

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE MUSTAPHA BEN BOULAID BATNA 2

FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE MEDECINE



## Maladies auto-inflammatoires

*Cours destiné aux étudiants 6eme année Médecine*

**Dr. DJEZAR.S**

**Maitre assistante en médecine interne**

### **OBJECTIFS :**

- ❖ Définir le concept de maladie auto-inflammatoire.
- ❖ Différencier une maladie auto-inflammatoire d'une maladie auto-immune.
- ❖ Décrire les principaux symptômes des maladies auto-inflammatoires.
- ❖ Préciser les principes de classification.

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2024-2025**

### **DÉFINITION :**

- Les maladies auto-inflammatoires sont un groupe homogène définies par
- La présence de signes cliniques et biologiques d'inflammation, liés à des troubles de l'immunité innée.
- Affections rares, survenant dès l'enfance ou l'adolescence, elles ont un caractère familial.

Immunité innée	Immunité acquise
Réponse immédiate	Réponse retardée
Non spécifique	Spécifique
Polynucléaire , monocytes , macrophages	Lymphocyte T et B anticorps spécifiques
Maladie auto inflammatoire MAI	Maladie auto immune

### **Quand penser à une maladie inflammatoire :**

- Fièvres récurrentes stéréotypées
- ✓ Nombre > 3 épisodes.
- ✓ Durée de la fièvre
- ✓ Mêmes prodromes et facteurs déclenchants
- ✓ Mêmes signes cliniques associés
- Intervalle intercritique libre constant
- Un syndrome inflammatoire biologique (VS  $\nearrow$  de la CRP+++)
- Consanguinité

Interrogatoire +++

### **Quelles sont les diagnostics différentiels**

Ecarter les infections banales

- Déficits immunitaire
- Neutropénie cyclique
- Maladies auto-immunes
- Néoplasies

### **Les manifestations cliniques associées à la fièvre récurrente :**

La fièvre récurrente s'accompagne habituellement de signes cutanés.

- Les principaux organes touchés sont la peau, le tube digestif, les séreuses et le système musculo-squelettique



➤ **Les signes cutanés :**

- les plus évocatrices sont : Une urticaire, des aphtes buccaux et/ génitaux, pustules, livedo, panniculite des membres ou du visage, engelures, purpura
- Ces lésions cutanées doivent être photographier par le patient à leurs apparition

**Les signes articulaires et musculaires :**

Des myalgies, des arthralgies dont il faudra préciser la topographie et le caractère inflammatoire à l'interrogatoire.

Il s'agit parfois d'une arthrite ou une sacro-iléite.

➤ **Atteinte des séreuses :**

Les principales séreuses atteintes par ordre de fréquence :

- Le péritoine (péritonite aseptique) responsable de douleurs abdominales simulant parfois un abdomen Chirurgical
- La plèvre (pleurésie) responsable de douleurs thoraciques.
- Plus rarement le péricarde (péricardite), la synoviale (synovite), la vaginale testiculaire (hydrocèle)

**Les manifestations digestives :** une diarrhée secondaire à une colite inflammatoire.

➤ **Autres manifestations cliniques plus rares :**

- Les signes neurologiques : céphalées, méningite chronique aseptique, AVC, etc.
  - - Les signes ophtalmiques ORL : Uvéite, sclérite, épisclérite, glaucome, surdité, etc.
  - HPM, SPM, ADPs périphériques, etc

**Les principales maladies auto-inflammatoires monogéniques**

**La fièvre méditerranéenne familiale (FMF)**

À transmission autosomique récessive

**C'est la plus connue et la plus fréquentes des MAI**

Elle est liée à des mutations de l'exon 10 du gène MEFV qui code la protéine pyrine dont l'activation entraîne une hypersécrétion de l'interleukine 1

**Comme son nom l'indique, elle fréquente dans le pays du pourtour de la méditerranée orientale (arabes, juifs, turcs, arméniens, ++++).**

La FMF débute entre l'âge de 3 ans et 10 ans

L'accès de FMF est parfois déclenché par un facteur exogène (stress émotionnel, changement de Température).

Chez la 1/2 des patients des signes annonciateurs précèdent de quelques heures l'accès de FMF :  
malaise général, fatigue, sensation de gêne au futur point douloureux

L'accès fébrile est rarement isolé (sauf chez l'enfant). Il est le plus souvent associé à une série. Par ordre de fréquence décroissante :

- Une péritonite aseptique (90% des cas)
- Une pleurésie aseptique (40% des cas)
- Une synovite (30% des cas)
- Une vaginite testiculaire (hydrocèle) (10% des cas)
- Une péricardite (1% des cas)

Les autres organes fréquemment touchés

- L'atteinte articulaire avec des monoarthrites.
- Les lésions cutanées se traduisent le plus souvent par un pseudo-érysipèle siègeant en regard des chevilles

Le DG positif

Repose sur les caractéristiques cliniques et la mise en évidence à l'analyse génétiques de 2 mutations du gène MEFV

Le traitement

- Essentiellement sur la colchicine à la dose de 1 mg/j à 2,5 mg/j à vie. La colchicine vise la prévention de la survenue des crises (épisodes fébriles) et l'apparition d'une Amylose AA.
- Les biothérapies, principalement les inhibiteurs de l'interleukine sont réservées aux contre
- Indications de la colchicine et formes résistantes à la colchicine qui représentent environ 5% à 10% des cas

La fièvre héréditaire intermittente liée au récepteur de type A1 du TNF (TRAPS)

- Syndrome très rare. Il existe 200 cas en France. TRAPS apparaît souvent avant l'âge de 20 ans
- TRAPS est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante
- TRAPS est due à une mutation du gène TNFRSF1 situé sur le chromosome 12. Ce gène code le récepteur de type A1 du TNF. De nombreuses mutations de ce gène sont décrites

Il se caractérise par des accès de fièvre assez long (1 à 3 semaines)

Sur le plan clinique, les poussées fébriles s'accompagnent

- ❖ Essentiellement de douleurs abdominales
- ❖ De lésions pseudo-cellulite due à une fasciite, les plus spécifiques de ce syndrome. Très douloureuses,
- ❖ siègeant au tronc et aux mbres



### D'autres signes cliniques plus rares

- ❖ Arthralgies et arthrites, douleurs rachidiennes ;
- ❖ Douleurs thoraciques ;
- ❖ Myalgies ;
- ❖ Adps satellites des lésions cutanées ;
- ❖ Conjonctivite aseptique ;
- ❖ Œdème péri-orbitaire. Signe assez spécifique comme la pseudo-cellulite

### Le DG positif

- ❖ Repose sur l'analyse génétique pour identifier la mutation génétique

### Le traitement

- ❖ La corticothérapie aux moments des crises et aux Anti-TNFα ( etanercept) et
- ❖ Anti-IL1 au moment des crises et au long cours.

### Le déficit en mévalonate kinase (MKD)

- MAI héréditaire rare (50 à100 cas en France), transmise sur le mode autosomique récessive
- Due à des mutations dans le gène MKD codant l'enzyme mévalonate kinase entraînant un déficit en cette
- Dernière
- L'enzyme mévalonate kinase intervient dans biosynthèse du cholestérol

### Les épisodes inflammatoires sont faits de fièvre 7 accompagnée de

- Douleurs abdominales, diarrhées et vomissements,
- Le plus souvent des aphtes buccaux.
- Arthralgies ou de véritables arthrites.
- ADPs cervicales douloureuse, HMP, SPM, éruptions cutanées

### Le DG positif

La mise en évidence de la mévalonaturie dans les urines en périodes fébriles (présence d'acide mévalonique dans les urines)

➤ L'analyse génétique à la recherche des mutations du gène MVK confirmant le DG dans 80% des cas.

- L'évolution est marquée par un risque très faible de survenue d'une amylose AA

### **Les cryopyrinopathies (CAPS) :**

C'est un groupe d'affections héréditaires très rares (150 à 200 cas en France) transmises sur le mode autosomique dominant.

- Les CAPS sont dues à des mutations dans le gène NLRP3. Ce gène code pour l'inflammasome NLRP3.
- Ce groupe de MAI ont commun, outre la syndrome inflammatoire (fièvre, CRP ↑), une urticaire au froid.
- Les CAPS sont marquées par l'association à l'urticaire et la fièvre, des arthromyalgies une conjonctivite.

### **Urticaire familiale au froid**

- ❖ Une urticaire au froid retardée
- ❖ Une fièvre modérée
- ❖ Arthromyalgies et une conjonctive.

### **Le syndrome de Muckle-Wells**

- ❖ Une urticaire au froid.
- ❖ o Une surdité neurosensorielle.
- ❖ o Plus rarement, une conjonctivite, une arthrite
- ❖ o Parfois d'une amylose essentiellement rénale en l'absence de traitement

### **Le syndrome CINCA**

- ❖ Une évolution sur mode chronique (pas d'intermittence).
- ❖ o En plus de l'urticaire, une méningite aseptique, arthrites, surdité, une dysmorphie faciale

### **Le DG positif**

Les analyses génétiques qui permettent de mettre en évidence les mutations génétiques qui touchent le gène NLRP3

### **Le traitement de fond**

Le plus efficace sur les crises sont les biothérapies type anti-interleukine 1 (anakinra ou kanaknuamab)

- Il s'agit de maladies auto-inflammatoires avec des épisodes de fièvre récurrente accompagnée d'un syndrome biologique d'inflammation.
- Elles n'ont pas de transmission héréditaire mendélienne. Aucun gène muté n'a été identifiée à ce jour lors de ces affections.
- Elles semblent résulter de conjugaison de multiples facteurs



## **Syndrome de Schnitzler**

### **Traitement**

L'antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1 (anakinra) qui

Soulage les symptômes quelques heures après la 1ère injection en S/C

### **L'évolution**

Une lymphoprolifération maligne (LMNH), myélome multiple, maladie de Waldenström

## **Maladie de Still de l'adulte et la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique**

### **La forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique**

-Des épisodes de fièvre durant au moins 2 semaines précédant ou accompagnant une arthrite d'origine indéterminée, de durée minimale de 6 semaines.

- L'association de au moins l'un des cliniques suivantes : éruption cutanée fugace, ADPs, HPM et/ou SPM, sérite

### **La maladie de still de l'adulte**

Une fièvre quotidienne vespérale .

- Une éruption cutanée évanescence

-Des arthralgies ou une arthrite

- Une hyperleucocytose à PNN modérée.

➤ Ces 4 signes cardinaux survenant en l'absence du FR et des anticorps anti-nucléaires

### **Traitement**

Les poussées évolutives peu sévères seront traitées par les AINS ± antalgiques.

o Les poussées évolutives sévères seront traitées par Les corticoïdes, le méthotrexate, les biothérapies (antiinterleukine (anakinra) et les anti-interleukine 6 (tocilizumab).

## **Syndrome des abcès aseptiques**

-La présentation clinique classique associe une fièvre, des douleurs abdominales, une hyperleucocytose à PNN.

-L'imagerie (TDM+++ ) montre des lésions abcédées principalement dans les organes intra-abdominaux, plus rarement dans les organes extra-abdominaux (poumon, cerveau, peau, etc.)

Les prélèvements de pus des lésions abcédées montrent qu'il est stérile

## Traitement

-L'antibiothérapie probabiliste n'est pas efficace, en revanche, les corticoïdes sont rapidement efficaces

-Le caractère récidivant de ce syndrome, nécessite outre les corticoïdes, recours parfois à d'autres traitements tels que les immunosuppresseurs et surtout la biothérapie (anti-TNF  $\alpha$ ).

## TAKE HOME MESSAGES

- ✓ Les maladies auto-inflammatoires sont des pathologies rares et complexes résultant d'un dysfonctionnement du système immunitaire inné, entraînant une inflammation excessive et récurrente sans cause infectieuse ou auto-immune apparente.
- ✓ Se manifestent par divers symptômes, notamment des fièvres récurrentes, des douleurs articulaires et des éruptions cutanées.

Bien que leur prise en charge ait longtemps été difficile, les progrès dans la compréhension des mécanismes sous-jacents ont permis le développement de traitements ciblés, comme les anti-inflammatoires et les biothérapies