



Par le Docteur Caroline GALEOTTI (Mars 2018)

Résumé

Essai clinique ouvert, de phase II sur l'efficacité et la sécurité du tadekinig alfa (IL-18BP) chez les patients avec une maladie de Still débutant à l'âge adulte

Introduction

La maladie de Still débutant à l'âge adulte (AOSD) est une maladie autoinflammatoire systémique rare ; sa prise en charge est largement empirique et inclue l'utilisation d'AINS, de corticoïdes, de DMARDs comme le méthotrexate et des anti-IL1 et des anti-IL-6. L'IL-18 qui appartient à la famille de l'IL-1, joue un rôle dans la physiopathologie de l'AOSD. Son taux élevé est corrélé aux symptômes cliniques et biologiques de la maladie. L'objectif de cette étude était de déterminer la sécurité et l'efficacité du tadekinig alfa (IL-18BP), une protéine humaine recombinante qui, en se liant à l'IL-18, inhibe l'IL-18.

Méthodes

Dans cette étude internationale, multicentrique, ouverte de phase II, les patients étaient âgés de 18 ans ou plus, avec une AOSD active (définie par la présence d'au moins deux critères de Yamaguchi) plus de la fièvre ou une CRP \geq 10 mg/L malgré un traitement avec de la prednisone et/ou des DMARDs. Le méthotrexate antérieurement utilisé était autorisé. Les biothérapies étaient arrêtées. Les patients recevant le tadekinig alfa 80 mg ou 160 mg en sous-cutané 3 fois par semaine pendant 12 semaines ; ceux recevant 80 mg qui n'atteignaient pas les critères de réponse prédictives précoces (réduction de \geq 50% des valeurs de CRP de base et résolution de la fièvre) ont eu des doses augmentées de 160 mg pour 12 semaines de plus. Le critère d'évaluation principal a été l'apparition d'effets indésirables.

Résultats

Dix patients ont reçu 80 mg de tadekinig alfa et 13 patients 160 mg. Cent cinquante-cinq effets indésirables ont été enregistrés et 47 ont été considérés comme liés au traitement. La plupart des effets secondaires étaient peu sévères et ont été résolus après l'arrêt du tadekinig. Trois effets secondaires sévères sont apparus, dont un lié au traitement (neuropathie optique toxique). Aux semaines 3, 5 et 10 les patients recevant 80 mg et 6 des 12 patients recevant 160 mg ont atteint les critères de réponse prédéfinis.

Conclusion

Les résultats de cette étude indiquent que le tadekinig alfa a un profil de sécurité favorable et est associé avec des signes précoces d'efficacité chez les patients avec EOSD.

Gabay C, Fautrel B. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb 22 ([PubMed](#))



Par le Docteur Caroline GALEOTTI (Mars 2018)

Résumé

HA20 (haploinsuffisance de A20) : phénotypes cliniques et évolution de la maladie chez des patients avec une nouvelle maladie autoinflammatoire médiée par NF-κB

Introduction

L'association entre des mutations de *TNFAIP3*, codant pour la protéine régulatrice de NF-κB, la protéine A20, et une nouvelle maladie autoinflammatoire a récemment été décrite. Les mutations diminuent l'activité déubiquitineuse de A20 et causent une augmentation de la voie de NF-κB. Les mutations de A20 ont été initialement décrites chez 6 familles avec de l'inflammation systémique débutant dans l'enfance et qui présentaient une maladie « Behçet-like ». Puis de nouveaux cas cliniques ont été décrits. Cette étude a pour but de décrire les phénotypes cliniques et l'évolution de la maladie des patients avec une haploinsuffisance A20 (HA20).

Méthodes

Les données de tous les cas de la publication initiale (Zhou et al, Nat Genet 2016) et des cas additionnels identifiés à travers des collaborations depuis, ont été collectées en utilisant des formulaires standardisés de recueil de données.

Résultats

16 patients (dont 3 femmes) de 7 familles avec un diagnostic génétique de HA20 ont été inclus. Cette maladie se manifeste habituellement dans la petite enfance (de la première semaine de vie à 29 ans). Les symptômes cliniques principaux sont des aphtes buccaux, génitaux et gastrointestinaux récurrents (16/16), musculosquelettiques (9/16), et des plaintes gastrointestinales (9/16), des lésions cutanées (8/16), des épisodes de fièvre (7/16) et des infections récurrentes (7/16) (tableau 1). Les phénotypes cliniques varient considérablement, même en intrafamilial. L'évolution avec des poussées et rémissions est la plus fréquente, et un patient est décédé. Les anomalies biologiques incluent les marqueurs biologiques de l'inflammation, et la présence fluctuante d'autoanticorps variés comme des FAN (4/10) et des anti-DNA (2/5). Les biopsies des différents sites révèlent des signes non spécifiques

d'inflammation chronique (6/12), un patient avait une néphrite lupique de stade 5. Tous les patients ont été traités : 4/16 ont reçu de la colchicine et 12/16 des agents immunosuppresseurs variés. Les inhibiteurs des cytokines (anti-TNF, anti-IL1, anti-IL6) ont supprimé efficacement l'inflammation systémique chez 7/9 patients.

Discussion

Les aphtes oraux, génitaux et/ou gastrointestinaux d'apparition précoce sont les symptômes caractéristiques de l'HA20. La fréquence et l'intensité des autres manifestations cliniques varient fortement. Malgré des similarités avec la maladie de Behçet, les auteurs ont néanmoins identifié des caractéristiques permettant de différencier l'HA20 de la maladie de Behçet (tableau 2). Les schémas thérapeutiques dépendent de la sévérité de la maladie. Les inhibiteurs des cytokines sont souvent utilisés pour contrôler les rechutes.

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques cliniques et biologiques observés chez les patients avec HA20

Symptômes	Patients, n (%)
Muqueuses	16 (100)
Musculosquelettiques	9 (56)
Arthrites	7 (44)
Gastrointestinaux	9 (56)
Diarrhée (sanglante)	5 (31)
Fièvre récurrente	8 (50)
Cutanés	8 (50)
Oculaires	3 (19)
Cardiovasculaires	3 (19)
Péricardite	2 (13)
Syndrome inflammatoire en crise	10/10
Test de Pathergy positif	3/10
Présence d'autoanticorps	8/14

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et biologiques qui sont utiles pour différencier l'HA20 de la maladie de Behçet

Symptômes	HA20	Maladie de Behçet
Début de la maladie	Principalement petite enfance	Jeune adulte
Transmission	Autosomique dominant	Transmission complexe, agrégation familiale (20%)
Fièvre	Récurrente	En général absente
Aphtes	Cicatrice	Pas de cicatrice des aphtes bucaux
Yeux	Maladie sévère -Uvéite antérieure -Vascularite rétinienne et choroïdite avec inflammation nécrotique	-postérieure ou panuvéite -infiltrats réiniens récurrents superficiels résolutifs en quelques jours, sans cicatrice -Périphlébite occlusive rétinienne périphérique
Gastrointestinaux	Diarrhée (sanglante)	Douleurs abdominales isolées
Musculosquelettiques	Essentiellement polyarthrite	Habituellement oligoarthrite
VS/CRP	Elevées, surtout en crise	Souvent normales
Autoanticorps	Titre faible présence fluctuante	Habituellement absents
Symptômes autoimmuns	Lupus-like et autres symptômes possibles	

Aeschlimann FA, Batu ED et al. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-kB-mediated autoinflammatory disease. Ann Rheum Dis. 2018 Jan 9. ([PubMed](#))



Par le Professeur Isabelle TOUITOU (Mars 2018)

Résumé

Cas clinique

Séquençage de l'Exome entier et modélisation moléculaire d'un variant faux-sens dans *TNFAIP3* qui ségrége dans une famille avec urticaire chronique et œdème de Quincke

Cet article décrit un homme hispanique de 47 ans présentant une longue histoire d'urticaire chronique et œdème de Quincke, que diverses modalités de traitement n'ont pu améliorer, y compris les anti-histaminiques. Les corticoïdes relativement efficaces, ont dû être arrêtés en raison d'une intolérance. L'urticaire est déclenchée par l'exposition au chaud, au froid ou à la pression.

À 37 ans, le patient a commencé à avoir des crises environ toutes les deux semaines, incluant urticaire, fièvre, faiblesse et diarrhée. Le patient a également connu des épisodes de vertige en position debout après une courte marche.

Il a d'abord été suggéré que le patient pourrait avoir une mastocytose ou une urticaire auto-immune en raison de niveaux élevés de tryptase et d'IgE, respectivement. Une biopsie de la moelle osseuse et une tomodensitométrie ont exclu ces diagnostics.

Une cause génétique de son urticaire chronique a été recherchée car il s'agissait d'une forme familiale (sœur et fille présentant les mêmes symptômes). Un séquençage de l'exome entier (WES) a été réalisé à partir de l'ADN génomique extrait du proband, sa mère, sa sœur et fille. Un nouveau variant a été identifié dans le gène *TNFAIP3* (Chr6(GRCh38) : g.137871292G > A ; NM_001270507.1 : c.65G>A ; p.(Arg22Gln)), responsable de l'haploinsuffisance en A20 (HA20).

Des indicateurs de pathogénicité de ce variant ont été recherchés :

Ségrégation familiale :

Plutôt en faveur car parmi les personnes testées, la mutation n'est présente que chez les 3 individus symptomatiques. Néanmoins, le père asymptotique du proband décédé n'a pu être testé, et il est difficile de conclure définitivement.

Études *in silico* :

Prédictions : p.R22Q est absent d'ExAC, a été observée chez 1/30936 génomes entiers séquencés en gnomAD et 1/838 génomes de Latinos. Le résidu Arg22 est conservé dans l'ensemble des espèces et les algorithmes de prédiction prédisent que le variant peut être délétère.

Modélisation moléculaire :

Ce variant se traduit par une substitution d'acides aminés semi conservative qui peut avoir un impact sur la structure secondaire de la protéine. La stabilité énergétique de la forme sauvage et variante est à peu près comparable. Une cartographie électrostatique a été réalisée à l'aide du calcul de Poisson-Boltzmann. Le changement introduit un effet prononcé sur la distribution électrostatique.

En résumé, les auteurs rapportent un nouveau variant de séquence dans le gène *TNFAIP3* chez trois membres d'une famille présentant urticaire chronique et œdème. Ce variant est de signification inconnu (classé comme un VUS).

Les auteurs reconnaissent qu'actuellement, il n'y a pas d'association connue entre des variants faux-sens dans *TNFAIP3* et l'urticaire chronique familiale avec œdème de Quincke. Une limite est qu'il est possible que ces patients portent d'autres variants de séquences non détectés par le WES. Enfin, l'urticaire chronique est une manifestation cutanée relativement commune et qui peut avoir une étiologie non génétique.

Toutefois, *TNFAIP3* est connu pour être impliqué dans des réactions immunitaires et inflammatoires, sous la dépendance de cytokines, telles que TNF-alpha et interleukine-1 bêta. En outre, plusieurs variants du gène ont été associés avec les maladies auto-immunes, la susceptibilité à l'allergie et l'asthme, et le syndrome de fièvre périodique. Au total, des études supplémentaires, y compris des analyses fonctionnelles, sont nécessaires pour déterminer le rôle de *TNFAIP3* dans l'urticaire chronique.

Antoneicka L. Harris, Patrick R. Blackburn et al. Whole Exome Sequencing and Molecular Modeling of a Missense Variant in *TNFAIP3* That Segregates with Disease in a Family with Chronic Urticaria and Angioedema, *Hindawi Case Reports in Genetics* Volume 2018, Article ID 6968395 ([Article](#))



Par le Docteur Fleur COHEN (Mars 2018)

Résumé

Le sirolimus : une option chez les patients lupiques ? Résultats d'une étude de phase 2

L'activation de mTOR (mammalian target of rapamycin), une sérine thréonine kinase identifiée initialement dans une bactérie connue en Islande, joue un rôle pro-inflammatoire dans diverses affections du système immunitaire dont le lupus systémique (LS). La rapamycine est un inhibiteur de mTOR et a été utilisée pour prévenir le rejet post-greffe sous le nom de sirolimus. Le sirolimus forme un complexe avec un récepteur intracellulaire, le FKBP12 et bloque l'activation de mTOR.

Pour évaluer les effets du sirolimus au cours du LS, les auteurs (équipe de New-York) ont réalisé un essai prospectif de phase 2, chez des patients lupiques adultes. Pour les aspects immunologiques, les auteurs ont utilisé un groupe contrôle de sujets non connus pour avoir une pathologie, appariés sur l'âge, le sexe et l'ethnie. La population lupique de l'étude était très variée, il n'y avait pas de critère spécifique d'activité ou de traitement pour l'inclusion. Les patients jugés graves (atteintes rénales graves, atteintes neurologiques inflammatoires notamment) étaient exclus. La dose de sirolimus utilisée était de 2 milligrammes initialement puis adaptée à la tolérance et au dosage sanguin pour un objectif entre 6 et 15 ng/mL. L'intolérance au sirolimus, se manifestant fréquemment par des ulcérations buccales ou des céphalées, était surveillée, comme d'autres effets indésirables connus de cette molécule : hyperlipémie, thrombopénie, oedèmes et protéinurie. Le critère de jugement principal était un critère d'efficacité jugé à 12 mois sur le SRI (Systemic Lupus Responder Index, déjà détaillé précédemment).

L'étude a donc été menée entre 2009 et 2014 et a inclus 43 patients (en fait 40 car 3 ne remplissaient pas les critères d'inclusion, même si elles étaient mentionnées dans l'article), dont 38 femmes d'âge moyen 45 ans et majoritairement à peau blanche (37/40). Parmi ces 40 patients, 29 ont pris le traitement pendant 12 mois (2 ayant eu des effets indésirables et 9 n'ayant pas été compliants au protocole ou adhérents aux traitements). Chez ceux-là, les concentrations sériques de sirolimus étaient dans la cible (6 à 15 pour mémoire). Le SLEDAI moyen était significativement diminué à M12 (de 10 à 6 en moyenne). La dose moyenne de prednisone diminuait également significativement de 24 milligrammes à l'inclusion à 7 milligrammes à M12. Le pourcentage de patients en rémission jugée sur le SRI à M12 était significativement plus élevé (66%) qu'à la visite 2 (17%) (critère utilisé en l'absence de groupe placebo). Les effets indésirables rencontrés étaient majoritairement une diminution de l'hémoglobinémie, du nombre de globules blancs, et une diminution du HDL cholestérol. L'étude s'accompagnait d'une partie directement immunologique *in vitro*, avec essentiellement une amélioration de l'expansion de la population T naïve, et de la déplétion

T CD8 mémoire observée chez les patients à l'inclusion. L'amélioration de la déplétion T CD8 mémoire était observée chez les patients ayant une amélioration clinique.

Cette étude montre donc des résultats encourageants, malgré une population très hétérogène. Certains patients ne recevaient pas de corticoïdes, alors que d'autres étaient sous mycophenolate mofetil (on en déduit que le sirolimus a été ajouté comme second immunosuppresseur). L'activité globale de la maladie semblait réduite, à un niveau que les auteurs jugent similaire à celle obtenue avec le belimumab (66% de patients jugés répondeurs sur le SRI à M12). Une hypothèse avancée sur les mécanismes d'action serait que l'expansion des T mémoires CD8 (effecteurs) permettrait de bloquer la production d'interferon de type I induite par les virus chez les patients lupiques. Il n'est cependant pas fait mention de façon exhaustive des événements infectieux survenus chez les patients.

Zhi-Wei Lai et al. Sirolimus in patients with clinically active systemic lupus erythematosus resistant to, or intolerant of, conventional medications: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet*, published online March 15, 2018 ([PubMed](#))



Par le Docteur Fleur COHEN (Mars 2018)

Résumé

Révision de la classification histologique des néphropathies lupiques : quels messages ?

La classification internationale (ISN/RPS classification) des néphropathies lupiques date de 2004. Un consensus d'experts international s'est réuni à Leiden (Pays-Bas) en 2016 pour travailler sur certains aspects ayant été récemment mis en exergue. Le travail de ces experts se décompose en 2 parties : la première (qui est l'objet de la présente publication) est une série de recommandations proposant des ajustements de la classification. Ces recommandations se fondent sur des éléments publiés et un agrément entre experts. La deuxième phase, qui n'est pas encore publiée, comportera des modifications nécessitant une démonstration de leur pertinence.

Voici un résumé des ajustements proposés dans cette phase 1 :

- La définition histologique de l'hypercellularité mésangiale caractérisant la classe II a été ajustée : il faut désormais au moins 4 noyaux cellulaires entourés de matrice extracellulaire et à distance de la région hilaire.
- Le terme de prolifération endocapillaire est remplacé par « hypercellularité endocapillaire ». L'hypercellularité endocapillaire ne doit pas être uniquement liée à une hypertrophie des cellules endothéliales (sinon il faut évoquer le diagnostic de microangiopathie thrombotique)
- Les définitions des croissants extracellulaires, cellulaires, fibro-cellulaire ou fibreux sont précisées. Le terme de croissant est utilisé pour une hypercellularité extracapillaire d'au moins 10% de l'espace de la capsule de Bowman
- Les définitions des synéchies, de la nécrose fibrinoïde sont précisées (elles n'existaient pas dans la précédente classification)
- Le caractère global ou segmentaire de la prolifération des classes III et IV est supprimé : l'impact clinique de cette subdivision était non clair.
- Le système de cotation de l'activité et de la chronicité des lésions des classes III et IV est profondément remanié. Elles étaient avant évaluées en pourcentage, nous aurons maintenant un score (sur 24 pour l'activité et sur 12 pour la chronicité). Ce nouveau score est censé améliorer notamment les différences interobservateurs.
- Pour les classes V, 2 précisions doivent être discutées durant la phase 2 : l'intérêt de distinguer les classes V avec ou sans hypercellularité mésangiale ; et le niveau

acceptable de dépôts sous endothéliaux dans une classe V « pure » (au lieu d'une III + V)

- Enfin : l'inflammation interstitielle, en présence ou en l'absence de fibrose, est évaluée et prise en compte, de même que les atteintes vasculaires, avec des propositions de définitions de la vasculopathie.

En pratique, cette première partie de révisions de la classification apporte 2 modifications majeures à l'évaluation des atteintes glomérulaires : l'abandon de la précision « segmentaire » ou « globale » de l'hypercellularité endo ou extracapillaire ; et un nouveau système d'évaluation de l'activité et de la chronicité. L'autre point important est la prise en compte des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires, qui jouent probablement un rôle pronostique majeur. Il faudra attendre les résultats de la phase 2 de ce travail pour savoir si l'intérêt de ces modifications est bien validé.

Ingeborg M. Bajema et al. Revision of the International Society of Nephrology / Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: classification of definitions, and modified National Institutes of health activity and chronicity indices. *Kidney Int* published online 16 February 2018 ([PubMed](#))



Par le Docteur Fleur COHEN (Mars 2018)

Résumé

L'utilisation des biothérapies avant ou pendant la grossesse est-elle associée à un risque de prématurité et de petit poids pour l'âge gestationnel ? Éléments de réponse dans une étude de cohorte canadienne

Les biothérapies, que ce soit les anti-TNF-alpha, les anti-récepteurs des interleukines (IL)-1 ou 6, sont de plus en plus utilisées dans des pathologies variées : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, maladies inflammatoires du tube digestif, et le sont en dehors de l'AMM de façon également croissante (notamment maladie de Takayasu, maladie de Behcet, sarcoïdose). La littérature actuelle sur l'utilisation de ces molécules pendant les grossesses est également croissante mais reste limitée. Les auteurs ont utilisé une base de données de santé canadienne couvrant l'ensemble de la population (4,6 millions), qui comprend de multiples informations sur les soins ambulatoires et hospitaliers. Ils ont croisé cette base avec le registre des grossesses, qui comprend de son côté des informations sur 99% des grossesses du Canada. Les données concernant les 305 351 femmes ayant eu au moins une grossesse entre 2002 et 2012 ont été extraites. Parmi ces femmes, les auteurs ont pu identifier les 6218 (environ 2%) ayant une maladie auto-immune connue avant la conception via les codes CIM-9 ou 10, ainsi que celles ayant reçu au moins une injection d'une biothérapie dans les 3 mois précédents ou en cours de grossesse. Ils ont donc étudié 8607 grossesses et l'originalité de l'analyse tient à l'utilisation d'un appariement de grossesses non exposées par un algorithme déterminant un score de propension multi-dimensionnel. Le score de propension est utilisé pour tenter de s'affranchir le plus possible du biais d'indication (une patiente traitée par anti-TNF pendant la grossesse a peut-être une maladie plus active, ce qui peut avoir un impact sur la grossesse). Le calcul du score de propension se fait après recherche des facteurs prédictifs du choix thérapeutique et correspond à la probabilité de recevoir un des traitements conditionnellement aux variables observées avant traitement. Il est très utile pour réaliser des appariements ou des stratifications. L'idée est d'apparier les patientes ayant reçu une biothérapie à des patientes chez qui le score de propensité à recevoir une biothérapie est le plus proche, mais qui n'ont pas reçu cette biothérapie. Au total, 109 patientes (soit 120 grossesses) ayant reçu une biothérapie pendant leur grossesse ont été incluses dans l'analyse. Les biothérapies reçues en cours de grossesse étaient majoritairement l'infliximab (n=58), les autres anti-TNF-alpha (etanercept n=48 et adalimumab n=40), les autres biothérapies concernant moins de 5 patientes chacune (certolizumab, ustekinumab, rituximab, golimumab et l'alefacetp, une biothérapie ayant reçu une autorisation de la FDA mais pas de l'EMA dans le traitement du psoriasis).

Globalement, les patientes ayant reçu une biothérapie n'avaient pas de risque accru, comparé aux femmes n'ayant pas reçu de biothérapie appariées par le score de propension, de prématurité ou de petit poids pour l'âge.

Si cette analyse originale confirme la possibilité d'utiliser de façon plutôt rassurante ces traitements en cours de grossesse vis à vis du risque de prématurité et de petit poids pour l'âge gestationnel, les résultats ne peuvent probablement s'appliquer qu'aux biothérapies les plus reçues dans cette étude (donc les anti-TNF-alpha) et on ne peut pas conclure sur les autres, en particulier les anti-CD20. D'autre part, il y a eu au moins 4 études de cohorte regroupant 1300 exposées aux biothérapies en particulier l'infliximab dans les 3 mois précédents ou en cours de grossesse qui ont montré, malgré une tolérance globalement acceptable et des OR non statistiquement significatifs, une tendance à une augmentation des malformations et de la prématurité. Enfin, dans la présente étude, le devenir des enfants de mères exposées, en particulier le suivi à moyen ou long terme, n'est pas abordé. L'heure n'est donc pas encore à l'utilisation large de ces molécules pendant la grossesse. En revanche, si la maladie le nécessite et qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique satisfaisante, les anti-TNF, en particulier l'infliximab avec lequel l'expérience est la plus grande, peut probablement être utilisé, si possible en dehors de la période embryonnaire, et en évitant une injection très proche de l'accouchement. Le Centre de Référence des Agents Tératogènes (lecrat.fr) est le plus à même à aider à ces prises de décision.

Nicole W Tsao et al. Risk of preterm delivery and small-for-gestational-age births in women with autoimmune disease using biologics before or during pregnancy: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* published online on March 7, 2018 ([PubMed](#))



Par le Docteur Sébastien SANGES (Mars 2018)

Résumé

Hypertension pulmonaire et patients sclérodermiques : incidence et facteurs déterminants

L'incidence de l'hypertension pulmonaire (HTP) et les facteurs prédisposant à sa survenue chez les patients atteints de sclérodermie systémique (SSc) ont fait l'objet de nombreuses études, mais la plupart était menée de façon rétrospective et/ou ne comportait pas de confirmation hémodynamique. Ce travail met à profit les données issues de la cohorte DETECT pour tenter de pallier à ces difficultés.

Il s'agit donc d'une étude bicentrique (Londres et Heidelberg), longitudinale et prospective. Les critères d'inclusion étaient les suivants : 1) diagnostic de SSc selon les critères ACR ; 2) durée de la maladie > 3 ans ; 3) DLCO < 60% ; 4) absence d'HTP sur le cathétérisme cardiaque droit (KTD) initial ; 5) absence de traitement vasodilatateur ; 6) âge > 18 ans. Les données cliniques et paracliniques usuelles (y compris KTD de contrôle) étaient collectées lors de l'inclusion et à l'issue d'un suivi de 3 ans.

Parmi les 96 patients éligibles (femmes 84,4% ; âge moyen 56.2 ± 12.0 ans ; SSc cutanée limitée 74% ; classe NYHA III 32.3%) et suivis pendant 2.95 ± 0.7 ans, 71 ont bénéficié d'un KTD de contrôle au cours du suivi, avec mise en évidence d'une HTP chez 18 (25.3%) d'entre eux : 5 HTP groupe 2, 8 HTP groupe 3, 5 HTP groupe 1. La survenue d'une HTP au cours du suivi était plus fréquente chez les patients présentant des pressions pulmonaires « borderline » (pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP) entre 21 et 24 mmHg) au KTD initial que chez ceux présentant une PAP moyenne < 21 mmHg ($p=0.026$). L'incidence est estimée à 6.11/100 patients-année.

Au cours du suivi, la plupart des paramètres fonctionnels (test de marche de 6 minutes (TM6) et épreuves fonctionnelles respiratoires), échocardiographiques (vitesse d'insuffisance tricuspide (VITmax)) et hémodynamiques (PAP moyenne et résistances vasculaires pulmonaires (RVP)) se sont significativement aggravés dans la cohorte globale des 96 patients. Les patients présentant une PAP moyenne initiale entre 21 et 24 mmHg présentaient des valeurs plus basses de TM6, DLCO et débit cardiaque, et des valeurs plus élevées de PAPs estimée, de gradient transpulmonaire et de résistances vasculaires pulmonaires (RVP) à l'inclusion et au cours du suivi que les patients présentant une PAP moyenne < 21 mmHg.

En analyse multivariée, les meilleurs prédicteurs indépendants de l'apparition d'une HTP durant le suivi étaient la valeur élevée des RVP ($p=0.002$, $r=0.460$) à l'inclusion dans un modèle incluant les paramètres hémodynamiques, et une élévation de la VITmax, une baisse de la DLCO et une dilatation de la veine cave inférieure à l'inclusion dans un modèle excluant les paramètres hémodynamiques ($p<0.001$).

Les auteurs concluent que chez les patients présentant une SSc > 3 ans et une DLCO > 60%, les pressions pulmonaires s'élèvent progressivement au cours du suivi. Ces patients paraissent donc à risque de développer une HTP et justifient donc d'un suivi régulier, comprenant un KTD.

Coghlan G, Wolf M, Distler O, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. Eur Respir J 2018 ([PubMed](#))



Par le Docteur Alain MEYER (Mars 2018)

Résumé

Ischémie musculaire associée aux autoanticorps NXP2: un sous-type sévère de dermatomyosite juvénile

La dermatomyosite juvénile (JDM) est une myopathie inflammatoire idiopathique pédiatrique hétérogène. Bien que les traitements actuels aient amélioré le devenir des patients, un nombre important de patients gardent une activité et/ou des séquelles de la maladie à long terme. Des biomarqueurs sont nécessaires pour prédire ce pronostic. Il a été montré que la sévérité globale de la pathologie musculaire, pondérée par le profil sérologique (présence d'auto-anticorps spécifiques des JDM), est utile pour prédire ce pronostic. L'association entre le profil auto-anticorps, les différentes caractéristiques histologiques et le pronostic des JDM n'avait cependant pas été étudié.

Dans ce travail paru dans *Rheumatology*, les auteurs ont étudié les données cliniques, sérologiques et histologiques de 24 patients atteints de JDM de diagnostic récent.

L'analyse en correspondance multiple (sans a priori), de 26 lésions histologiques a mis en évidence deux groupes de patients. Le groupe histologique 1 (n = 11) présentait un profil histologique ischémique et plus sévère que le groupe histologique 2 (n = 12), attesté par les paramètres suivants : le score de sévérité total; le score de l'échelle visuelle analogique; le score du domaine vasculaire; la présence de micro-infarctus; la perte myofibrillaire ischémique et la perte capillaire.

Comparativement au groupe histologique 2, les patients du groupe histologique 1 présentaient plus fréquemment des anticorps anti-NXP2 (7/11 vs 2/12). Ils avaient au début de la maladie une faiblesse musculaire plus sévère, une atteinte cutanée plus active, une atteinte gastro-intestinale plus fréquente et un traitement plus agressif.

Les patients avec des anticorps anti-NXP2, ont également présenté une maladie musculaire plus sévère. Le traitement était plus agressif, pourtant le taux de rémission à un an était plus faible et la survenue d'une calcinose plus fréquente.

Enfin, les auteurs ont comparé les caractéristiques cliniques et le pronostic des patients anti-NXP2 + et anti-NXP2 -. Les sujets positifs pour les anti-NXP2 avaient une atteinte musculaire plus sévère, nécessitaient plus de lignes de traitement et étaient moins souvent en rémission pendant la période de suivi.

Les auteurs ont conclu qu'une atteinte ischémique musculaire et la présence d'autoanticorps anti-NXP2 sont associées à des formes plus sévères de JDM.