



Par le Docteur Caroline GALEOTTI (Août 2018)

Résumé

Une analyse multiomique a révélé STAT1 comme un potentiel gène modificateur du déficit en mévalonate kinase

Objectif

L'objectif de cette étude était d'expliquer pourquoi deux sœurs portant les mêmes mutations homozygotes pathogènes (p.V377I) pour le déficit en mévalonate kinase avaient des phénotypes opposés. En effet, la première était asymptomatique, et la deuxième présentait les caractéristiques classiques de cette maladie, à savoir des polyarthralgies, des lymphadénopathies cervicales infracentimétriques, une névrite optique et des douleurs abdominales.

Méthode

Dans cette étude ont été combinées des études de l'exome, du transcriptome et du protéome pour décrypter à un niveau moléculaire les différences phénotypiques de ces sœurs de 42 et 45 ans.

Résultats

Cette approche multiomique a permis d'identifier un seul gène-STAT1-qui contient un variant rare faux-sens, p.R241Q et a montré une surexpression de l'ARNm et de la protéine chez la sœur symptomatique (S2) par rapport à la sœur asymptomatique (S1). Ce variant est un variant gain de fonction impliqué dans l'activation augmentée de la voie de signalisation JAK/STAT, connue pour jouer un rôle critique dans les maladies inflammatoires et pour lequel des biothérapies spécifiques existent. Les analyses des voies de signalisation basées sur les informations des protéines et des transcrits exprimés de façon différentielle chez ces deux sœurs ont confirmé le rôle central de STAT1 dans le phénotype inflammatoire d'une des deux sœurs. Le variant de STAT1 était hérité du père sain, suggérant que la présence de mutations homozygotes dans le gène MVK et d'une mutation hétérozygote de STAT1 est requise pour induire les symptômes.

Conclusions

Cette étude a montré le pouvoir de l'approche multiomique pour découvrir les cibles cliniques potentielles pour une thérapie personnalisée.

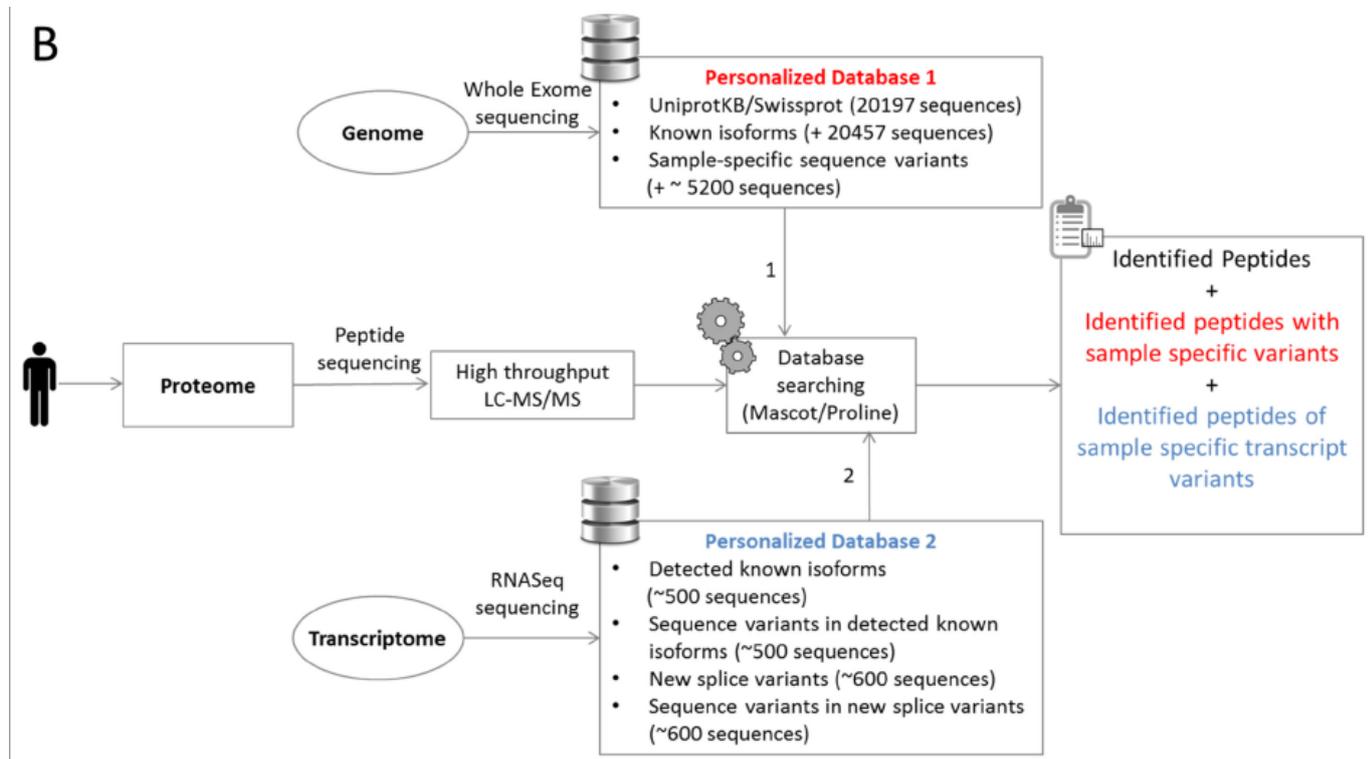


Figure 1: Stratégie expérimentale multiomique. (B) Stratégie détaillée de l'interprétation des données protéomiques, faisant utiliser les informations de l'analyse du génome (personalized database 1) et du transcriptome (personalized database 2)

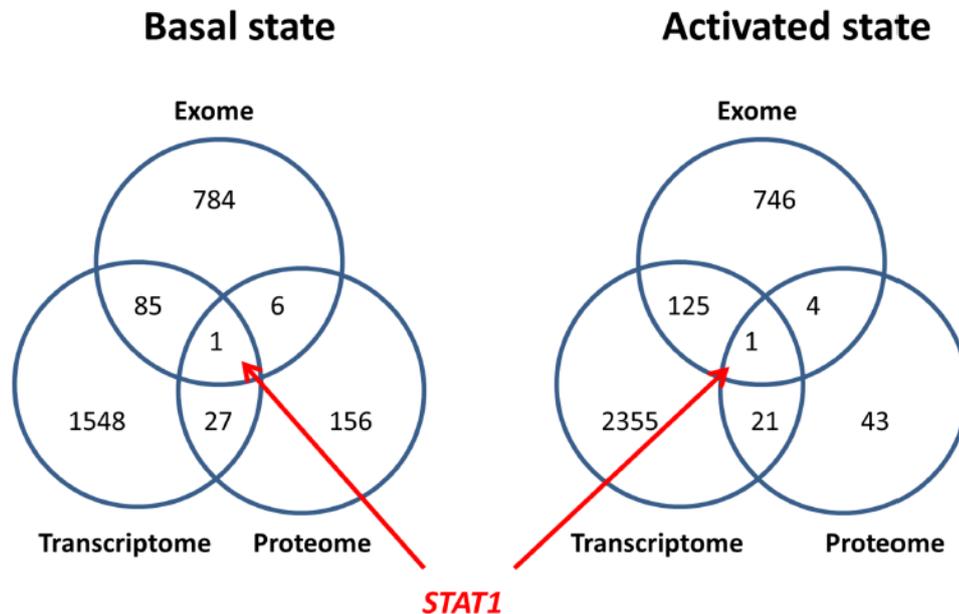


Figure 2: Analyse combinée de l'ensemble des données de l'exome, du transcriptome et du protéome. La figure représente des diagrammes de Venn avec les variants spécifiques de S2 et les gènes qui étaient régulés positivement chez S2 au niveau de l'ARNm (transcriptome) et de la protéine (protéome).



Par le Docteur Isabelle TOUITOU (Août 2018)

Résumé

Une mutation auto-inflammatoire dans NLRC4 révèle une interface d'oligomérisation LRR -LRR

Dans cette étude, les auteurs ont recruté deux patients non apparentés présentant un syndrome d'activation macrophagique (SAM) associé à la même nouvelle mutation dans NLRC4 (NOD-like receptor family CARD containing 4 protein). Ils ont ensuite réalisé des études fonctionnelles pour essayer de comprendre la physiopathologie de la maladie liée à cette mutation.

Description clinique

Les deux patients avaient une hépatomégalie, une fièvre élevée et une CRP nettement augmentée.

Le premier patient a présenté à l'âge de 11 jours une éruption urticarienne et un syndrome inflammatoire clinique et biologique. Méningite et septicémie bactériennes ont été éliminées. Ce patient s'est progressivement dégradé avec le développement d'une thrombocytopénie, d'une insuffisance rénale aiguë, d'une diarrhée sévère et d'une éruption de pétéchies et ecchymoses. Une pancytopénie progressive s'est installée, avec augmentation de la ferritine, des transaminases, et des triglycérides. Une Ponction Biopsie de Moelle a confirmé un SAM. Ce petit est décédé à l'âge de 11 semaines, aucun traitement n'ayant été efficace.

Le second patient a présenté une septicémie néonatale, 2 épisodes de bronchopneumonie à l'âge de 11 mois, et des poussées de dyspnée, diarrhée, douleurs abdominales et éruption maculopapuleuse à l'âge de 18 mois. Lui aussi s'est dégradé progressivement, avec apparition de thrombocytopénie, altération de la conscience, et décès quelques jours après l'admission à l'hôpital.

Diagnostic génétique

Le premier patient a bénéficié d'un séquençage ciblé car le diagnostic a été posé cliniquement. Le second patient a eu une étude d'exome. La même nouvelle mutation dans NLRC4, apparue de novo dans les deux cas, a été mise en évidence : c.1965G>C prédite pour donner l'altération protéique p.W655C. Cette mutation réside dans le domaine LRR en aval des mutations actuellement connues qui sont toutes situées autour des régions de liaison à l'ADP.

Tests fonctionnels

→ Augmentation de ASC

Des cellules HEK293T ont été transfectées de manière transitoire avec un vecteur ASC-GFP et diverses formes mutantes de NLRC4. Une augmentation significative de la formation de particules d'ASC fut observée par rapport à la NLRC4 WT, non seulement pour la mutation p.W655C, mais aussi pour d'autres mutants. Ces résultats indiquent que p.W655C augmente l'assemblage de l'inflammasome.

→ Augmentation du relargage de IL1, IL18 et de la pyroptose

Des cellules de type monocyte THP-1 déficientes en NLRC4 ont été générées en utilisant des techniques d'édition de gènes CRISPR / Cas9. Les cellules KO THP-1 transitoirement transduites avec un mutant NLRC4 (notamment p.W655C) libéraient plus d'IL-1b et d'IL-18 que leur homologue WT, et mourraient plus vite. Cette pyroptose n'était pas significativement réduite par la suppression de l'ASC, contrairement à la sécrétion d'IL-1b qui était légèrement diminuée, et celle d'IL-18 qui était nettement réduite.

→ p.W655 ne tolère pas la substitution

Par ailleurs, les auteurs ont cherché à comprendre le mécanisme à la base de l'activation de NLRC4. L'apparition d'une cystéine à la place du tryptophane ne donne pas lieu à la formation de pont disulfure. Ensuite, les auteurs se sont demandé si l'activation de NLRC4 était spécifique à la substitution de cystéine en ce résidu. Le tryptophane muté en alanine, acide aspartique ou sérine entraîne une augmentation de la formation de particules ASC par comparaison avec NLRC4 WT, suggérant que l'effet des mutations au niveau de W655 n'est pas spécifique à la cystéine.

Enfin, les auteurs ont regardé si une interface LRR-LRR était importante pour l'activation accrue de l'inflammasome observée avec p.W655C. Plusieurs mutations ont été effectuées dans deux hélices séparées (LRR1 et LRR2) afin d'empêcher d'éventuelles liaisons dans une zone LRR adjacente. La combinaison de p.W655C avec une mutation LRR1 ou LRR2 réduit la mort cellulaire et la sécrétion d'IL-1b et d'IL-18 à des niveaux comparables à NLRC4 WT. À noter que l'ajout de mutations de LRR1 à une autre mutation NLRC4 a le même effet, ce qui implique que LRR1 pourrait être important pour l'oligomérisation NLRC4. Par contre, la combinaison de LRR2 avec d'autres mutations connues ne réduit pas l'activation de l'inflammasome, ce qui suggère que LRR2 est une interface qui pourrait être impliquée spécifiquement avec la mutation p.W655C.

Conclusion

Une interface LRR-LRR est importante pour l'activation de l'inflammasome NLRC4 par des mutations responsables de NLRC4-AID



Par le Docteur Divi CORNEC (août 2018)

Résumé

Le bactrim protège-t-il des infections sévères chez les patients traités par rituximab pour une vascularite à ANCA ?

Un traitement prophylactique par bactrim est recommandé chez les patients qui reçoivent des corticoïdes à forte dose et des immunosuppresseurs (cyclophosphamide et rituximab) pour une vascularite à ANCA, principalement en prévention de la pneumocystose. Cependant, le bactrim pourrait avoir un effet protecteur global plus large sur les infections en général, du fait de son large spectre anti-bactérien.

Cette étude rétrospective bicentrique (Cambridge au Royaume-Uni et Innsbruck en Autriche) a inclus 192 patients avec une vascularite à ANCA (134 granulomatoses avec polyangéite, 28 polyangéites microscopique et 30 granulomatoses éosinophiliques avec polyangéite), suivis en moyenne sur près de 2 ans après un traitement d'attaque par rituximab. Parmi ces 192 patients, 49 ont présenté un total de 95 épisodes d'infections sévères (soit un taux d'infection sévère de 22 infections/100 patients-années). 73 patients (38%) ont reçu un traitement par bactrim. Le risque de développer une infection sévère (principalement pulmonaire, mais également cutané, urinaire) était divisé par 3 chez les patients recevant une prévention par bactrim (HR 0.30, 95% CI 0.13 to 0.69). À l'inverse, l'âge, l'atteinte endobronchique et l'association à une BPCO étaient associés à un risque plus élevé d'infection sévère.

Ces données rétrospectives méritent d'être confirmées dans d'autres études, mais l'effet protecteur du bactrim sur le risque d'infections sévères semble suffisamment net pour justifier l'emploi de ce traitement chez tous les patients traités par rituximab pour une vascularite associée aux ANCA.

Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018 Jun 27;annrhumdis-2017-212861. ([PubMed](#))



Par le Docteur Fleur COHEN (Août 2018)

Résumé

Présentation clinique et biologique des patients lupiques au diagnostic : au-delà des critères de classification, ce qui peut nous aider en consultation

Le lupus systémique (LS) est une pathologie hétérogène d'évolution variable. Un diagnostic précoce est probablement bénéfique pour le pronostic global car il permet l'instauration de thérapeutiques avant la survenue de dommages irréversibles.

Les premiers signes du LS sont parfois insidieux, et les critères de classification (que ce soient les critères ACR révisés en 1997, ou les plus récents critères SLICC) ont une faible sensibilité pour le diagnostic au début de la maladie, et il est admis que ces critères sont sous-optimaux pour le diagnostic précoce du LS. Pour donner quelques chiffres, la sensibilité des critères ACR (révisés en 1997) est de 86%, mais de 76% seulement si les symptômes évoluent depuis moins de 5 ans. Les critères SLICC, réputés plus sensibles, atteignent une sensibilité de 94%, mais 89% seulement dans les 5 premières années après le début des symptômes.

L'autre élément important, qui est une problématique issue de « la vraie vie » de consultation, est que les symptômes initiaux du LS peuvent être présents dans une grande variété de diagnostics alternatifs, allant des pathologies auto-immunes à des maladies infectieuses, métaboliques, hématologiques, ou même la fibromyalgie. Les auteurs proposaient ici une étude pragmatique, internationale, observationnelle, visant à étudier la prévalence de divers signes cliniques et biologiques dans les LS précoces et la comparer à leur prévalence dans ces autres pathologies qui sont des diagnostics alternatifs ou différentiels du LS.

L'étude s'est déroulée dans 7 centres rhumatologiques, en Asie, Europe, Amérique du Nord et Amérique du Sud. Les patients inclus étaient ceux adressés dans ces centres pour « possible LS », dans les 3 années précédentes, et chez qui étaient finalement diagnostiqué un LS selon l'appréciation du clinicien. Le groupe « contrôle » était constitué des patients référés pour le même motif mais chez qui finalement un diagnostic alternatif était retenu. Les éléments constitutifs des critères ACR, SLICC, et de 30 items cliniques ou biologiques additionnels étaient évalués, sans réellement de définition standardisée (encore une fois, le jugement du clinicien était considéré comme la référence). Six cent seize patients étaient recrutés (avec des différences notables par site puisqu'on comptait de 6 patients à Chicago versus 294 patients à Pise en Italie).

Les items des critères SLICC et ACR étaient plus fréquemment associés au diagnostic de LS. De façon additionnelle, l'alopécie, la perte de poids, la fièvre avec CRP négative, et

l'ascite était significativement associés avec le diagnostic de LS. Inversement, le phénomène de Raynaud, le syndrome sec, les arthralgies, la dysphagie, et la fatigue, étaient plus fréquents dans les diagnostics différentiels. La valeur seuil des anticorps antinucléaires était fixée à 1/80. Tous les patients lupiques avaient des anticorps antinucléaires, mais également 95% des patients avec diagnostic différentiel (pour mémoire, ces patients étaient référés pour « suspicion de LS », ce qui explique probablement ce chiffre élevé). Les anticorps antiADN, anti-RNP, anticardiolipine, anti-beta 2 glycoprotéine I, l'hypocomplémentémie, et le test de Coombs positif, étaient plus souvent présents au cours du LS. Inversement, les anticorps anti-SS-A, anti-SS-B, et la thrombopénie n'étaient pas plus fréquents au cours du LS que dans le groupe des diagnostics différentiels. La sensibilité des critères ACR 1997 était de 66% (versus 83.5% pour les critères SLICC), et leur spécificité de 92% (versus 82% pour les critères SLICC).

Il faut prendre en compte comme limites de cette étude le peu de patients d'origine Afro-antillaise (6%), le recrutement rhumatologique de ces patients, et le fait que le « gold standard » diagnostique soit l'avis d'un clinicien sans comité d'adjudication. Toutefois, cette étude pragmatique de vraie vie a pour intérêt de se placer dans une situation unique (« patient référé pour suspicion de LS »), mais courante dans les consultations de médecine interne. Il serait intéressant d'avoir le suivi de ces patients et leur pronostic sur le long terme.

Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR, Lorenzoni V, Sebastiani GD, Hoyer BF, et al. How Do Patients with Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Present? A Multicenter Cohort of Early Systemic Lupus Erythematosus to Inform the Development of New Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2018 Jul 23 [cited 2018 Aug 28]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.40674> ([PubMed](#))



Par le Docteur Fleur COHEN (Août 2018)

Résumé

Le traitement du lupus rénal au-delà de l'obtention de la rémission complète : les éléments histologiques d'aide à la décision

« Si l'on demande maintenant : vivons-nous actuellement dans une époque éclairée ?, on doit répondre : non, mais nous vivons dans une époque de propagation des lumières ». Emmanuel Kant (1784). La durée du traitement immunosuppresseur au cours des néphropathies lupiques n'est pas clairement établie. Il est actuellement recommandé, à partir de recommandations d'experts, de le maintenir « au moins 3 ans », et de ne pas l'arrêter avant au moins un an de rémission complète. Cette attitude peut engendrer des poursuites prolongées de traitements immunosuppresseurs chez les patients en rémission partielle, alors qu'au moins une partie d'entre eux n'ont aucun signe histologique d'activité, la protéinurie persistante étant due aux séquelles rénales et non à des lésions actives. Inversement, parmi les patients considérés en rémission « complète » sur la clinique et la biologie, 30-60% gardent des lésions histologiques d'activité. Ces patients sont à risque de rechute notamment rénale si on leur arrête le traitement immunosuppresseur.

L'hypothèse de travail ici était qu'une biopsie rénale à l'issue d'un an de rémission complète rénale pourrait aider à guider le traitement à l'issue de l'obtention de la rémission rénale, et à décider de l'arrêt éventuel du traitement immunosuppresseur. Le postulat de départ, assez convaincant, était que les patients gardant des lésions actives sur la biopsie seraient à plus haut risque de rechute rénale. L'étude, américano-argentine, a recruté 44 patients, aucun d'origine afro-antillaise (les patients étaient tous blancs ou hispaniques). Ces patients avaient eu une atteinte rénale, active, de classe III ou IV, parfois avec une classe V associée, avaient tous été traités par cyclophosphamide et corticothérapie pendant au moins 6 mois, puis avaient reçu un traitement de maintenance par mycophénolate pendant au moins 30 mois, ce qui fait au moins 3 ans de traitement immunosuppresseur. Ils étaient tous en rémission clinico-biologique complète depuis au moins 12 mois et étaient donc éligibles à un arrêt du traitement immunosuppresseur. Tous ces patients ont donc été biopsiés à nouveau puis le mycophénolate a été arrêté. Six patients furent exclus en cours de suivi (pour des poussées non rénales, des grossesses, ou retrait de consentement), et les 38 restants ont été suivis pendant 24 mois.

Il faut donc imaginer ces 44 patients en rémission complète depuis au moins 1 an et ayant reçu 3 ans de traitement immunosuppresseur. Un des résultats majeurs est la confirmation que parmi eux, seulement 56% n'avaient aucune lésion rénale active, et donc en miroir 44% avaient un index d'activité non nul. Treize patients présentaient une prolifération endocapillaire, 14 des dépôts sous endothéliaux, et 4 une inflammation interstitielle. En revanche, aucun ne présentait de prolifération extracapillaire ni de nécrose. Au cours des 24

mois de suivi, 11 patients, soit près d'un tiers (31%), rechutaient, et ces rechutes étaient survenues uniquement parmi les patients qui présentaient des lésions actives sur la biopsie pré-arrêt de traitement (sauf pour 1 qui avait un index d'activité à 0). Tous les patients ayant un index d'activité supérieur à 2 rechutaient au cours du suivi Inversement, chez les patients ayant un index d'activité faible (inférieur ou égal à 2), le risque de rechute rénale était moindre, à 14%. L'index d'activité sur la biopsie pré-arrêt était donc associé au risque de rechute rénale. Lorsqu'il était d'au moins 1, l'odds-ratio de survenue de rechute rénale était de 31.7 (3.3-300). D'autres facteurs que l'histologie étaient associés à un risque de rechute à l'arrêt du traitement immunosuppresseur : un C3 ou un C4 bas, une diminution du C3 dans les 6 mois avant l'arrêt, et la positivité des anticorps anti-ADN. L'interféron n'était pas dosé dans cette étude. Aussi, bien que tous les patients aient une protéinurie < 0.5 g/L, ceux qui rechutaient avaient une protéinurie plus élevée que ceux ne rechutant pas.

Les messages majeurs à retenir de cette étude sont donc :

- que 44% des patients en rémission complète clinico-biologique à l'issue de 36 mois d'immunosuppression gardent des lésions histologiques d'activité ;
- que la biopsie réalisée avant l'arrêt du traitement immunosuppresseur permet de stratifier les patients et d'estimer leur risque de rechute rénale ;
- et enfin que tous les patients ayant un index d'activité supérieur à 2 sur la biopsie pré-arrêt ont rechuté dans cette étude.

Malgré un effectif relativement limité, et une absence de représentativité ethnique (aucun patient afro-antillais), ces éléments apportent de nouvelles lumières pour la prise en charge des néphropathies lupiques.

De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, De Rosa G, Fuentes F, Nagaraja HN, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney International* [Internet]. 2018 Jul [cited 2018 Aug 28]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253818303958> ([PubMed](#))



Par le Docteur Nihal MARTIS (Août 2018)

Résumé

Modèle de prédiction de progression de pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique : SPAR.

Rationnel - Contexte

La pneumopathie interstitielle diffuse associée à la ScS (PID-ScS) est une atteinte fréquente de la sclérodémie systémique (ScS) et constitue la première cause de mortalité dans cette maladie auto-immune hétérogène. Du fait de limitations thérapeutiques, les traitements immunosuppresseurs sont administrés aux cas présentant une PID à fort risque de détérioration de la fonction respiratoire. Il est donc intéressant d'identifier précocement ces patients.

Les objectifs de cette étude étaient :

- 1) d'identifier les critères cliniques à l'état de base prédictifs de progression d'une PID-ScS limitée (« mild ») à un an de suivi.
- 2) d'établir un modèle de progression simple et pratique sur une cohorte (Hôpital Universitaire de Zurich)
- 3) de valider ce modèle dans une cohorte multinationale de patients issus de plusieurs centres (Oslo, Paris, Berlin)

Méthodes

Des patients avec une ScS de deux cohortes prospectives indépendantes ont été inclus dans cette étude observationnelle (servant respectivement de cohorte de dérivation et de validation). Les sujets répondaient aux critères de classification ACR/EULAR 2013 et avaient une PID-ScS « limitée » définie par un volume de fibrose <20% selon une méthode semi-quantitative.

Les critères d'exclusion / non inclusion étaient : une hypertension pulmonaire et un trouble ventilatoire obstructif.

Le critère principal de jugement était la progression de la PID-ScS à 1 an de suivi (follow-up) définie par une baisse relative de CVF de plus de 15% de la théorique (%th) ou une baisse \geq 10%th avec une baisse de DLCO \geq 15%th.

Les critères prédictifs ont été sélectionnés pour le modèle de régression logistique par le biais d'un avis d'experts.

Résultats

25/98 et 25/117 patients avec ScS, dans respectivement les cohortes de dérivation et de validation, ont montré une progression de la PID-ScS. Une chute de SpO₂ post-test de marche de 6 minutes (post-TM6) et une arthrite étaient identifiées comme des facteurs de prédiction indépendants pour la progression de PID-ScS.

La valeur-seuil de SpO₂ post-TM6 était de 94% sur l'analyse de la courbe ROC.

Le modèle SPAR combine ainsi SPO₂ basse post-TM6 et manifestations ARthritiques permettant d'améliorer le taux de prédiction de progression de la PID-ScS de 25,5% à 91,7% avec une ASC (aire sous la courbe) de 0,83 (0,73-0,93, IC95%).

Table 3 Prediction models of progression of mild SSc-ILD in the derivation cohort

Model	Included predictors	PPV (prediction success)	NPV (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (95% CI)	P values
1	SpO ₂ after 6MWT ≤ 94%	17/28 (60.7%)	88.4	68.0	84.7	0.76 (0.65 to 0.88)	<0.001
2	Arthritis ever	15/27 (55.6%)	85.9	60.0	83.6	0.72 (0.59 to 0.84)	0.001
3	SpO ₂ after 6MWT ≤ 94% and arthritis ever	11/12 (91.7%)	83.5	44.0	98.6	0.71 (0.58 to 0.85)	0.002
4	SpO ₂ after 6MWT ≤ 94% or arthritis ever	21/43 (48.8%)	92.6	84.0	69.4	0.77 (0.66 to 0.87)	<0.001

6MWT, 6 min walk test; AUC, area under the curve; ILD, interstitial lung disease; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; SpO₂, peripheral capillary oxygen saturation; SSc, systemic sclerosis.

Nota : la mesure de la SpO₂ se faisait dans certains centres avec un capteur digital.

Ce que cette étude nous apprend...

- Les manifestations arthritiques de la ScS constituent un facteur de risque indépendant de progression de la PID-ScS « limitée » (*mild*).
- Une SpO₂ post-TM6 ≤ 94% est aussi un indicateur indépendant de progression de la PID-ScS « limitée ».
- Le modèle SPAR est un outil pratique et clinique pour identifier les patients à fort potentiel d'aggravation de leur PID-ScS « limitée ».

Questions soulevées

Wu W, Jordan S, Distler O. Response to: 'Can we further SPARKle the SPAR model?' by Kavadiachanda et al, *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 21 July 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213962

- **Utilisation de méthotrexate (Mtx), facteur confondant dans la population étudiée ?**

Réponse des auteurs :

- MTX inducteur ou exacerbant la PID de connectivite non-PR : controversé
- Des études antérieures ont suggéré que les synovites étaient un prédicteur indépendant de progression de la maladie... indépendamment de l'utilisation de MTX
- Une analyse post hoc a montré que sur les 50 « PID-ScS évolutives » qui avaient reçu du MTX contrairement à l'analyse univariée, l'analyse de la régression logistique trouvait que le MTX n'était pas associé de manière statistiquement significative à une progression de la PID-ScS.

- **Implication de patterns scanographiques de PID dans la progression de la PID-ScS ?**

Réponse des auteurs :

- On se réfère à l'article de Bouros *et al.* qui décrivait l'absence de différence en termes de survie entre les PINS et les PIC.

- **Implication de facteurs comme le tabagisme et les infections dans l'exacerbation de PID et la progression de la PID-ScS à 1 an de suivi ?**

Réponse des auteurs :

- Absence de différence significative pour le tabagisme entre les deux groupes (progresseurs et non progresseurs). Le tabagisme n'apparaît pas comme un facteur de risque d'aggravation de la PID-ScS en analyse multivariée.
- Absence de données concernant les surinfections respiratoires dans l'année précédant l'état de base pour cette étude. Toutefois, l'expérience clinique montre un taux d'infection respiratoire <5% dans l'année de suivi des PID-ScS « légères ».

Wu W, Jordan S, Becker MO, Dobrota R, Maurer B, Fretheim H, et al. Prediction of progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: the SPAR model. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018 Sep;77(9):1326–32. ([PubMed](#))



Par le Docteur Alain MEYER (août 2018)

Résumé

Myosite et myocardite liées aux inhibiteurs de *check point* immunitaire

L'utilisation d'inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI), qui ciblent les voies régulatrices des lymphocytes T, améliore le pronostic de nombreux cancers. Le nivolumab et le pembrolizumab sont des anticorps dirigés contre le récepteur-1 de mort cellulaire programmée (PD-1) ; le durvalumab est un anticorps dirigé contre le ligand 1 de PD-1 (PD-L1) et l'ipilimumab est un anticorps dirigé contre l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4). Des effets secondaires immunomédiés sous ICI sont de plus en plus décrits, dont la reconnaissance rapide est importante. Des cas de myosites ont été rapportés de façon isolée, avec une grande variabilité de gravité.

Dans ce travail publié dans *Neurology*, les auteurs ont rapporté les caractéristiques de 10 patients ayant développé une myosite alors qu'ils étaient traités par ICI. Des signes évoquant une myasthénie, une complication précédemment rapportée sous ICI, était un critère d'exclusion.

Tous les patients avaient un cancer métastatique. Leur âge médian au début des symptômes était de 73 ans (extrêmes 56 à 87 ans). Six patients ont développé une myosite sous nivolumab, 1 sous pembrolizumab, 1 sous durvalumab et 2 sous traitement combiné (nivolumab + ipilimumab). Le délai médian entre l'initiation ICI et la myosite était de 25 jours (extrême 5 à 87).

Le mode de début était aigu ou subaigu et consistait en des myalgies (8 patients), une faiblesse de la racine des membres (7 patients), des muscles paravertébraux (7 patients) et/ou oculomoteurs (7 patients). Quatre patients avaient des signes de myocardite.

Chez tous les patients, le taux de créatine kinase étaient élevés (médiane : 2668 U/L extrême 1059 - 16620) et l'EMG a montré des signes myogènes.

Il n'a pas été mis en évidence d'anticorps associés aux myosites.

La biopsie musculaire (9 patients) a systématiquement montré des fibres musculaires nécrotiques multifocales, une expression de l'HLA-1 sur la membrane des fibres musculaires et un infiltrat endomysial, principalement de lymphocytes T CD8+ exprimant PD-1 et de macrophages CD68+ exprimant PD-L1.

L'ICI a été arrêté de façon définitive chez tous les patients. Un patient ayant des signes très légers n'a pas pris de traitement immunomodulateur. Tous les autres ont reçu dans les 10 jours ayant suivi les premiers symptômes (extrêmes 4-40) des corticoïdes (dont des bolus chez 5/9 patients). Trois patients ont aussi eu des immunoglobulines intraveineuses ou une plasmaphérese et 1 patient du methotrexate. Une normalisation des CK a été enregistrée dans tous les cas, accompagnée d'une amélioration clinique jugée importante. Après un suivi de 48 semaines (extrême 16 à 88), 5 patients sont décédés de complications tumorales et un patient a été perdu de vue.

Les auteurs ont conclu que les myosites sous ICI présentent des caractéristiques cliniques et histologiques propres qui élargissent le spectre nosologique des myopathies inflammatoires. Leur reconnaissance précoce est importante afin d'arrêter rapidement l'ICI et de débiter un traitement immunomodulateur. Il sera intéressant de déterminer si une reprise de l'ICI est possible à distance de l'épisode et sous couvert d'une corticothérapie, comme cela a été décrit chez des patients atteints de myasthénie auto-immune induite par ces médicaments.

Touat M, Maisonobe T, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 2018 Aug 8 ([PubMed](#))
