

Une sclérite génétique?

J. Gueudry, L. Pasquier, J. Lammens, M. Leclercq, N. Girszyn, G. Sauvetre

Service d'Ophtalmologie, Service de Médecine Interne

CHU ROUEN

Homme de 71 ans, œil rouge et douloureux Bilatérale

- Hospitalisation en médecine interne, décembre 2021
- Douleur membre inférieur gauche + Thrombose veineuse récidivante sous anticoagulation curative
- Maladie thromboembolique veineuse récidivante :
 - Avril 2021: Thrombose veineuse profonde droite surale en avril 2021, traitée par anti Xa (Rivaroxaban, Xarelto®)
 - Juin 2021: Récidive de thrombose veineuse profonde droite sous traitement relais par HPBM (Tinzaparine sodique, INNOHEP®)
 - Août 2021: Thrombose veineuse superficielle du membre supérieur et inférieur gauche sous anti Xa (Apixaban, ELIQUIS®)

02/12/21

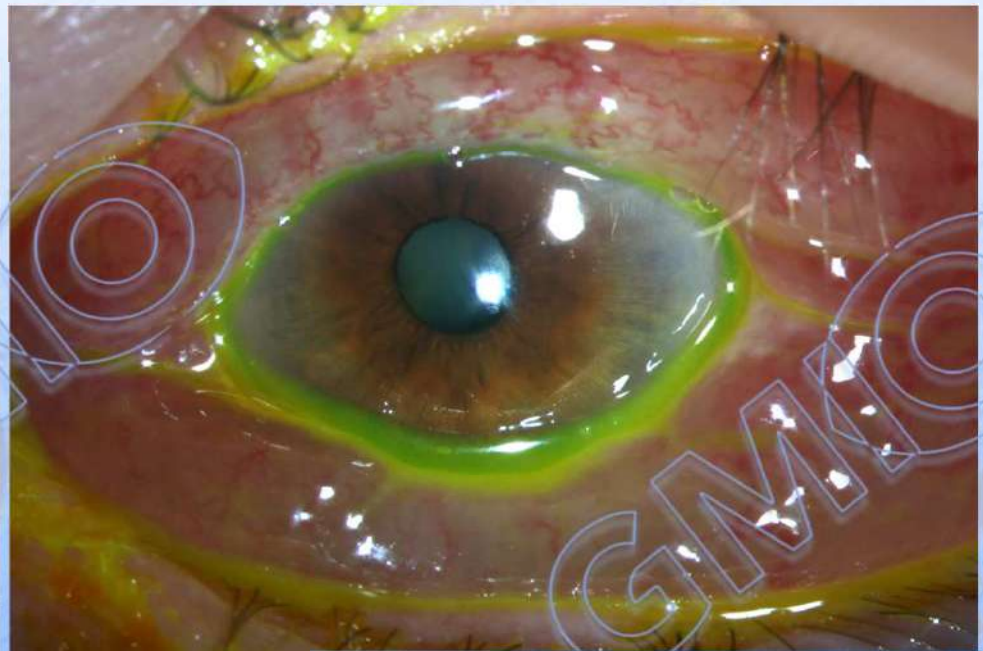
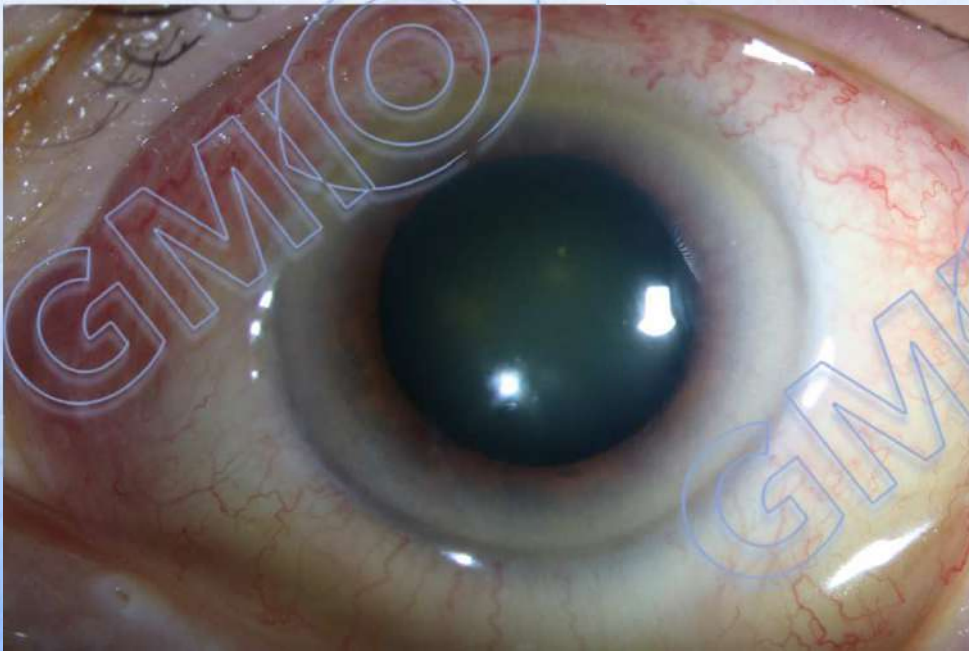


AV/10/10 œil droit et œil gauche
Chémosis droit et œil gauche
Tyndall 0,5+ œil droit et œil gauche
RAS au fond d'œil
→ Corticothérapie locale

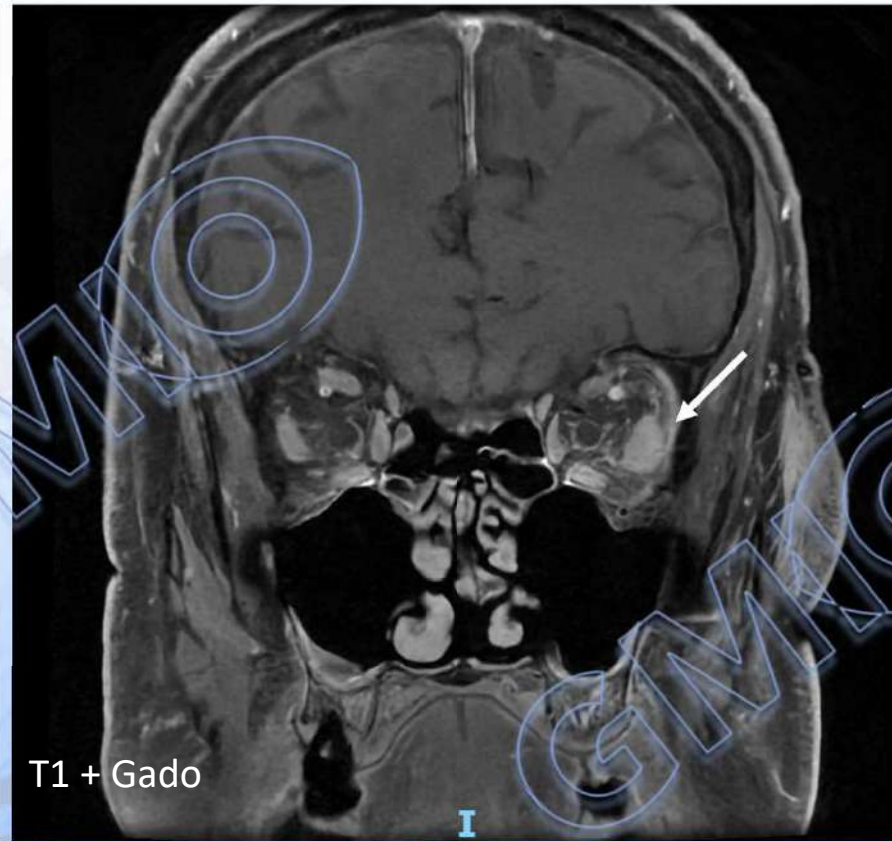
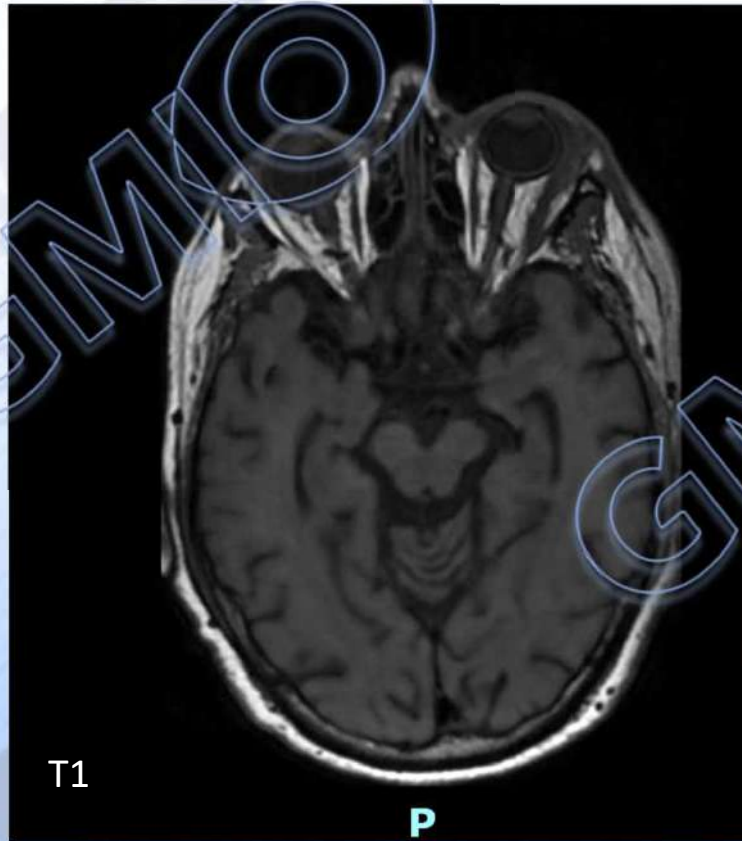
Explorations en cours

- Bilan d'extension négatif :
 - TDM TAP, PSA, bilan urologique, bilan de thrombophilie (antécédent d'adénocarcinome prostatique traité)
 - 2 PET-scans: aucune hyperfixation
- CRP
 - 155 à l'entrée, 363 le 29/11, 371 le 01/12
- Bilan auto immun / infectieux
- IRM cérébrale:
 - Pachyméningite → **Lymphome?**
- Ponction lombaire :
 - Méningite lymphocytaire. IL 6 et 10 négatives

Evolution: J+ 12



→ IRM orbitaire en urgence



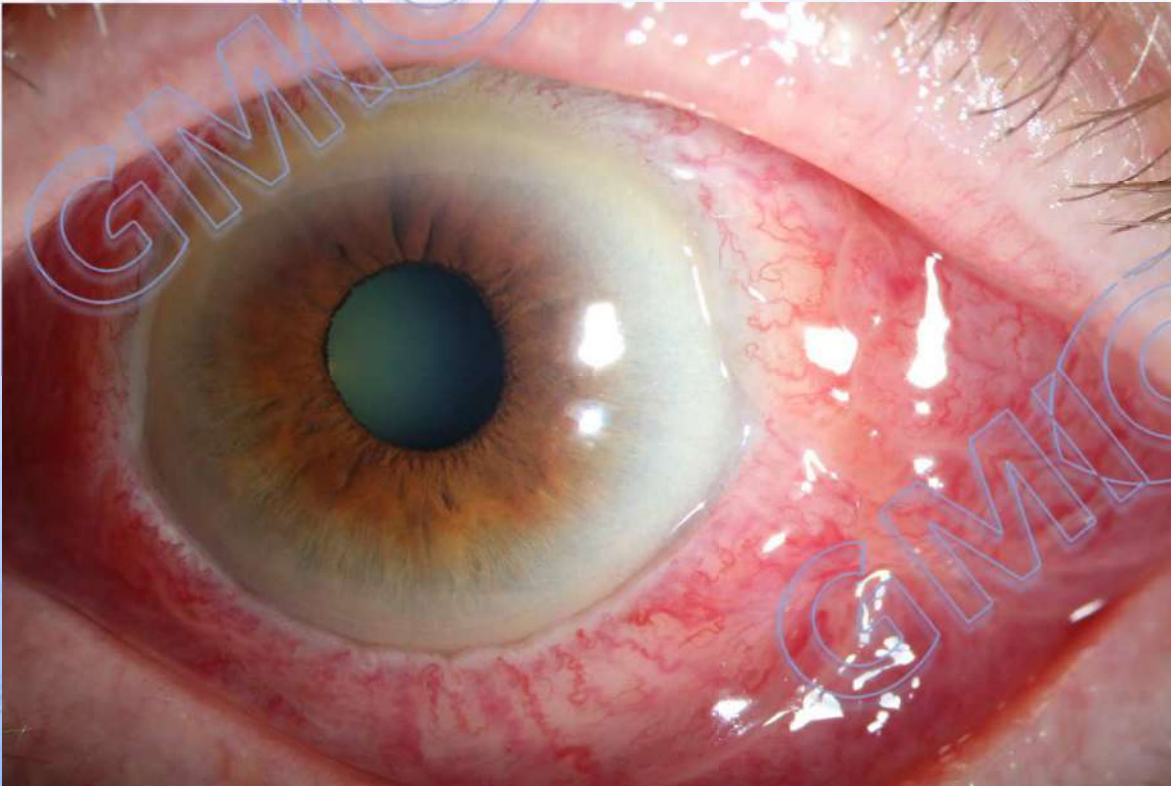
Myosite du muscle droit latéral gauche responsable d'une exophtalmie de grade II . Infiltration de la graisse intra-orbitaire et des parties molles adjacentes

- Biopsie orbitaire
- Prednisone 70 mg/jour, 1 mg/kg/jour
- Amélioration rapide

A 3 mois, lors de la décroissance

- Prednisone 25 mg/jour
- Douleur cervicale droite → Thrombose veineuse sous clavière droite sous anti Xa (Apixaban, ELIQUIS®)
 - Anticoagulation par HBPM à dose de 120% du poids 1 mois puis relai AVK
 - Fenêtre thérapeutique pour la corticothérapie (31/03/2022) pour nouveau PET-scan (CRP =56)

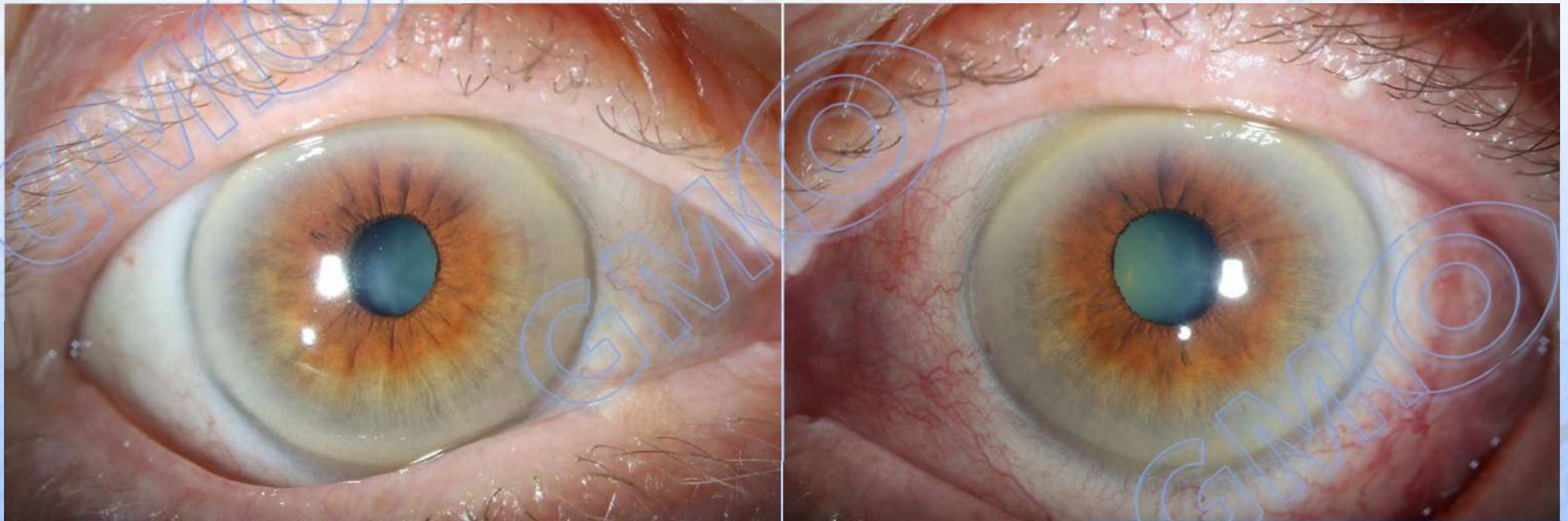
6 jours plus tard ...



- Hospitalisation en médecine interne
- CRP = 375 mg/l
- Récidive thrombotique
 - Membre supérieur droit
 - V. basilique au pli du coude
 - V. céphalique au pli du coude
 - d'une veine perforante de la V. basilique au poignet
 - Membre inférieur droit: 2 veines tibiales postérieures

→ 1 mg/kg/jour prednisone
→ 70 mg/jour

3 jours plus tard: CRP 375 → 83



+ 2015: Chondrite de l'oreille droite, + Chondrite nasale 2022

ORIGINAL ARTICLE

Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease

D.B. Beck, M.A. Ferrada, K.A. Sikora, A.K. Ombrello, J.C. Collins, W. Pei, N. Balanda, D.L. Ross, D. Ospina Cardona, Z. Wu, B. Patel, K. Manthiram, E.M. Groarke, F. Gutierrez-Rodriguez, P. Hoffmann, S. Rosenzweig, S. Nakabo, L.W. Dillon, C.S. Hourigan, W.L. Tsai, S. Gupta, C. Carmona-Rivera, A.J. Asmar, L. Xu, H. Oda, W. Goodspeed, K.S. Barron, M. Nehrebecky, A. Jones, R.S. Laird, N. Deutch, D. Rowczenio, E. Rominger, K.V. Wells, C.-C.R. Lee, W. Wang, M. Trick, J. Mullikin, G. Wigerblad, S. Brooks, S. Dell'Orso, Z. Deng, J.J. Chae, A. Dulau-Florea, M.C.V. Malicdan, D. Novacic, R.A. Colbert, M.J. Kaplan, M. Gadina, S. Savic, H.J. Lachmann, M. Abu-Asab, B.D. Solomon, K. Retterer, W.A. Gahl, S.M. Burgess, I. Aksentijevich, N.S. Young, K.R. Calvo, A. Werner, D.L. Kastner, and P.C. Grayson

N ENGL J MED 383;27 NEJM.ORG DECEMBER 31, 2020

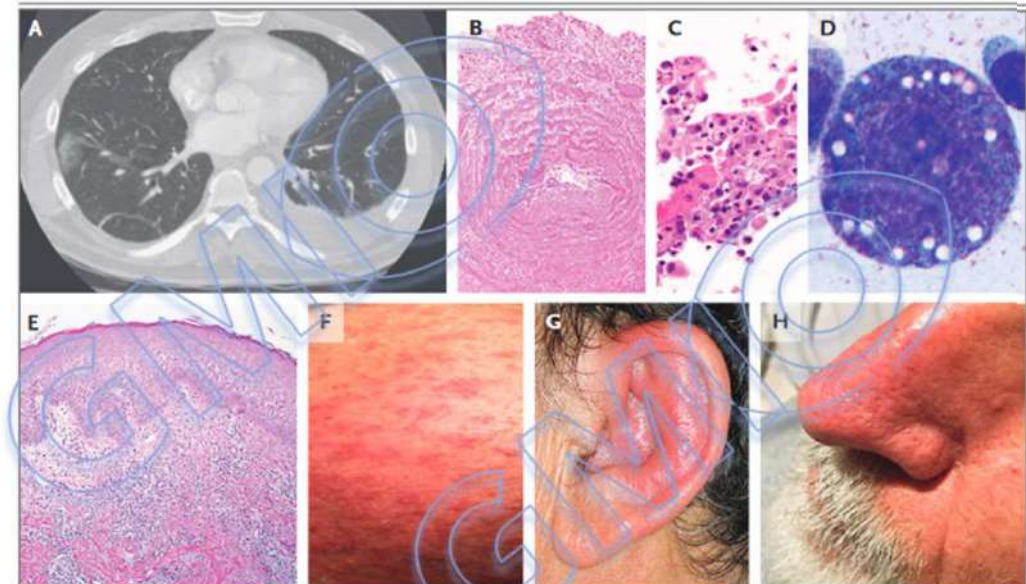


Figure 2. Clinical Manifestations of the VEXAS Syndrome.

Analyse génotypique → Maladie phénotypique

2500 patients; Pathologies inflammatoires systémiques sans diagnostic précis

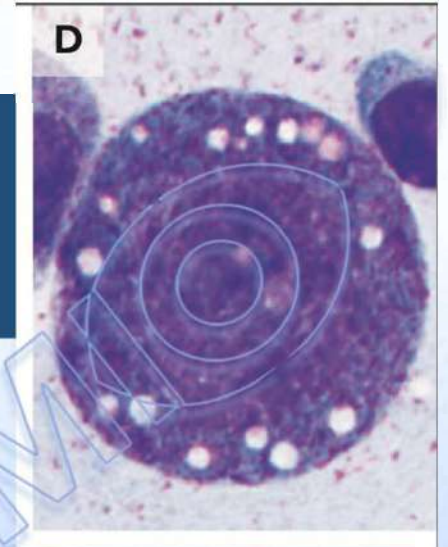
Mutation récurrente au niveau du gène *UBA1*, inconnue des bases de données génomiques

Cellules hématopoïétiques myéloïdes, Hommes > 40 ans, sans hérédité

Pathologie déterminée génétiquement

VEXAS syndrome

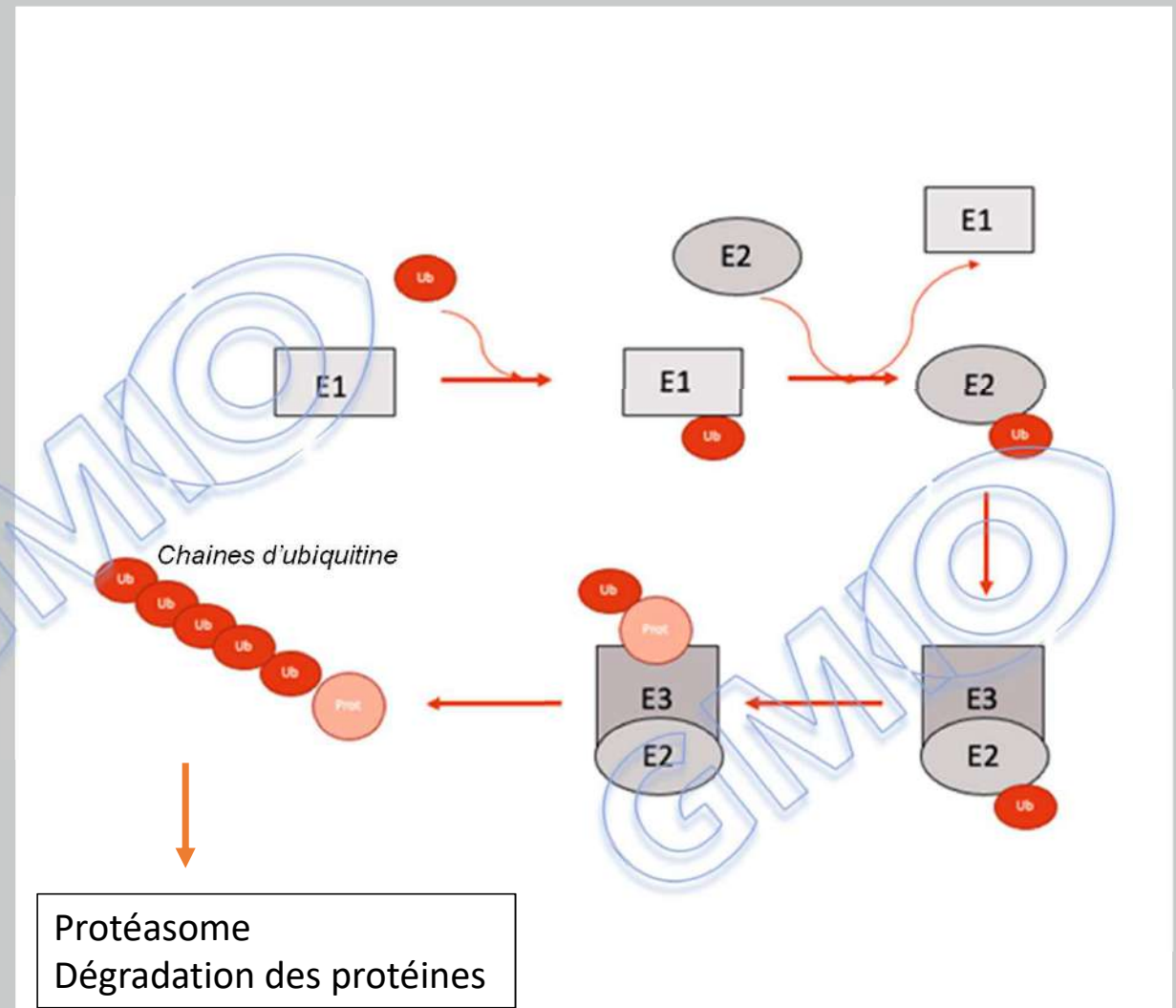
Maladie « hémato-inflammatoire »



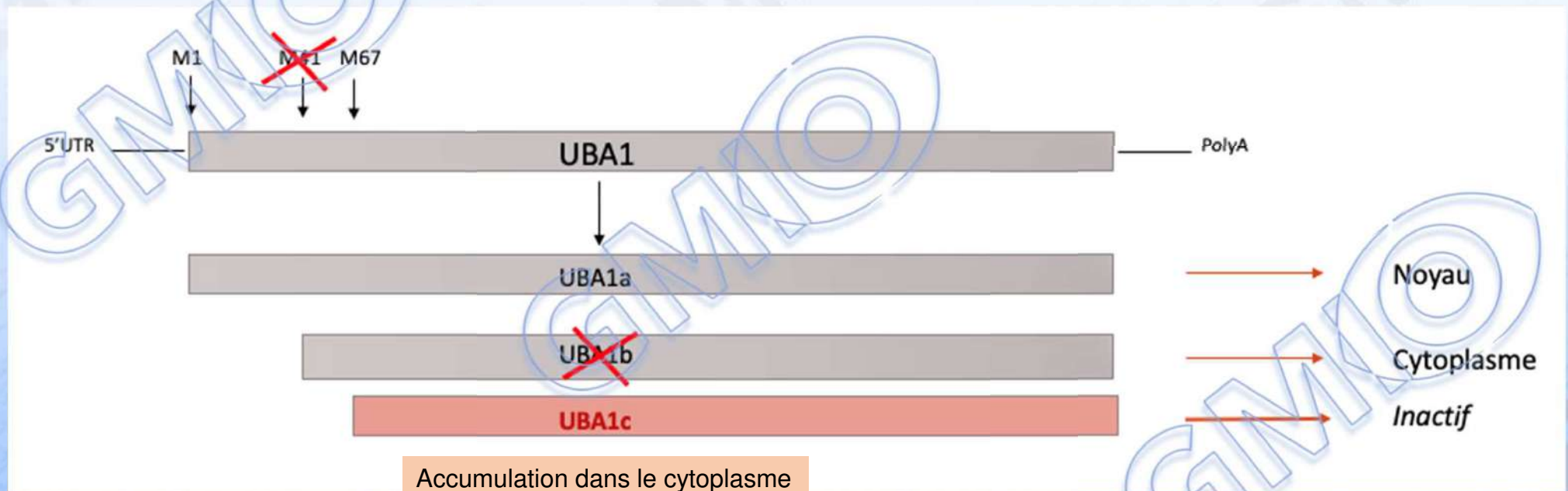
- V** Vacuoles intracytoplasmiques fréquemment présentes (myélogramme)
- E** Enzyme E1, première enzyme à initier le cycle d'ubiquitination des protéines
- X** Gène UBA1 présent sur le chromosome X, cellules hématopoïétiques myéloïdes
- A** Maladie Auto-inflammatoire
- S** Mutation Somatique, c'est-à-dire acquise au cours de la vie non héréditaire

Système ubiquitine-protéasome

- E1-activating (UBA1)
- E2-conjugating
- E3-ligase



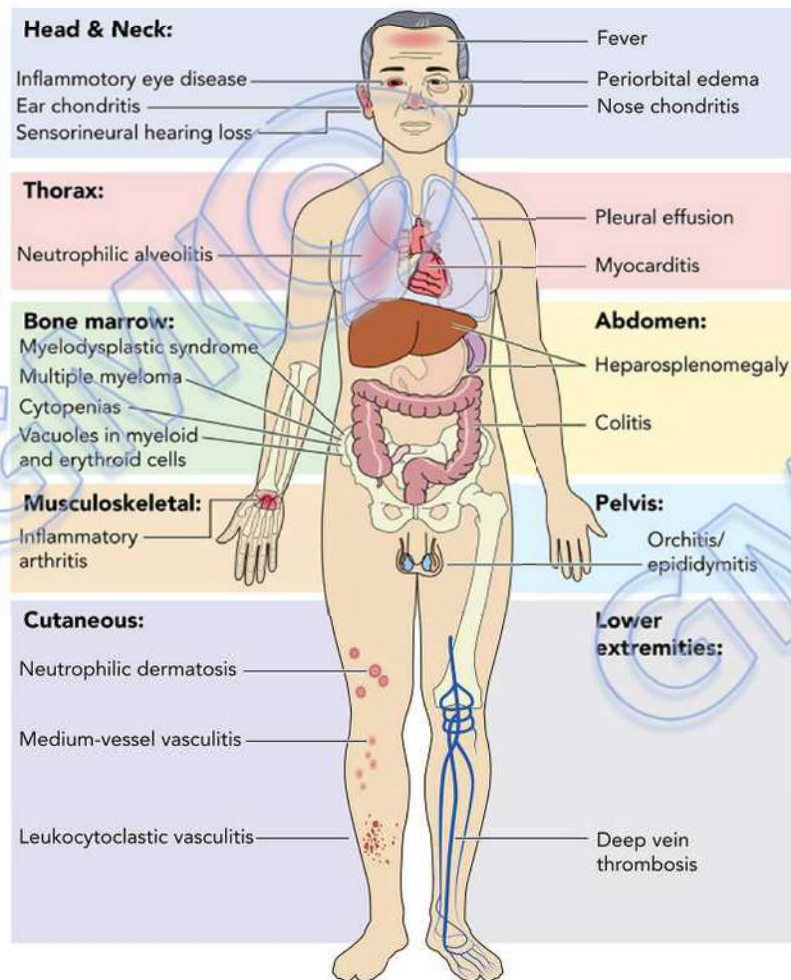
VEXAS: Mutations les plus fréquentes



Accumulation dans le cytoplasme

Stress cellulaire → Apoptose

Apoptose et libération de cytokines pro-inflammatoires



Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Georgin-Lavialle S et al, Br J Dermatol. 2022 Mar*

Atteintes ophtalmologiques 47 (40,5%):

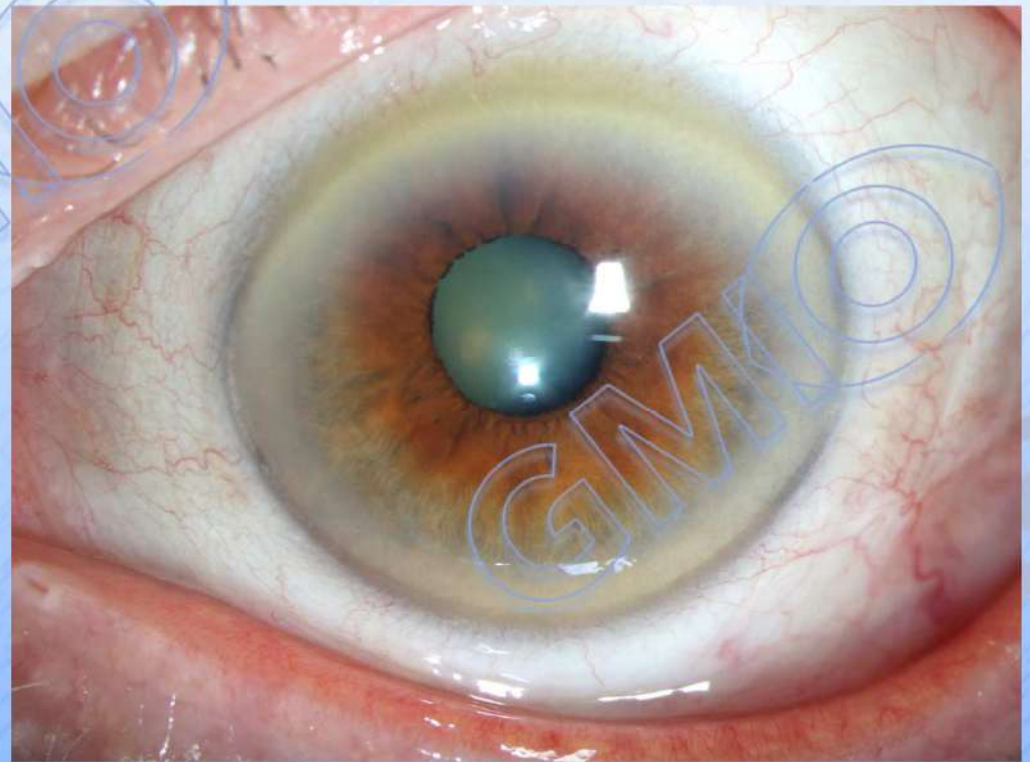
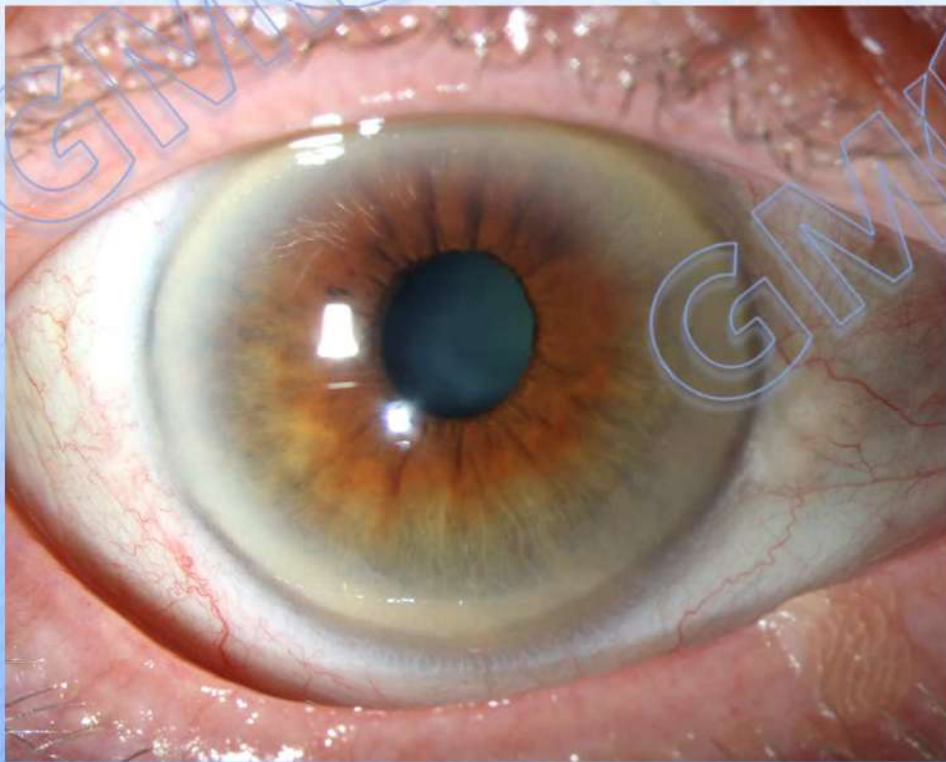
- Uvéite 11 (9,5%)
- Sclérite 10 (8,6%)
- Episclérite 14 (12,1)
- Orbitopathie 10 (8,6%)

Traitement

- Pronostic sévère (surmortalité)
- Epargne de corticoïdes+++
 - Inhibiteurs de JAK-2
 - Ruxolitinib (*Haelblig et al, Blood, 2002*)
 - Biothérapies: données insuffisantes (Ac anti-IL6)
 - Azacitidine: 10 patients syndrome myélodysplasiques (*Commont et al, 2021*)
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques: 6 patients, essai en cours (*Diarra et al, 2022*)

→ Anti JAK: RUXOLITINIB (JAKAVI®): 15 mg x2/j (*RCP nationale, 23 05 22*)

→ 8/11/22, + Prednisone 9 mg/jour



VEXAS: pathologie « hémato-inflammatoire »

- Syndrome clinique inflammatoire + Anomalies hématologiques + Hommes (et plus rarement des femmes) de plus de 40- 50 ans
- Diagnostic génétique: mise en évidence par méthode Sanger ou NGS d'une mutation du gène UBA1



Beck et al, NEJM, 2020