



Par le Docteur Alain LEFEVRE UTILE (Mai 2018)

## Résumé

### **Epidémiologie de la maladie de Kawasaki : modélisation de la pathogénie avec la distribution géographique**

La maladie de Kawasaki (MK) est une vascularite inflammatoire complexe pour laquelle un facteur déclenchant unique n'a jamais pu être identifié. Comme souvent dans ce type de maladie les facteurs innés, environnementaux et microbiologiques semblent intriqués. Certains facteurs prédisposants sont déjà connus. Au plan génétique : l'origine asiatique voire africaine, ainsi que le portage de certaines régions du génome et de certains polymorphismes. Au plan infectieux : la MK s'associe souvent à un tableau de co-infection sans qu'un germe unique n'ait pu expliquer l'ensemble des cas. Et au plan environnemental, pour lequel peu d'études récentes traitent du sujet, la modélisation du déplacement des particules dans l'air, a permis de dessiner un parallèle entre les vents venu de Chine et du Japon et l'incidence accrue de la MK dans la région de San Diégo, EU.

Cette étude publiée par C. Manlhiot et al, dans Plos One en février 2018 essaie de structurer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, infectieuses et environnementales qui prédisposent à la MK.

Elle rassemble plusieurs approches avant de les synthétiser dans un schéma final.

La première partie est une étude prospective monocentrique (Toronto et ses environs, Canada) de type cas-témoin qui vise à caractériser un groupe homogène de malades (n=81) recrutés dans les 6 semaines qui ont suivi le diagnostic. Ils sont comparés à des témoins (n=87) puis stratifiés sur l'âge et le genre. Un questionnaire clinique, et épidémiologique détaillé est rempli pour chaque sujet, et précise la localisation géographique, l'estimation des particules atmosphériques (concentration d'arbre, proximité avec certains éléments de paysage : lac, forêt, champs...) ainsi que les événements cliniques survenus avant et au décours de la MK (épisode infectieux, symptômes chez le sujet et ses apparentés...). Le but de cette première partie est d'identifier des facteurs de risque à l'échelle individuelle.

La deuxième partie s'intéresse à l'échelle collective avec un recueil rétrospectif national, entre 03/2004 et 03/2012, où sont analysées des données biologiques atmosphériques ainsi que météorologique sur les vents.

Les facteurs retrouvés préférentiellement chez les patients avec MK sont:

- Cliniques : l'origine asiatique, l'âge gestationnelle avancé à la naissance,

- Environnementaux : les expositions faibles aux allergènes respiratoires (pollens...) et forte à des particules fongiques et spores charriées par les vents d'ouest (les auteurs insistent sur *Candida*), le fait de vivre dans des maisons plus grandes, plus loin d'espaces verts et à plus faible densité d'arbre, d'avoir moins d'animaux de compagnie, et de boire plus d'eau du robinet.

- Infectieux : épisode infectieux récent (dans le mois) chez 1/3 d'entre eux et 1/3 des apparentés.

Par contre, pas de différence entre les antécédents personnels ou familiaux de dysimmunité ou d'allergie (sauf antécédent de MK), l'exposition aux autres enfants, les habitudes alimentaires, la pollution atmosphérique ou la vaccination.

La synthèse de ces facteurs a permis aux auteurs d'élaborer un schéma capable d'expliquer 80% des cas (figure ci-dessous). Il prend en compte l'ensemble des prédispositions individuelles et globales et les divise en plusieurs entités :

- facteur inné : population génétiquement prédisposée, âge, genre,
- facteur modulant : épisode infectieux aspécifique, faible exposition aux allergènes respiratoires.
- facteur déclenchant (pour l'instant non identifié) : probablement une particule fongique.

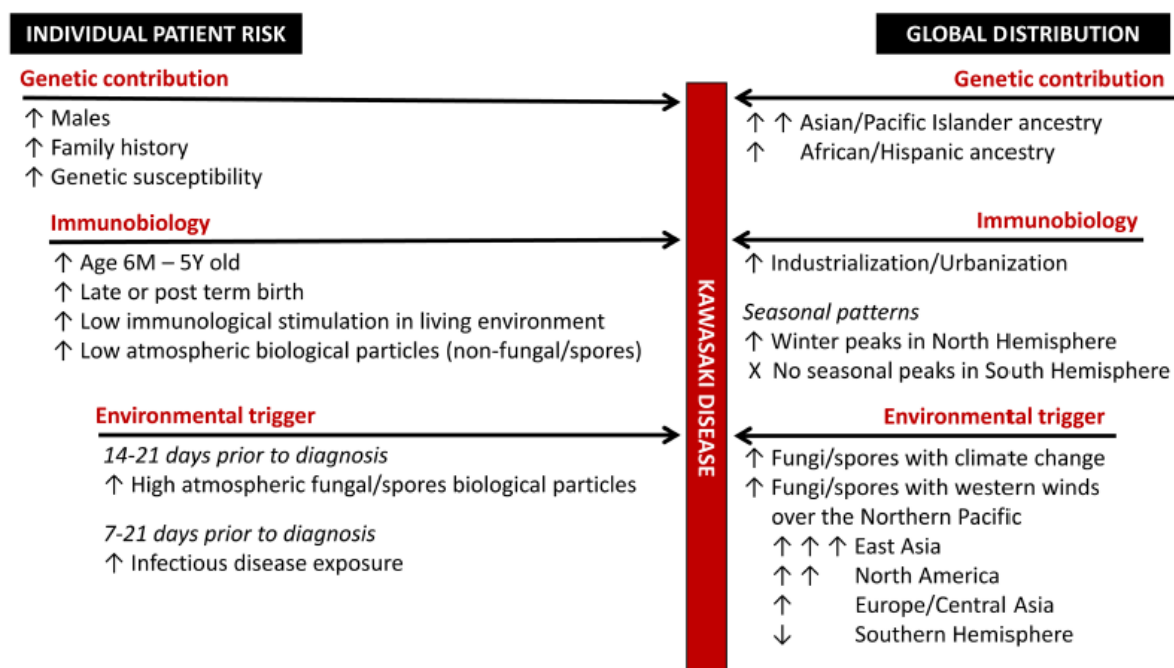


Fig 5. Conceptual framework for individual risk of developing Kawasaki disease (KD) linking disease etiology, pathogenesis and global distribution.

En pratique ce schéma est didactique et clair et le message plutôt attendu puisqu'il corrobore l'hypothèse hygiéniste et l'interaction inné-acquis, déjà fréquemment évoquées dans la MK. La nouveauté est d'évoquer le rôle potentiel des particules fongiques aéroportées. La méthodologie est quant à elle originale mais peu reproductible car elle doit prendre en compte les modifications climatiques d'une période à l'autre.

Manlhiot C, Mueller B, O'Shea S, Majeed H, Bernknopf B, Labelle M, et al. Environmental epidemiology of Kawasaki disease: Linking disease etiology, pathogenesis and global distribution. Kuo H-C, editor. PLOS ONE. 2018 Feb 7 ([PubMed](#))

---



Par le Docteur Alain LEFEVRE UTILE (Mai 2018)

## Résumé

### Réponse immunitaire innée dans les suites d'une maladie de Kawasaki et d'un syndrome de choc toxique

La physiopathologie de la maladie de Kawasaki (MK) est en partie due à une hyperactivation de l'immunité innée. De nombreuses similitudes cliniques et biologiques existent avec le choc toxique (CT).

Cette étude cas-témoin publiée par KYH Chen et al dans Plos One de février 2018 (back to back avec celle de de Manlhiot et al) analyse la réponse immunitaire innée chez des enfants ayant présenté une MK (n=52) ou un CT (n=20) il y a plus de deux ans, en comparaison avec un groupe témoin (n=53). Les groupes sont ajustés sur l'âge, le sexe et les taux de cytokines à l'état non stimulé. Sont analysées les cytokines suivantes : IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-1, IL-1ra, et IL-10, 24 heures après stimulation par des ligands des TLR (ARN double brins-db, peptidoglycanes, lipopolysaccharides...) et de l'inflammasome (Zymosan+ATP).

Les diagnostics de MK répondaient à 75 % aux critères de l'ACR et à 25 % aux critères japonais de MK atypique. Vingt (38.5%) n'avaient pas d'anomalie coronaire, 18 (34.6%) avaient des anomalies coronaires résolutes et 14 (26.9%) des anomalies persistantes. Dix (19.2%) reçurent une deuxième dose d'IgIV et deux (3.8%) nécessitèrent la mise sous corticoïdes. Sur les 20 CT, 45 % avaient un diagnostic certain et 55 % probable.

Chez les patients ayant présenté une MK, il n'y avait pas de différence avec les contrôles dans la production de cytokine pro et anti inflammatoire en réponse aux stimulation TLR sauf une sous production d' IL-1ra en réponse à l'ADNdb.

Les patients ayant présenté un CT, avaient une hypersécrétion de cytokines pro inflammatoires comme l' IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 en réponse à certains ligands des TLR. On ne retrouve pas de différence de sécrétion de cytokine anti inflammatoire avec les contrôles.

A l'état non stimulé, selon le milieu de conservation utilisé, les patients KD et CT présentaient respectivement une hyperproduction basale d'IL6 et d'IL1ra.

Dans les trois groupes, la sécrétion cytokinique était comparable en réponse au ligand de l'inflammasome.

Le rôle de l'IL1b en phase aiguë de la MK a déjà été démontré. Dans cette étude, l'activation de l'immunité innée via l'inflammasome ou la signalisation TLR semble s'atténuer à distance.

Il persiste tout de même l'hyposécrétion de la cytokine anti inflammatoire IL1ra en réponse à un composant viral (l'ARN db).

Par contre, les ligands d'origine bactérienne induisent l'hypersécrétion de cytokines pro inflammatoires chez les patients CT même à distance de l'épisode.

L'objectif de cette étude était d'identifier d'éventuelles anomalies persistantes de l'immunité innée dans les MK et CT par rapport à un groupe contrôle. La taille des échantillons, trop faible, ne permet pas de comparer directement les deux groupes, mais les anomalies retrouvées semblent impliquer des mécanismes distincts et sont plus nettes dans le groupe CT. Elles sous-tendent une possible susceptibilité immunologique préexistante ou la constitution d'une mémoire de l'immunité innée dans les suites des épisodes.

Chen KYH, Messina N, Germano S, Bonnici R, Freyne B, Cheung M, et al. Innate immune responses following Kawasaki disease and toxic shock syndrome. Proost P, editor. PLOS ONE. 2018 Feb 15. ([PubMed](#))

---



Par le Docteur Joris GALLAND (Mai 2018)

## Résumé

### Suivi à long terme des amyloses AA chez des patients traités par anti TNF $\alpha$

A ce jour, il n'existe aucun traitement spécifique de l'amylose AA pour prévenir les dépôts amyloïdes et les complications rénales. Seul le traitement de la maladie sous-jacente permet de diminuer l'inflammation et d'avoir un effet sur l'évolution de la maladie. Des rapports de cas ou des séries de cas ont montré des effets isolés de la Colchicine (notamment chez les patients avec fièvre méditerranéenne familiale (FMF)), et des immunosuppresseurs sur l'évolution de l'amylose AA et de ses complications rénales. Depuis une dizaine d'années, de nouvelles cibles thérapeutiques sont au cœur de nouvelles thérapeutiques :

- Sur les dépôts amyloïdes directement : Eprodisate, CPHPH et anticorps anti SAP. Ces molécules ne sont pas encore disponibles en routine et ont été testées chez très peu de patients avec amylose AA.
- Les cytokines pro-inflammatoires, notamment les anti-IL1, -IL6 et -TNF $\alpha$ .

Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire inductrice de la synthèse de la protéine SAA. Les auteurs émettent l'hypothèse d'une efficacité des anti-TNF $\alpha$  sur l'évolution des dépôts amyloïdes et des complications rénales. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet à long terme des anti-TNF $\alpha$  et ses effets secondaires chez des patients suivis pour une amylose AA, quelle que soit la maladie sous-jacente. Cette étude rétrospective a été réalisée dans un service de rhumatologie turque chez 37 patients présentant une amylose AA, traités par anti-TNF $\alpha$  (initié entre 2001 et 2008) et suivi jusqu'en 2016.

Parmi les 37 patients (25 hommes / 12 femmes), l'âge moyen au diagnostic d'amylose AA était de 36 ans et l'âge moyen d'initiation d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  était de 38 ans. En moyenne, les patients étaient traités 8 ans par anti-TNF $\alpha$ . L'Infliximab était initié chez 27 patients et l'Etanercept pour 10 patients. Les pathologies sous-jacentes étaient par ordre décroissant : FMF (n=9 dont 4 avec une spondylarthrite, 1 avec AJI et 1 avec un Crohn), arthrites chroniques juvéniles (n=8), spondylarthrite ankylosante (n=7), polyarthrite rhumatoïde (n=6), Behçet (n=4), maladie de Crohn, spondylite, maladie de Still et Takayasu (n=1 respectivement).

## Résultats

Au cours du suivi médian de 10 ans après l'introduction d'anti-TNF $\alpha$ , 32% des patients étaient décédés, 24% avaient une insuffisance rénale terminale (IRT), 22% avaient un traitement avec une autre classe thérapeutique en raison d'une dégradation de la protéinurie. Seulement 14% (n=5) étaient toujours sous anti-TNF $\alpha$  et 8% (n=3) n'avaient plus

de traitement. Concernant les décès, ceux-ci intervenaient en moyenne après 4 ans de suivi sous anti-TNF $\alpha$ . Les raisons des décès étaient les suivantes : 5 sepsis (dont 4 survenus sous anti-TNF $\alpha$  et 1 chez un patient dont le traitement avait été arrêté), 4 hémorragies (dont un hématome sous-arachnoïdien), 2 causes inconnues, 1 mort subite après une fracture. Dix-huit patients (49%) ont développé une IRT (en incluant 9 patients décédés). Concernant les effets secondaires des anti-TNF $\alpha$ , on comptait au total 10 infections sévères (dont 4 létales), 4 anaphylaxies, 4 thromboses.

Il n'a pas été constaté de différence sur la mortalité et l'évolution vers l'IRT entre les patients FMF et les patients non FMF (néanmoins 6 patients FMF étaient traités pour une spondylarthropathie associée). Les auteurs remarquent une tendance à l'évolution vers l'IRT pour les patients dont la créatininémie était  $> 1,5$  mg/dl à l'initiation du traitement par anti-TNF $\alpha$  (10/12 patients). Cependant, la poursuite des anti-TNF $\alpha$  chez les patients transplantés permettrait d'éviter une nouvelle amylose rénale et le contrôle de la maladie sous-jacente.

Pour interpréter l'efficacité des anti-TNF $\alpha$  dans l'amylose AA, les auteurs s'appuient sur des éléments bibliographiques : [Lachmann et al.](#)<sup>1</sup> ont suivi 374 patients avec une amylose AA de 1990 à 2005. Cette étude montrait une mortalité de 44% et un taux d'IRT de 33% après 86 mois de suivi post-diagnostique. Dans cette cohorte, tous les traitements n'étaient pas détaillés, mais moins de 60% des patients étaient traités et seulement un faible nombre (NC) étaient sous anti-TNF $\alpha$ . La survie et l'évolution de la fonction rénale était donc moins bonne que chez les patients sous anti-TNF $\alpha$  (survie de 68% sous anti-TNF $\alpha$  après un suivi de 126 mois vs 56% après 86 mois de suivi). La principale limite de cette étude était l'absence de données concernant le taux de SAA sous anti-TNF $\alpha$ . Les auteurs concluent que le pronostic de l'amylose AA est meilleur depuis l'avènement des biothérapies. Il semble important de commencer le traitement tôt (créatinine  $< 1,5$  mg/dl) pour prévenir l'évolution vers l'IRT.

Esatoglu SN, Hatemi G, Ugurlu S, Gokturk A, Tascilar K, Ozdogan H. Long-term follow-up of secondary amyloidosis patients treated with tumor necrosis factor inhibitor therapy: A STROBE-compliant observational study. *Medicine*. 2017 Aug;96(34):e7859. ([PubMed](#))

---

<sup>1</sup> Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jun 7;356(23):2361–71.



Par le Docteur Joris GALLAND (Mai 2018)

## Résumé

### L'obésité est un facteur de susceptibilité significatif d'amylose AA

#### Introduction

La prévalence de l'obésité est en augmentation chez les patients occidentaux. Le tissu adipeux, via les adipocytes, est capable de sécréter des adipokines comme la leptine et l'adiponectine. L'amylose AA est une complication des maladies inflammatoires chroniques. Cependant, le nombre d'amylose AA dites « idiopathiques » est en constante augmentation. Des études ont montré que le polymorphisme du gène SAA était un facteur de susceptibilité des amyloses AA. D'autres études se sont penchées sur le lien potentiel entre obésité et amylose AA idiopathique. L'objectif de ce travail est d'étudier le lien entre obésité - amylose AA et le rôle des adipokines dans la physiopathologie de cette complication.

#### Méthode

Etude rétrospective incluant les amyloses AA suivies dans un CHU allemand entre 1995 et 2016. Quatre groupes de patients ont été constitués :

- Amyloses AA secondaires à une FMF ou un rhumatisme chronique (n=111)
- Amyloses AA idiopathiques (n=37)
- Rhumatismes chroniques inflammatoires sans amylose (n=40)
- Rhumatismes dégénératifs non inflammatoires sans amylose (n=56)

Les facteurs suivants ont été étudiés : IMC (obésité si IMC >30kg/m<sup>2</sup>), fonction rénale (CKD-EPI), taux de SAA et CRP, polymorphisme de SAA 1.1 par analyse génétique.

#### Résultats

Tableau 1 : Caractéristique des patients avec amylose AA et patients contrôles

Table 1. Baseline characteristics of patients and controls. Data represent median (range) or number (%) as indicated.

	FMF/rheumatic AA n = 111	Idiopathic AA n = 37	Inflam. control n = 40	Non-inflam. control n = 56
Total n = 244				
Systemic AA	Yes	Yes	No	No
Age at baseline (years, median (range))	54 (23–82)	***65 (44–93)	49 (24–86)	66 (48–88)
Age at AA diagnosis (years)	46 (4–77)	***60 (33–85)	Not applicable	Not applicable
Female (n, %)	54 (49%)	**28 (76%)	17 (43%)	39 (36%)
Ancestry: German (n, %)	58 (52%)	31 (84%)	21 (53%)	55 (98%)
Turkish-Armenian (n, %)	41 (37%)	6 (16%)	17 (43%)	1 (2%)
Other ancestry (n, %)	12 (11%)	0	2 (5%)	0
BMI (kg/m <sup>2</sup> , median (range))	25 (17–38)	***31 (20–45)	28 (18–47)	27 (17–36)
GFR (ml/min)	26 (4–147)	26 (6–100)	103 (8–130)	88 (17–107)
Proteinuria, 24 h urine (g/24 h)	2 (0–22)	2 (0–15)	0 (0–3)	0 (0–3)
Proteinuria, spot urine (g/mol creatinine)	231 (0–9277)	290 (0–6153)	5 (0–224)	5 (4–266)
CRP (normal <5 mg/l)	16 (1–189)	15 (1–281)***	9 (1–138)	1 (1–13)
SAA (normal <6.4 mg/l)	35 (1–1010)	28 (1–264)	15 (1–735)	nd
SAA1.1 + 1.1 (n, %)	72 (71%)	**30 (97%)***	3 (6%)	20 (36%)
Other SAA1 (n, %)	29 (29%)	1 (3%)	20 (94%)	36 (64%)

Age at baseline, age at diagnosis of AA amyloidosis, gender, BMI and the presence of the SAA1 were compared between FMF/rheumatic and idiopathic AA amyloidosis subgroups (left side asterisk). CRP and the SAA1 were also compared between idiopathic AA amyloidosis and non-inflammatory controls (right side asterisk).

\*\*\*indicates  $p < .001$ .

\*\*indicates  $p < .01$ .



En analyse univariée (cf. Tableau 1), les patients présentant une amylose AA idiopathique étaient plus âgés au diagnostic d'amylose (60 ans vs 46), étaient plus souvent des femmes (76% vs 49%), avaient un IMC plus élevé (31 vs 25 kg/m<sup>2</sup>), et un polymorphisme SAA 1.1 plus souvent muté (97% vs 71%) que les amyloses secondaires à une FMF ou un rhumatisme chronique. En analyse multivariée, l'âge et l'IMC étaient des facteurs de risque indépendant d'amylose AA idiopathique entre les 2 groupes d'amylose, et CRP et polymorphisme du SAA1.1 étaient des facteurs de risque d'amylose AA versus groupe contrôle. Les taux de leptine et d'adiponectine étaient plus importants dans le groupe amylose AA idiopathique versus les autres groupes. Les auteurs retrouvent un lien proportionnel entre taux d'adiponectine et âge.

Les auteurs ont ensuite analysé l'influence du polymorphisme de gène SAA. Un SAA muté était plus fréquent dans le groupe d'amylose AA idiopathique (97%) versus groupe contrôle (29%). En analyse multivariée, le polymorphisme SAA1.1 avait une influence plus importante chez les patients avec une amylose AA idiopathique non obèse (RR=4,75, p<0,001) que chez les patients avec une amylose AA idiopathique obèse (RR=1,96, p<0,001).

## Discussion

Les facteurs de susceptibilité d'amylose AA « idiopathique » retrouvés par les auteurs sont l'obésité (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), l'âge, le sexe féminin, le polymorphisme de SAA et le niveau de CRP. Les auteurs proposent des explications concernant la physiopathologie en lien avec les données de la littérature : la « graisse blanche » de souris obèse présentent 45-60% de macrophages pro-inflammatoires.

## Conclusion

En conclusion, l'obésité (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), et le polymorphisme du gène SAA1.1 sont des facteurs de susceptibilité de l'amylose AA. Trente pourcent du groupe contrôle (reflet de la population générale) présente un polymorphisme SAA1.1, donc un risque accru de présenter une amylose AA. Une prévention du risque par règle hygiéno-diététique est une première solution (à privilégier par rapport aux biothérapies !!) dans ces populations en attendant d'élucider la physiopathologie complète liant obésité et amylose AA.



Par le Docteur Alain LESCOAT (Mai 2018)

## Résumé

**Le type d'auto-anticorps et l'atteinte cutanée des patients atteints de sclérodermie systémique permettent de définir des sous-groupes à haut risque ou à faible risque de cancer.**

### Introduction

Un risque accru de cancer est décrit au cours de la sclérodermie systémique (ScS) et ceci, en particulier, chez les patients positifs pour les anticorps anti-ARN polymérase de type III (anti ARN pol III). Les patients négatifs à la fois pour les anticorps anti-centromères (C), anti-ScI70/anti-TopoI (T) et Anti ARN pol III (P) (dits CTP-négatifs) auraient également un risque plus important de cancer. Ces résultats sont, le plus souvent, issus de données de cohortes comparant les patients sclérodermiques entre eux.

**Objectif :** Ce travail américain vise à mieux évaluer le risque de cancer chez les patients sclérodermiques en le comparant au risque dans la population générale et en précisant ce risque en fonction du type d'anticorps, de l'atteinte cutanée et de la période de survenue du cancer par rapport au début de la sclérodermie.

### Méthodes

Les patients atteints de sclérodermie systémique étaient issus de la cohorte prospective du centre Johns Hopkins (Baltimore). La date du début de la maladie était en particulier spécifiée (définie comme la date du premier signe clinique, Raynaud ou autre).

Une distinction était faite entre :

- le risque de cancer spécifiquement associé à la ScS : c'est-à-dire un cancer survenu seulement dans les 3 années avant ou après la survenue de la ScS.
- le risque global de cancer : c'est-à-dire un cancer survenu dans les 3 années avant la survenue de la ScS ou à n'importe quel moment après la survenue de la ScS.

Le risque de cancer dans la population générale US à âge, genre, race, ethnicité et année comparables, était calculé à partir du registre national américain SEER.

## Résultats

2383 patients sclérodermiques ont été inclus (37686 patients-années).

**Le risque global de cancer** par rapport à la population générale était plus important chez les patients avec anti-ARN pol III et atteinte cutanée diffuse (SIR 2.05, 95%CI 1.44-2.84). A l'inverse, le risque global de cancer était diminué par rapport à la population générale chez les patients avec anti-centromères et atteinte cutanée limitée (SIR 0.59, 95%CI 0.44-0.77). Les patients CTP-négatifs n'avaient pas de sur-risque de cancer global, quel que soit le type d'atteinte cutanée. Le risque cumulé de cancer sur toute la durée de l'étude était significativement plus élevé chez les patients positifs pour les anti-ARN pol III.

**Le risque de survenue de cancer associé à la ScS** par rapport au risque de cancer dans la population générale était également plus important chez les patients avec anti-ARN pol III et atteinte cutanée diffuse (SIR 3.13, 95%CI 2.03-4.62) mais aussi chez les patients CTP-négatifs avec atteinte cutanée limitée (SIR 2.43, 95%CI 1.36-4.00). Ces résultats sur les cancers associés à la ScS restaient valables lorsque l'analyse ne s'intéressait qu'aux cancers du sein.

## Conclusion

Cette étude américaine confirme la présence de sous-groupes à haut risque de cancer associé à la ScS (cancer survenant +/- 3 ans avant ou après le premier signe de la maladie) par rapport au risque de cancer dans la population générale.

Ces groupes à risque sont en particulier les patients avec atteinte cutanée diffuse et anti-ARN pol III et les patients avec atteinte cutanée limitée et CTP-négatifs (ni anti-centromères, ni-anti Scl70, ni anti-ARN pol III). Ces données restent vérifiées lorsque l'étude est restreinte au seul cancer du sein et les auteurs suggèrent donc qu'une attention particulière soit portée au dépistage du cancer du sein pour ces sous-groupes de patients.

Le caractère protecteur des anti-centromères quant à la survenue d'un cancer dans les formes limitées de la maladie pose la question d'un rôle anti-tumoral de ces auto-anticorps.

Ces données sont à confirmer dans d'autres cohortes, notamment non-américaines.

---

Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, Richardson C, Wigley FM, Casciola-Rosen L, Rosen A, Shah AA. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis.* 2018 Apr 20. pii: annrheumdis-2018-212999 ([PubMed](#))



Par le Docteur Fleur COHEN (Mai 2018)

## Résumé

### **Les patients avec lupus cutané ont une maladie auto-immune associée dans 1 cas sur 5 : résultats d'une étude californienne**

La coexistence de maladies auto-immunes a été décrite au cours du lupus systémique, mais les données sont moins documentées concernant le lupus cutané.

A partir d'une base de données californienne, une étude transversale a été menée sur les patients vus entre 2008 et 2017 à l'Université du Texas et ayant reçu un diagnostic de lupus cutané par un dermatologue confirmé ayant confronté les données cliniques et histopathologiques. Les patients de moins de 18 ans ou remplissant les critères ACR de lupus systémique étaient exclus de l'analyse. Cent vingt-neuf patients ont été inclus, dont 23 (18%) avaient une pathologie auto-immune associée et 106 n'en ayant pas. Les patients avec ou sans pathologie auto-immune ne différaient ni par l'âge ou le sexe, ni par le type d'atteinte cutanée du lupus, ni par le score CLASI (score d'activité du lupus cutané). En revanche, les patients ayant au moins une pathologie auto-immune associée au lupus cutané étaient plus fréquemment européens, avaient un niveau d'éducation plus élevé (avec 50% de patients ayant un niveau « Université » au moins), étaient plus fréquemment non-fumeurs, avaient plus souvent une histoire familiale d'auto-immunité, plus souvent des lésions cutanées en dessous du cou, et plus fréquemment des anticorps antinucléaires positifs. En analyse multivariée, les facteurs associés à la présence d'une maladie auto-immune étaient une peau blanche, n'avoir jamais fumé, une histoire familiale d'auto-immunité et des anticorps antinucléaires positifs. Les pathologies auto-immunes associées étaient de façon prédominante une thyroïdite auto-immune, un syndrome de Sjögren ou une polyarthrite rhumatoïde.

Comment interpréter ces résultats ? Dans la population générale américaine, la prévalence des maladies auto-immunes (avoir au moins une maladie auto-immune) est de 4.5%. Au cours du lupus cutané, la prévalence est estimée dans cette étude transversale à 18%, soit près de 4 fois plus, et une prévalence à peu près équivalente à ce qui est rencontré au cours du lupus systémique. Un élément important dans cette étude est que 8 patients avec une atteinte cutanée isolée initialement ont finalement été diagnostiqués comme un lupus systémique, avec une durée médiane de 4 ans, mais il n'y en avait qu'un avec une maladie systémique associée. Le fait que les patients à peau blanche soient à risque plus élevé de maladie auto-immune associée dans cette étude est probablement expliqué par le fait que ces maladies associées soient de façon prépondérante une thyroïdite auto-immune, une morphee, ou un syndrome de Sjögren, qui sont plus fréquents chez les sujets à peau blanche. Il n'est toutefois pas clair dans cette étude de savoir si tous les patients ont eu un dépistage des maladies auto-immunes associées (il est mentionné que ces données ont été

cherchées dans les dossiers médicaux, ce qui constitue un biais certain). Toutefois si ces résultats sont confirmés, on pourra considérer que le lupus cutané est l'expression mono-systémique d'une maladie ayant une physiopathologie proche de celle du lupus systémique.

Autoimmune Diseases in Patients with Cutaneous Lupus Erythematosus, Elaine Kunzler, Linda Hynan and benjamin Chong, JAMA Dermatology, published online May2, 2018 ([JAMA](#))

---



Par le Docteur Fleur COHEN (Mai 2018)

## Résumé

### Deux cas cliniques conceptuellement intéressants dans le traitement du lupus systémique et du SAPL, et des cellules LE sur un frottis sanguin

#### Les cellules « LE »

Les cellules « LE » (pour « Lupus Erythematosus ») ont été décrites en 1948 par Malcolm Hargraves, initialement dans la moelle osseuse de patients lupiques. Rashidi et Fisher rapportent la présence de ces cellules LE, parfois oubliées ou méconnues, qui sont des polynucléaires neutrophiles ici – ou des macrophages - « engloutissant » un matériel violet homogène, volumineux et occupant la majeure partie du cytoplasme de la cellule, correspondant à un noyau cellulaire dont les composants ont été opsonisés, sur un frottis sanguin d'une patiente de 24 ans en poussée de lupus.

Ces cellules LE peuvent être trouvées dans le liquide synovial, le liquide céphalo-rachidien, les épanchements péricardiques ou pleuraux, la moelle osseuse et donc les frottis sanguins. En 1949, Hargraves, et d'autres, avaient montré que l'ajout de plasma de patients lupiques sur des moelles osseuses normales conduisait à la formation de cellules LE. Finalement, il a été identifié que la présence des anticorps antinucléaires dirigés contre les protéines associées à l'ADN, en particulier contre les histones, étaient responsables de la formation de ces cellules LE. La formation des cellules LE était un test biologique faisant partie des critères ACR 1982 utilisés pour classer le lupus systémique, mais qui a été supprimé dans la révision des critères en 1997. Elles constituent toutefois une très jolie image illustrant les mystères du lupus systémique, et au-delà, restent éminemment d'actualité lorsque plusieurs études récentes soulignent des signatures enrichies en neutrophiles au cours du lupus systémique.

#### Deux cas cliniques

Deux autres cas cliniques sortis ce mois-ci illustrent des concepts intéressants dans le lupus systémique. Le premier décrit la rémission d'un syndrome néphrotique chez un patient lupique au cours d'un traitement anti-viral ciblant une hépatite C, suggérant le rôle délétère de l'excès d'interféron produit au cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C sur la maladie auto-immune. Le patient, un homme japonais de 72 ans, avait une histoire de 40 années de lupus systémique avec atteinte rénale. Il avait également une hépatite C, dont on ne sait pas précisément la date du diagnostic ni la voie probable de contamination. Il avait reçu des corticoïdes, du cyclophosphamide, et était toujours traité par une petite dose de prednisolone pour son lupus. Une rechute rénale survint correspondant sur l'histologie à une

classe II + V. Les corticoïdes furent majorés et du tacrolimus ajouté. Il faut noter que le patient avait dans ce contexte également une cryoglobulinémie. Le patient restait néphrotique et dans l'hypothèse d'un lien avec l'hépatite C qui était répliquative, un traitement par sofosbuvir et ribavirine fut débuté, avec une diminution de la charge virale. Le syndrome néphrotique s'améliorait (le patient restant sous corticoïdes et tacrolimus), les anticorps antinucléaires et les anticorps anti-ADN devenaient négatifs. Le patient ne rechutait pas après 2 ans. Ce cas clinique illustre qu'il pourrait donc être intéressant de traiter une infection virale associée chez les patients lupiques. Il existait toutefois plusieurs facteurs confondants dans cette observation, en particulier le fait que le patient était traité par corticoïdes et tacrolimus dont l'efficacité sur le syndrome néphrotique peut être retardée, et qui ont certainement contribué à l'amélioration de la néphropathie lupique ici.

Le dernier cas clinique rapporte la diminution du titre d'anticorps anticardiolipines et antibeta2GP1 au cours d'un traitement par belimumab, un effet déjà rapporté au cours d'une sous-étude de l'étude BLISS-76 en 2012 (Stohl *et al.* dans *Arthritis and Rheumatology*) mais probablement un peu oublié depuis, et étonnamment non cité par les auteurs. Les auteurs décrivent la disparition des antiphospholipides chez 3 patients lupiques, avec un syndrome des anticorps antiphospholipides associé, et traités par belimumab. Le belimumab, dont nous avons abondamment parlé ces derniers mois dans la veille bibliographique, est un anticorps monoclonal ayant une autorisation d'utilisation au cours du lupus systémique actif à anticorps positifs. Les titres d'anticorps anticardiolipines et antibeta2GP1 diminuaient sous traitement, et ré-augmentaient à l'arrêt de celui-ci chez 2 (le 3<sup>ème</sup> n'ayant pas arrêté). La signification clinique de la disparition des anticorps anti-phospholipides est un sujet débattu, car on ne sait pas si elle s'accompagne d'une diminution du risque thrombotique. Toutefois, ces résultats très préliminaires pourraient servir de base à des études à plus large échelle, que les investigateurs des essais de phase III sur le belimumab pourraient mener sur les sérothèques qu'ils n'ont certainement pas manqué de collecter.

Rashidi A, Fisher SI. Clinical Images: Lupus erythematosus cell. *Arthritis & Rheumatology*. 2018 May 14 ([PubMed](#))

Nakamura H, Fujieda Y, Yasuda S, Nakai M, Atsumi T. Remission of Nephrotic Syndrome After Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2018 May 1; ([PubMed](#))

Sciascia S, Rubini E, Radin M, Cecchi I, Rossi D, Roccatello D. Anticardiolipin and anti-beta 2 glycoprotein-I antibodies disappearance in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome while on belimumab. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018 May 18; annrheumdis-2018-213496. ([PubMed](#))

---



Par le Docteur Fleur COHEN (Mai 2018)

## Résumé

### **Les atteintes rénales du lupus à l'ère moderne : moins graves, et une meilleure survie rénale ? Une étude italienne de 499 néphropathies lupiques sur 5 décennies montre une évolution des pratiques thérapeutiques et du pronostic de ces atteintes**

La néphropathie lupique demeure l'un des enjeux majeurs de la prise en charge du lupus systémique.

#### Méthode

Dans cette étude multicentrique italienne, à partir de 4 centres les auteurs ont analysé rétrospectivement les données de 499 patients lupiques (majoritairement à peau blanche : 90%) ayant eu une biopsie rénale entre 1970 et 2016, et l'analyse a différencié 3 périodes : 1970-1985 ; 1986-2001 ; et 2002-2016. Il s'agissait majoritairement de classes III et IV (76%), et moins fréquemment de classes V (19%). Peu de patients avaient une atteinte mixte III ou IV + V (35 patients au total, soit 7% du total ou 9% des classes III/IV).

#### Résultats

Le type de classes n'était pas différent dans les 3 périodes. En revanche, la comparaison des caractéristiques des patients sur les 3 périodes sus-citées montrait une augmentation progressive du pourcentage de patients hommes, une augmentation progressive de l'âge au diagnostic de lupus, ainsi que du délai entre le diagnostic et la survenue de la néphropathie lupique, allant jusqu'à 4.6 ans en moyenne pour la période la plus récente. La néphropathie était plus souvent diagnostiquée devant des anomalies du sédiment urinaire sans syndrome néphrotique ou néphritique sur la période récente, alors que les proportions de syndrome néphritique et d'insuffisances rénales aiguës diminuaient progressivement (celle des syndromes néphrotiques étant globalement stable). Les modifications dans les pratiques thérapeutiques de la phase d'induction étaient également sensibles, avec une proportion de patients non traités qui diminuait fortement, passant de 29 à 5%, une utilisation décroissante de l'azathioprine et croissante du mycophénolate (l'utilisation du cyclophosphamide restant globalement stable avec 50% de patients traités). Pour le traitement de maintenance, les pratiques évoluaient également, avec une diminution des patients non traités et une augmentation significative de l'utilisation du mycophénolate. Le pourcentage de patients en rémission complète augmentait significativement, passant de 50% à 58%, alors que celui de patients en rémission partielle passait de 7 à 32%. Dans la période la plus récente, il y avait



donc quasiment 90% de patients en rémission complète ou partielle (au dernier suivi), avec une diminution significative des décès, de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique et de celle de l'insuffisance rénale terminale. Aucune information n'était donnée sur les rechutes, ni sur les effets indésirables des traitements notamment de la corticothérapie.

Cette étude multicentrique italienne montre donc une évolution dans les pratiques diagnostiques comme thérapeutiques, une pratique de la biopsie rénale probablement plus rapide devant des anomalies du sédiment urinaire ou de la protéinurie isolée et une amélioration du pourcentage de patients traités. Il sera intéressant de suivre sur les 50 prochaines années les modifications à venir, avec l'avènement des traitements par voie orale y compris dans le traitement d'induction et l'apport des nouvelles molécules comme le tacrolimus.

Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, Gatto M, Gianfreda D, Sacchi L, et al. Changing patterns in clinical–histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018 May 5;annrheumdis-2017-212732. ([PubMed](#))

---



Par le Docteur Fleur COHEN (Mai 2018)

## Résumé

### La neuromyéélite optique est-elle génétiquement plus proche du lupus systémique que de la sclérose en plaques ? De nouveaux éléments sur le lien entre NMO et lupus dans une étude « whole-genome »

#### Introduction

La neuromyéélite optique (NMO) est une affection inflammatoire rare du système nerveux central qui affecte préférentiellement les nerfs optiques et la moelle épinière. Elle est caractérisée par la présence dans 70% des cas d'IgG anti-aquaporine 4 (AQP4), et survient dans 80% des cas chez les femmes, entre 30 et 40 ans. L'étude réalisée ici s'est intéressée aux facteurs génétiques, à partir de 215 cas de NMO aux Etats-Unis, et a identifié 2 loci dans les gènes du complément *C4A* et *C4B*, suggérant que les NMO sont génétiquement proches du lupus systémique.

#### Méthode

La première partie de l'analyse s'est consacrée à la comparaison entre 149 NMO (en réalité 86 après le contrôle qualité) et 704 contrôles, de variants génétiques (SNP). La seconde partie a ajouté l'analyse de 144 cas (en réalité 129 après le contrôle qualité) et 784 contrôles. L'analyse a pris en compte la séropositivité pour les IgG-anti-AQP4.

#### Résultats

Les résultats mettent en évidence un Odd Ratio (OR) de 2.24 pour la NMO comparativement aux témoins chez les porteurs du variant rs28383224 situé sur le chromosome 6 dans le gène codant le HLA-DQA1, et de 2.86 pour le variant rs1150757 situé dans les gènes du complément *C4A* et *C4B*. L'augmentation du nombre de copies de *C4A* semble ainsi protectrice, une expression génétiquement diminuée du C4 étant associée, comme au cours du lupus, à un risque plus élevé de NMO. Pour cet effet lié aux nombres de copies du C4, l'OR était également plus fort pour les NMO IgG+.

Des OR aux alentours de 2 étaient trouvés pour certains allèles du HLA (DRB1\*03 :01 ; B\*08 :01 ; DQB1\*02 :01 ; C\*07 :01 et DQA1\*05 :01 notamment), allant même jusqu'à 4 pour les allèles DRB1 et B pour les NMO IgG+.

Pour expliquer cette similitude avec le profil génétique rencontré chez les patients lupiques, les auteurs font l'hypothèse que les patients ayant ces allèles favorisant, s'immunisent plus

aisément contre l'AQP4 qui est produite fréquemment dans l'organisme (par exemple par le muscle après un exercice). Il est vrai que les patients NMO, en particulier positifs pour les AQP4, ont fréquemment des auto-anticorps, notamment des antinucléaires, même sans lupus défini. Cette ressemblance génétique entre le lupus et les NMO permet d'argumenter l'hypothèse que ces 2 maladies ont une physiopathologie proche, notamment sur le mécanisme de production des auto-anticorps, et donc peut être des cibles thérapeutiques communes.

Estrada K, Whelan CW, Zhao F, Bronson P, Handsaker RE, Sun C, et al. A whole-genome sequence study identifies genetic risk factors for neuromyelitis optica. Nature Communications. 2018 Dec ([PubMed](#))

---