

# Maladies auto-inflammatoires (MAI)

**R MALEK**

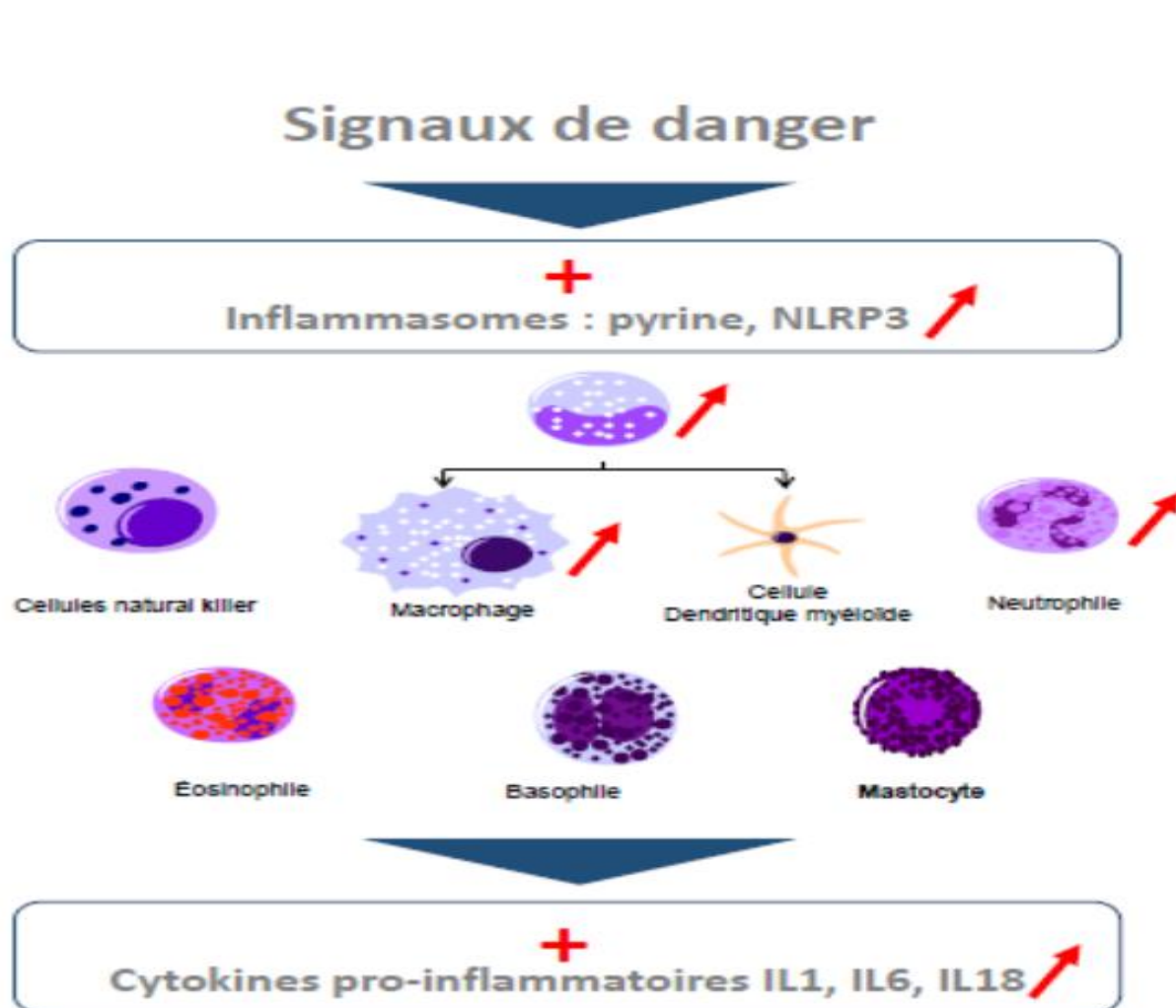
Faculté de médecine . Université Ferhat Abbas  
rmalekdz@gmail.com

# Définition des MAI

## Définition des maladies auto-inflammatoires

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

# Définition des MAI



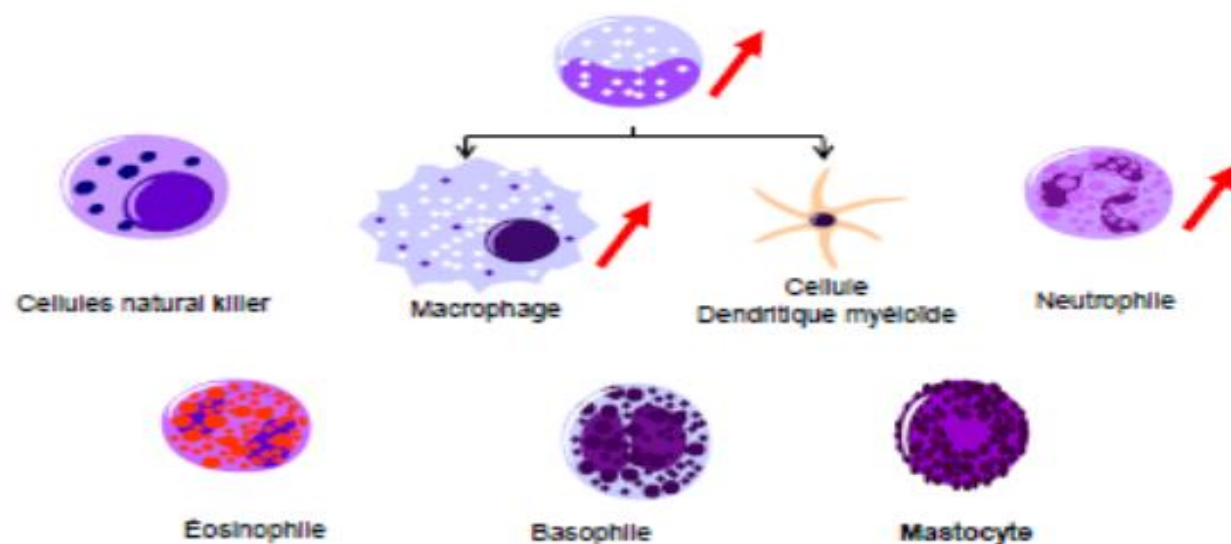
## Définition des maladies auto-inflammatoires

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

# MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Signaux de danger

**+**  
Inflammasomes : pyrine, NLRP3 

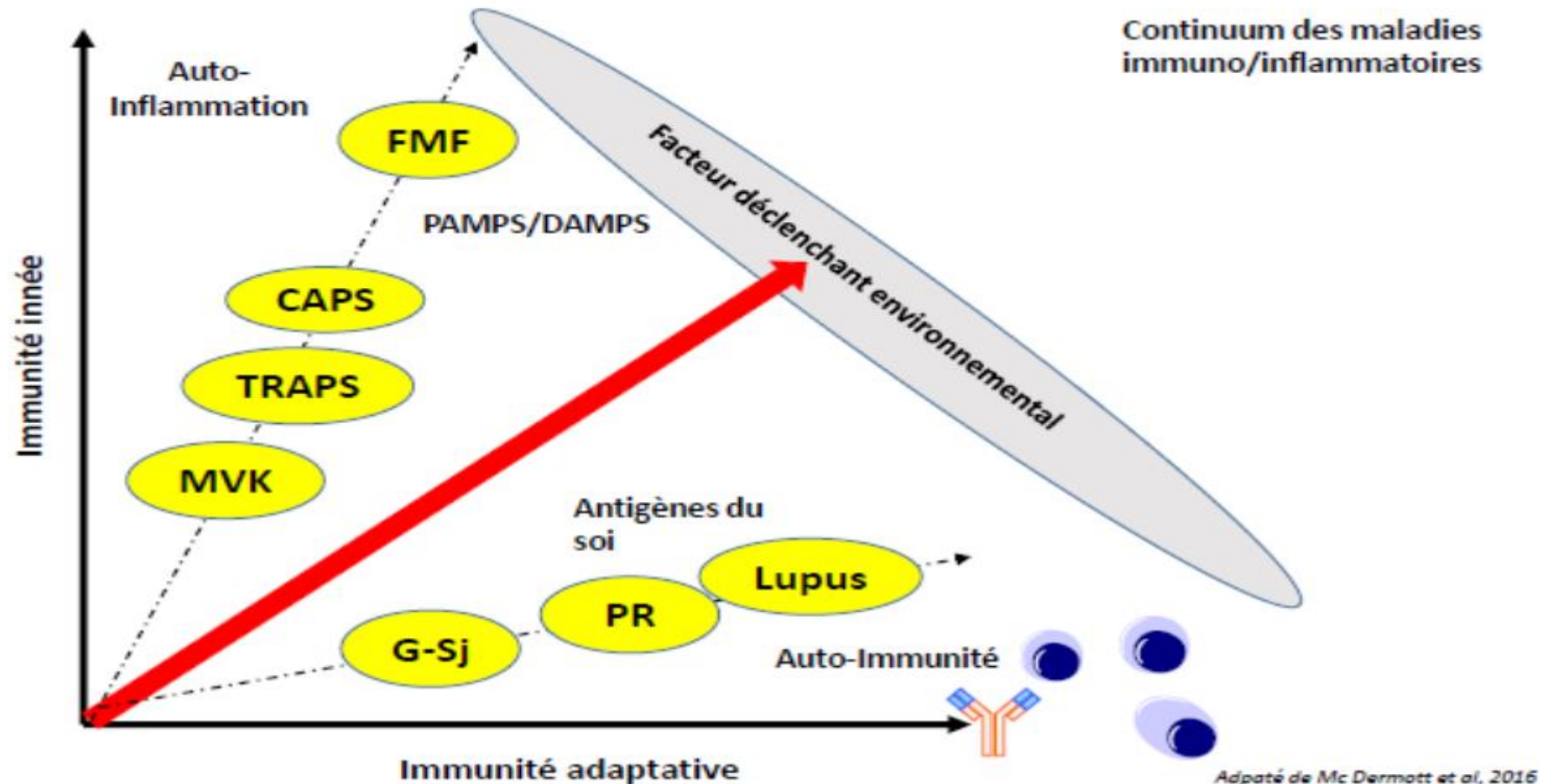


**+**  
Cytokines pro-inflammatoires IL1, IL6, IL18 

Maladies auto-inflammatoires monogéniques  
les plus connues

Maladie	Gène muté
Fièvre méditerranéenne familiale	<i>MEFV</i>
Cryopyrinopathies	<i>NLRP3</i>
Syndrome TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>
Déficit en mévalonate kinase	<i>MVK</i>

# COMPARAISON AVEC LES MALADIES AUTOIMMUNES

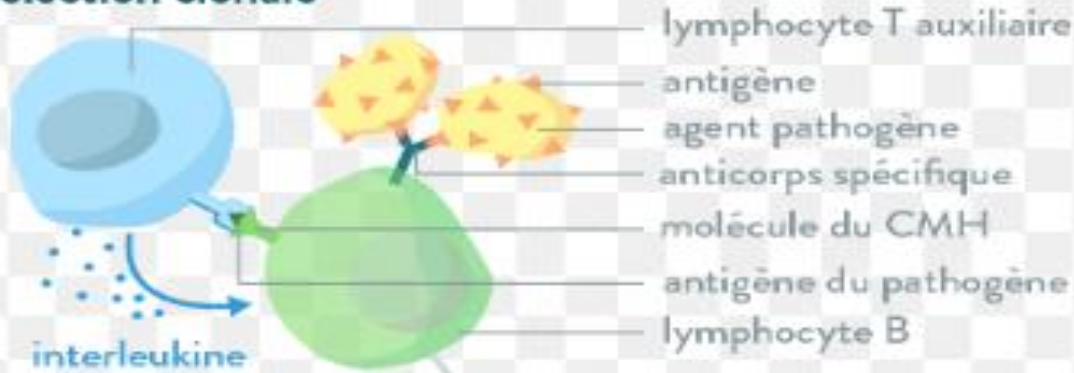




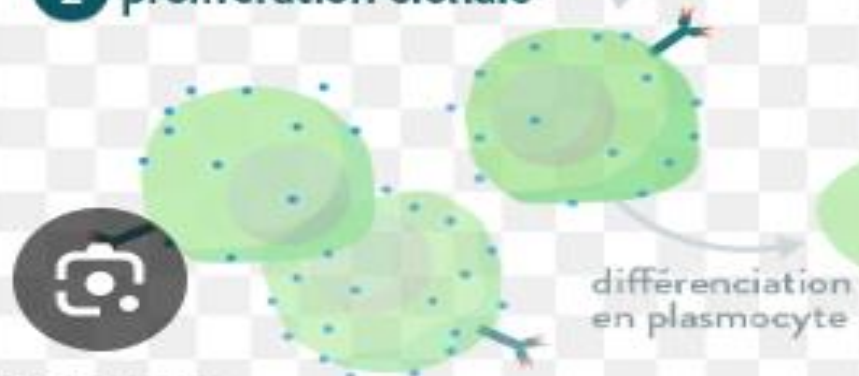
# Immunité innée/immunité adaptative

## Activation de la spécificité des lymphocytes B

### 1 sélection clonale



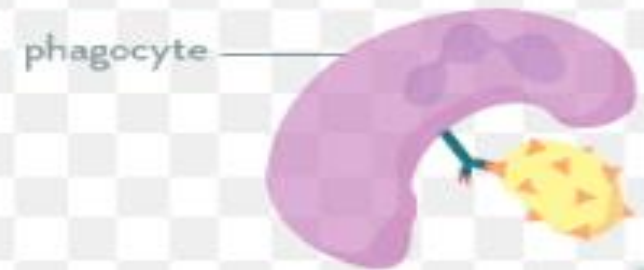
### 2 prolifération clonale



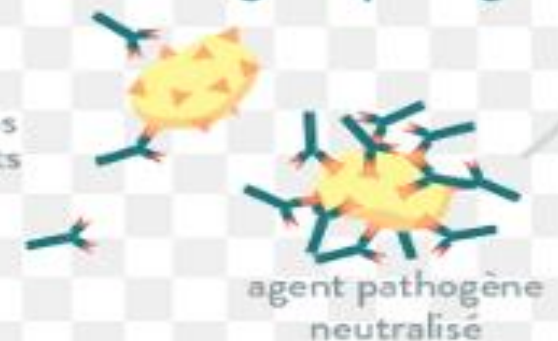
### 3 différenciation



### 5 phagocytose



### 4 neutralisation des agents pathogènes



# Définition des MAI

# Démarche diagnostique



# Exploration d'une fièvre héréditaire récurrente

Respecter un plan précis d'interrogatoire

- Au besoin s'aider du carnet de santé et de la mémoire des parents
- Prévoir du temps
- En consultation
- Pour mieux cerner la maladie si ce n'est pas typique
- Intérêt d'un calendrier des signes
- Dosage de la **CRP** en crise



# Exploration d'une fièvre héréditaire récurrente

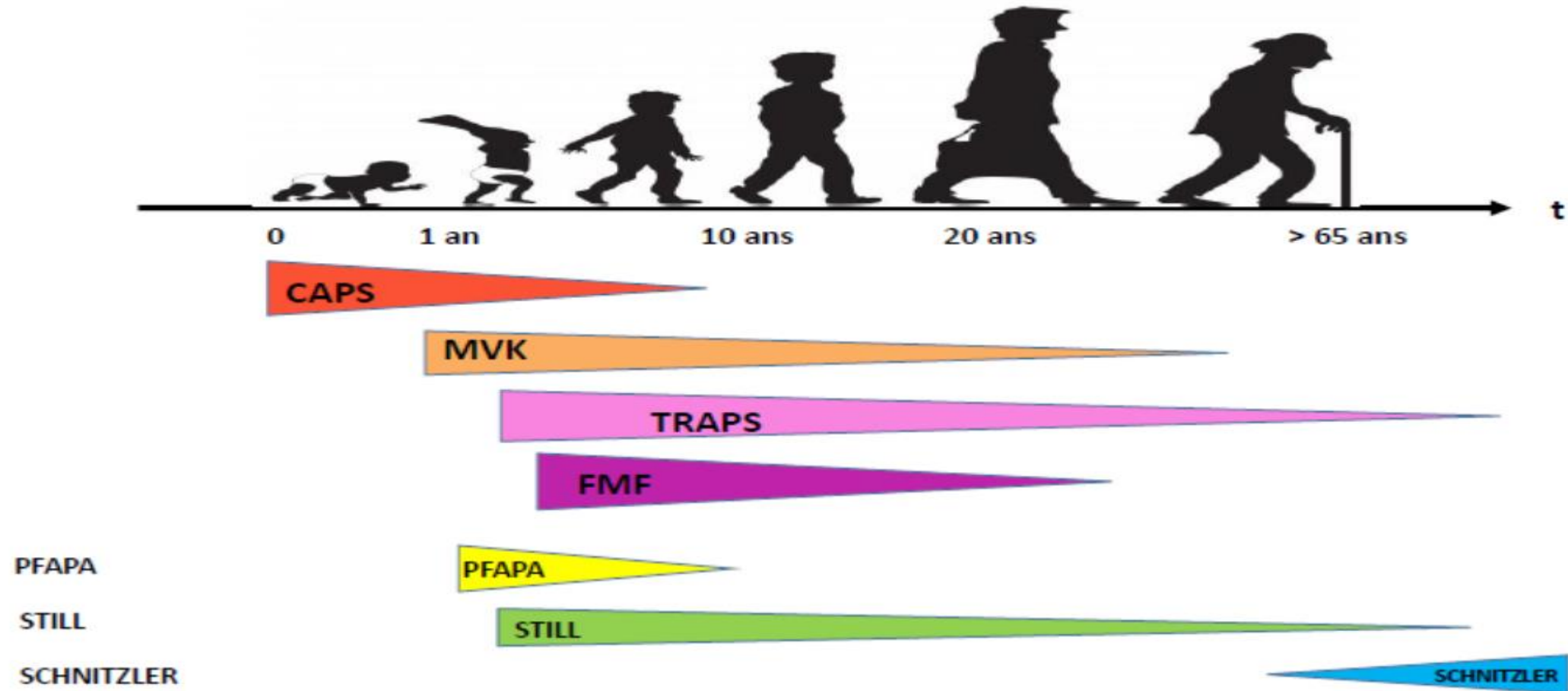
QUESTION	REPONSE
CRP élevée en crise ?	
Age au début des signes	
Durée de crises	
Nombre d'épisodes au total (ou par an) - Fréquence	

# Âge de début des principales MAI?

- 1. La Fièvre méditerranéenne familiale (FMF): entre 3 et 10 ans**
- 2. Les cryopyrinopathies : dès les premiers jours de vie**
- 3. Le Syndrome TRAPS: peut démarrer au cours des 2 premières décennies**
- 4. Le déficit partiel en mévalonate kinase (MVK): démarre tôt dans la vie**
- 5. Le syndrome de Schnitzler: début le plus souvent après 50 ans**

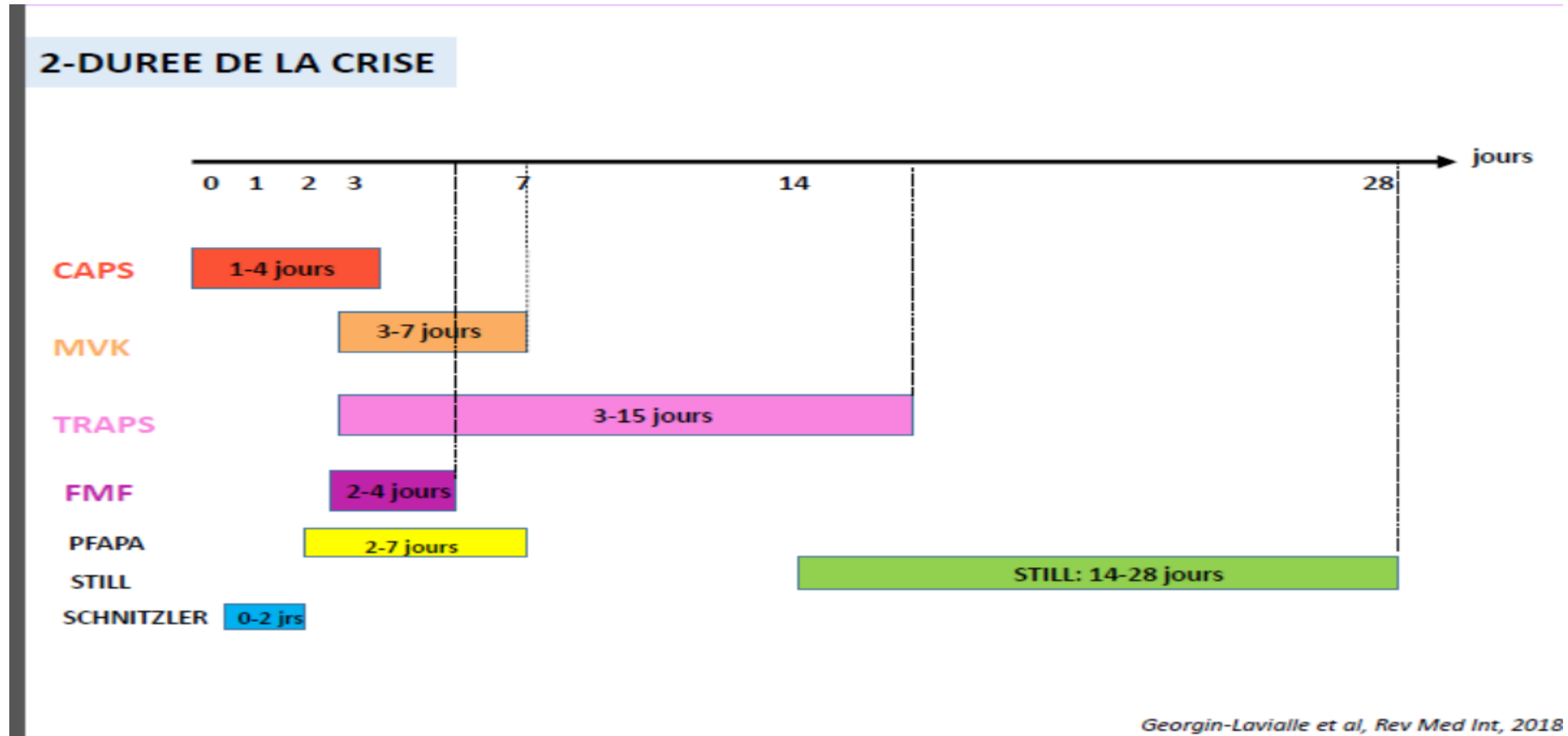
# Exploration d'une fièvre héréditaire récurrente

## 1-AGE DE SURVENUE



**CAPS**: cryopyrinopathies syndrome périodique associé à la cryopyrine; **MVK**: déficit partiel en mévalonate kinase; **TRAPS** : syndrome de fièvre récurrente lié au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale; **FMF**: Fièvre méditerranéenne familiale, **PFAPA**: fièvre périodique - stomatite aphteuse - pharyngite – adénopathie, **STILL**

# Exploration d'une fièvre héréditaire récurrente



# Exploration d'une fièvre héréditaire récurrente

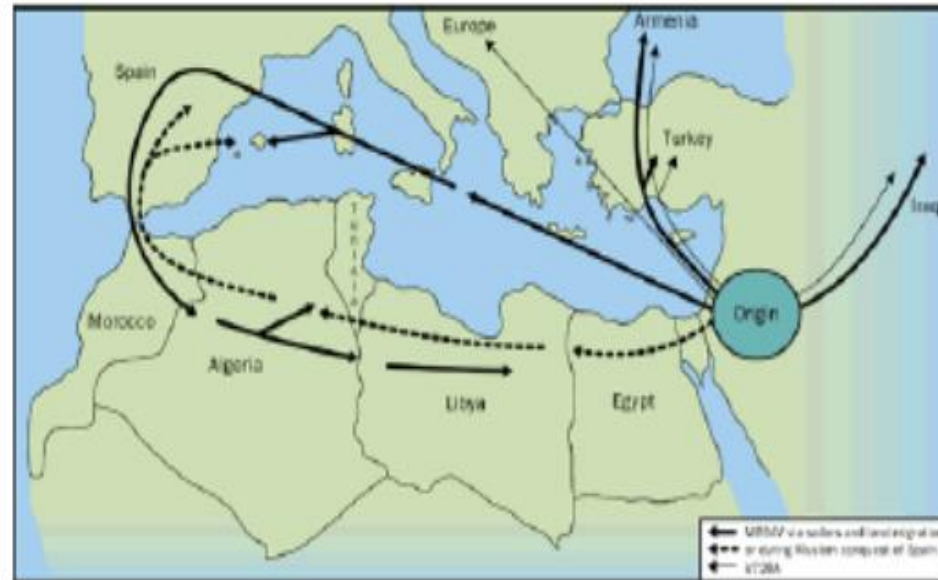
QUESTION	REPONSE
CRP élevée en crise ?	
Age au début des signes	
Durée de crises	
Nombre d'épisodes au total (ou par an) - Fréquence	
Origine : méditerranée?	
Arbre généalogique: transmission?	

# Transmission des principales MAI?

- **Autosomique récessive:**
  - la FMF,
  - le déficit en mévalonate kinase
- **Autosomique dominante :**
  - Cryopyrinopathies,
  - Syndrome TRAPS
- **Elle est sporadique dans le syndrome PFAPA**



# Antecedents familiaux et origine



# Exploration d'une fièvre héréditaire récurrente

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?	
<b>SIGNES ASSOCIES:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Cutanéomuqueux</li><li>- Articulaire</li><li>- Digestifs</li><li>-...</li></ul>	

# Signes cutanés des principales MAI

**Le pseudoerysipèle de cheville est classique dans la FMF**



**L'urticaire au froid environnemental existe dans les cryopyrinopathies**



- **Les aphtes sont fréquents dans le CINCA, le MVK, le PFAPA**



- **Tout peut se voir dans le MVK**

# Signes associés

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

# Signes associés (suite)

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



# Au total



# Spectre clinique des cryopyrinopathies « CAPS »



## Familial Cold-induced Autoinflammatory Syndrome (FCAS)

Urticaire au froid, arthralgies, conjonctivite, fièvre



## Muckle Wells Syndrome (MWS)

Fatigue, urticaire, arthralgies/arthrites, amylose et surdité de perception progressive



## Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID/CINCA)

Fièvre, urticaire, arthropathie, manifestations neurologiques sévères

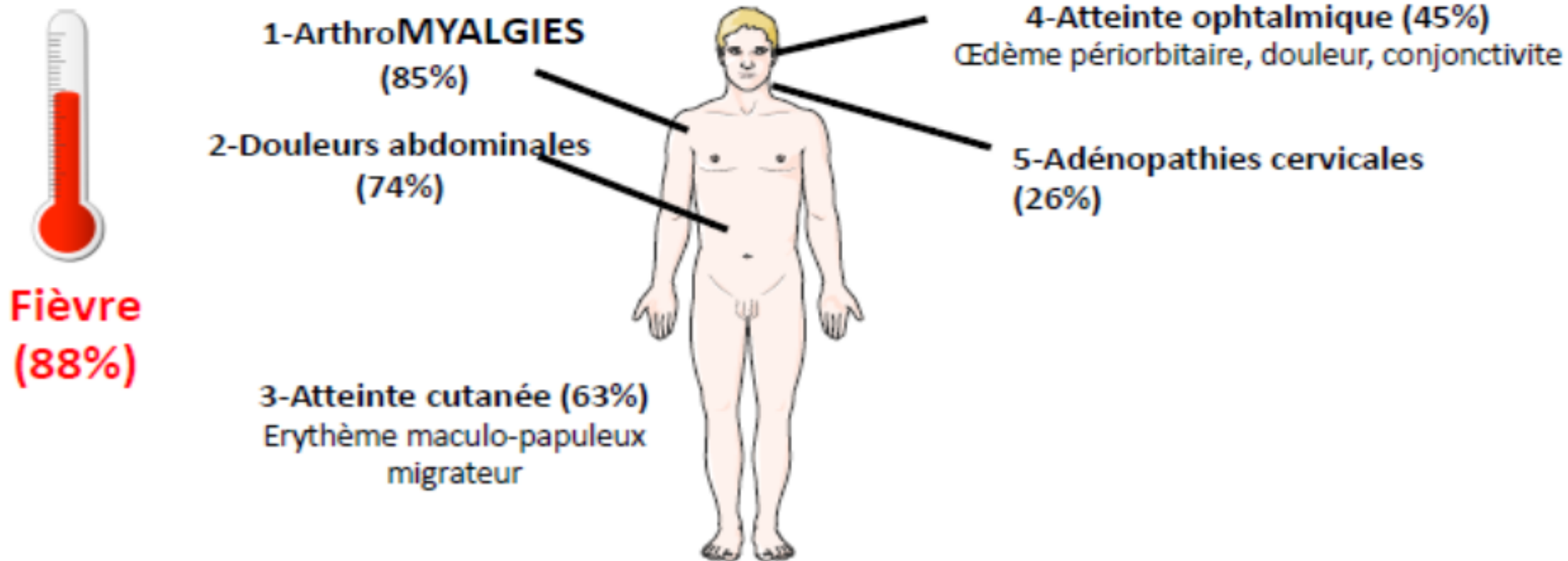




# Cryopyrinopathies

<b>MALADIE</b>	<b>Cryopyrinopathies (CAPS)</b>
<b>GÈNE MUTÉ</b>	<i>NLRP3</i> (exon 3 +++)
<b>Expression</b>	Myélomonocytaire
<b>Mutations</b>	Faux sens ++
<b>PROTÉINE</b>	cryopyrine
<b>TRANSMISSION</b>	Autosomique dominant
<b>ORIGINE</b>	Ubiquitaire
<b>TRAITEMENT DE FOND</b>	Anti interleukine 1
<b>RISQUE D'AMYLOSE AA</b>	OUI

# TRAPS: signes cliniques



# TRAPS: TNF Receptor Associated Periodic Syndrom

MALADIE	Syndrome TRAPS
GÈNE MUTÉ	TNFRSF1A (exon 10 +++)
Expression	Large
Mutations	Faux sens ++
PROTÉINE	Récepteur TNF 1 $\alpha$
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

# Déficit en mevalonate kinase (MVK)

**FIEVRE, ASTHENIE**

**PEAU: aphtose, rash polymorphe**

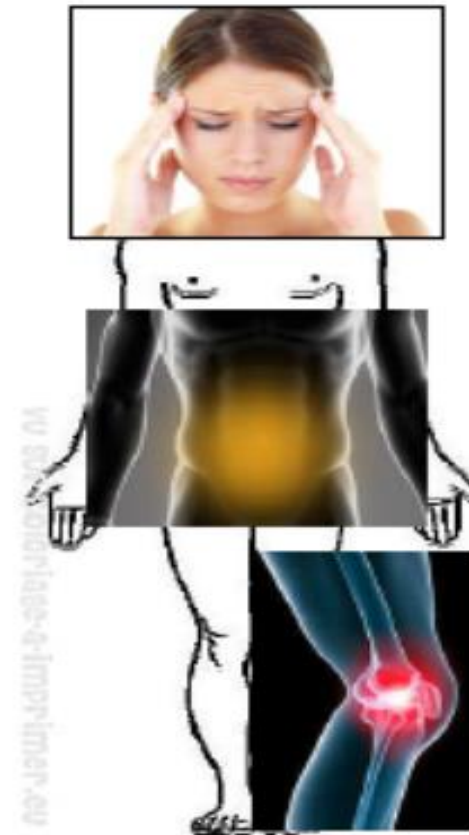
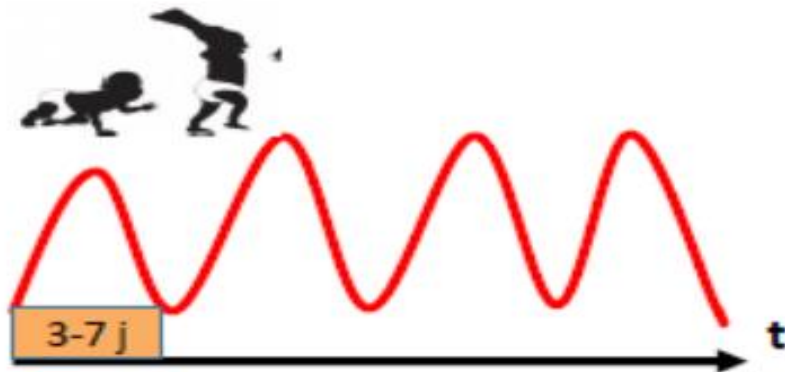
**RHUMATO: arthromyalgies**

**DIGESTIF: douleurs abdominales**  
**diarrhée**

## Céphalées

## Adénopathies cervicales douloureuses

## Réaction aux vaccins



### Gène *MVK*

Autosomique  
Récessif

# Déficit en mevalonate kinase

<b>MALADIE</b>	<b>Déficit partiel en mévalonate kinase</b>
<b>GÈNE MUTÉ</b>	<i>MVK</i>
<b>Expression</b>	<b>Ubiquitaire</b>
<b>Mutations</b>	<b>Faux sens ++</b>
<b>PROTÉINE</b>	<b>Mévalonate kinase</b>
<b>TRANSMISSION</b>	<b>Autosomique récessif</b>
<b>ORIGINE</b>	<b>Cosmopolite</b>
<b>TRAITEMENT DE FOND</b>	<b>En discussion; anti Il-1</b>
<b>RISQUE D'AMYLOSE AA</b>	<b>Rare (14 cas au monde)</b>

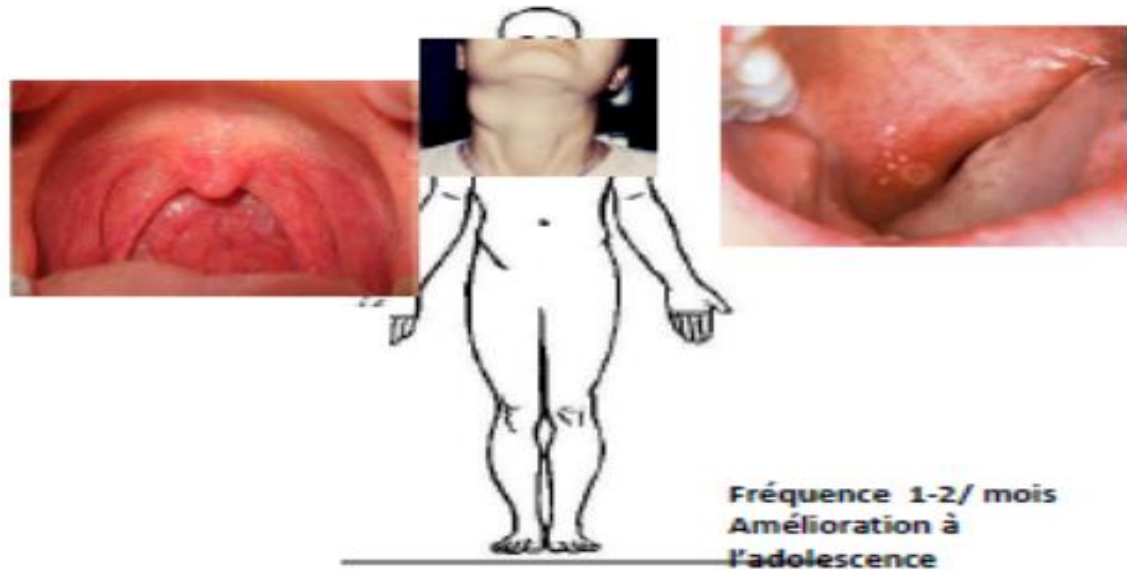
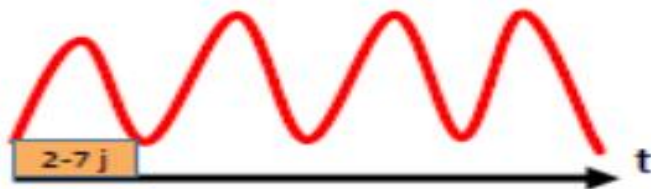
# PFAPA = syndrome de Marshall

= Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, adenitis

**FIEVRE**  
**PHARYNGITE**  
**APHTES**  
**ADENOPATHIES** cervicales

Céphalées, dlr's abdo

Périodicité +++





**PFAPA = syndrome de Marshall**

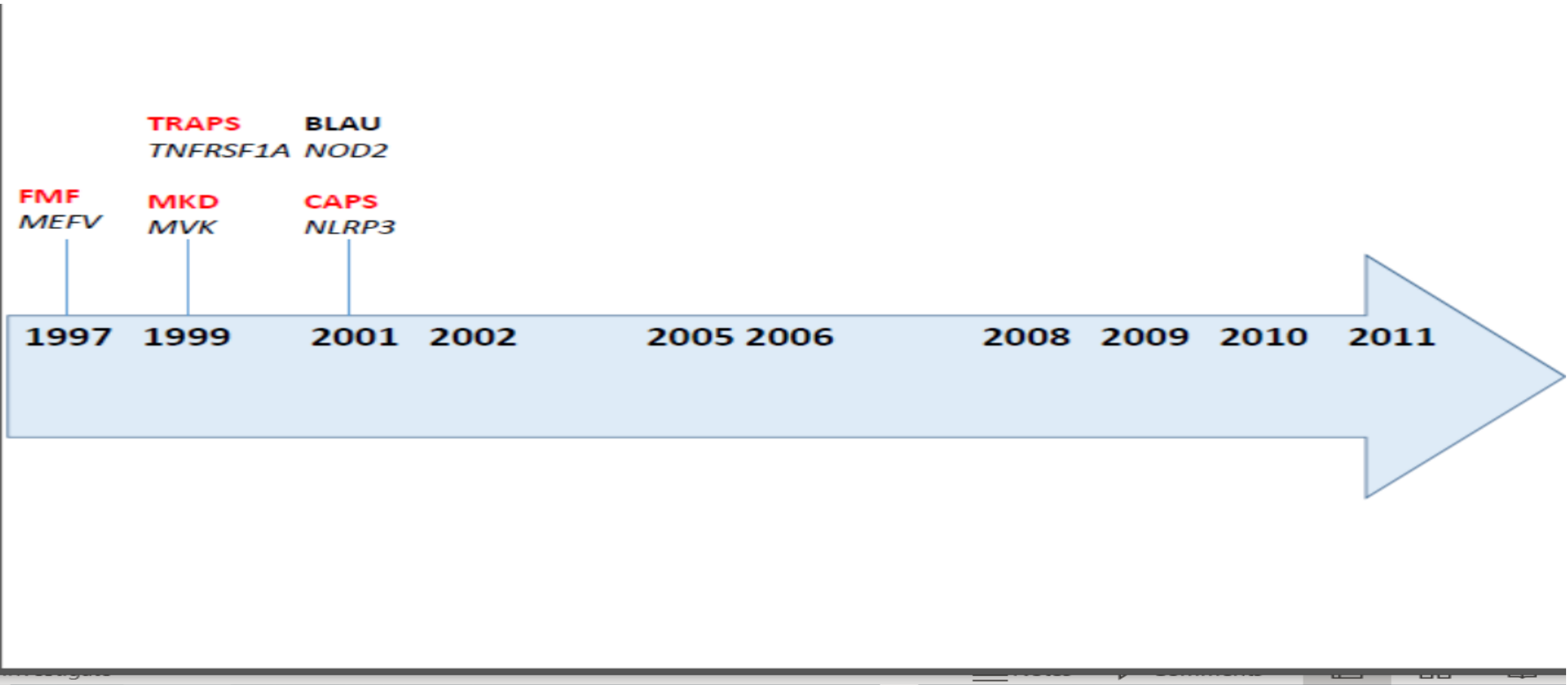
= Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, adenitis

<b>MALADIE</b>	<b>Syndrome PFAPA (Marshall)</b>
<b>GÈNE MUTÉ</b>	?
<b>Expression/mutations</b>	?
<b>Dg différentiel</b>	<b>Déficit partiel en mévalonate kinase</b>
<b>PROTÉINE</b>	?
<b>TRANSMISSION</b>	<b>Sporadique</b>
<b>ORIGINE</b>	<b>Cosmopolite</b>
<b>TRAITEMENT DE FOND</b>	<b>Colchicine / amygdalectomie</b>
<b>RISQUE D'AMYLOSE AA</b>	<b>NON</b>

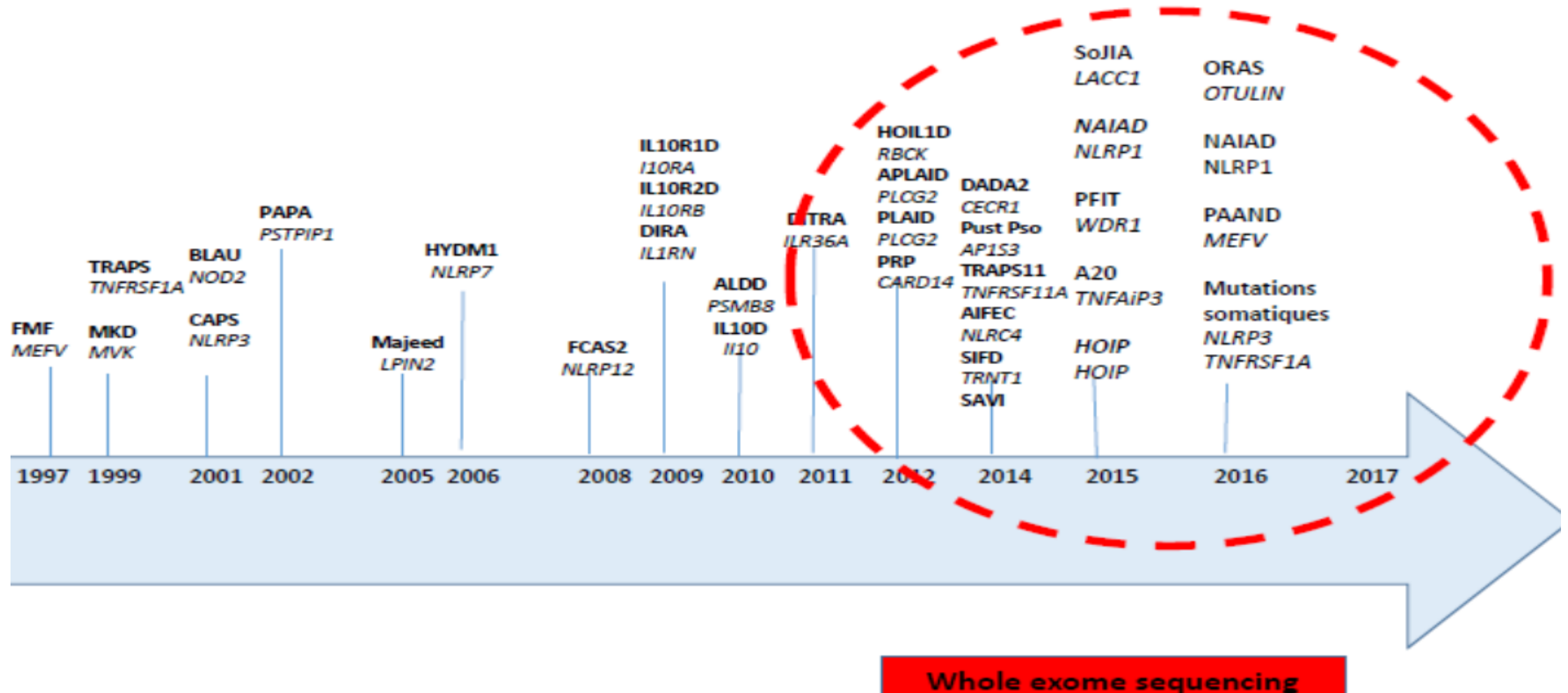
## **Actualités dans les maladies auto-inflammatoires**

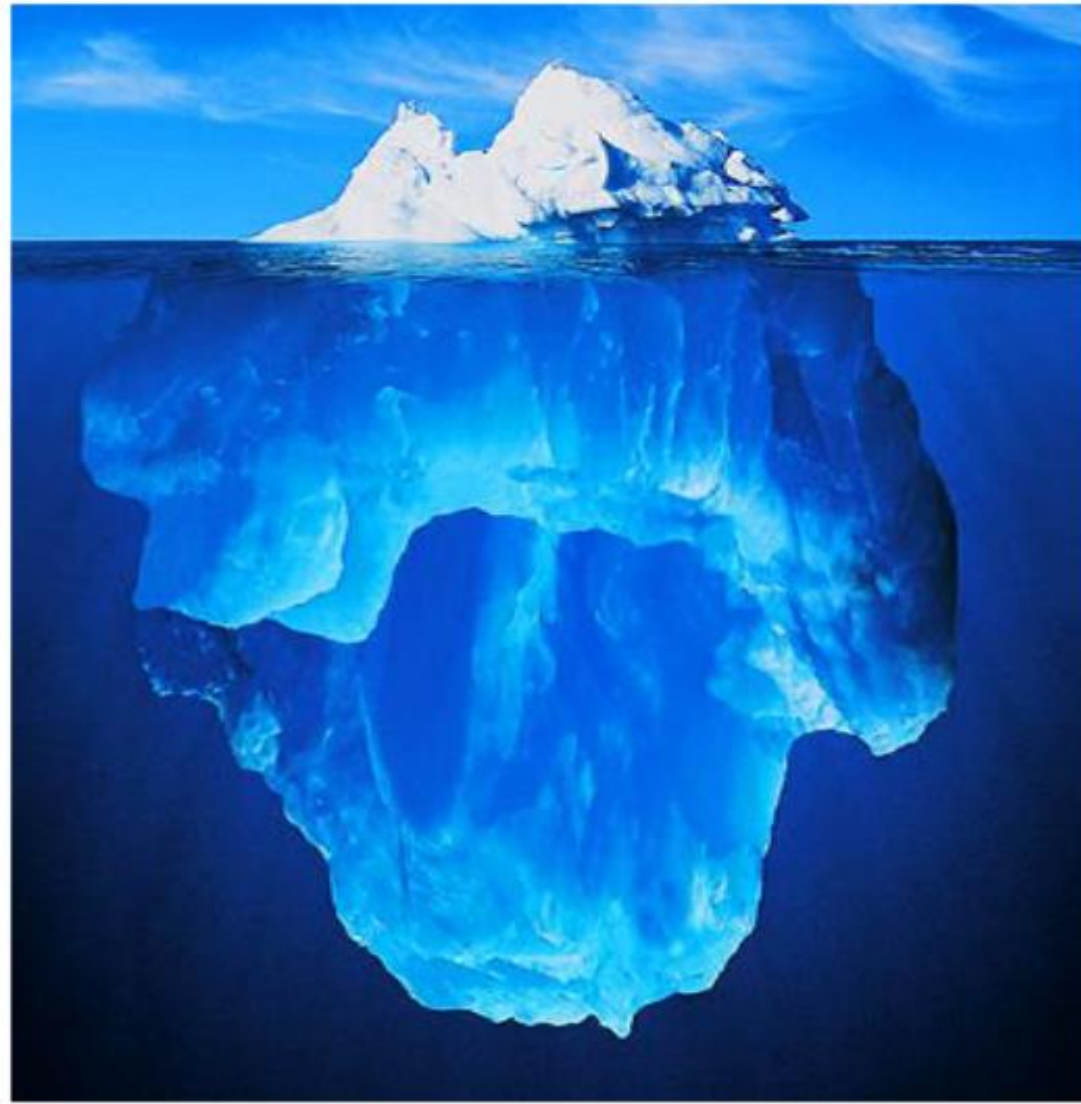
- diagnostiques : génétique +++++**
- thérapeutiques : colchicine, biothérapies**

# Mutations génétiques associées aux MAI



# Mutations génétiques associées aux MAI

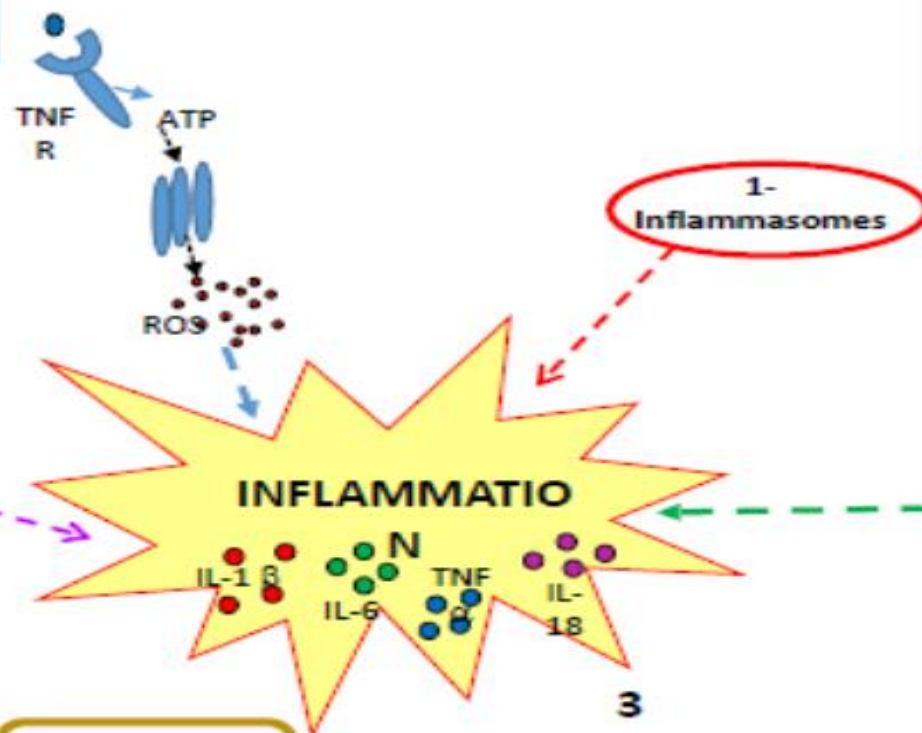




6-  
STRESS DU RETICULUM ENDOPLASMIQUE:  
Sécrétion accrue de ROS: TRAPS

1-  
INFLAMMASOMOPATHIES:  
Mutations gain de fonction  
des inflammasomes  
FMF, PAAND, CAPS, MKD

5-  
INTERFERONOPATHIES:  
Augmentation de  
l'expression du gène de l'INF  
et de l'inflammation

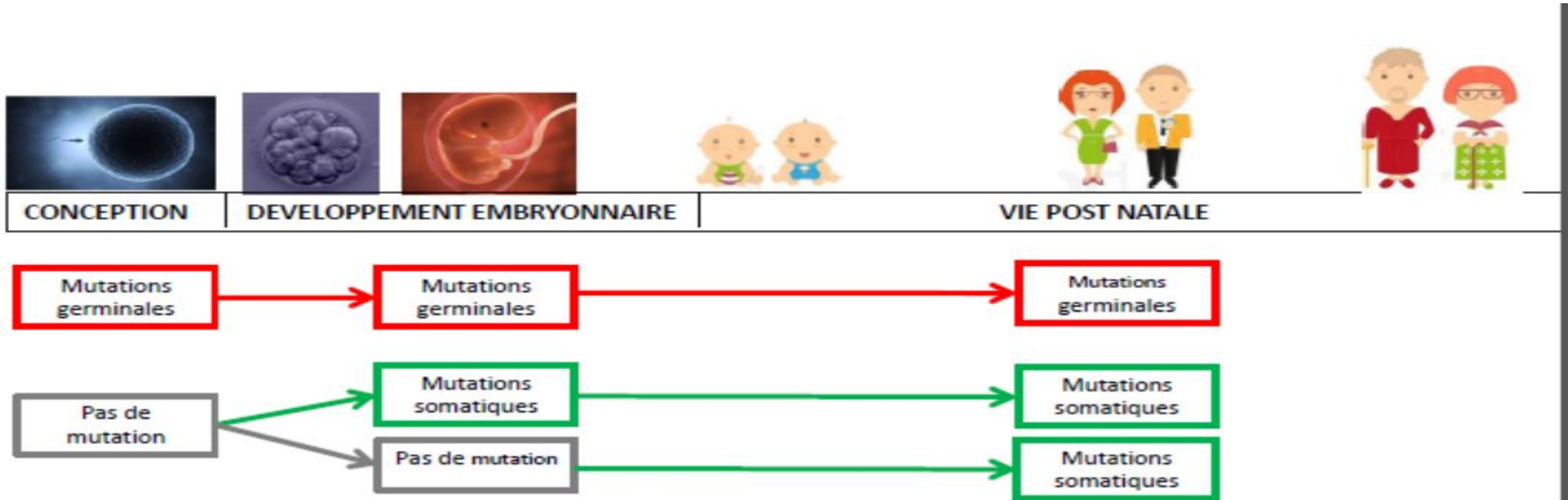


Monocyte/macrophages

4-  
UBIQUITINOPATHIES et  
mutation de *NOD2*:  
Activation de la voie NF-KB  
et secretion des cytokines  
proinflammatoires

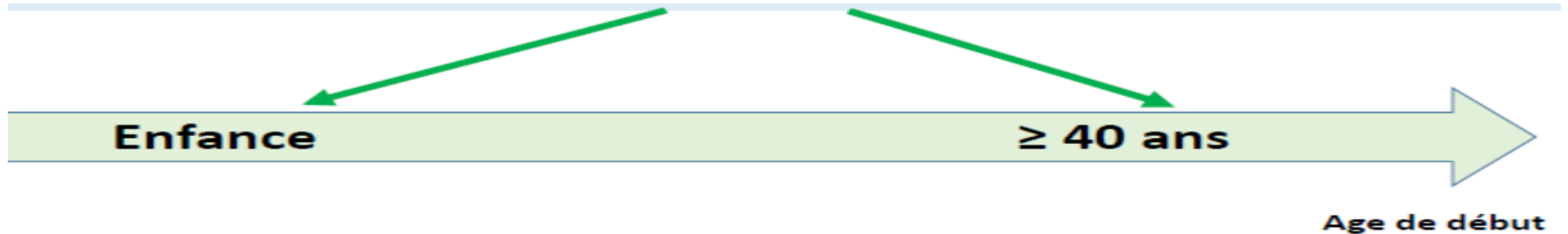
3-  
Déséquilibre des  
antagonistes endogènes:  
Mutations *IL1RN*, *IL36RN*

# Les mutations germinales/somatiques





# les mutations germinales/somatiques



**Mutations  
germinales**

**Mutations  
somatiques**

- Cryopyrinopathies
- TRAPS
- Schnitzler

# NGS: next generation sequencing

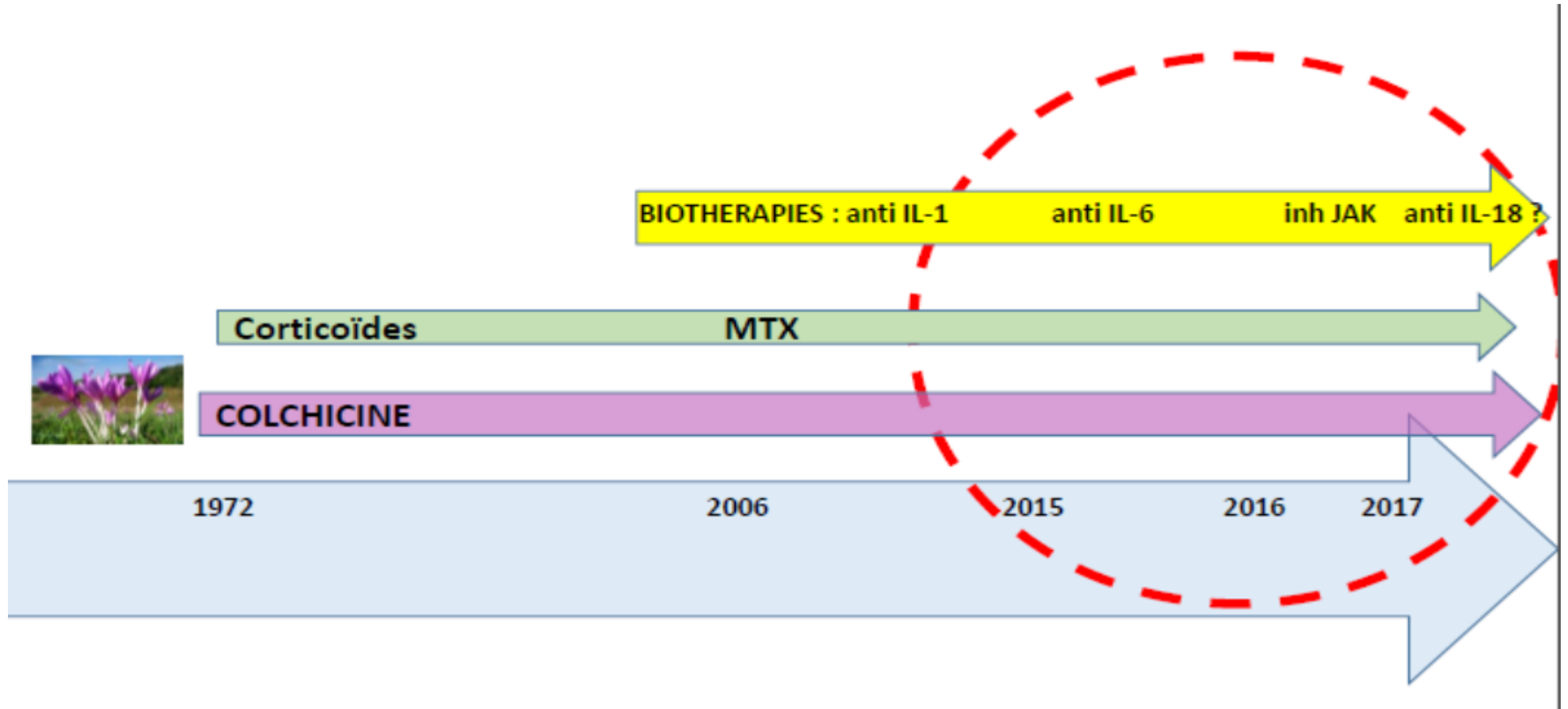
## AVANTAGES

- Très grande sensibilité de détection (1 copie par cellule) : permet de détecter des mutations **somatiques**
- Lecture de plus en plus longue en un temps de plus en plus court
- Petits appareils avec coût de moins en moins élevé

## LIMITES

- Quantité de données recueillies : traitement et stockage des données, recours à un bio-informaticien
- Problèmes au niveau insertions/délétions
- Éthique

# Traitement des MAI



**Conséquences pratiques  
pour arriver au diagnostic?**

**Maladie  
autoinflammatoire**

**CRP élevée**

**Fièvre  
récurrente?**

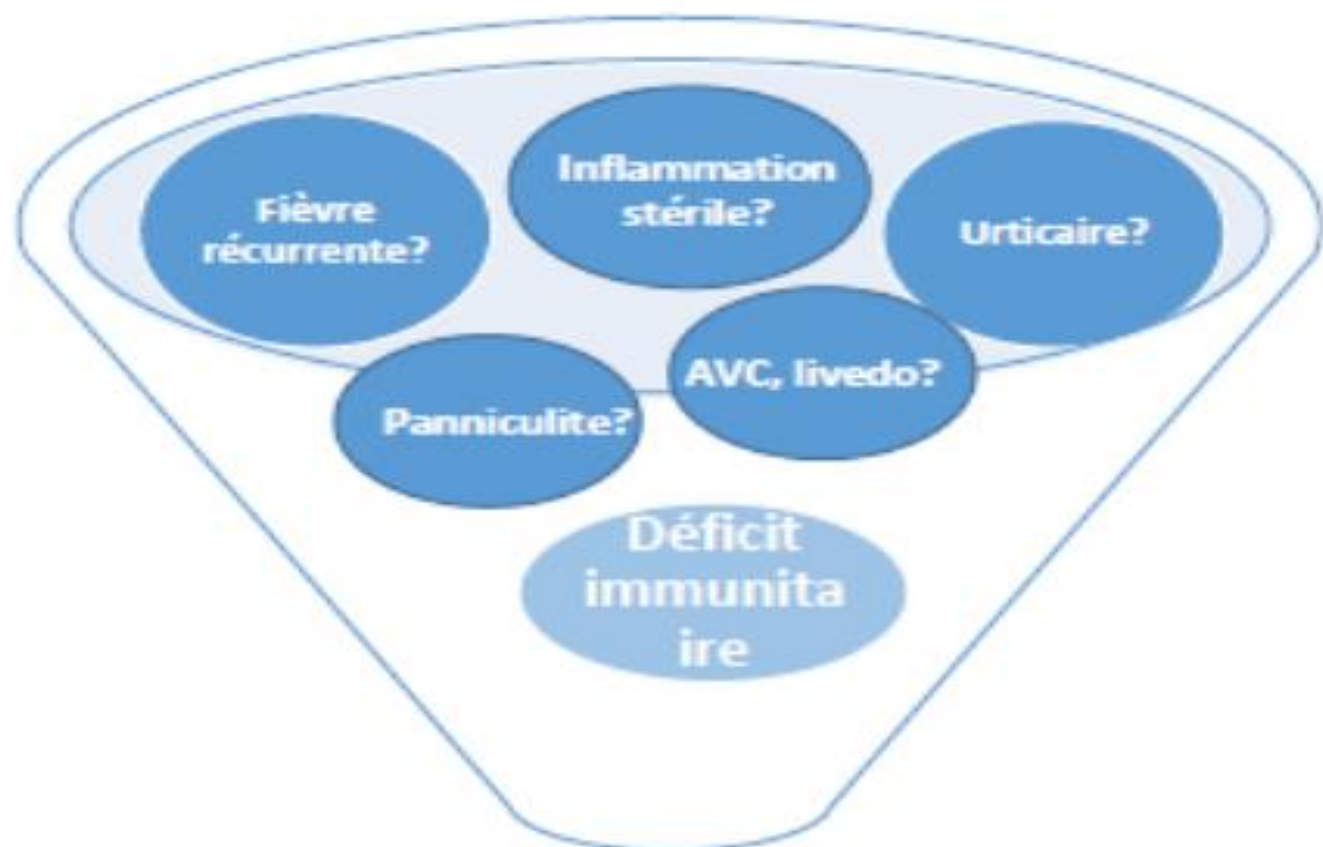
**Urticaire?**

**Inflammation  
stérile?  
(peau, os)**

**AVC, PAN?**

**Déficit  
immunitaire?**

**Autres**  
-panniculite  
-vascularites  
-polyarthrite



**Cibler une MAI**  
**Etude génétique**

**Maladie  
autoinflammatoire**

**CRP élevée**

**Fièvre  
récurrente?**

**FMF**

**Urticaire?**

**CAPS**

**Inflammation  
stérile?  
(peau, os)**

**AVC, PAN?**

**DADA2**

**Déficit  
immunitaire?**

**Autres**  
-panniculite  
-vascularites  
-polyarthrite



# Fièvres récurrentes

Maladie (gène)	Principaux signes cliniques
FMF ( <i>MEFV</i> )	Episodes <b>courts</b> (24–48h). Sérites, pseudoérysipèle. Réponse à la colchicine
MKD ( <i>MVK</i> )	<b>Début précoce</b> (<24 mois). Durée des crises : 4–5 jours. <b>Douleurs abdominales, vomissement et diarrhée</b> , splénomégalie, aphtes buccaux, ADNPT cervicales
TRAPS ( <i>TNFRSF1A</i> )	Episodes <b>longs (6-21 jours)</b> . Eruption migratoire, Œdème périorbitaire, fasciite. Réponse aux anti IL-1
TNFRSF11A ( <i>TNFRSF11A</i> )	Episodes <b>longs (&gt;8jours)</b> , Douleurs abdominales
PFAPA	Episodes <b>périodiques stéréotypés, aphtes buccaux, pharyngite et adénopathies cervicales</b> . Amélioration à l'adolescence.

# Inflammation et Urticaire

Maladie (gène)	Principaux signes cliniques
<b>Cryopyrinopathies</b> ou <b>FCAS/MWS/CINCA</b> ( <i>NLRP3</i> )	-FCAS: éruption, fièvre et arthralgies au froid; -MWS: éruption urticarienne récurrente ou subchronique, <b>surdité</b> neurosensorielle ; -CINCA: comme le MWS + retard mental, <b>méningite chronique</b> aseptique et déformations osseuses
<b>FCAS2</b> ( <i>NLRP12</i> )	Eruption urticarienne, fièvre et arthralgies après exposition au froid
<b>Maladies associées à NLRC4-</b> ( <i>NLRC4</i> )	Eruption urticarienne, arthralgies, <b>entérocolite, syndrome d'activation macrophagique récurrent</b>
<b>Syndrome PLAID</b> ( <i>PLC-gamma2</i> )	Urticaire au froid, <b>déficit immunitaire commun variable</b> , autoimmunité, allergie, granulomes en histologie





# Inflammations stériles (os, peau)

Maladie (gène)	Principaux signes cliniques
Syndrome de Blau ( <i>CARD15</i> )	Début précoce (< 5 ans). <b>Polyarthrite avec granulomes, uvéite, éruption cutanée</b> . Réponse possible aux anti-TNF
Syndromes PAID ( <i>PSTPIP1</i> ) : PAPA, PAMI, PAPASH, PAPA-like et PAC	<b>Arthrites stériles</b> suppurées, <b>pyoderma gangrenosum</b> , <b>acné kystique</b> . Bonne réponse aux anti Il-1
Syndrome de Majeed ( <i>LPIN2</i> )	<b>Ostéomyélite</b> multifocale, <b>dysérythropoïèse</b> congénitale anémie, <b>dermatose</b> inflammatoire
Syndrome DIRA ( <i>IL1RN</i> )	<b>Ostéomyélite</b> multifocale de début néonatal, périostite et <b>pustulose</b> . Réponse +++ à l'anakinra
Syndrome DITRA ( <i>IL36RN</i> )	<b>Psoriasis pustuleux</b> généralisé, fièvre récurrente.
Syndrome CAMPS ( <i>CARD14</i> )	Psoriasis pustuleux généralisé ou <b>pityriasis rubra pilaire</b>
Syndrome PAAND ( <i>MEFV</i> )	Début <b>tôt</b> dans la vie, fièvre, arthromyalgies, <b>dermatose neutrophilique</b> (panniculite, pyoderma gangrenosum, acné, voir hidradénite suppurée)
Syndrome NAIAD ( <i>NLRP1</i> )	Début <b>précoce</b> (<6 mois), lésions cutanées polymorphes, polyarthrite, <b>troubles de la croissance osseuse, fièvre récurrente et dysimmunité</b>
Hidrosadénite suppurée monogénique ( <i>NCSTN</i> )	<b>Abcès aseptiques récurrents</b> des grand plis, +/- <b>pyoderma gangrenosum</b> et acné

# Panniculite/Lipodystrophies

Maladie (gène)	Principaux signes cliniques
<b>CANDLE</b> ( <i>PSMB8, PSMA3, PSMB4, PMSB9, POMP</i> )	Episodes de fièvre récurrente de début précoce, dysmorphie faciale typique, panniculite, lipodystrophie, myosite, arthropathie
<b>ORAS</b> ( <i>FAM105B</i> )	Episodes de fièvre néonataux, <b>diarrhée, dermatose neutrophilique,</b> panniculite, retard de croissance

# Vascularites et aphtes

Maladie (gène)	Principaux signes cliniques
SAVI (TMEM173)	Vascularite et télangiectasies de début précoce avec <b>pneumopathie interstitielle</b> progressive et inflammation systémique
A20 halpo insufficiency (TNFAIP3)	Inflammation systémique de début précoce arthralgies/arthrites, <b>aphtose bipolaire et inflammation oculaire (Behçet-like)</b>



# Inflammation/AVC précoces, PAN

Maladie (gène)	Principaux signes cliniques
Déficit en ADA2  =DADA2  (ADA2)	Fièvre récurrente, <i>livédo</i> , <i>AVC de début précoce</i> , vasculopathie de type périartérite noueuse, <i>hypogammaglobulinémie</i> .

# Autoinflammation et déficits immunitaires

Maladie (gène)	Principaux signes cliniques
Déficit en HOIL-1 ( <i>RBCK1</i> , <i>HOIL-1</i> )	Inflammation systémique récurrente, <b>hépatosplénomégalie</b> , lymphadénopathie, réponse immunitaire altérée aux bactéries et aux virus
Syndrome PLAID et APLAID ( <i>PLCY2</i> )	Lésions cutanées suintantes, <b>cellulite</b> , <b>pneumopathie interstitielle non spécifique</b> , arthralgies, <b>uvéite</b> , colite inflammatoire, <b>DICV</b>
Syndrome PFIT ( <i>WDR1</i> )	Fièvre récurrente, <b>aphtes buccaux et périanaux</b> , infections opportunistes sévères à germes encapsulés, <b>thrombopénie</b> à petites plaquettes
Syndrome SIFD ( <i>TRNT1</i> )	<b>Anémie sidéroblastique</b> , <b>hypogammaglobulinémie</b> (absence de lymphocytes B), fièvre récurrente, <b>Retard mental</b> .
Déficit en ADA2 ( <i>ADA2</i> )	Voir ci-dessus



# Inflammation et polyarthrite

Maladie (gène)	Principaux signes cliniques
Arthrite systémique juvénile monogénique ( <i>LACC1</i> )	Début <b>précoce</b> (<36 mois), <b>polyarthrite symétrique</b> , fièvre, <b>rash maculopapuleux</b> et organomégalie.  Maladie « Still-like »

# Déficit en ADA 2



## Manifestations cutanées

Livedo 55,6 %  
Ulcères / nécrose 17,8 %

## Manifestations rhumatologiques

Arthralgies 23,7 %  
Arthrites 15,6 %



## Manifestations neurologiques

AVC-i / AIT 41,5 %  
AVC-h 11,9 %

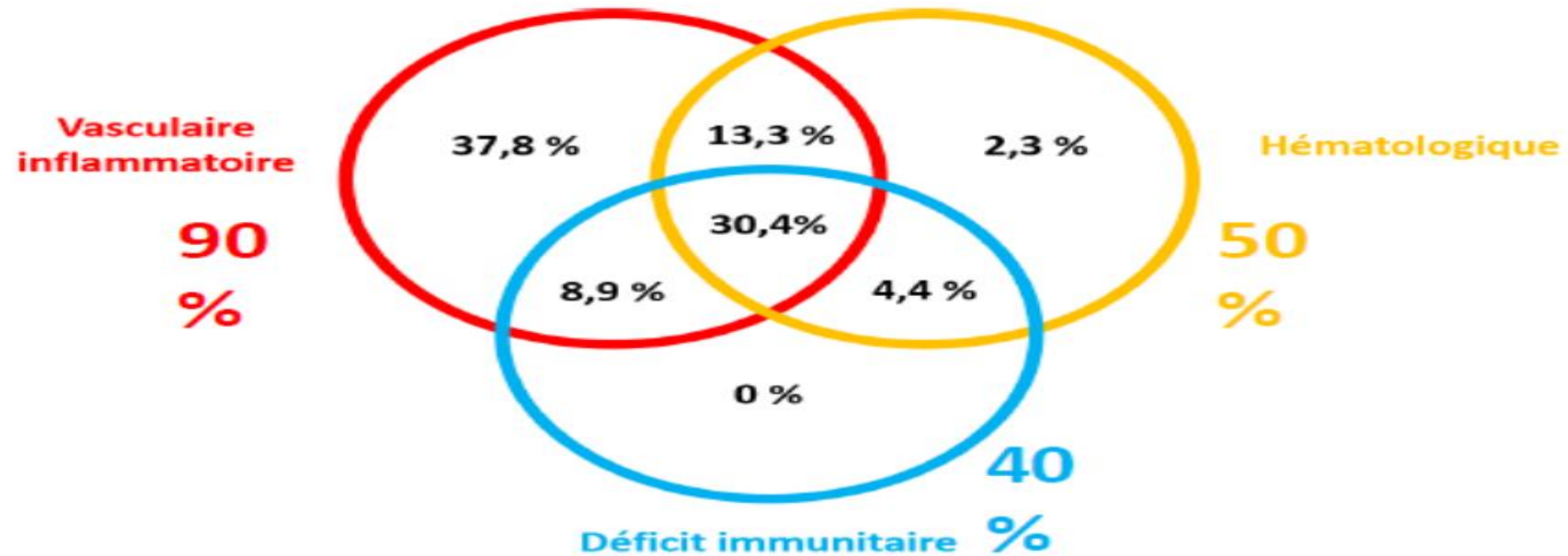
Splénomégalie 32,6%

## Manifestations digestives

Douleur abdominale / diarrhées 19,3%  
Atteinte grave :  
- Type MICI : 6,7%  
- Vascularite : 3,0%

**Cosmopolite,  
Début avant l'âge de 10 ans dans >85% des cas  
Déjà 135 patients décrits à ce jour  
3 formes cliniques principales**

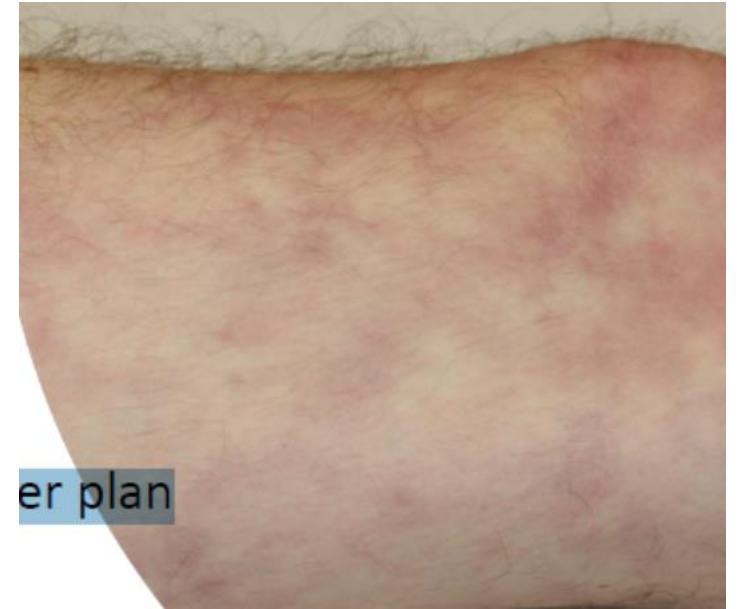
# Déficit en ADA 2: spectre Clinique



Les trois principales présentations de DADA2 et leur répartition les unes par rapport aux autres

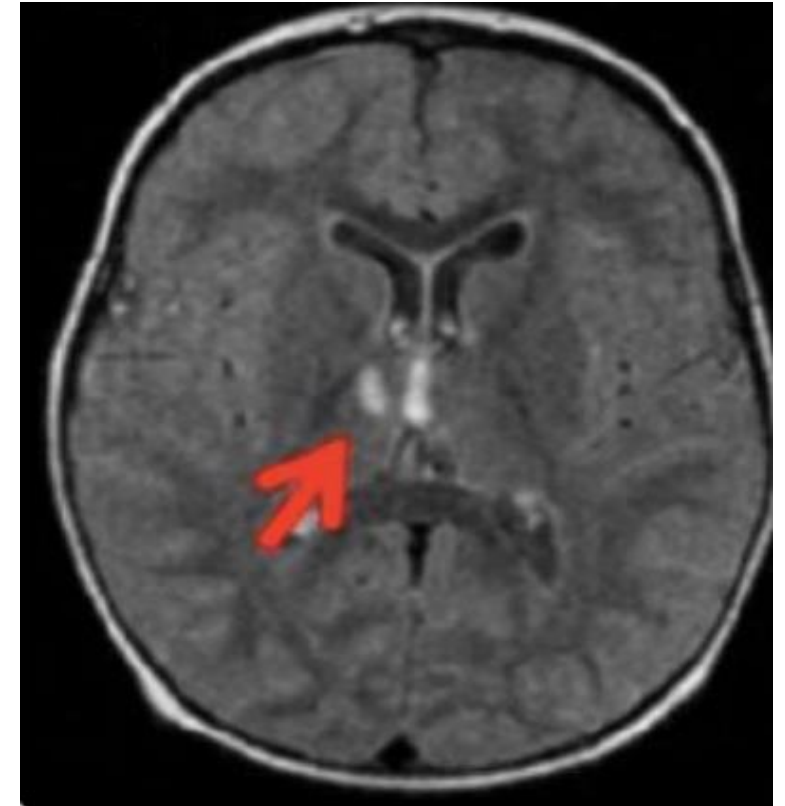
# Phénomènes vasculaires et inflammatoires: 90%

- Fièvre récurrente - 56%
- CRP élevée
- Atteinte cutanée au premier plan
  - Livedo racemosa - 55%
  - Ulcères / nécrose - 17%
  - et aussi Raynaud, exanthèmes maculopapuleux, urticaire



# Phénomènes vasculaires et inflammatoires: 90%

- Atteinte neurologique :
  - **AVC ischémique – 42%**
  - AVC hémorragique – 12%
  - Nerf crânien – 18%
  - NRP périphérique – 10%
  - **HTA – 24%**
  - Arthralgies – 24% / arthrites – 16%
  - Atteintes oeil, rein, système digestif = rares



Zhou Q et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. N Engl J Med. 2014 Mar 6

# Atteinte hématologique: 50%

- Rarement isolée
- Splénomégalie, polyadénopathie inconstante
- **Cytopénies** : anémie > lymphopénie > neutropénie > thrombopénie
- **Quelques phénotypes sévères : érythroblastopénie – 6%**

## Déficit immunitaire: 40%

- **Jamais isolé**
- **Hypogammaglobulinémie** ou déficit focal en IgG / M / A
- Parfois lymphopénie globale
- **Infections récurrentes** – 17%

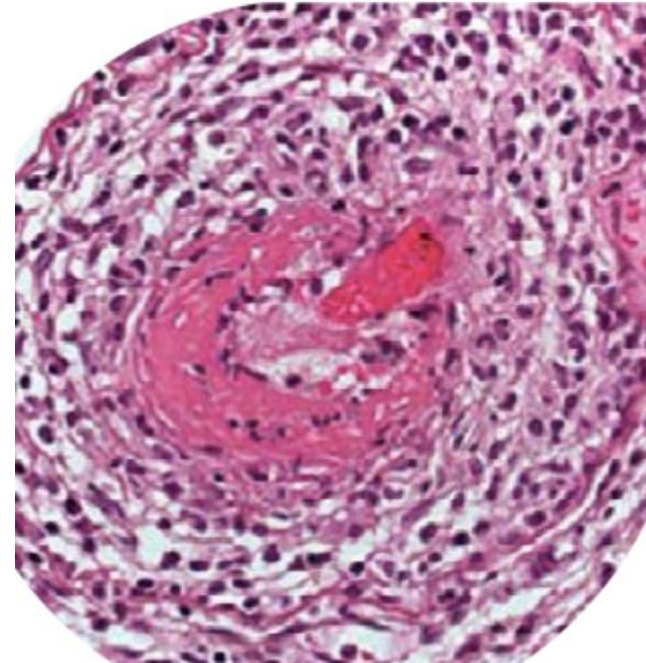


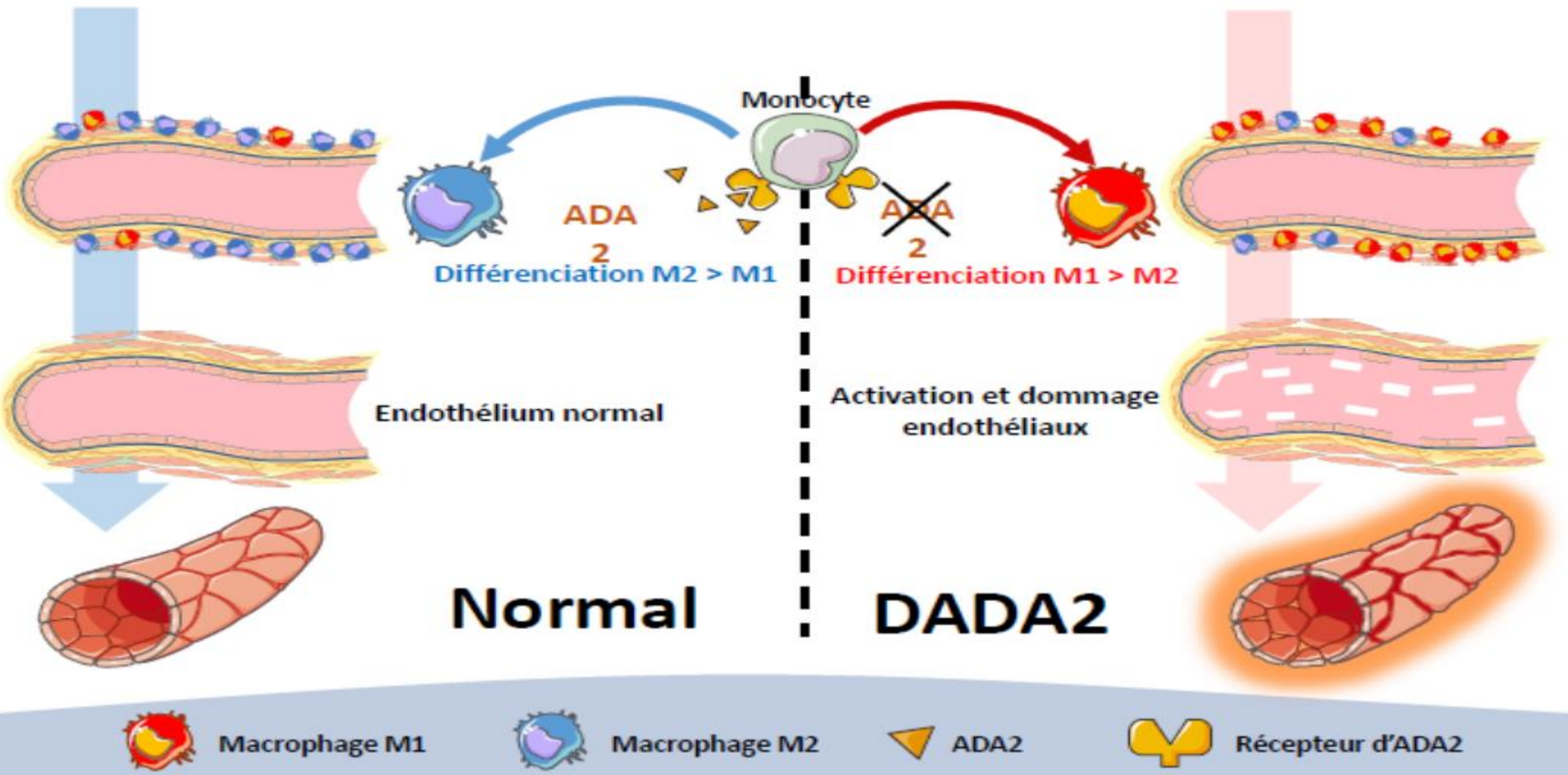
# Diagnostic

**Activité ADA2 plasmatique**  
**<50% témoin** – souvent effondrée

- **Vascularite**

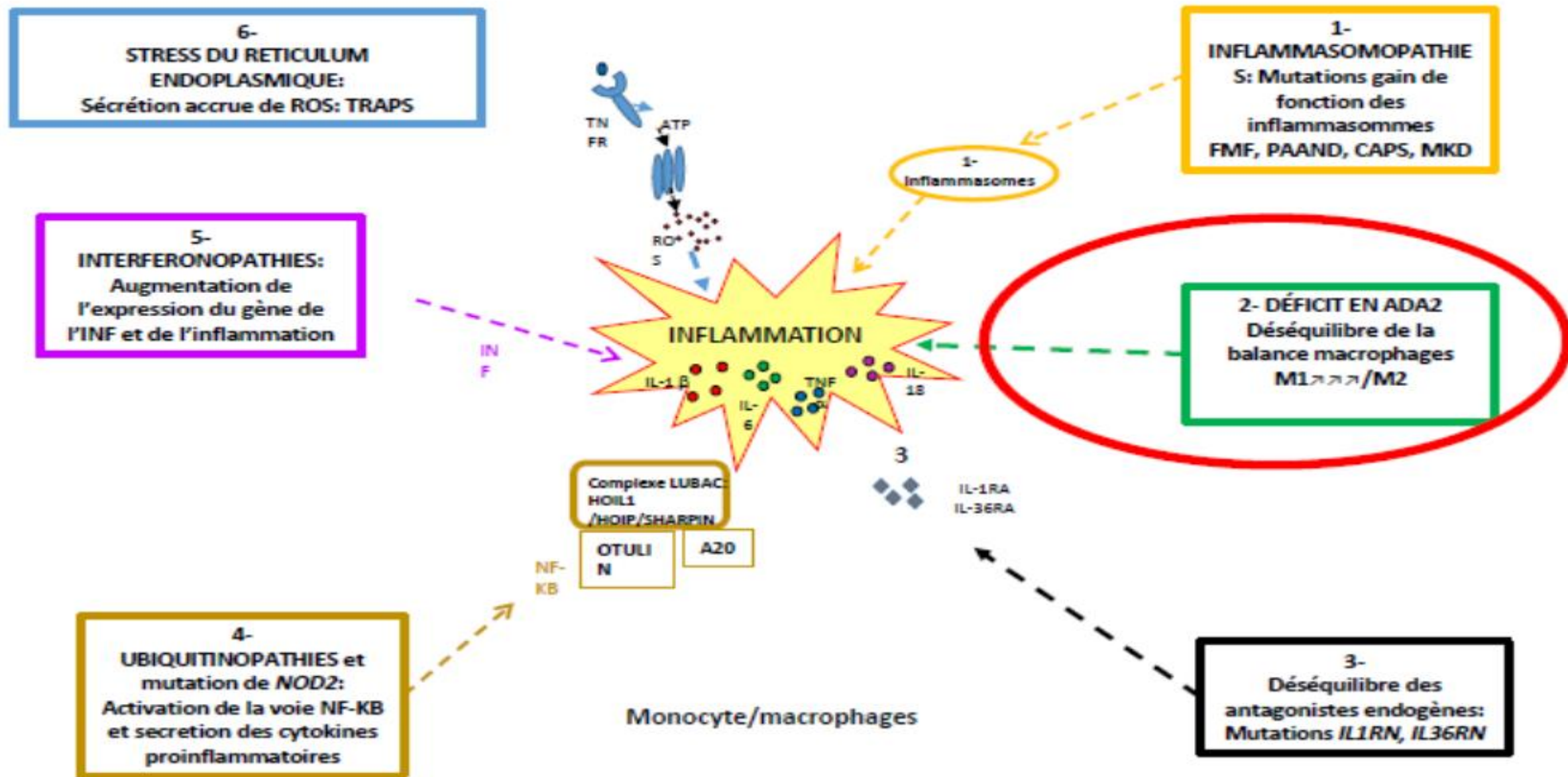
- 33 sur 49 biopsies
- 2/3 type PAN
- 1/3 vascularite leucocytoclasique





# Synthèse: déficit en ADA2

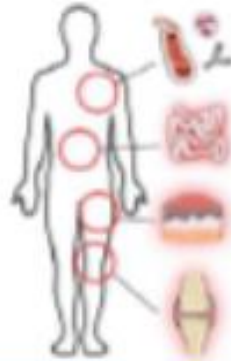
- Découverte récente mais **enrichissement rapide du spectre**
- **Clinique** : de manifestations cutanées bénignes jusqu'à des phénotypes sévères hématologiques ou neurologiques
- Début pédiatrique, mais **pas toujours identifié avant l'âge adulte**
- Diagnostic en Sanger / NGS : mutations du gène ADA2
- **Anti-TNF en première intention** dans la forme vasculaire inflammatoire



# Conclusions



## ANAMNESE +++++ et CLINIQUE



Sujet jeune  
Forme familiale

=> Rechercher une maladie auto-inflammatoire classique

Discuter le séquençage d'un gène

Trouver le traitement optimal

Sujet de plus de 40 ans  
Forme sporadique

=> Rechercher une mutation somatique de MAI classique

Discuter le séquençage par NGS

Trouver le traitement optimal

NOSOLOGIE

PHYSIOPATHOLOGIE

TRAITEMENT

IL Y A 20 ANS

INCONNUE

INCONNUE

COLCHICINE

2017

MAI

MUTATIONS GENES  
IMMUNITE INEE

COLCHICINE  
biothérapies



Merci pour votre attention