perte de poids de 8 kg en 1 an.
- Octobre 2020 :
 - Au plan cutané : progression avec score de Rodnan 22/51 sans ulcération digitale.
 - Au plan cardiaque : PA à 107 / 70, avec tachycardie de repos à 97/min ; sur l'ECG : rythme sinusal, hypertrophie auriculaire droite, ondes T négatives en V1 V2. Echographie cardiaque (juillet 2020) : FEVG 75 %, PAP s 30 mmHg, VIT 86 ms avec IM grade 1/4. Pas d'IRM cardiaque.
 - Au plan pulmonaire : absence de crépitations. Stabilité des lésions pulmonaires ;EFR mai 2019 : DLCO impossible, CVF altéré.
 - Au plan biologique : CRP à 10 mg, fibrinogène à 3.29.
 - Au plan viral : VIH 1 et 2 négatif, CMV EBV inconnus, Ag HBs , Ac anti HBs, Ac anti HBc négatifs, Ac anti HCV négatifs.

L'ensemble des membres présents à la RCP, au vu du contexte médico-social complexe et des difficultés d'observance, de compréhension et d'adhésion thérapeutique, propose de sursoir à tout projet d'autogreffe car ceci constitue une contre-indication difficile à franchir dans le contexte actuel. Le traitement symptomatique déjà renforcé, associé au Cellcept sera maintenu.

Patient N°6 : TC, homme de 63 ans, d'origine cambodgienne, présentant une SSc rapidement progressive, présenté par le Dr N. Ait Abdallah (Hôpital Saint-Louis, Paris).

- Janvier 2020 : diagnostic avec atteinte cutanée (score de Rodnan à 10/51), pulmonaire : atteinte caractérisée par une altération des EFR et dilatation œsophagienne et bulles d'emphysème aux apex, mais sans atteinte interstitielle spécifique ni atteinte cardiaque ; par contre atteinte digestive avec perte de 10 kg en 3 ans.
- En mai 2020 : hospitalisation avec :
 - Au plan cutané : aggravation du Rodnan à 25/51 et ulcérations pulpaire.
 - Au plan rénal : suspicion de crise rénale sclérodermique.
 - Au plan cardiaque : mise en évidence d'un BAV du 3^{ème} degré conduisant au transfert en réanimation cardiaque pour monter la sonde, puis mise en place d'un stimulateur cardiaque double chambre (Sorin modèle Kora 250DR). suites compliquées d'un épanchement péricardique de grande abondance qui

nécessitera un drainage péricardique de 450 cc sur perforation de la sonde auriculaire droite, discrètement transfixiante venu au contact du péricarde.

- En juin 2020 :
- Au plan cutané : Rodnan à 25/51 : échographie cardiaque stable avec PAP à 22 mmHg ; sur l'IRM cardiaque : allongement du T2 natif, intéressant la paroi antérieure et antéroseptale du VG. Cathétérisme droit pas d'argument pour une HTAP à l'état basal ni après remplissage. ; scanner progression de l'atteinte de pneumopathie interstitielle prédominante au niveau des bases. Au plan digestif : majoration du RGO
- Découverte d'un goitre hétéro multinodulaire avec deux nodules gauche suspects, Tirads 5 qui conduira à en août 2020 à une lobo-istectomie gauche mettant en évidence l'absence de malignité.
 - En novembre 2020 :
 - Au plan cutané : score de Rodnan à 22/51 avec ulcération active.
 - Au plan cardiaque : ECG de surfacentrainement sur PM ; échographie cardiaque : FEVG à 60 %, Vmax de l'IT à 258 m/s. PAPsys à 32 mmHg ; 'IRM cardiaque (5 novembre 2020) allongement du T2 intéressant la paroi antérieure réceptale du VG.
 - Au plan pulmonaire : progression des lésions interstitielles postéro-basales avec sur les EFR (6 novembre 2020) : CVF à 75 %, CPT 80 %, DLCO corrigée 46 %.
 - Au plan biologique : protéinurie à 0.14 g/L, Hb 10.7 g. Pas de syndrome inflammatoire.
 - Au plan digestif : diarrhées intermittentes, acqueuses non glairo-sanglantes avec déglobulisation récente qui doit faire effectuer une colonoscopie. Mise en place d'un PACK effectué.

L'ensemble des membres présents à la RCP confirment la nécessité d'envisager une intensification et autogreffe sous réserve de la normalité et de l'absence de néoplasie colique. Colonoscopie à effectuer au préalable vu l'amaigrissement récent. Envisager hospitalisation pour mobilisation CSH un mois après avoir arrêté le Cellcept et sous réserve de la normalité de la colonoscopie.

Patient N°7 : MS, femme de 49 ans atteinte d'une SSc, préparatrice en pharmacie (potentielle exposition professionnelle) présentée par le Pr D. FARGE (Hôpital Saint-Louis, Paris)

- Cette patiente est la fille d'une patiente atteinte elle même de SSc et avait été récusée pour un don de CSM allogéniques il y a un an, date à laquelle il n'y avait, comme seule anomalie, que l'existence d'Ac anti SCL 70 et d'un syndrome de Raynaud associé à une sclérodactylie.
- Septembre Octobre 2020 : diagnostic de SSC suite à un épisode de colique ayant conduit à la réalisation d'un scanner abdominal montrant un épanchement étendu du colon gauche. A l'époque :
 - Au plan cutané : atteinte à minima avec un score de Rodnan à 7/51.
 - Echographie cardiaque de septembre 2020 : FEVG à 50.
 - Au plan pulmonaire : atteinte certaine avec septembre 2020 un syndrome interstitiel diffus, bilatéral à prédominance lobaire inférieure avec un œsophage dilaté qui participe à l'atteinte interstitielle.
 - Au plan digestif : atteinte au 1er plan.
- Novembre 2020 : patiente pesant 73 kg pour 1 m 55 :
 - Au plan cutané : score de Rodnan à 12 /51
 - Au plan cardiaque : PA normale. IRM cardiaque du 10 novembre 2020 est strictement normale.
 - Au plan pulmonaire : existence de crépitations aux 2 bases, associés à un syndrome interstitiel et bronchectasies lobaires inférieures évoquant une fibrose pulmonaire certaine qui atteint le tiers du parenchyme ; EFR, du 2 octobre 2020 : DLCO corrigée abaissée à 55 % ; CVF 102 % ; CPT 68 %. Cathétérisme droit non fait.

L'ensemble des membres présents à la RCP valident l'indication d'une intensification thérapeutique et autogreffe et soulignent l'importance d'effectuer un cathétérisme droit et de compléter le bilan.

CR fait, relu et validé par le Pr D. FARGE/ V. UNFER

Prochaine RCP 02 décembre 2020 à 14 H 30