

Les maladies auto-inflammatoires

Dr DAHMAN

Pr S AYOUB

Service de médecine interne

CHU Beni Messous

Le 02/10/2023

Objectifs

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

MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

- **Définition des maladies auto-inflammatoires**
 - **Désordre de l'immunité innée**
 - **Pas d'auto-immunité**
 - **Pas de lymphocytes T auto-réactifs**
 - **Excès IL-1**
 - **Monogénique ou contribution génétique suspectée**

Définition

- La définition des maladies auto inflammatoires est évolutive.
- Maladie caractérisée par une inflammation excessive médiée principalement par des cellules et molécules de l'immunité innée et comportant une forte prédisposition génétique”.
- Le noyau de ces maladies, et dans le même temps son sous-groupe le plus homogène, est constitué des formes génétiques des fièvres héréditaires, qui s'expriment essentiellement par des accès inflammatoires intermittents
- Toutes ces maladies sont rares, exception faite de la fièvre méditerranéenne familiale, fréquente dans de nombreuses populations originaires du pourtour méditerranéen.
- L'amylose reste une complication de nombre de ces maladies inflammatoires

Définition

- Les maladies auto-inflammatoires **monogéniques** sont caractérisées par des anomalies génétiques codant des protéines intervenant dans l'immunité innée.
- Ces maladies ont été définies en miroir par rapport aux maladies auto-immunes en raison de l'absence d'anticorps circulants.
- Leur caractéristique principale est de comporter un syndrome inflammatoire biologique en phase de poussée clinique et en l'absence d'infection.
- Les maladies les mieux connues sont médiées par l'interleukine-1
- comportent les 4 entités qui ont été décrites les premières :
 - la fièvre méditerranéenne familiale
 - les cryopyrinopathies
 - la fièvre intermittente liée au récepteur de type 1A du *tumor necrosis factor*
 - le déficit en mévalonate kinase.

Définition

- La plus fréquente de ces maladies est **la fièvre méditerranéenne familiale**
- trois autres entités:
 - la fièvre intermittente liée au récepteur de type 1A du Tumor Necrosis Factor (TNFRSF1A pour TNF receptor superfamily 1A), dénommée **TRAPS**, pour TNF Receptor Associated Periodic Syndrome
 - **le syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D** ou hyperimmunoglobulinemia D periodic fever syndrome de transmission autosomique récessive,
 - un quatrième groupe de syndromes, de transmission autosomique dominante, maintenant rassemblés car liés à des mutations du même gène : **le syndrome de Muckle-Wells**

Critères	Maladie auto-immune	Maladie auto-inflammatoire
Date	Witebsky (1957)	McDermott (1999)
Réaction immunologique auto-immune	Auto-anticorps « Réaction T anti-soi »	Immunité innée Pas d'auto-anticorps
Présence d'un auto-antigène	Oui	Non
Induction	Oui, injection d'auto-anticorps ou de lymphocytes Immunisation avec un antigène	Génétique
Traitement	Immunosuppresseurs Epuration des auto-anticorps	Thérapies ciblées
Mécanisme	Immunité adaptative	Immunité innée

MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

MALADIES AUTOINFLAMMATOIRES MONOGENIQUES

Fièvre méditerranéenne familiale,
TRAPS, CAPS, Syndrome hyper-IgD
Syndrome de Blau, Syndrome de Majeed

MALADIES AUTOINFLAMMATOIRES POLYGENIQUES

Maladie de Crohn, Goutte, Chondrocalcinose,
Rhumatisme psoriasique, Arthrites réactionnelles
Maladie de Still de l'adulte, Arthrite juvénile systémique,
Artérite à cellules géantes, Artérite de Takayasu,
Uvéites idiopathiques, Encéphalo-myélite aiguë disséminée,
Sarcoïdose, Erythème noueux, Syndrome de Schnitzler

MALADIES MIXTES (AUTOINFLAMMATOIRE ET AUTOIMMUNE)

Spondylarthrite ankylosante
Maladie de Behçet,
Uvéites(associée au HLA B27)

MALADIES AUTOIMMUNES POLYGENIQUES

Diabète de type 1, Maladie de Basedow, Maladie de Biermer,
Maladie d'Addison, Maladie coeliaque
Polyarthrite rhumatoïde, Lupus érythémateux systémique,
Syndrome de Goujerot-Sjögren,
Pemphigus, Pemphigoïde bulleuse, Vitiligo,
Sclérodermie, Dermatomyosite, Polymyosite,
Vascularites à ANCA,
Syndrome de Goodpasture, Cirrhose biliaire primitive

MALADIES AUTOIMMUNES MONOGENIQUES

Syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité,
Syndrome APECED, Syndrome IPEX,
Lupus érythémateux systémique monogénique

MALADIES AUTO-IMMUNES

Maladies auto-inflammatoires

Syndromes fébriles périodiques classiques

- Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)
- Syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS)
- Syndrome de fièvre avec hyper-IgD

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

- Urticaire familiale au froid
- Syndrome de Muckle-Wells
- NOMID/CINCA

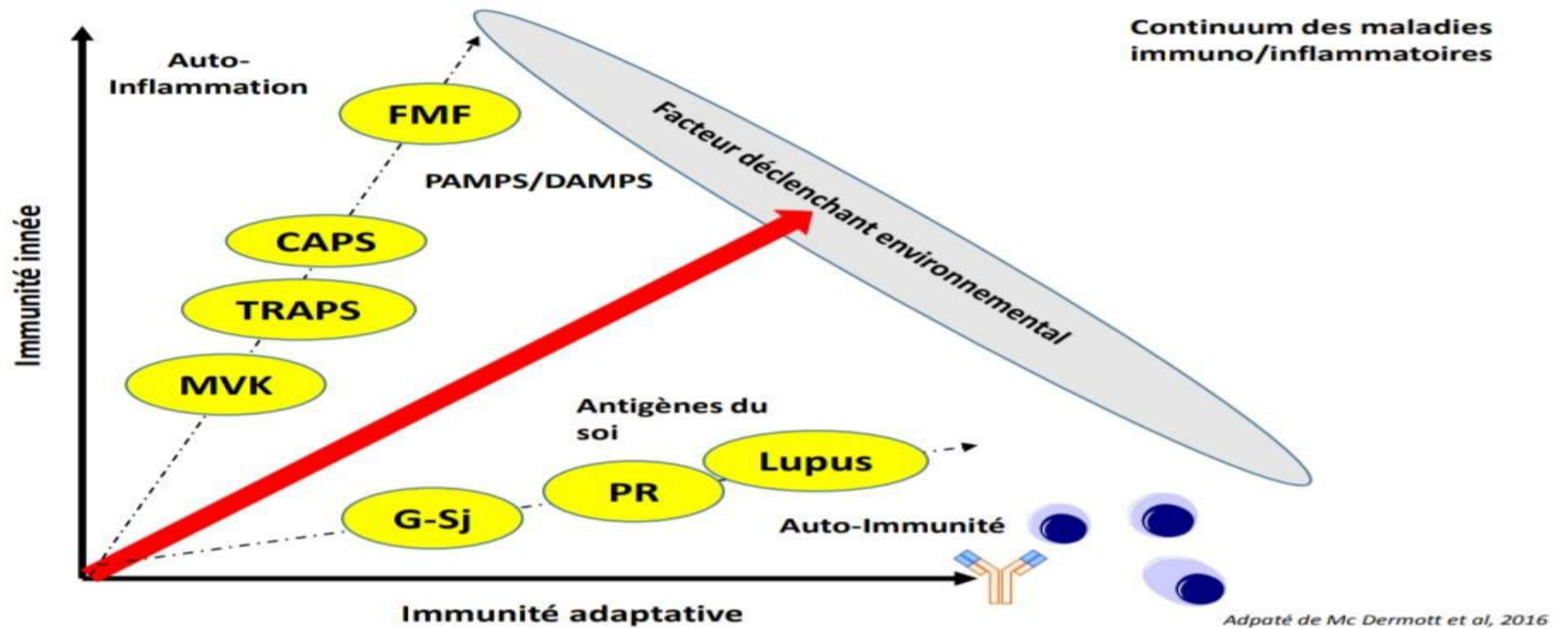
Autres maladies auto-inflammatoires (liste non exhaustive)

- Pyogenic arthritis, *pyoderma gangrenosum*, acne (syndrome PAPA)
- Syndrome de Schnitzler
- Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (syndrome PFAPA)
- Syndrome de Still
- Déficience de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 β (syndrome DIRA)
- Arthrite pédiatrique granulomateuse et syndrome de Blau

NOMID/CINCA: Neonatal onset multisystem inflammatory disease/
Chronic infantile neurological and articular syndrome; IgD: immunoglobuline D; TNF: facteur de nécrose tumorale.

COMPARAISON AVEC LES MALADIES AUTOIMMUNES

COMPARAISON AVEC LES MALADIES AUTOIMMUNES

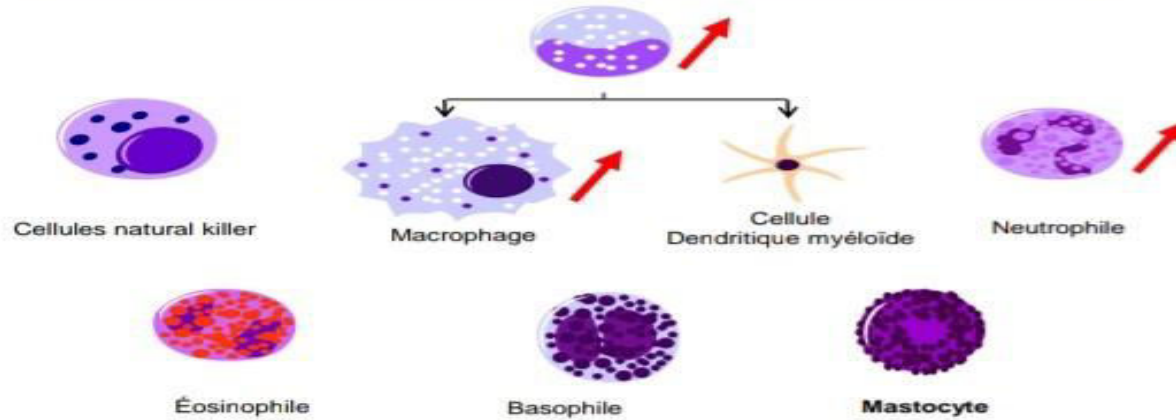


Mécanisme(s)

MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Signaux de danger

Inflammasomes : pyrine, NLRP3



Cytokines pro-inflammatoires IL1, IL6, IL18

Définition des maladies auto-inflammatoires

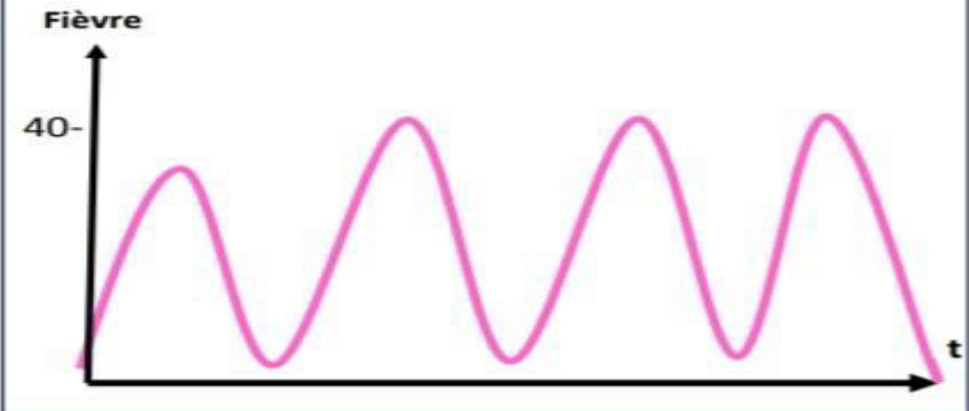
- ✓ Désordre de l'immunité innée
- ✓ Pas d'auto-immunité
- ✓ Excès IL-1

Auto-immunité

Auto-inflammation



Illustration de la survenue des crises au cours du temps



Mécanisme(s)

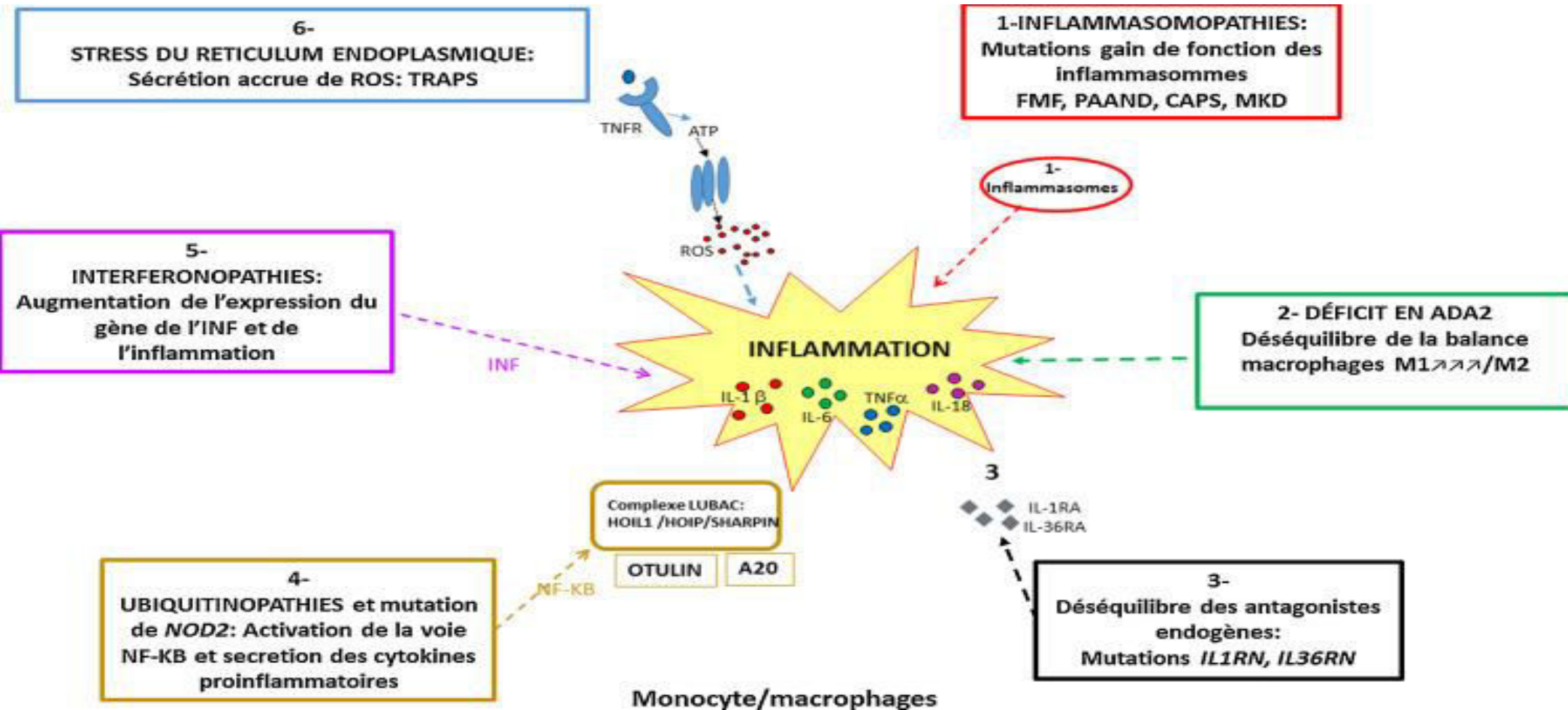
Maladies auto-inflammatoires (gène en cause) Un concept en pleine évolution



Aji : Arthrite juvénile idiopathique ; PFAPA : fièvre périodique avec aphtose, pharyngite et adénite ; FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; MKD : déficit en mévalonate kinase ; TRAPS : syndrome périodique associé au TNF récepteur ; CAPS : syndrome périodique associé à la cryopyrine ; CRMO : ostéomyélite multifocale chronique récurrente ; PAPA : arthrite pyogénique avec pyoderma gangrenosum et acné.

* : Certaines formes de...

Mécanisme(s)



Maladies auto-inflammatoires

- **Monogéniques**

FMF : mutation MFEV (pyrine)

TRAPS : mutation TNF-R

CAPS : mutation NLRP3

- Urticaire familial
- Muckle-Wells
- NOMID

- « *Plein* » d'autres :
 - *Syndrome hyperIgD*
 - *PFAPA*
 - *Majeed*
 - *Blau*

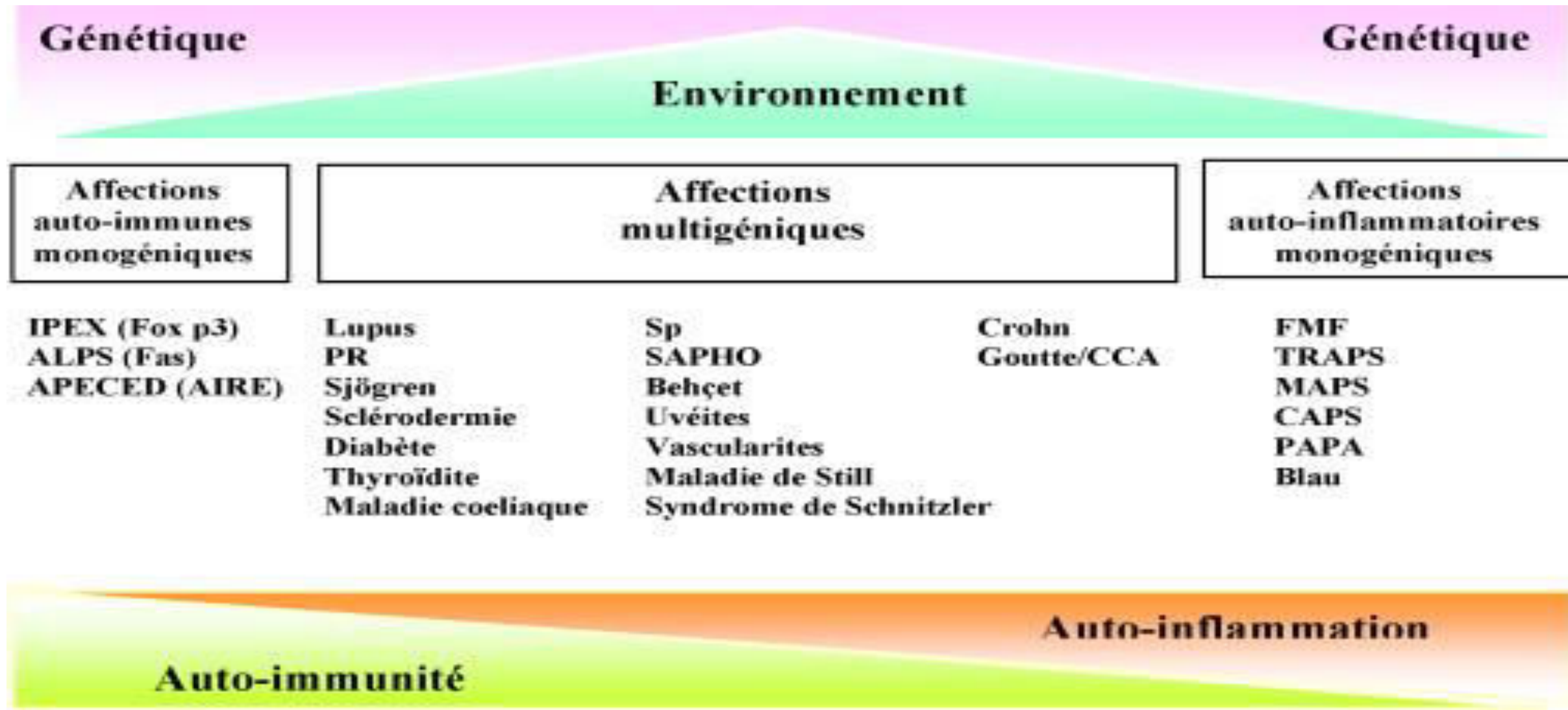
« Acquises »

- Maladie de Still de l'adulte
- Syndrome de Schnitzler
- Maladie de Behcet
- ...

Maladies auto-inflammatoires monogéniques les plus connues

• Maladie	Gène muté
• Fièvre méditerranéenne familiale	MEFV
• Cryopyrinopathies	NLRP3
• Syndrome TRAPS	TNFRSF1A
• Déficit en mévalonate kinase	MVK

Classification des maladies auto inflammatoires



Classification des maladies auto inflammatoires

- Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)
- TNF Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS)
- Syndrome Hyper IgD (HIDS)
- Syndromes fébriles liés à une mutation du gène CIASI (CAPS)
 - CINCA/NOMID
 - Syndrome de Muckle-Wells
 - Urticaire familiale au froid
- Arthrite juvénile idiopathique, forme systémique (sJIA)
- Maladie de Behçet
- Syndrome de Blau
- Ostéomyélite multifocale chronique récurrente
- Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis (PFAPA)

Quand évoquer une fièvre intermittente héréditaire?

- Quatre éléments doivent permettre d'établir ce diagnostic en présence d'accès fébriles inexpliqués survenus dès l'enfance ou l'adolescence:
- 1. L'accès fébrile s'accompagne de douleurs abdominales, signes articulaires ou musculaires, signes cutanés pour les plus fréquents.
- 2. Ces accès sont répétés et stéréotypés, mais sans réelle périodicité.
- 3. L'accès s'accompagne d'une inflammation sanguine, en pratique mesurée par le nombre de polynucléaires neutrophiles et la mesure de la CRP.
- 4. Il existe d'autres membres de la famille qui ont des signes qui ressemblent à ceux du propositus.

➤ Tous syndromes fébriles récurrents sans point d'appel infectieux avec des antécédents familiaux doivent faire évoquer une maladie auto-inflammatoire

➤ Tous syndromes fébriles récurrents avec des signes d'atteinte séreuse (douleurs abdominales, pleurales ou péricardite), même en l'absence d'antécédents familiaux, doivent faire rechercher une maladie auto-inflammatoire

➤ Tous patients du pourtour méditerranéen avec fièvre récurrente (ou équivalent en syndrome inflammatoire) doivent bénéficier d'une recherche de maladie auto-inflammatoire

LA FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE

- La plus fréquente des formes monogéniques
- Epidémiologie:
- incidence en France : entre 5000 et 10000 personnes
- Origine ethnique : pourtour méditerranéen



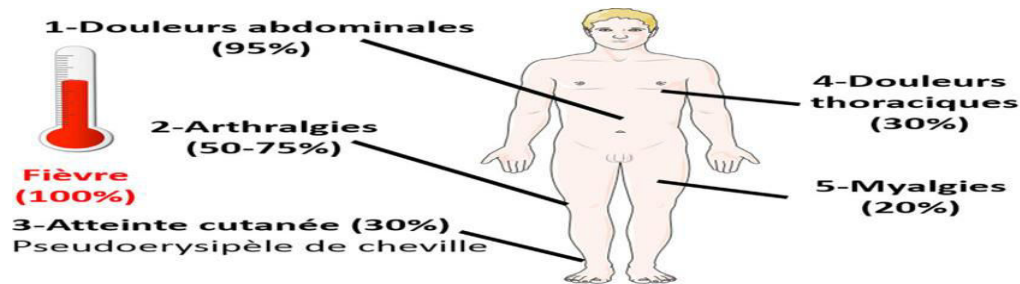
MALADIE	Fièvre méditerranéenne familiale
GÈNE MUTÉ	<i>MEFV</i> (exon 10 +++) M694V/M694V
Expression	Myélomonocytaire
Mutations	Faux sens ++
PROTÉINE	pyrine
TRANSMISSION	Autosomique récessif
ORIGINE	Pourtour méditerranéen +++
TRAITEMENT DE FOND	Colchicine
RISQUE D'AMYLOSE AA	OUI +++

Clinique

- L'accès de la fièvre dure de quelques heures à 72 heures.
- La fièvre est rarement isolée, sauf chez l'enfant, souvent il existe des signes d'inflammation aiguë d'une séreuse :
 - le péritoine (90 %), la plèvre (40 %), la vaginale testiculaire (10 %) et le péricarde (1 %).
- Les autres organes fréquemment touchés sont
 - les articulations, essentiellement à des mono-arthrites des grosses articulations
 - la peau, pseudo-érysipèle des membres inférieurs siégeant surtout en regard des chevilles,
 - poussées de purpura vasculaire surtout chez l'enfant..

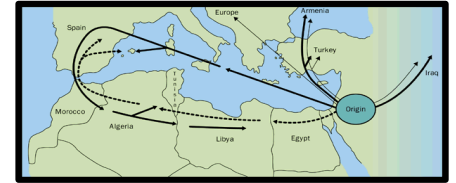
Clinique

- Les manifestations chroniques sont rares: ascite, arthrite chronique destructrice (hanche et genou dans 1 % des cas).
- Le traitement est la colchicine à la dose quotidienne de 1 à 2,5 mg. On estime que certains malades sont résistants à la colchicine.
- des effets secondaires rares de la colchicine, mais qui impliquent son arrêt (neuromyopathie par exemple).
- Dans ces formes, les biothérapies anti-inflammatoires peuvent être utiles.



Clinique

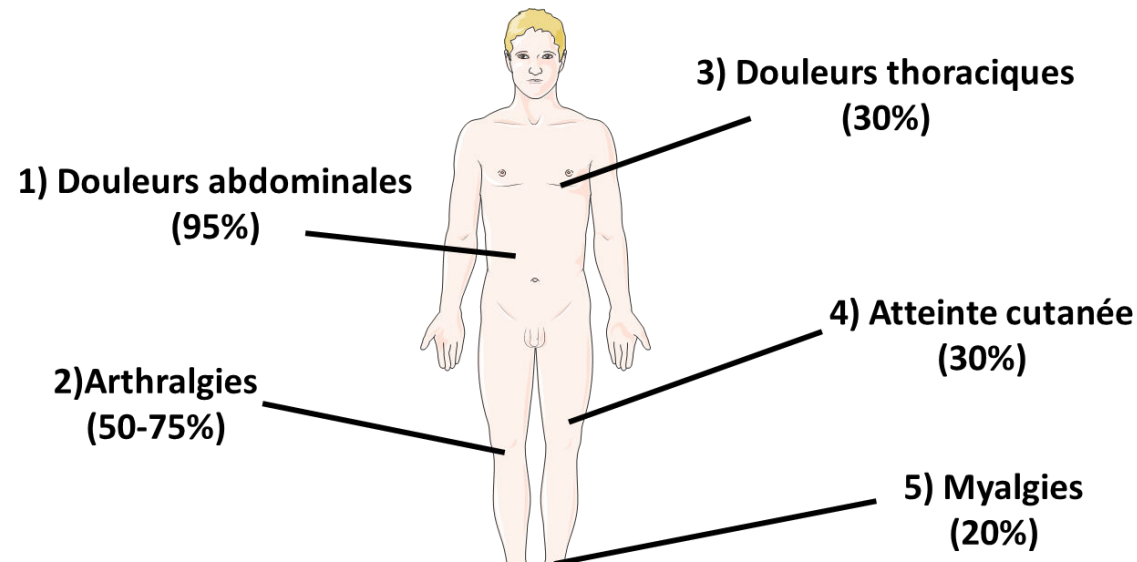
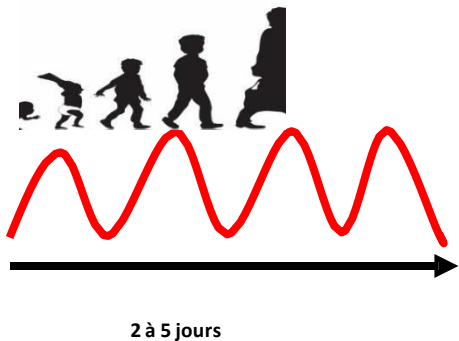
- La FMF est la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires.
- Fièvre, asthénie
- Peau: pseudoerysipèle chevilles
- Rhumatologie: mono arthrite genou, arthromyalgies, « spa-like »
- Digestif: douleurs abdominales++ > thoracique (péricardite / pleurésie)
- Rarement: vascularites, atteintes hépatiques, vaginalite testiculaire
- Amylose AA



Gène *MEFV*



Autosomique
Récessif



Diagnostic de la FMF

➤ Critères de Tel Hashomer

➤ Critères majeurs

- Épisodes fébriles récurrents avec péritonite, arthrite ou pleurésie
- Amylose de type AA sans cause identifiée
- Réponse favorable à un traitement continu par colchicine

➤ Critères mineurs

- Épisodes fébriles isolés récurrents
- Pseudo érysipèle
- FMF chez un parent du premier degré

➤ Diagnostic positif de FMF si

- Présence de 2 critères majeurs
- Ou présence de 1 critère majeur et 2 critères mineurs

Prise en charge de la FMF

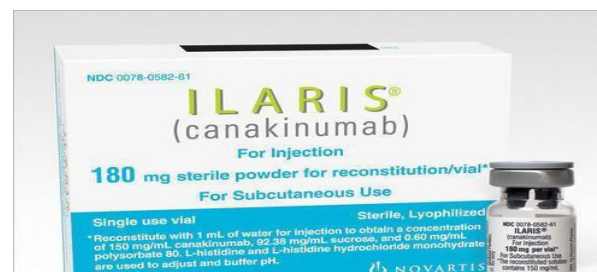
➤ Colchicine « La colchicine doit être prescrite à tous les patients atteints de FMF au long cours (sauf contre-indication exceptionnelle) afin d'éviter les poussées de la maladie (niveau A) et afin d'éviter l'apparition d'une amylose secondaire (niveau A) »

- **colchicine**

- Traitement de la crise
- Traitement de fond (FMF +++)
- Prévention de l'amylose inflammatoire

- Corticothérapie peu efficace, essentiellement traitement de la crise (TRAPS, MVK, PFAPA)

- Anti Il1 : 5% de résistance ou d'intolérance à la colchicine



TRAPS :TNF ASSOCIATED PERIODIQUE SYNDROME

- Les poussées inflammatoires du TRAPS se caractérisent classiquement par une durée supérieure à huit jours.
- Les douleurs abdominales sont au premier plan.
- Des lésions cutanées sont observées dans plus de 3/4 des cas.
- Les lésions de pseudo-cellulite sont les plus spécifiques du syndrome, touchant le tronc et les membres avec un caractère migrateur de la racine vers l'extrémité.
- Le caractère particulièrement douloureux de cette lésion est expliqué par l'atteinte du fascia musculaire.
- D'autres lésions, macules, plaques érythémateuses confluentes et serpigneuses existent.
- D'autres signes cliniques moins fréquents peuvent s'observer lors des poussées inflammatoires:
 - douleur thoracique, arthralgie et arthrite, douleur rachidienne, adénopathies satellites des lésions cutanées, œdème périorbitaire, conjonctivite aseptique

TRAPS: SIGNES CLINIQUES

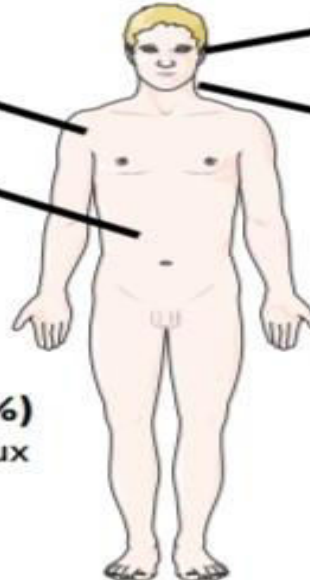


**Fièvre
(88%)**

**1-ArthroMYALGIES
(85%)**

**2-Douleurs abdominales
(74%)**

3-Atteinte cutanée (63%)
Erythème maculo-papuleux
migrateur



4-Atteinte ophtalmique (45%)
Œdème périorbitaire, douleur, conjonctivite

**5-Adénopathies cervicales
(26%)**

TRAPS: TNF Receptor Associated Periodic Syndrom

MALADIE	Syndrome TRAPS
GÈNE MUTÉ	<i>TNFRSF1A</i> (exon 10 +++)
Expression	Large
Mutations	Faux sens ++
PROTÉINE	Récepteur TNF 1 α
TRANSMISSION	Autosomique dominant
ORIGINE	Ubiquitaire
TRAITEMENT DE FOND	En discussion, inhibiteur Il-1
RISQUE D'AMYLOSE AA	OUI

TRAPS: Caractéristiques

Age médian au début des crises	4 ans [0-63]
Age médian au diagnostic	26 ans [0-77]
Délai diagnostic médian	10 ans [0-77]
Durée médiane des crises	10,8 jours
Fréquence médiane des crises	7 par an
Nombre médian de jours en crise par an	70
Pourcentage de cas d'amylose AA	10%
Traitement?	Non codifié -Corticoïdes en crise -Anti Il-1 en crise ou au long cours

Traitement du TRAPS

- Le traitement fait appel aux AINS, corticoïdes qui sont utiles pour traiter les accès.
- Des biothérapies peuvent se discuter comme traitement de fond.
- De façon surprenante, l'effet des inhibiteurs du TNF va d'une bonne réponse à l'exacerbation paradoxale de la maladie, reflet de mécanismes hétérogènes et incomplètement élucidés.
- Certains malades répondent au contraire très bien à l'inhibition de l'interleukine 1 par l'anakinra.

Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D par déficit en mévalonale kinase

- Les accès commencent dans l'enfance et durent cinq à sept jours.
- Ils sont relativement périodiques dans leur récurrence, toutes les deux à six semaines.
- Ils sont caractérisés par l'association de douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, arthralgies ou arthrites avec hépatosplénomégalie, adénopathies cervicales douloureuses, parfois aphtes. Les signes cutanés sont polymorphes dans leur expression clinique et histologique.
- Le traitement est encore décevant malgré les corticoïdes, les anti-TNF et la simvastatine.

CAPS, urticaire familial au froid

- Homme, 40 ans
 - Apparition d'une urticaire « géant » sans cause allergique retrouvée, reproduite au bloc opératoire...
 - Fièvre
 - Conjonctivite
 - Perte d'acuité visuelle
 - Puis surdité
 - Troubles cognitifs
- Tout urticaire fébrile doit faire rechercher des signes associés / antécédents familiaux pour une maladie auto- inflammatoire

Cryopyrinopathies :CAPS

- Les signes focaux du dernier groupe de syndromes inflammatoires ont en commun **l'atteinte cutanée de type urticaire.**
- Le syndrome de Muckle-Wells est défini par l'association d'une urticaire, d'une amylose essentiellement rénale et d'une surdité neurosensorielle.
- Des signes oculaires à type **de conjonctivite** et de moins fréquentes **arthrites** peuvent exister au cours des accès.
- L'urticaire appartient aussi à la définition de l'urticaire familiale au froid, qui est caractérisée par sa survenue retardée de quelques heures après une exposition
- une atmosphère froide, associée à des arthralgies, une conjonctivite et une fièvre modérée

MALADIE DE STILL DE L'ADULTE

- la maladie de Still de l'adulte est un rhumatisme inflammatoire rare, de cause inconnue.
- Les causes restent inconnues à ce jour.
- Comme pour d'autres maladies inflammatoires, on suppose une étiologie multifactorielle, comprenant une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux.
- L'hypothèse d'un dérèglement persistant du système immunitaire suite à une infection a été émise.

Définition

- La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une affection systémique rare.
- Elle a été rapportée pour la première fois en 1971 par Bywaters.
- Elle se distingue de la forme systémique des arthrites juvéniles par le fait qu'elle touche des adultes entre 16 et 35 ans, avec une prépondérance féminine.
- L'incidence exacte n'est pas connue, mais on l'estime à 0,16/100 000 sur la base d'une étude française rétrospective.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Elle touche des adultes entre 16 et 35 ans, avec une prépondérance féminine. L'incidence exacte n'est pas connue, mais on l'estime à environ 0,16/100 000.



CLINIQUE

- Les patients se présentent classiquement avec une triade
 - un état hautement fébrile
 - une éruption cutanée évanescence
 - des symptômes articulaires.
- Cette triade n'est cependant pas constante et chez certains patients les symptômes peuvent apparaître de manière séquentielle.
- On distingue des formes avec prédominance de symptômes articulaires et d'autres où l'atteinte systémique est au premier plan.

CLINIQUE



➤ Fièvre (95%)

- Elle est pratiquement toujours présente.
- typiquement des pics fébriles dépassant 39° C qui surviennent en fin d'après-midi avec défervescence spontanée.
- Certains patients présentent deux pics fébriles journaliers.
- Ces caractéristiques ont un intérêt diagnostique.

➤ Arthrites (87%) La MSA débute souvent avec un tableau d'oligoarthrite.

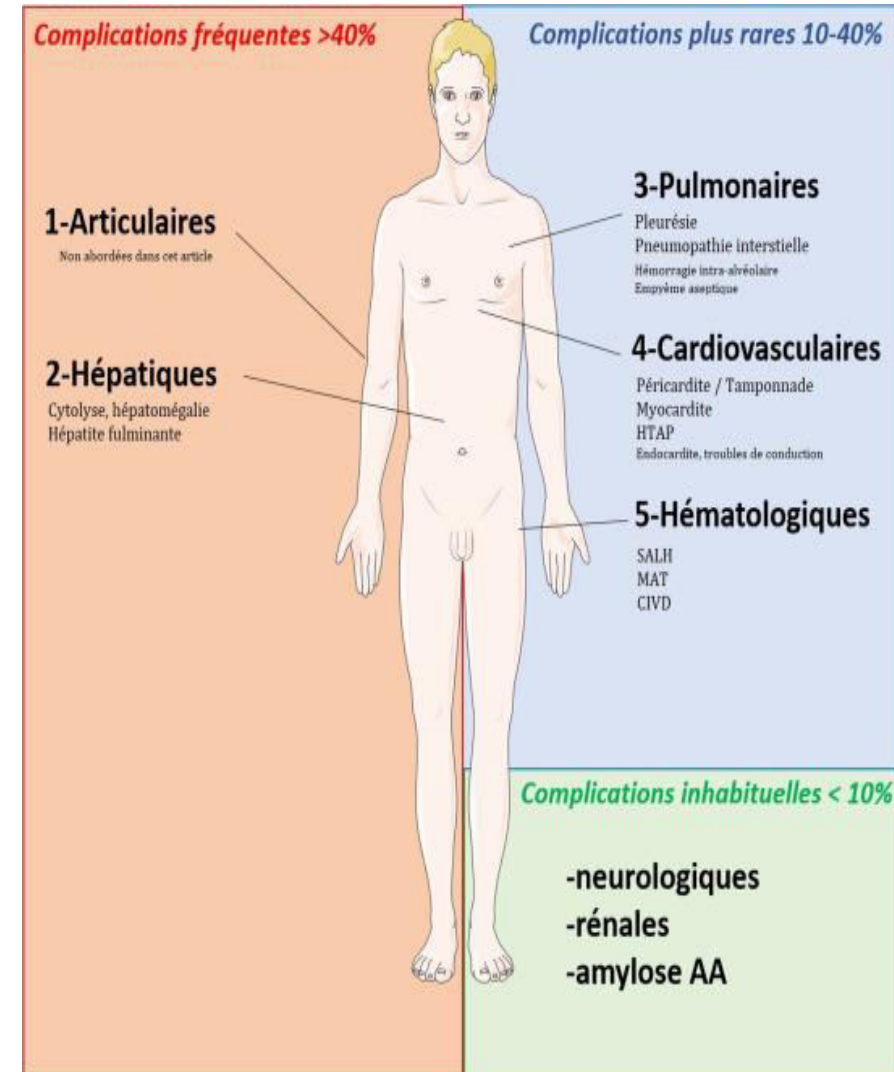
- Les articulations préférentiellement touchées sont les genoux, poignets et chevilles.
- L'atteinte articulaire peut évoluer en polyarthrite par la suite.
- La forme articulaire chronique peut s'accompagner d'ankyloses et de destructions articulaires.

➤ Eruption cutanée (83%) Le rash cutané de la MSA qui accompagne le plus souvent l'état fébrile est fugace, de couleur rosée-saumon et touche préférentiellement le tronc et les extrémités proximales.

- L'éruption est maculeuse ou maculopapuleuse et peut être prurigineuse. Elle est souvent confondue avec une éruption médicamenteuse.

CLINIQUE

- maux de gorge (66%)
- myalgies (63%)
- adénopathies (62%)
- splénomégalie
- hépatomégalie
- Pour les manifestations cliniques moins fréquentes, on retrouve la douleur thoracique (péricardite, myocardite), l'atteinte pulmonaire, rénale, digestive ou du système nerveux central.



BIOLOGIE

- La VS et la CRP sont augmentées.
- une anémie inflammatoire et une thrombocytose.
- Un abaissement des plaquettes doit orienter le diagnostic vers un syndrome d'activation macrophagique (SAM), qui peut rarement compliquer la MSA et qu'il est nécessaire de traiter de manière agressive. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles dépassent les 15 000/mm³ chez plus de la moitié des patients.
- **L'hyperferritinémie (67%)** est fréquemment élevée, bien au-delà des valeurs attendues
- La fraction glycosylée de la ferritine < 20% augmenterait la spécificité pour le diagnostic de MSA.

sur le plan radiographiques

- dans la phase initiale, les radiographies des articulations atteintes peuvent être normales ou montrer un gonflement des parties molles, un épanchement articulaire ou une discrète déminéralisation périarticulaire.
- Dans les formes articulaires chroniques, on peut voir apparaître au fil des années une atteinte carpo-métacarpienne et inter carpienne avec ankylose, habituellement non érosive.
- Cette ankylose, qui peut également toucher les os du tarse et le rachis cervical, est considérée comme une caractéristique de la MSA articulaire.

Critères de classifications

Critères de Fautrel et al
Critères majeurs
<ul style="list-style-type: none">- fièvre hectique $\geq 39^{\circ}\text{C}$- arthralgies- érythème fugace- pharyngite- polynucléose neutrophile $\geq 80\%$- ferritine glycosylée $\leq 20\%$
Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none">- rash maculopapuleux- leucocytose ≥ 10.000

Maladie de Still si ≥ 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs + 2 critères mineurs (sensibilité 80.6% , spécificité 98.5%)

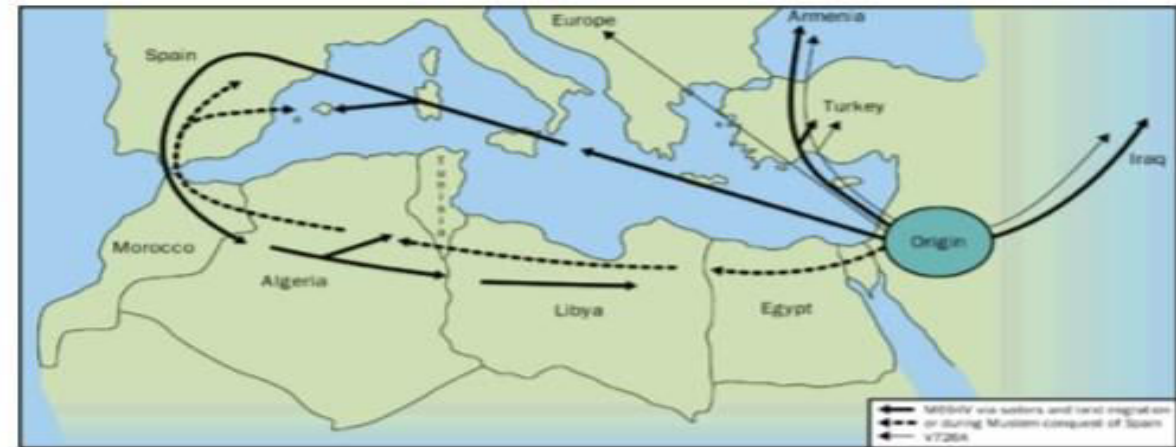
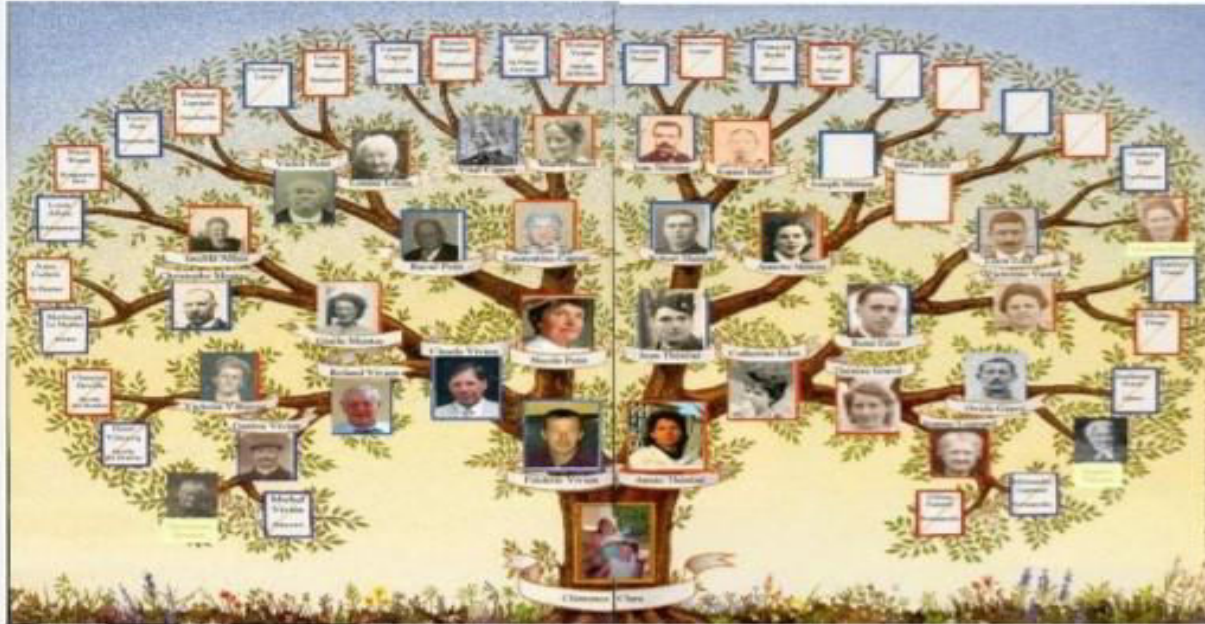
Critères majeurs	Critères mineurs
• Fièvre $> 39^{\circ}\text{C} \geq 1$ semaine	• Odynophagie
• Arthralgies ou arthrites ≥ 2 semaines	• Lymphadénopathie ou splénomégalie
• Rash évanescent typique	• Dysfonction hépatique
• Neutrophilie	• Négativité des facteurs rhumatoïdes et anticorps antinucléaires
Le diagnostic de maladie de Still peut être retenu en présence de ≥ 5 critères, y compris 2 critères majeurs, et l'exclusion d'une autre maladie (liste exhaustive).	

Tableau 4 : Traitements de fond de la maladie de Still de l'adulte.

Thérapeutiques	Dose	Latence d'effet	Effets indésirables
Prednisone	1 mg/kg/j per os Diminution progressive avec l'objectif d'atteindre une dose de 0,1 mg/kg/j à 6 semaines Arrêt à 3 mois (si l'objectif n'est pas atteint, le patient est considéré en réponse inadéquate et un traitement de fond ciblé doit être envisagé)	Quelques heures à quelques jours	Prise de poids, sd cushing, diabète Infections Ostéoporose, ostéonécrose Risque vasculaire
Méthyl-prednisolone	15 mg/kg/j par voie IV, avec surveillance de l'ECG et du ionogramme sanguin, pendant 1 à 3 jours - principalement dans les formes viscérales graves ou associées à une CIVD ou un SAM - relai par prednisone 1 mg/kg/j par voie orale	Quelques heures	
Inhibiteur IL-1 (IL-1 Ra)	Anakinra : 100 (parfois 200) mg/j par voie SC Canakinumab : 150 (parfois 300) mg/mois par voie SC	Quelques jours	Infections, dont tuberculose Neutropénie Cytolyse hépatique Hypersensibilité
Ac anti-IL 6R	Tocilizumab : 8 mg/kg/mois par voie IV ou 162 mg/semaine par voie SC	4 à 8 semaines	Infections, dyslipidémies
Méthotrexate	10 mg à 25 mg par semaine per os (sans dépasser 0,3 mg/kg) (Voie SC si intolérance digestive ou réponse insuffisante per os (+30% d'efficacité))	4 à 8 semaines	Pneumopathie d'hypersensibilité Hépatopathie Aplasie si surdosage ou association accidentelle au Bactrim® Infections
Autres thérapeutiques			
Inhibiteurs TNF Ac anti-TNF ou récepteur soluble TNF	Infliximab : 3 à 5 mg/kg S0, S2, S6 puis toutes les 6 à 8 semaines (IV) Etanercept : 50 mg/7 jours (SC) Adalimumab : 40 mg/14 jours (SC) Certolizumab : 200 mg/14 jours (SC) Golimumab : 50 mg/28 jours (SC)	2 semaines	Infections, dont tuberculose Hypersensibilité
Ciclosporine A	2,5 à 3 mg/kg/j per os	1 à 2 mois	HTA, insuffisance rénale Hypertrichose

EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

3-ANTECEDENTS FAMILIAUX ET ORIGINE



EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

QUESTION	REPONSE
CRP élevée en crise ?	
Age au début des signes	
Durée de crises	
Nombre d'épisodes au total (ou par an) - Fréquence	
Origine : méditerranée?	
Arbre généalogique: transmission?	
SIGNES ASSOCIES: <ul style="list-style-type: none">- Cutanéomuqueux- Articulaire- Digestifs-...	

EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

5-SIGNES ASSOCIES

Principaux appareils touchés	Principaux signes à rechercher
PEAU et MUQUEUSES	Urticaire, aphtes, éruption
MUSCULOSQUELETTIQUE	Arthralgies, myalgies, arthrites
TUBE DIGESTIF	Douleurs, troubles du transit
NEUROLOGIQUE	Céphalées, méningite
ORL	Surdité
OPHTALMOLOGIQUE	Conjonctivite, uvéite
HEMATOLOGIQUE	Adénopathies, HSMG

EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

5-SIGNES ASSOCIES

Exemples de signes cliniques	Principales MAI à évoquer
Urticaire au froid	Cryopyrinopathies (CAPS) Autres: NLRP12, NLRC4, PLAID
Pseudoérysipèle de cheville	Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)
Aphtes buccaux	PFAPA, CAPS , déficit en mévalonate kinase (MKD) Autres: NLRP12, HA20
Douleurs abdominales intenses	FMF +++ Autres: TRAPS, CAPS, MKD
Surdité	CAPS ++ (NLRC4, NLRP12)
Œdème p�rieorbitaire	TRAPS
Méningites récurrentes aseptiques	CAPS (CINCA) , MVK, NLRC4

AU TOTAL



Merci pour votre attention