



Résumé par la Docteure Caroline GALEOTTI

Utilisation hors AMM de l'anakinra dans les affections inflammatoires chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à l'âge de 3 mois : une série de cas et une revue de la littérature.

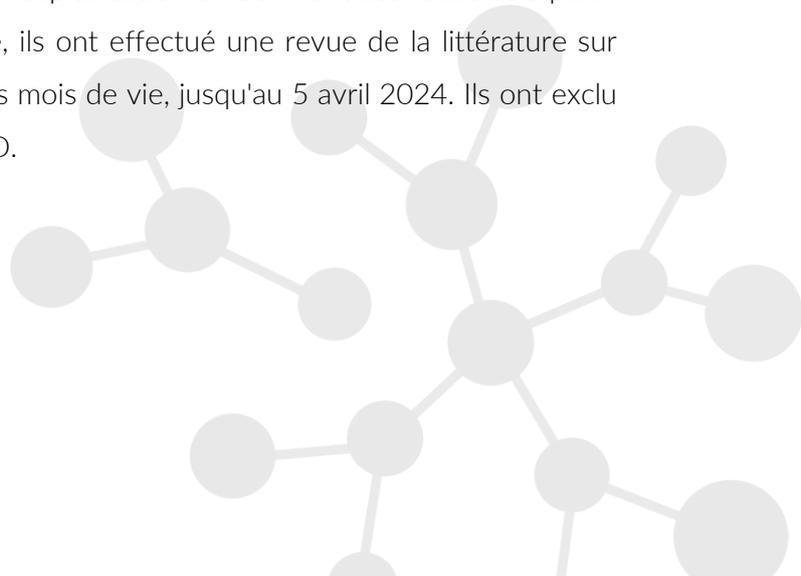
Introduction

L'anakinra est un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1Ra). Comme il a été démontré que l'IL-1 joue un rôle clé dans l'étiologie de différentes maladies auto-inflammatoires, le blocage de sa voie est devenu une cible thérapeutique importante, même chez les nouveau-nés.

Objectifs et méthodes

L'équipe de Fabrizio De Benedetti a partagé son expérience de l'utilisation de l'anakinra pour traiter des conditions inflammatoires néonatales spécifiques.

Cette équipe décrit la prise en charge clinique par l'anakinra de cinq cas de nouveau-nés ou de nourrissons âgés de moins de 3 mois admis dans l'unité de soins intensifs néonataux (USIN) de l'hôpital pour enfants Bambino Gesù IRCCS à Rome (Italie) à partir de 2020. Les antécédents médicaux et les données cliniques concernant l'hospitalisation en USIN ont été recueillis à partir des dossiers médicaux électroniques. En outre, ils ont effectué une revue de la littérature sur l'anakinra utilisé hors AMM dans les 3 premiers mois de vie, jusqu'au 5 avril 2024. Ils ont exclu de cette analyse les cas de CAPS, DIRA et MKD.



Résultats

Les 3 indications cardiorespiratoires pour utiliser l'IL-1Ra de cette série étaient :

- maladie pulmonaire chronique avec hypertension pulmonaire,
- maladie pulmonaire interstitielle avec hypertension pulmonaire pour faciliter le sevrage de l'assistance respiratoire,
- polysérite post-chirurgicale si les épanchements s'accroissent en dépit du drainage.

Chez tous leurs patients, le médicament a été administré à raison de 10 mg/kg/jour. La voie d'administration a été choisie en fonction des caractéristiques cliniques du patient, les voies sous-cutanée et intraveineuse étant comparables en termes d'efficacité. La durée du traitement a été modulée en fonction de la réponse clinique du patient, avec une durée minimale de 4 mois.

En ce qui concerne la revue de la littérature, au total, 308 articles ont été sélectionnés ; ensuite, les textes intégraux des documents jugés éligibles ont été évalués. D'après la recherche documentaire et leurs cinq cas, un total de 17 nourrissons ont été traités avec l'anakinra en dehors de ses indications approuvées. La principale utilisation hors AMM concernait la lymphohistiocytose hémophagocytaire ou un syndrome d'activation macrophagique (4 patients), suivie par le PIMS (5 patients) et la maladie de Kawasaki (3 patients), comme c'est le cas pour deux de leurs patients.

Conclusion

D'après les résultats de cette série de cas et de l'analyse de la littérature, l'utilisation hors AMM de l'anakinra chez les nouveau-nés souffrant d'affections inflammatoires réfractaires au traitement de première intention pourrait être envisagée. Des recherches prospectives et multicentriques sont nécessaires pour déterminer si l'anakinra est une option thérapeutique sûre pour ces nourrissons afin de prévenir les maladies inflammatoires précoces et dans quelles situations il pourrait améliorer les résultats cliniques.



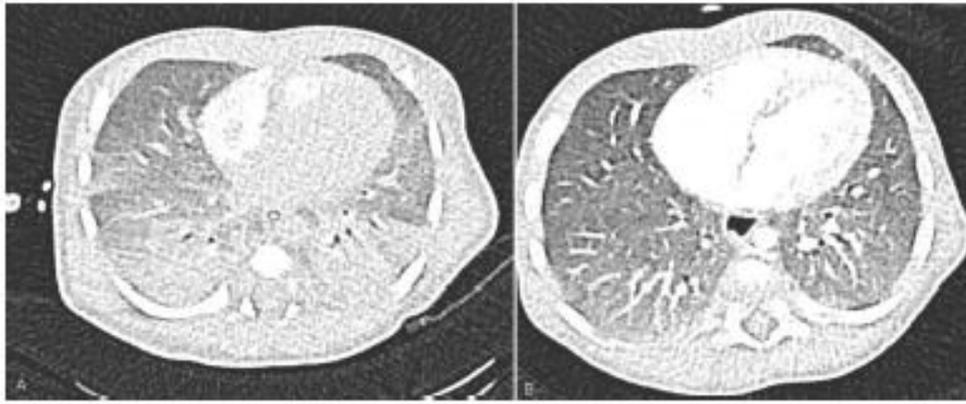


Figure 1 : scanner thoracique d'un patient montrant des troubles de ventilation pulmonaire bilatéraux sévères avec des zones de condensation à 38 jours de vie et une diminution significative des zones de condensation pulmonaire à 3 mois de vie

De Rose DU, Campi F, Maddaloni C, Ronci S, Caoci S, Savarese I, et al. Off-Label Use of Anakinra in Inflammatory Conditions in Neonates and Infants Up to 3 Months of Age: A Case Series and a Review of the Literature. *Pediatr Drugs*. mai 2025;27(3):293-305. ([PubMed](#))





Résumé par la Docteure Caroline GALEOTTI

Les taux sériques d'interleukine 18 sont spécifiquement élevés dans les maladies auto-inflammatoires impliquant l'inflammasome de la pyrine : une étude sur 516 patients.

Introduction

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) se caractérisent par une activation excessive de l'immunité innée. Les biomarqueurs actuels, tels que la protéine C-réactive (CRP) et l'amyloïde A sérique (SAA), ne sont pas spécifiques de ces maladies et ne peuvent pas refléter la gravité de la maladie. L'interleukine 18 (IL-18), une cytokine pro-inflammatoire de la superfamille IL-1, a été récemment étudiée en tant que biomarqueur des MAI.

Objectifs et méthodes

Cette étude vise à évaluer les niveaux sériques totaux d'IL-18 dans une large cohorte de patients atteints de MAI provenant du centre national français de référence des MAI chez l'adulte. Une analyse rétrospective de 708 mesures d'IL-18 chez 516 patients a été réalisée.

Résultats

Les taux les plus élevés d'IL-18 ont été observés dans les maladies impliquant l'inflammasome pyrine, telles que la fièvre méditerranéenne familiale, le déficit en mévalonate kinase, l'actinopathie auto inflammatoire associée à CDC42 et le syndrome PAPA associée à PSTPIP1. L'analyse de la courbe ROC a démontré une AUC de 0,87 pour l'IL-18, avec une sensibilité de 83,4 % et une spécificité de 76,2 % à une valeur seuil de 412 pg/mL, pour différencier les maladies liées à l'inflammasome pyrine des autres maladies auto-inflammatoires monogéniques.

Discussion

Nos résultats suggèrent l'utilité de l'IL-18 sérique en tant qu'outil diagnostique, en particulier pour les MAI liées à l'inflammasome pyrine. L'IL-18 pourrait à l'avenir contribuer à des stratégies de traitement personnalisées.

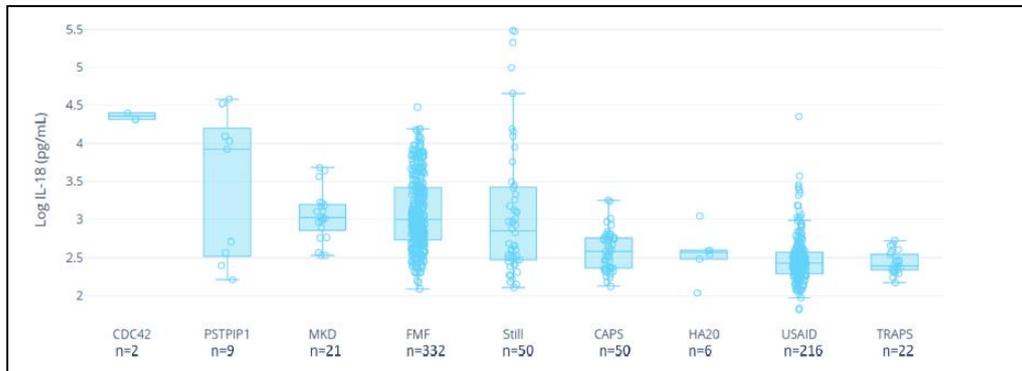


Figure 1 : Taux sériques d'IL-18 total chez les patients atteints de maladies auto-inflammatoires

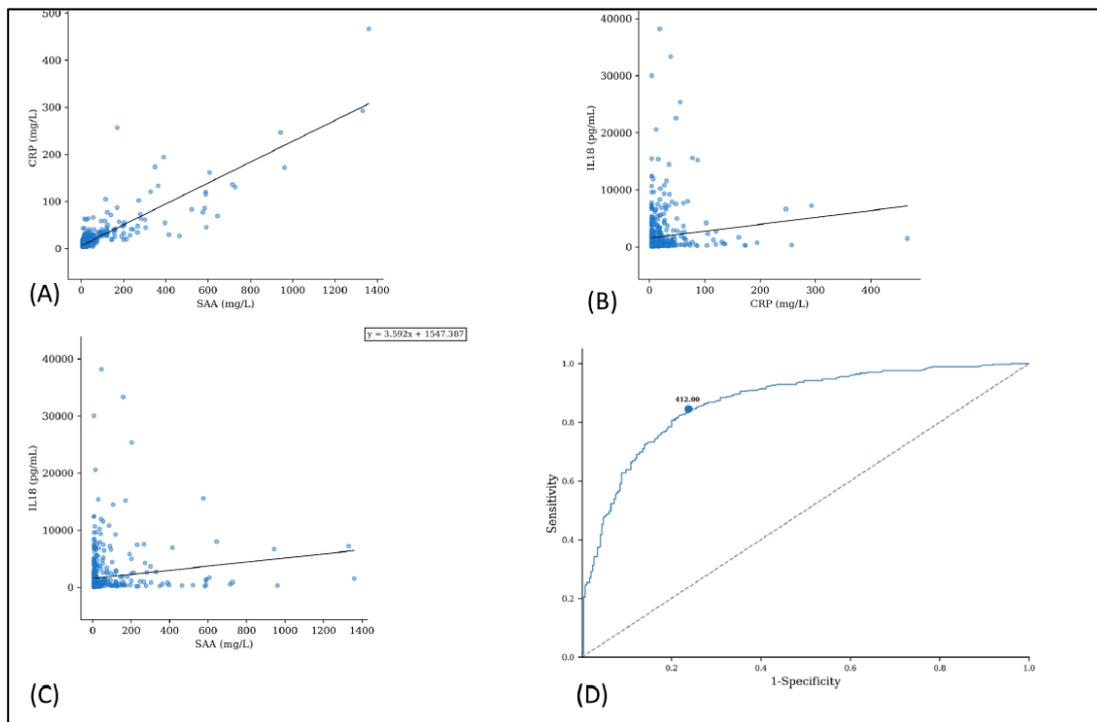


Figure 2 : Corrélations et performances des marqueurs inflammatoires pour distinguer les maladies liées à la pyrine

(A) Corrélation de Spearman entre la CRP et les niveaux de protéine SAA

(B) Corrélation de Spearman entre l'IL-18 et la CRP

(C) Corrélation de Spearman entre l'IL-18 et la protéine SAA

(D) Courbe ROC montrant la performance diagnostique de l'IL-18 pour les maladies liées à l'inflammasome pyrine (AUC = 0,87). L'indice de Youden est marqué par une encoche (412 pg/mL)

Elhani I, Calas L, Bejar F, Fautrel B, Pieroni L, Hentgen V, et al. Serum interleukin-18 levels are specifically elevated in auto-inflammatory diseases involving the pyrin inflammasome: A study on 516 patients. *Eur J Intern Med.* juin 2025;136:82-5. ([PubMed](#))



Résumé par la Professeure Marie-Élise TRUCHETET

Résultats de la grossesse chez les femmes atteintes de sclérodémie systémique avant et/ou après le diagnostic.

Introduction

Les grossesses chez les patientes atteintes de sclérodémie systémique (SSc) ont longtemps été considérées comme à haut risque, sur la base d'études anciennes souvent limitées par la taille d'échantillon, l'absence de comparateurs et des données antérieures aux progrès récents en rhumatologie et obstétrique. Cette nouvelle étude suédoise comble un manque important en proposant une analyse actualisée, fondée sur des données contemporaines, représentatives de pratiques cliniques modernes. Elle évalue les issues de grossesse chez des femmes avec SSc, en tenant compte du moment du diagnostic par rapport à la grossesse et du nombre de grossesses antérieures.

Méthodes

Les auteurs ont mené une étude de cohorte basée sur les registres nationaux suédois entre 1987 et 2021. Ils ont inclus 972 grossesses chez 557 femmes atteintes de SSc, dont 94 survenues après le diagnostic (post-SSc) et 878 avant (pré-SSc), avec un groupe contrôle apparié. Les issues de grossesse étudiées incluaient notamment la prééclampsie, l'accouchement prématuré, la césarienne, la croissance fœtale altérée, les scores d'Apgar, les décès néonataux et maternels. Les analyses statistiques ont pris en compte les principaux facteurs de confusion, notamment l'âge, le statut socio-éducatif, l'indice de masse corporelle et le tabagisme.

Résultats marquants

Dans les grossesses post-diagnostic, les risques de complications étaient significativement accrus :

- Le risque de **prééclampsie** était multiplié par près de 4 (risque relatif ajusté [aRR] : 3,8 ; IC95% : 1,8–7,8).
- Le risque de **prématurité (<37 SA)** était également accru (aRR : 3,3 ; IC95% : 1,8–6,1), en particulier chez les primipares (aRR : 5,1).
- Le taux de **césariennes** était élevé (43,6 % vs 16,8 % chez les témoins ; aRR : 2,5).
- Aucun excès de **mortalité maternelle ou néonatale** ni de **mort in utero** n'a été observé.

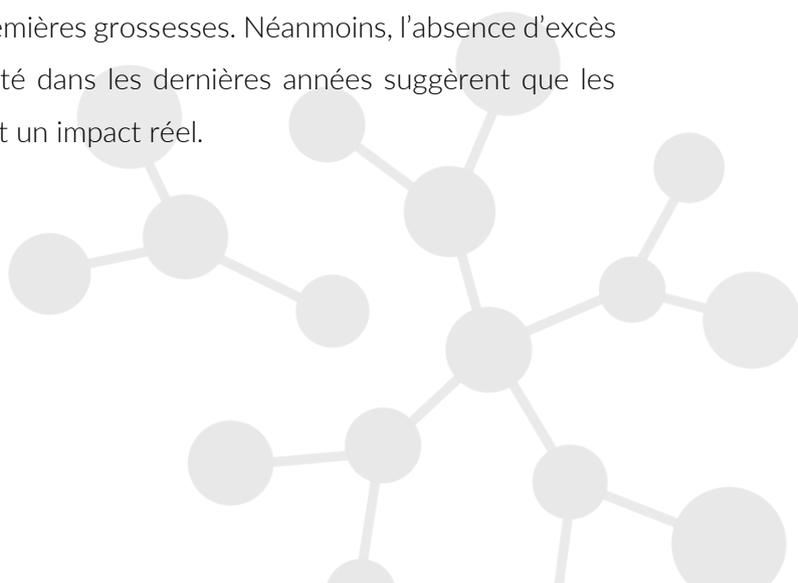
Dans les grossesses ayant eu lieu **avant** le diagnostic de SSc, on observe :

- Une augmentation des risques de **prééclampsie** (odds ratio ajusté [aOR] : 1,9 pour les grossesses >3 ans avant le diagnostic) et de **prématurité** (aOR : 1,6).
- Un risque notablement accru de **score d'Apgar bas** et de **mortalité néonatale** dans les grossesses survenues >3 ans avant le diagnostic.
- Chez les femmes ayant accouché dans les 3 ans précédant le diagnostic, les risques d'issues défavorables étaient encore plus marqués, suggérant un effet de la phase pré-clinique de la maladie.

Une tendance encourageante est notée : le taux de prématurité dans les grossesses post-SSc a diminué au fil du temps, passant de 67 % (1998-2003) à environ 11 % (2016-2021), reflétant probablement une amélioration de la prise en charge multidisciplinaire.

Synthèse et conclusion

Cette étude renforce l'idée que la sclérodémie systémique, même à un stade pré-diagnostique, influence significativement les issues obstétricales. Les femmes atteintes présentent un surrisque clair de complications, en particulier pour les premières grossesses. Néanmoins, l'absence d'excès de mortalité et la baisse du taux de prématurité dans les dernières années suggèrent que les progrès en matière de suivi et de traitement ont un impact réel.



Message principal pour la pratique

La grossesse chez les patientes atteintes de sclérodermie est possible, mais reste à haut risque, en particulier pour les primipares. Un suivi spécialisé, anticipé et multidisciplinaire est essentiel. Cette étude rappelle aussi l'importance de rester vigilant face à des issues obstétricales défavorables, qui peuvent précéder de plusieurs années le diagnostic de SSc.

Che WI, Annicchiarico L, Andreoli L, Stephansson O, Holmqvist M, Hellgren K. Pregnancy outcomes in women with systemic sclerosis before and/or after diagnosis, and by parity - A Swedish population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 8 juill 2025 [cité 17 juill 2025]; Disponible sur: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.43312> ([PubMed](#))





Résumé par la Professeure Marie-Louise FRÉMOND et la Docteure Clémence DAVID

Mise en évidence de nouveaux gènes candidats dans le lupus cutané pédiatrique grâce au séquençage d'exome en trio d'une population chinoise.

Résumé

Le lupus est une maladie auto-immune dans laquelle la participation de facteurs génétiques dans sa physiopathologie est devenue évidente, en particulier dans les cas à début pédiatrique ou familiaux. Dans les cas sporadiques, la survenue d'une mutation de manière de novo peut être l'explication génétique à la maladie présentée par le patient. Dans cette étude, les auteurs ont réalisé des séquençages d'exome en trio chez des patients avec lupus cutané pédiatrique pour tenter d'identifier des variants d'intérêt, en particulier des variants de novo. Chez deux enfants, une mutation déjà connue a été retrouvée et des variants dans des gènes associés au lupus ont été mis en évidence chez un tiers des enfants. De plus, de nombreux variants de novo ont été identifiés, en particulier dans des gènes liés à l'immunité, ce qui donne des pistes pour découvrir de nouvelles causes de lupus monogénique. Cette étude met en évidence la prévalence importante de variants dans des gènes associés au lupus dans une population pédiatrique chinoise de lupus cutanés.

Introduction

Ces dernières années, plusieurs études par GWAS ont identifié de nombreux loci génétiques associés à la survenue du lupus. En parallèle, plusieurs causes de lupus monogéniques ont été mises en évidence, en particulier, récemment, des mutations dans des gènes comme TLR7, UNC93B1, PACSIN, SAT1 et TNIP1.

Le séquençage d'exome en trio permet d'identifier des variants homozygotes, hétérozygotes composites mais surtout de novo, qui ont une grande prévalence dans les maladies sporadiques de début pédiatrique. Dans cette étude, des exomes en trio ont été réalisés chez 50 enfants avec lupus cutané de début pédiatrique.

Patients et méthodes

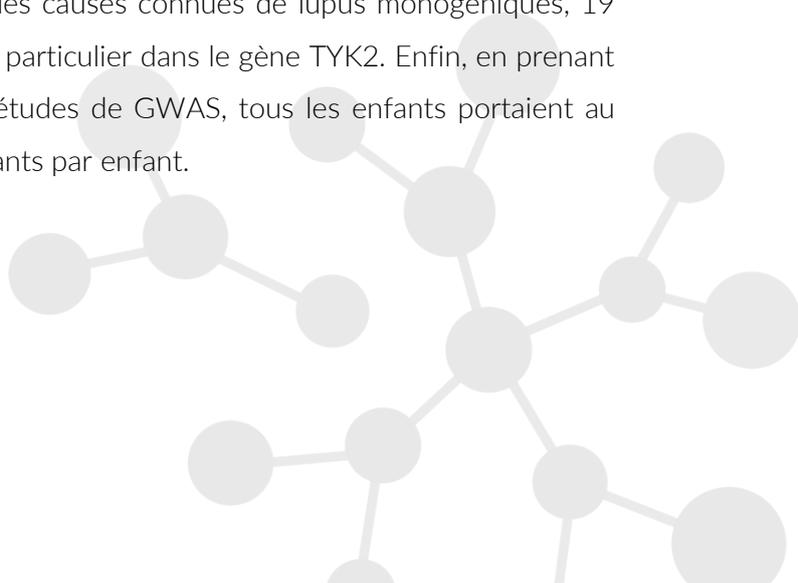
Cinquante patients non apparentés répondant aux critères de classification de l'ACR/EULAR ont été inclus. Les données de séquençage d'exome ont été analysés en recherchant tous les variants de novo (absent chez les parents) et tous les variants présents sur 49 gènes associés au lupus monogéniques et 213 gènes identifiés sur les loci des GWAS lupus. Les variants retrouvés à une fréquence de plus de 0.005 dans les bases de données gnomAD ainsi que les variants avec une fréquence allélique inférieure à 5% ont été exclus. Les variants d'intérêts ont été confirmés par test Luciférase dans des modèles cellulaires de HEK293T transfectées avec les plasmides codant pour les protéines d'intérêt.

Résultats

L'âge moyen de début de la maladie était de 10,8 ans chez les cinquante enfants avec lupus cutané inclus. La majorité (78,5%) des enfants étaient de sexe féminin.

Les auteurs ont identifié 45 variants dans des gènes associés au lupus monogénique et 224 variants sur 213 gènes identifiés comme associés au lupus par GWAS. De plus, 125 variants de novo ont été identifiés.

Parmi les 50 patients, 2 lupus monogéniques ont été identifiés : une mutation de novo de NRAS à l'origine d'un syndrome de Noonan, pouvant se compliquer de lupus, et un enfant portait à la fois des mutations hétérozygotes composites d'ACP5 ainsi qu'un variant pathogène de SAMHD1 qui agissent probablement de façon synergique. Douze enfants avaient un variant dans des gènes connus pour donner des phénotypes de lupus monogéniques sans que ces variants aient déjà été rapportés comme étant des mutations. Pour finir, en regardant des variants dans des gènes associés au lupus sans que ces gènes soient des causes connues de lupus monogéniques, 19 autres enfants avaient des variants d'intérêt en particulier dans le gène TYK2. Enfin, en prenant en compte tous les gènes identifiés dans les études de GWAS, tous les enfants portaient au moins un variant avec une médiane de 4,5 variants par enfant.



Concernant les variants de novo, 125 variants dans 93 gènes ont été identifiés chez les patients. Certains de ces variants (n=3) étaient dans des gènes associés au lupus, à d'autres maladies auto-immune (n=3), à l'immunité (n=23) ou dans des gènes spécifiquement exprimés par les cellules B (n=50) ou les plasmocytes (n=19). Parmi ces variants des variants de novo retrouvés dans les gènes ACTR5 et DHX8 semblaient entraîner un gain d'activité de la voie interféron dans leurs modèles cellulaires, suggérant de nouvelles causes de lupus génétiques.

Conclusion

Dans cette étude, tous les enfants étaient porteurs d'un variant potentiellement d'intérêt dans un gène rattaché à la physiopathologie du lupus. Cependant une cause certaine de lupus monogénique a été identifiée seulement chez 4% des patients. Ce travail permet de mettre en évidence de nouveaux gènes candidats, tels que TYK2, ACTR5 et DHX8. Il persiste cependant de nombreuses interrogations quant à la participation de certains variants plus fréquents, qui étaient exclus de cette étude, dans la physiopathologie complexe du lupus notamment chez l'adulte. Enfin, cette étude plaide pour une meilleure représentation de toutes les populations dans les bases de données génomiques comme gnomAD.

Ma J, Qin Y, Hong S, Ware T, Hou G, Tan J, et al. Trio whole exome sequencing in Chinese childhood-onset lupus reveals novel candidate genes. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 19 mai 2025 [cité 10 juill 2025]; Disponible sur: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.43243> ([PubMed](#))





Résumé par la Professeure Marie-Louise FRÉMOND et le Docteur Martin BROLY

Analyse par séquençage de nouvelle génération révélant l'architecture génétique complexe du lupus érythémateux systémique à début pédiatrique.

Résumé

Le lupus érythémateux systémique de l'enfant (childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus; cSLE) est une forme sévère et précoce du lupus, avec une susceptibilité génétique supposée accrue. Cette étude internationale multicentrique, combinant séquençage du génome entier (WGS) et analyse transcriptomique, explore l'architecture génétique du cSLE via l'étude de 83 patients et 109 parents non atteints. Les patients présentent une présence accrue en variants communs de susceptibilité au SLE. Chez 11 % d'entre eux, des variants rares dans des gènes monogéniques connus sont retrouvés. Une surexpression significative des gènes stimulés par l'interféron de type I (ISG) est également observée. Ces résultats soutiennent une contribution combinée de variants rares et communs à la pathogenèse du cSLE, remettant en question la dichotomie classique entre lupus monogénique et polyfactoriel. Ils indiquent également la nécessité d'augmenter les données de référence génomique de populations contrôles, issues de tous les horizons ethniques et géographiques.

Introduction

Le cSLE est une maladie auto-immune grave débutant avant l'âge de 18 ans, avec un phénotype souvent plus sévère que les formes adultes. L'étiologie génétique du cSLE reste mal caractérisée, bien que des études antérieures aient identifié à la fois des variants monogéniques rares et une charge polygénique accrue. Les rares études combinant ces deux approches dans des cohortes diversifiées sont insuffisantes.

L'hypothèse dominante attribue les formes très précoces du lupus à des variants rares à fort effet, tandis que les cas plus tardifs relèveraient d'une accumulation de variants communs. Cette étude vise à caractériser simultanément les variants rares et communs chez des patients cSLE et à examiner leur corrélation avec l'expression des gènes régulés par l'IFN de type I.

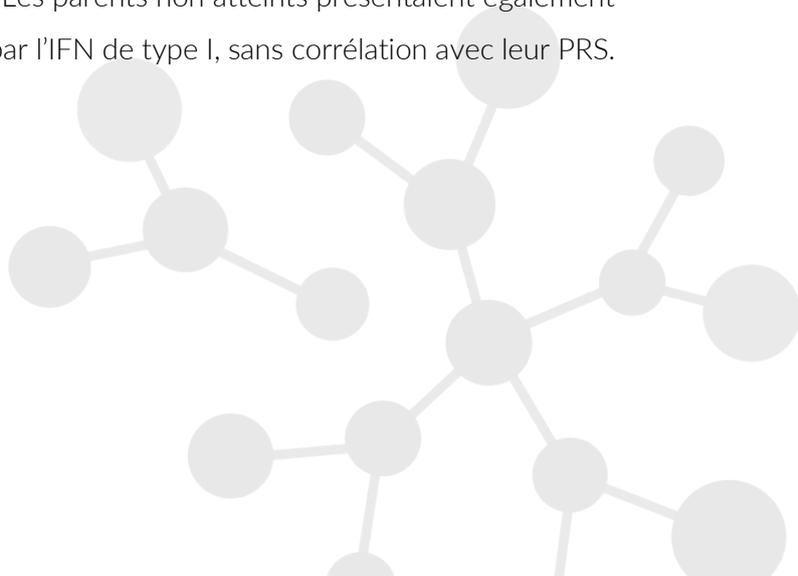
Méthodes

Les patients inclus remplissaient au moins 4/11 critères de classification de l'American College of Rheumatology pour le SLE, avec un début de la maladie avant 18 ans. Les échantillons sanguins ont été recueillis dans quatre centres (États-Unis, Canada, Afrique du Sud, Mexique) puis séquencés par WGS. Un score de risque polygénique (PRS) a été calculé à partir de 39 SNPs associés au lupus dans des populations multiethniques. Les variants rares ont été recherchés dans 49 gènes de lupus monogénique connus, avec une fréquence allélique $< 0,001$ dans la base de données gnomAD. L'expression de 37 gènes régulés par l'IFN de type I a été mesurée à partir de l'ARN total chez un sous-groupe de patients, de parents et de témoins sains.

Résultats

Les patients cSLE présentaient une présence significativement plus élevée en variants communs par rapport à leurs parents non atteints (PRS médian : 5.6 [3.6–8.9] vs 5.03 ; $p=6.32 \times 10^{-5}$), que ce soit dans les régions HLA et non-HLA. Le PRS était plus élevé chez les patients dont le lupus débutait avant 12 ans. Aucune différence significative n'a été observée selon le sexe ou l'ascendance génétique, bien qu'une tendance soit notée pour une charge polygénique accrue chez les patients d'ascendance amérindienne.

Des variants rares dans des gènes tels que TREX1, PRKCD, SLC7A7, C4A, MAN2B1, PEPD, NEIL3 ou PSMA3, qui sont des gènes reconnus de lupus ou interféronopathies génétiques, ont été identifiés chez 11 % des patients, tous avec un début de maladie avant 12 ans. Ces variants rares n'étaient pas exclusifs d'une présence en variants communs élevée, soulignant une architecture génétique combinée. L'analyse transcriptomique a révélé une augmentation marquée de l'expression des gènes régulés par l'IFN de type I chez les patients cSLE, indépendamment du portage de variants rares. Les parents non atteints présentaient également une élévation intermédiaire des gènes régulés par l'IFN de type I, sans corrélation avec leur PRS.



Discussion

Cette étude met en évidence la complexité génétique du cSLE : une majorité des patients cumulent des variants polygéniques et certains présentent en plus des variants rares dans des gènes à forte pénétrance. Contrairement à l'idée selon laquelle les cas précoces sont uniquement monogéniques, les données montrent que les enfants les plus jeunes peuvent cumuler les deux types de variants.

La signature IFN élevée chez les patients cSLE et leurs parents suggère un état d'activation immunitaire sous-jacent lié au terrain génétique, mais dont les déterminants restent à explorer. La diversité ancestrale de la cohorte constitue un atout majeur, bien que les limitations méthodologiques, telles que la taille modeste de l'échantillon et l'absence de trios complets pour tous les patients, puissent influencer l'interprétation. L'absence de différence nette de PRS entre les groupes ancestraux peut refléter le manque de puissance statistique ou les biais des études d'association d'origine eurocentrique.

Lewandowski L, Hiraki L, Scott C, Barrera-Vargas A, Romo Tena J, Gómez-Martín D, et al. Next generation sequencing analysis reveals complex genetic architecture of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. janv 2025;12(1):e001475. ([PubMed](#))





Résumé par le Docteur Samuel DESHAYES

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 chez les patients atteints d'amylose, avec ou sans insuffisance cardiaque.

Introduction

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) sont désormais un pilier du traitement de l'insuffisance cardiaque. Leur effet bénéfique pourrait également s'étendre aux patients atteints d'amylose cardiaque, qu'elle soit liée à la transthyrétine ou aux chaînes légères.

Méthodes

Deux cohortes de patients atteints d'amylose avec insuffisance cardiaque, ont été constituées à partir des données de santé de 101 établissements (2009–2024). Les patients traités ou non par iSGLT2 ont été appariés par score de propension (32 variables). Le critère principal de jugement était la mortalité toutes causes. Les critères secondaires comprenaient l'insuffisance cardiaque aiguë, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'insuffisance rénale chronique.

Résultats

Après appariement, chaque cohorte comprenait 5612 patients. Une analyse complémentaire incluait 1490 patients amyloïdes traités par iSGLT2 sans insuffisance cardiaque.

À 5 ans, les patients traités par iSGLT2 présentaient une meilleure survie (62,6% vs 39,1% ; HR : 0,54 ; IC95% : 0,50–0,59), et une réduction des risques d'infarctus du myocarde (HR : 0,78 ; IC95% : 0,66–0,92) et d'AVC (HR : 0,80 ; IC95% : 0,67–0,96). En revanche, une augmentation de l'incidence de l'insuffisance rénale chronique a été observée (HR : 1,22 ; IC95% : 1,07–1,38). L'effet bénéfique persistait dans les sous-groupes d'amylose à transthyrétine (HR : 0,64 ; IC95% : 0,52–0,79) et à chaînes légères (HR : 0,72 ; IC95% : 0,57–0,91).

Chez les patients sans insuffisance cardiaque, le traitement restait associé à une baisse significative de la mortalité (HR : 0,57 ; IC95% : 0,43–0,74).

Une analyse de sensibilité en analyse multivariée sans appariement confirmait ces résultats (HR ajusté : 0,52 ; IC95% : 0,49–0,56).

Conclusion

Le traitement par iSGLT2 est associé à une réduction significative de la mortalité et des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'amylose, indépendamment de la présence d'une insuffisance cardiaque ou du type d'amylose. L'augmentation paradoxale de l'incidence d'insuffisance rénale chronique pourrait refléter une baisse transitoire du débit de filtration glomérulaire, sans impact négatif sur la mortalité ou les événements cardiovasculaires.

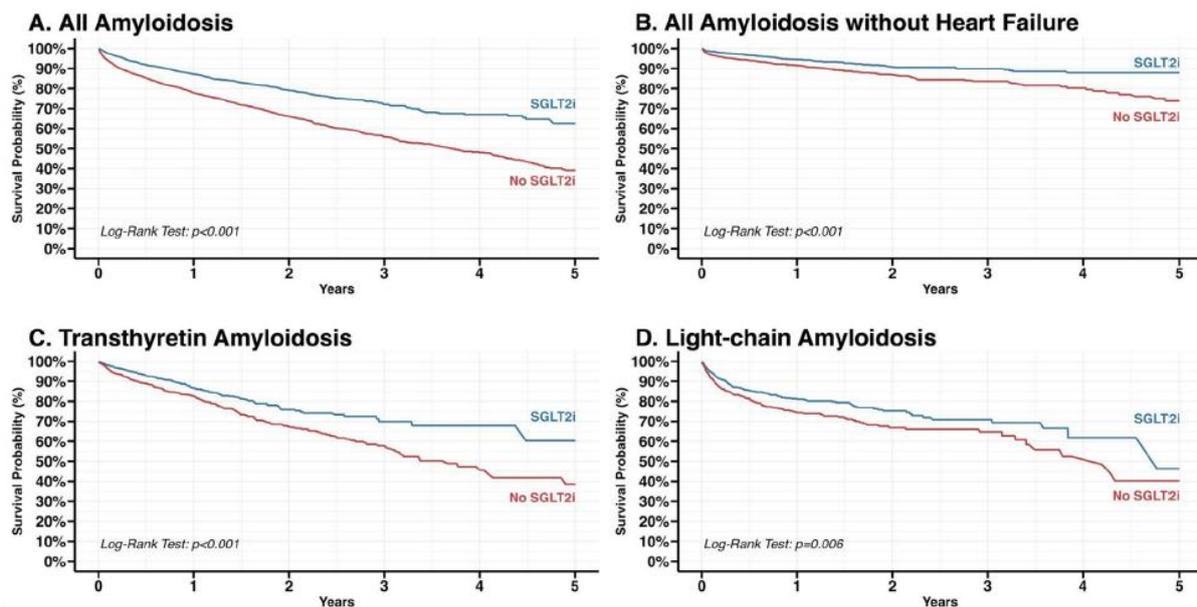


Figure 2 SGLT2i treatment improves survival and reduces the risk of mortality.

Kaplan-Meier curves comparing survival probabilities between cohorts during the 5-year follow-up. SGLT2i medication cohort had a higher survival probability for all-cause mortality in the main cohort of patients with diagnosis of amyloidosis (A), in the cohort of patients with diagnosis of amyloidosis without heart failure (B), as well as in the transthyretin amyloid (C) and amyloid light chain (D) sub-cohorts.



Résumé par la Professeure Sophie GEORGIN-LAVIALLE

Caractéristiques cliniques du syndrome VEXAS : une revue systématique.

Introduction

Cette revue systématique décrit les caractéristiques cliniques du syndrome VEXAS (Vacuoles, Enzyme E1, lié à l'X, Auto inflammatoire, Somatique), dont la publication princeps date de l'automne 2020. Les auteurs (anglais, français et américains) ont analysé 720 patients issus de 54 publications (cas cliniques et séries), représentant 32 pays. Le plus grand nombre de patients proviennent de la cohorte française.

Résultats

La population est majoritairement masculine (98,6 %). Les manifestations cutanées sont les plus fréquentes (81,8 %), suivies par les symptômes généraux (69,4 %), l'atteinte respiratoire (61,3 %), articulaire (47,3 %), oculaire (44,3 %), les événements thromboemboliques (41,8 %) et les chondrites (38,9 %). Le syndrome myélodysplasique est retrouvé chez 35,8 % des patients.

Certaines manifestations sont plus rares mais importantes : cardiaques (7,6 %), neurologiques (7,8 %), rénales (7,0 %), avec atteintes génito-urinaires, audiovestibulaires ou hématologiques sévères (HLH/MAS).

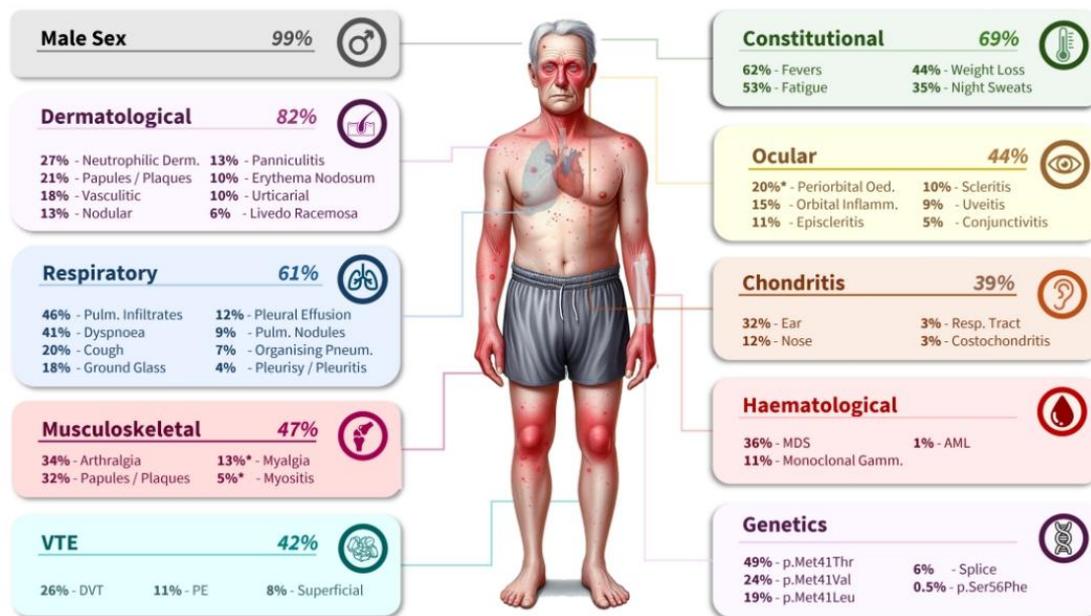
Les mutations identifiées touchent principalement le codon 41 (exon 3) du gène *UBA1* (p.Met41Thr,Val ou Leu).

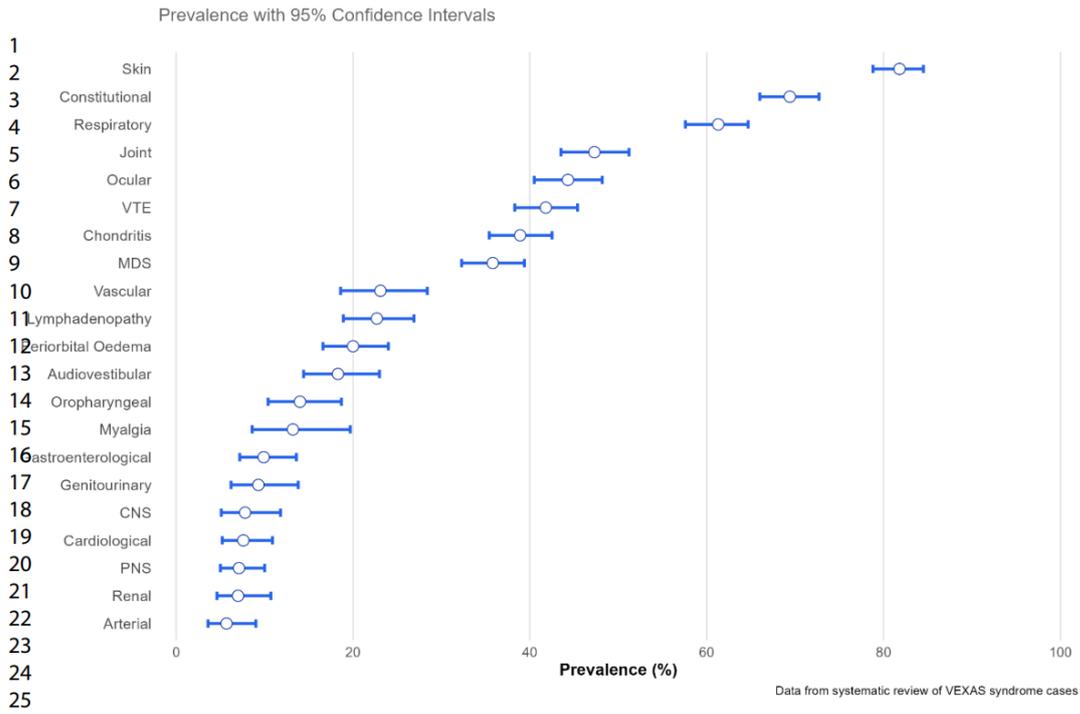


Conclusion

Ils précisent que l'hétérogénéité clinique du syndrome nécessite une approche multidisciplinaire. L'atteinte cutanée, souvent inaugurale, doit faire suspecter un syndrome VEXAS chez les hommes âgés présentant des dermatoses neutrophiliques et des cytopénies. L'atteinte respiratoire, fréquente, peut simuler une infection ou une insuffisance cardiaque mais répond aux corticoïdes. L'atteinte articulaire est fréquente, mais peu explorée radiologiquement. L'atteinte vasculaire comprend des thromboses, vasculites et des cas d'aortite. L'implication oculaire est polymorphe, souvent récurrente, et associée aux polychondrites.

L'étude souligne les corrélations génotype-phénotype : par exemple, p.Met41Val est associée à une forme plus sévère et une survie réduite. Il semble nécessaire de proposer des guidelines internationales avec en particulier une description fine des différents variants d'UBA1 et des manifestations cliniques clés, pour guider le diagnostic et les futurs essais thérapeutiques. Des registres internationaux et des études prospectives sont indispensables pour affiner la compréhension de cette maladie hémato-inflammatoire émergente.





Al-Hakim A, Goldberg S, Gaillard S, Heiblig M, Beck DB, Savic S. Clinical features in VEXAS syndrome: a systematic review. *Rheumatology* [Internet]. 16 juin 2025 [cité 10 juill 2025]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keaf293/8164134> ([PubMed](#))





Résumé par la Docteure Catherine GRANDPEIX-GUYODO

Facteurs prédictifs de protéinurie, amylose et insuffisance rénale dans la fièvre méditerranéenne familiale : données du registre du réseau international AIDA.

Introduction

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est une maladie auto-inflammatoire monogénique associée à des mutations du gène *MEFV*. Les patients présentent des poussées récurrentes de fièvre et d'inflammation des séreuses (en particulier le péritoine et la plèvre,) et sont d'origine méditerranéenne (Turques, Arméniens, Arabes, Juifs séfarades, ...). Une des complications les plus grave est la survenue d'une amylose AA secondaire à des taux sanguins élevés de la protéine sérique amyloïde A (SAA). Les conséquences sont l'apparition d'une protéinurie, voire d'un syndrome néphrotique et d'une insuffisance rénale.

Des facteurs de risque de développer une amylose ont déjà été étudiés et comportent les arthrites récurrentes, une thrombocytose, une neutrophilie, une monocytose, des rapports neutrophiles/lymphocytes et monocytes/lymphocytes augmentés, un taux de CRP élevé, la mutation M694V, les génotypes homozygotes et les variants du gène *SAA1* qui code la protéine SAA.

Cette étude avait pour objectif d'identifier les facteurs associés à la survenue d'une amylose AA, d'un syndrome néphrotique et d'une insuffisance rénale sur une grande cohorte de patients FMF d'origines ethniques et de pays de résidence variés.

Patients et méthodes

Les données de cette étude de cohorte sont issues du registre du réseau international AIDA dédié aux maladies auto-inflammatoires.

Les patients inclus devaient remplir les critères diagnostiques de Tel Hashomer, de Livneh ou de EuroFever et ne pas présenter de comorbidités telles qu'un diabète, un myélome multiple ou une vascularite. Le diagnostic d'amylose était posé sur une biopsie avec coloration au rouge Congo (biopsie rénale, biopsie musculaire, biopsie de graisse péri-ombilicale, biopsie des glandes salivaires accessoires) ou une scintigraphie au composant sérum amyloïde P. La protéinurie était définie par une protéinurie persistante et l'insuffisance rénale par un débit de filtration glomérulaire (DFG) <60 ml/min/1.73 m².

Résultats

598 patients FMF ont été inclus, dont 61 (10,2%) étaient atteints d'amylose AA, 80 (13,4%) présentaient une protéinurie (dont 19 n'avaient pas d'amylose) et 25 (4,2%) avaient une insuffisance rénale dont 14 avec une amylose AA.

La fréquence de l'amylose était significativement plus importante chez les patients du moyen orient / Afrique du Nord (14,1%), comparativement aux Européens, Arabes, Arméniens, Asiatiques et Berbères.

Il n'y avait pas de différence significative en terme de protéinurie et d'insuffisance rénale entre les populations du Moyen Orient /Afrique du nord et d'Europe.

La moitié des patients atteints d'amylose l'avaient développée après le diagnostic de FMF et étaient significativement plus souvent originaires du Moyen Orient /Afrique du nord. Il en est de même pour la protéinurie.

En analyse univariée, la présence de la mutation M694V homozygote était significativement associée à la survenue d'une amylose, d'une protéinurie et d'une insuffisance rénale. De même, l'âge plus élevé au diagnostic, la survenue de péricardites, la présence d'une anémie ou d'une thrombocytose et une CRP élevée en dehors des poussées étaient des facteurs prédictifs d'amylose, sans impact de l'origine ethnique ou du pays de résidence.

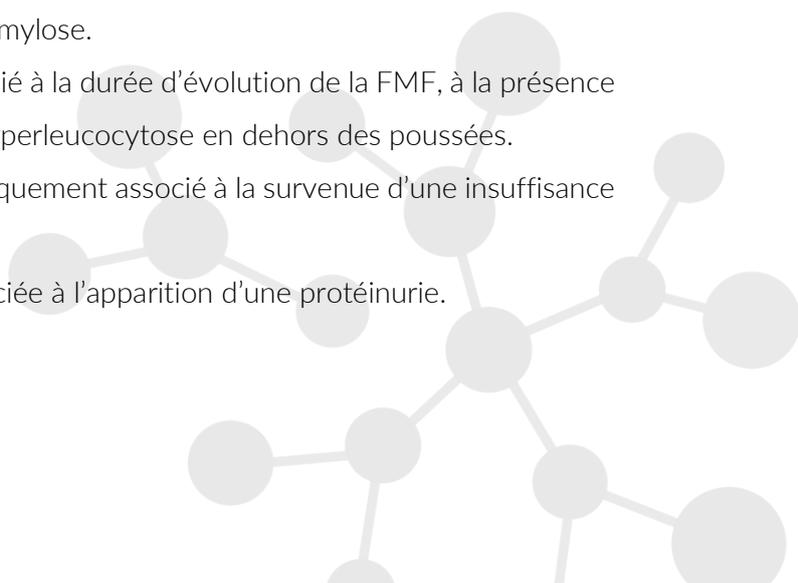
En analyse multivariée, l'homozygotie M694V et des VS élevées en dehors des crises étaient associées à un risque plus élevé de protéinurie, tandis que l'hétérozygotie M694V semblait diminuer le risque de protéinurie.

La présence d'une hyperleucocytose et d'un allongement de la VS en dehors des crises étaient significativement associés à l'apparition d'une amylose.

Le risque d'apparition d'une amylose était associé à la durée d'évolution de la FMF, à la présence d'une anémie pendant les poussées et à une hyperleucocytose en dehors des poussées.

L'arrêt du traitement par colchicine était statistiquement associé à la survenue d'une insuffisance rénale.

L'utilisation chronique de corticoïdes était associée à l'apparition d'une protéinurie.



Discussion

L'âge élevé au diagnostic apparaît être un facteur prédictif clé de complications rénales, en particulier d'insuffisance rénale.

Les péritonites et les pleurésies ne semblent pas être des facteurs prédictifs d'amylose contrairement aux péricardites.

Il ne semble pas y avoir de lien entre la fréquence des poussées inflammatoires et l'apparition d'une amylose par contre on constate plus d'insuffisances rénales.

Une CRP et une VS augmentées hors crise seraient des facteurs prédictifs d'amylose et d'insuffisance rénale.

La présence d'une anémie et d'un allongement de la VS sont corrélés à la présence de complications rénales.

Une thrombocytose et l'homozygotie M694V dans le gène *MEFV* apparaissent comme des facteurs prédictifs d'amylose, d'insuffisance rénale et de protéinurie.

L'arrêt de la colchicine quel qu'en soit la cause est associé au risque d'insuffisance rénale.

L'utilisation de corticoïdes au long cours serait un facteur prédictif de protéinurie, ce qui est probablement plus le reflet d'une maladie non contrôlée dans la mesure où les corticoïdes ne font pas partie des traitements recommandés dans la FMF.

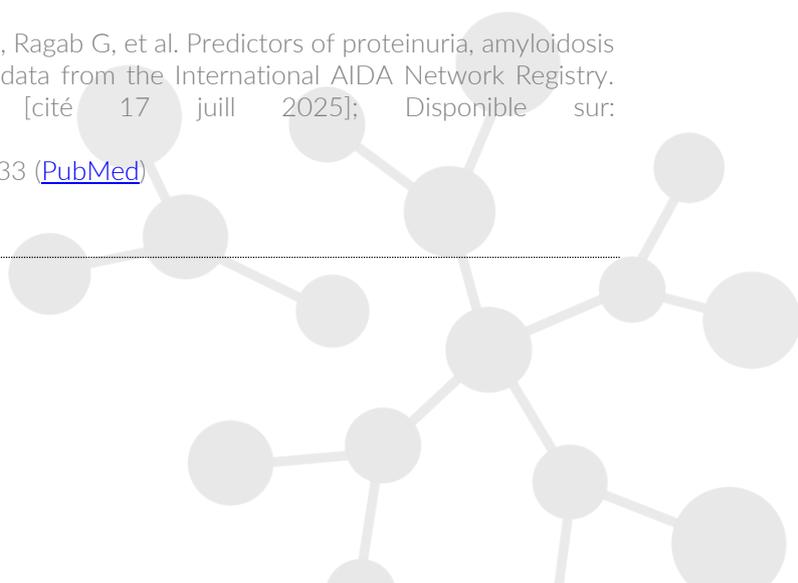
Il est à noter que le génotype *SAA* n'a pas été étudié, ce qui est une limitation puisque c'était un facteur de risque préalablement établi. De même les ratios de leucocytes n'étaient pas pris en compte afin de ne s'intéresser qu'à des marqueurs simples.

Il y a également une possibilité de mauvais classement des patients quand il n'y a pas eu de diagnostic génétique de la FMF ou de caractérisation du type de dépôt amyloïde.

En pratique :

L'âge élevé au diagnostic et l'homozygotie M694V dans le gène MEFV sont associés au risque d'apparition d'une amylose AA, ainsi que la survenue de péricardites, et la persistance d'une inflammation biologique entre les poussées (VS et CRP augmentées, thrombocytose).

Vitale A, Caggiano V, Sbalchiero J, Tufan A, Batu ED, Ragab G, et al. Predictors of proteinuria, amyloidosis and kidney failure in familial Mediterranean fever: data from the International AIDA Network Registry. *Rheumatology* [Internet]. 2 avr 2025 [cité 17 juill 2025]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keaf181/8104333> ([PubMed](#))





Résumé par le Professeur Éric HACHULLA

Anticoagulants oraux directs ou antivitamines K dans le syndrome des antiphospholipides thrombotique : revue de la littérature et méta-analyse.

Introduction

Si les antivitamines K (AVK) restent le traitement de référence pour la prévention secondaire du syndrome des antiphospholipides (SAPL), l'intérêt croissant pour les anticoagulants oraux directs (AOD) dans de nombreuses pathologies thromboemboliques a conduit à leur évaluation dans le SAPL. Cette revue systématique et méta-analyse visait à comparer l'efficacité et la tolérance des AOD versus AVK chez les patients atteints de SAPL thrombotique.

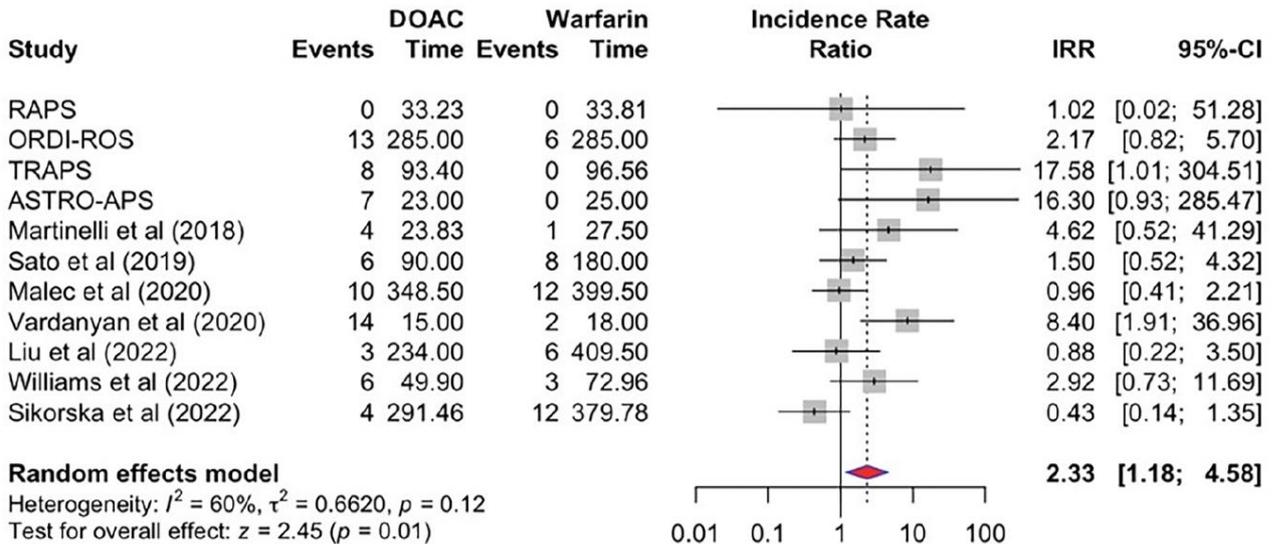
Méthodes et résultats

Ont été inclus les études randomisées contrôlées (RCT) et les études observationnelles comparant AOD et AVK chez des patients avec SAPL thrombotique, identifiées dans quatre bases de données jusqu'en mai 2024. Le critère de jugement principal était un critère composite associant événements thrombotiques artériels et veineux. Les analyses ont été conduites selon les standards PRISMA, avec des modèles à effets aléatoires utilisant les rapports d'incidence (IRR), ajustés selon la durée de suivi.

Douze études ont été retenues, incluant 1307 patients atteints de SAPL (4 RCT et 8 études observationnelles). Les AOD les plus utilisés étaient le rivaroxaban (6 études), l'apixaban (2 études), et le dabigatran (1 étude). La durée de suivi variait de 42 jours à 60 mois. La triple positivité des anticorps était présente dans 0 à 100 % des cas selon les études.

L'utilisation d'AOD était associée à une augmentation significative du critère principal, avec un IRR de 2,33 (IC95 % : 1,18–4,58 ; GRADE = modéré).

Primary endpoint (arterial and venous thrombotic events)



Cette survenue accrue d'événements thrombotiques était liée aux événements artériels (IRR = 2,70 ; IC95 % : 1,42–5,13 ; GRADE = faible), tandis que les événements veineux n'étaient pas significativement différents entre AOD et AVK (IRR = 0,98 ; IC95 % : 0,59–1,64).

Les analyses secondaires ont mis en évidence une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (IRR = 4,71 ; IC95 % : 1,00–22,21) et d'AVC (IRR = 7,48 ; IC95 % : 1,27–44,13) sous AOD par rapport aux AVK. En revanche, il n'y avait pas de différence significative concernant l'embolie pulmonaire (IRR = 0,70 ; IC95 % : 0,34–1,42) ni les thromboses veineuses profondes (IRR = 3,35 ; IC95 % : 0,55–20,43).

En termes de sécurité, les taux de saignement majeur (IRR = 0,83 ; IC95 % : 0,48–1,43) et de saignement non majeur (IRR = 1,32 ; IC95 % : 0,81–2,14) n'étaient pas significativement différents entre les groupes.

Une analyse en sous-groupe des seuls RCTs confirmait les résultats principaux. L'analyse en méta-régression n'a pas retrouvé d'influence significative de la triple positivité sur les événements thrombotiques, mais suggérait que l'ajout d'un traitement antiplaquettaire simple pourrait réduire significativement le risque d'AVC sous AOD.



Conclusion

Les résultats doivent être interprétés avec prudence. Les données individuelles n'étaient pas disponibles, limitant l'évaluation de certains facteurs confondants (sexe, IMC, site de la thrombose initiale, niveau cible d'INR, type d'AOD). La qualité globale des études était jugée faible à modérée. Les études incluses présentaient une hétérogénéité notable sur la durée de suivi, la proportion de patients à triple positivité, l'utilisation d'antiplaquettaires, et les définitions des critères de jugement. Enfin, seule une minorité d'études incluait l'apixaban ou le dabigatran, et aucune n'évaluait l'edoxaban.

Chez les patients atteints de SAPL thrombotique, les AOD sont associés à une augmentation des événements thrombotiques, principalement artériels, comparés aux AVK. Les AOD peuvent être envisagés chez les patients ne tolérant pas les AVK ou ne parvenant pas à stabiliser l'INR, idéalement en association avec une antiplaquettaire simple. Ce schéma doit toutefois être confirmé par des essais dédiés.

Celia AI, Vescovo GM, Sarto G, Alessandri C, Iaconelli A, D'Amario D, et al. Direct oral anticoagulants versus Vitamin K antagonists in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* août 2025;73:152741. ([PubMed](#))

