



CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE NANTES

# Cas Clinique

Julien HERMAN  
Matthieu COCHARD

SRO 25 septembre 2021



# Cas de M. B

**59 ans**

### **Homme de 59 ans**

- Antécédents : ulcère gastro-duodéal, syndrome dépressif.
- Traitement : Venlafaxine.

## Homme de 59 ans

- Juin 2021 : fracture plateau tibial droit en moto
  - Pose de matériel d'ostéosynthèse

## Homme de 59 ans

- Juin 2021 : fracture plateau tibial droit en moto
  - Pose de matériel d'ostéosynthèse
- En août 2021 :
  - Tableau **brutal** : **fièvre 39° C**, gonflements articulaires douloureux
  - syndrome inflammatoire majeur (CRP à 443 mg/l)

### **Hospitalisation à Châteaubriant**

- TDM TAP aux urgences : pas de foyer infection profond ni de syndrome tumoral, discret épanchement pleural bilatéral
- **Oligoarthrite à l'échographie** : genou + coude + poignet ponctionnée

## Hospitalisation à Châteaubriant

- TDM TAP aux urgences : pas de foyer infection profond ni de syndrome tumoral, discret épanchement pleural bilatéral
- **Oligoarthrite à l'échographie** : genou + coude + poignet ponctionnée
- Échographie cardiaque le 05/08/21 : pas d'argument pour une endocardite.

## Hospitalisation à Chateaubriant

- TDM TAP aux urgences : pas de foyer infection profond ni de syndrome tumoral, discret épanchement pleural bilatéral
- **Oligoarthrite à l'échographie** : genou + coude + poignet ponctionnée
- Échographie cardiaque le 05/08/21 : pas d'argument pour une endocardite.
- Avis infectieux : suspicion de localisations septiques secondaires (infection sur matériel)
- Dépose du matériel
- Antibiothérapie probabiliste par Tazocilline + Linézolide

## Transfert en rhumatologie au CHU

- Découverte d'une chondrite de l'oreille gauche
- Episclérite de l'œil gauche
- Hypophonie
- Bio : CRP 190 mg/l, anémie normocytaire 8,7 g/dl, VGM 113 fl

### Transfert en rhumatologie au CHU

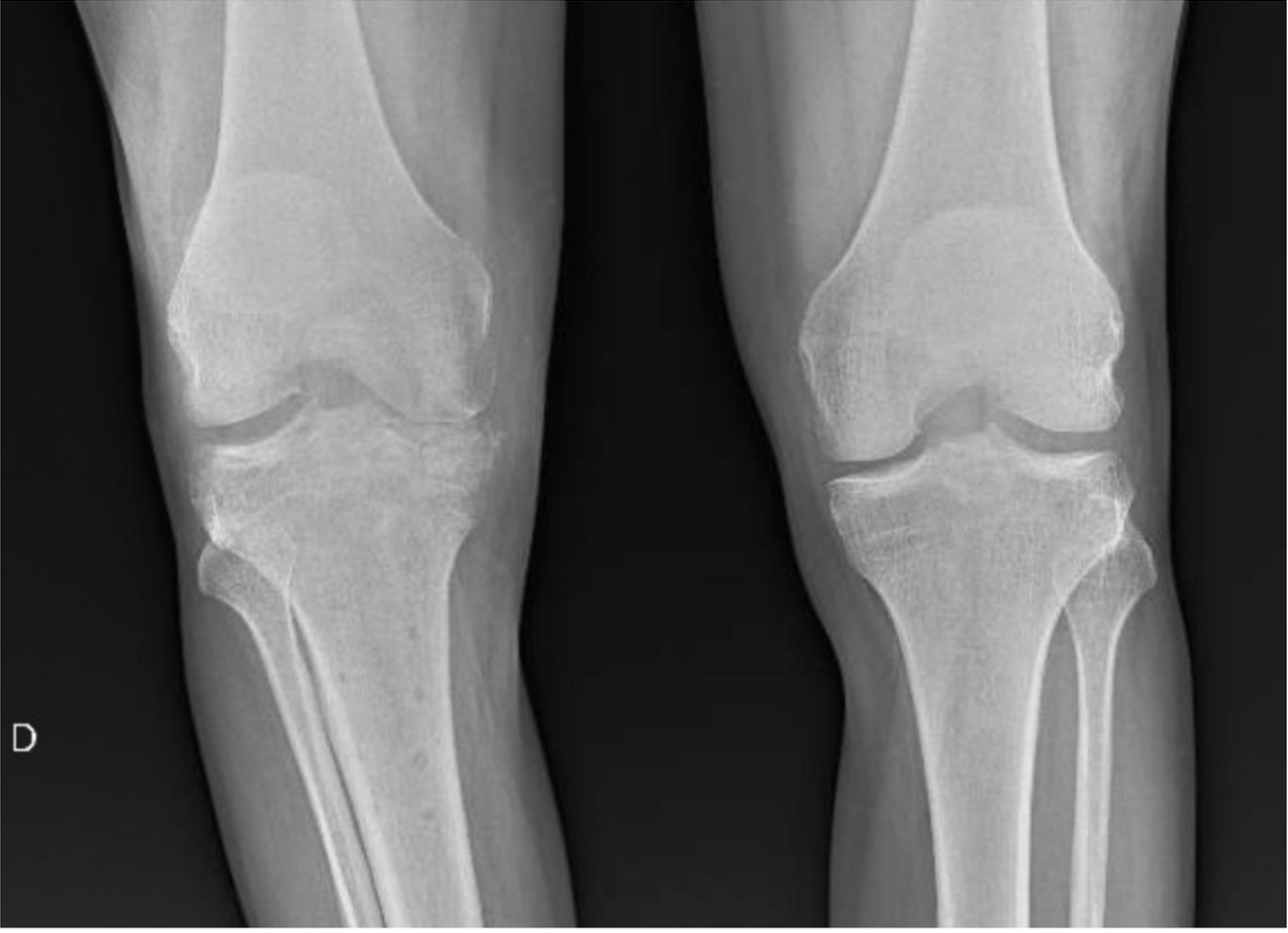
- Découverte d'une chondrite de l'oreille gauche
- Episclérite de l'œil gauche
- Hypophonie
- Bio : CRP 190 mg/l, anémie normocytaire 8,7 g/dl, VGM 103 fl



### Transfert en rhumatologie au CHU

- Découverte d'une chondrite de l'oreille gauche
- Episclérite de l'œil gauche
- Hypophonie
- Bio : CRP 190 mg/l, anémie normocytaire 8,7 g/dl, VGM 103 fl







## Bilan infectieux

- Hémocultures stériles
- Matériel d'ostéosynthèse : stérile
- Liquide articulaire stérile, sans microcristaux

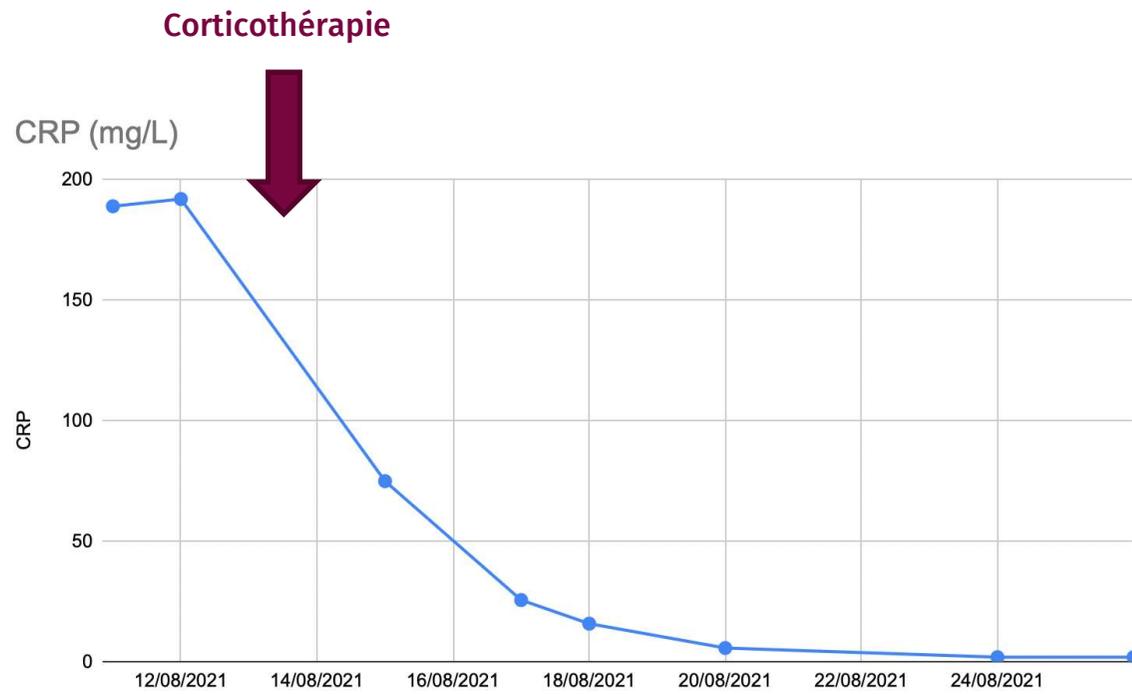
### **Bilan infectieux**

- Hémocultures stériles
- Matériel d'ostéosynthèse : stérile
- Liquide articulaire stérile, sans microcristaux

### **Pathologie inflammatoire suspectée**

- Polychondrite atrophiante ?
- Syndrome VEXAS ?
  - Introduction corticothérapie 1 mg / kg
  - Arrêt de l'antibiothérapie

# Evolution





- TEP scanner :
  - Hyperfixation pathologie du pavillon
  - Hyperfixation médullaire diffuse

- Bilan auto immun élargi : négatif
- Myélogramme :
  - Richesse subnormale, pas de dysplasie des 3 lignées
  - Pas de vacuoles...

Recherche UBA1 en cours...

- Polyarthrite inflammatoire + chondrite oreille + épisclérite + dysphonie
- Diagnostic retenu polychondrite inflammatoire
- Pas d'arguments évidents pour un syndrome VEXAS, myélogramme non en faveur mais analyse génétique en cours

### Critères de Michet

| <b>CRITERES MAJEURS</b>   | <b>CRITERES MINEURS</b>  |
|---|--|
| Chondrite de l'oreille<br>Chondrite nasale<br>Chondrite trachéale | Inflammation oculaire<br>Hypoacousie<br>Syndrome vestibulaire<br>Polyarthrite séronégative |

Au moins 2 critères majeurs  
ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs

Michet et al. Ann Intern Med 1986

# VEXAS

Vacuoles

E1 Enzyme

X-Linked

Autoinflammatory

Somatic mutations

## VEXAS VACUOLES, E1 ENZYME, X-LINKED, AUTOINFLAMMATORY, SOMATIC SYNDROME

NEJM: Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease | PMID: 33108101



### Genetic Features

- somatic mutations in *UBA1* gene (X-chromosome) identified in 25 men
- UBA1 = major E1 enzyme that initiates ubiquitylation
- mutations in hematopoietic stem cells including peripheral blood myeloid cells

"VEXAS, a new disease hiding out in patients diagnosed with relapsing polychondritis, polyarteritis nodosa, giant cell arteritis, Sweet Syndrome, MDS, and multiple myeloma"

-- @petercgrayson

### Clinical Syndrome

#### Common Clinical Features

- alveolitis
- ear and nose chondritis
- skin lesions: neutrophilic dermatosis
- thromboembolic disease
- recurrent fevers
- vasculitis

#### Hematologic Abnormalities

- macrocytic anemia
- thrombocytopenia
- multiple myeloma
- myelodysplastic syndrome (MDS)

### Most met criteria for

- 1 **hematologic** conditions  
multiple myeloma or myelodysplastic syndrome (MDS)  
and/or
- 2 **inflammatory** conditions
  - relapsing polychondritis (60%)
  - Sweet's Syndrome (32%)
  - polyarteritis nodosa (12%)
  - giant cell arteritis (4%)

Created by @MithuRheum

# L'article princeps

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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

David B. Beck et al. NEJM, oct 2020

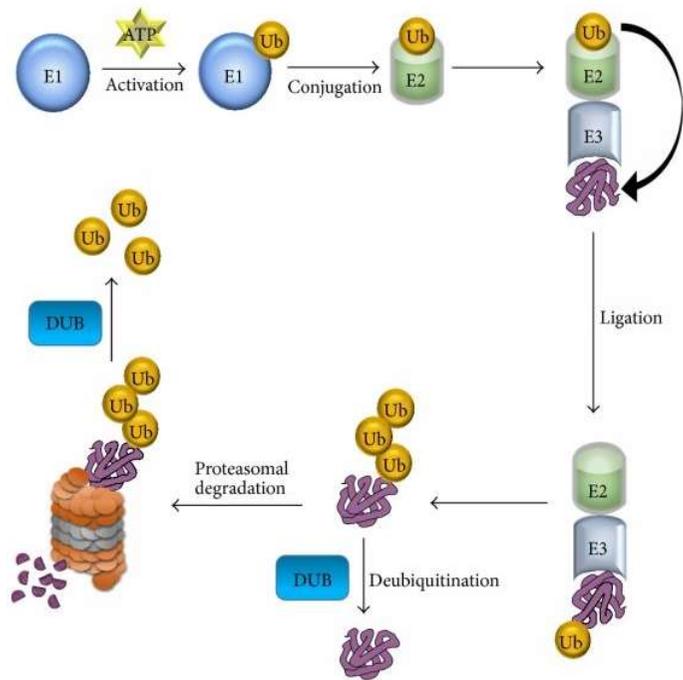
# Concept

- **Tableaux systémiques mal compris, plutôt après 50 ans**
- « Polychondrite sans chondrite », vascularites « PAN-like », etc..
- Association fréquente à des hémopathies, SMD, MGUS...
- Nosologie parfois peu claire, caractère auto-inflammatoire, auto immun, délais diagnostics longs
- Pronostic sombre
- Traitement CTC ou immunosuppresseur par analogie.  
Corticodépendance forte

# Concept

- VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory and somatic)
- Mutation **sur le gène** UBA1 codant pour une enzyme E1 favorisant l'ubiquitination de protéines et donc leur élimination par le protéasome et activant le système immunitaire inné.
- Mutation touchant les précurseurs myéloïdes médullaires

# Ubiquitination



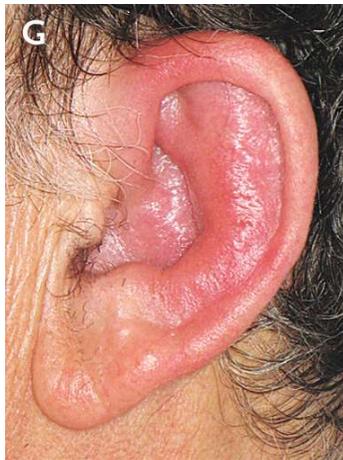
- Mécanisme post traductionnel : fixation covalente d'une protéine d'ubiquitine sur une protéine porteuse de Lysine
- Guidage des protéines vers le protéasome
- Processus médié par l'action concertée de 3 enzymes
  - E1 = activation
  - E2 = conjugaison
  - E3 = liaison
- Gène UBA1 code pour E1

*The ubiquitin proteasome system (Suresh B, et al., 2016).*

# Clinique

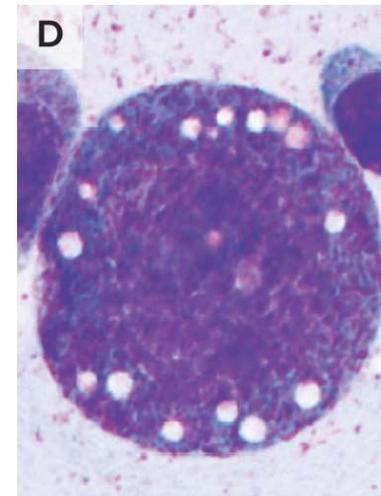
- **Fièvres récurrentes ++**
- **Atteinte cutanée (88%)** : dermatoses neutrophiliques (Syndrome de Sweet), vascularites des petits et moyens vaisseaux
- **Chondrites** de l'oreille, chondrites nasales (64%)
- Atteinte oculaire (sclérite, épisclérite)
- Inflammation orbitaire ANCA –
- **Pneumopathie aseptique**
- **Thromboses** veineuses

- **Symptômes pouvant répondre aux critères de**
  - **Polychondrite atrophiante**
  - **Périartérite noueuse**
  - **Artérite à cellules géantes**



# Manifestations biologiques

- Leucopénie, lymphopénie
- Syndrome inflammatoire biologique
- **Anémie macrocytaire (96%)**
  
- Atteinte hématologique
  - SMD
  - MM, MGUS
  
- **Myélogramme** : présence de **vacuoles** au sein des précurseurs myéloïdes



# Diagnostic

- Recherche de mutation du gène UBA1 par séquençage NGS



- Cochin : Pr KOSMIDER
- Saint-Antoine : Dr HIRSCH
- Lyon : Dr SUJOBERT
- Toulouse : Pr DELABESSE
- Montpellier : Dr SARRABAY/  
Dr BOURSIER

📅 Rendu en 1 à 2 mois

Source : Fai2r

# Association PCA et VEXAS

- Phénotypes cliniques de polychondrites

**Phénotype 1 :**  
Hommes âgés  
+ Signes généraux  
+ manifestations cutanées, cardiaque  
+ SMD  
**Mauvais pronostic**

Phénotype 2 :  
Sujets jeunes  
+ Atteinte trachéo  
bronchique  
prédominante  
+ atteinte nasale  
+ auriculaire  
(moindre)  
Gravité respi

**Phénotype 3 (65%)**  
Polychondrite  
modérée sans  
atteinte  
trachéobronchique  
sévère  
Pas de SMD

# Approches thérapeutiques

- Corticosensibilité forte dose
- Corticodépendance ++
- Recours aux anti-IL1 et anti-IL6
  
- **Mortalité élevée**
  - 10 patients sur 25 présentant la mutation sont décédés

# Points clés à retenir

- **Maladie auto-inflammatoire d'origine somatique restreinte à la lignée myéloïde**
- **A évoquer devant un tableau inflammatoire sévère chronique de l'adulte > 45 ans (masculin ++), après avoir éliminé les autres causes (infection, hémopathie/cancer, ACG, vascularite à ANCA...)**
- **Y penser devant un tableau de polychondrite atypique, sévère notamment si signes hématologiques**
- **Demander au biologiste la recherche spécifique de vacuoles au myélogramme ++**

**Merci de votre attention**