



CLASSIFICATION DES MALADIES AUTOINFLAMMATOIRES



Dr Sophie Georgin-Lavialle

Service de médecine interne Hôpital Tenon, Paris

Centre de référence des maladies autoinflammatoires et des amyloses d'origine inflammatoire

PLAN

1-Définition des maladies auto-inflammatoires

2-Démarche diagnostique devant une fièvre récurrente héréditaire?

3- Actualités dans les maladies auto-inflammatoires

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

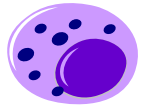
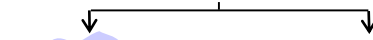
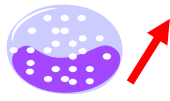
4-Conséquences pratiques?

MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

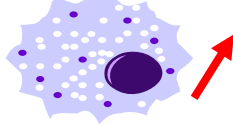
Signaux de danger



+
Inflammasomes : pyrine, NLRP3 ↗



Cellules natural killer



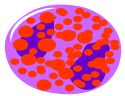
Macrophage



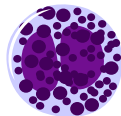
Cellule
Dendritique myéloïde



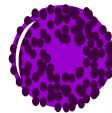
Neutrophile



Éosinophile



Basophile



Mastocyte



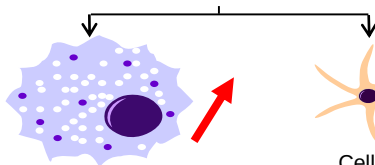
+
Cytokines pro-inflammatoires IL1, IL6, IL18 ↗

MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Signaux de danger



+
Inflammasomes : pyrine, NLRP3 

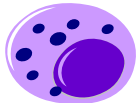


Macrophage

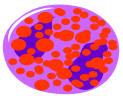
Cellule
Dendritique myéloïde



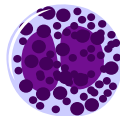
Neutrophile



Cellules natural killer



Éosinophile



Basophile



Mastocyte



+
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

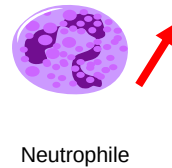
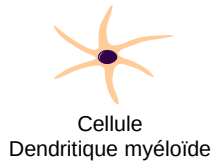
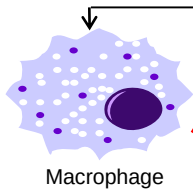
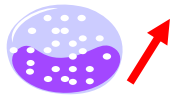


MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Signaux de danger



+
Inflammasomes : pyrine, NLRP3 

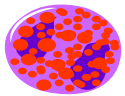


Cellules natural killer

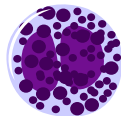
Macrophage

Cellule
Dendritique myéloïde

Neutrophile



Éosinophile



Basophile



Mastocyte



+
Cytokines pro-inflammatoires IL1, IL6, IL18 

Définition des maladies auto-inflammatoires

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

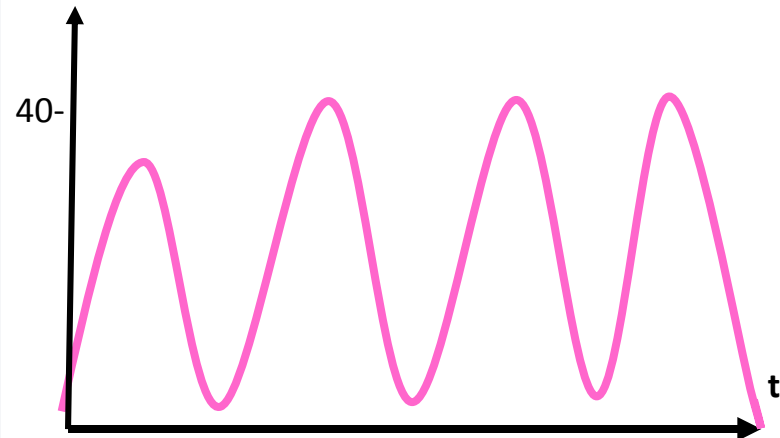
Auto-
immunité

Auto-
inflammation



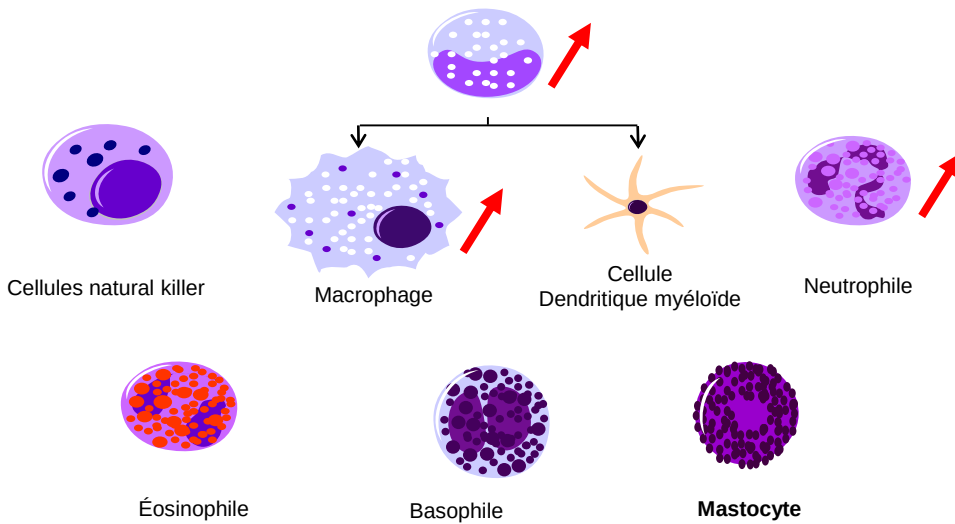
Illustration de la survenue des crises au cours du temps

Fièvre



MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

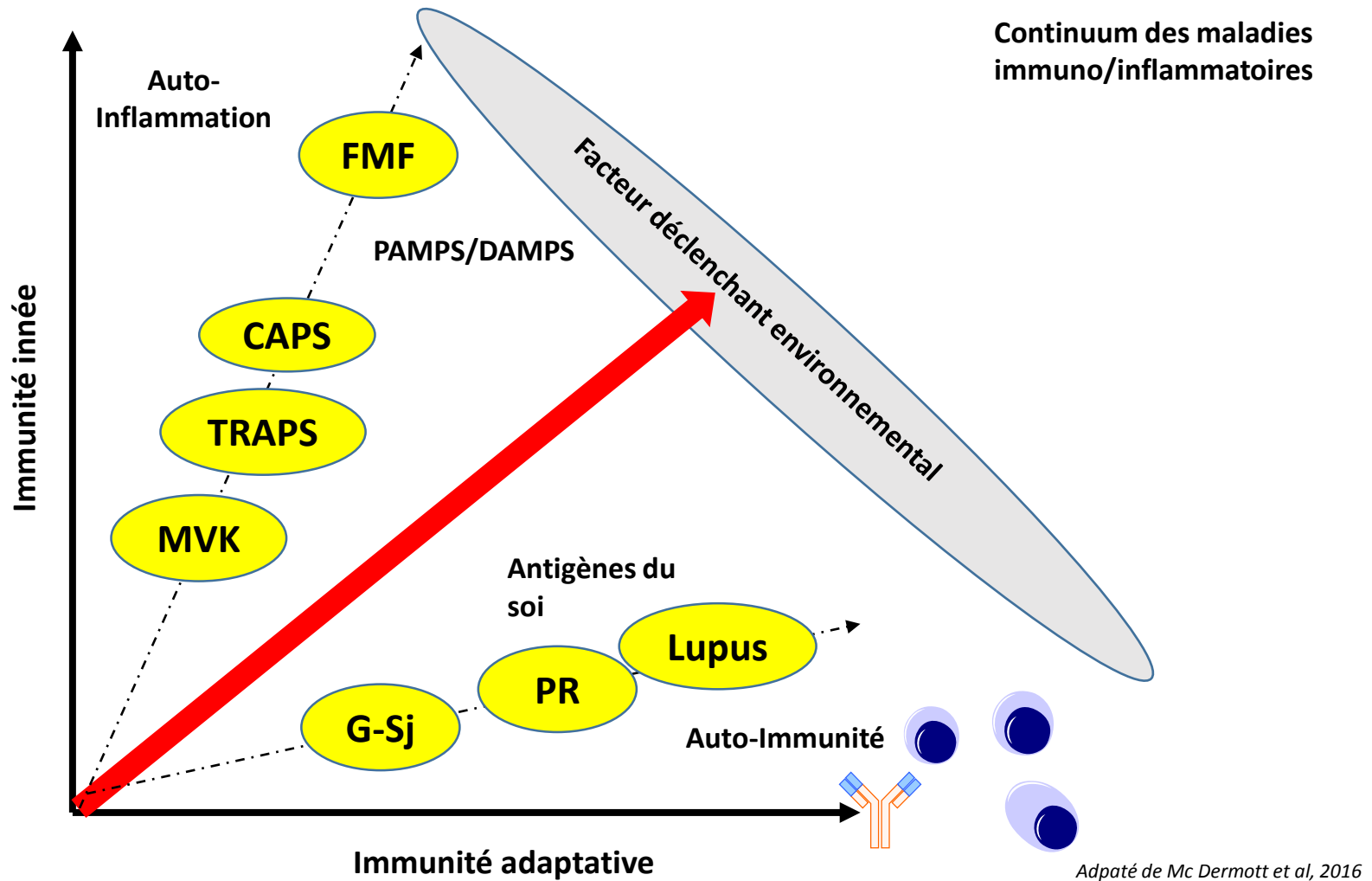
Signaux de danger



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



PLAN

1-Définition des maladies auto-inflammatoires

2-Démarche diagnostique devant une fièvre récurrente héréditaire?

3- Actualités dans les maladies auto-inflammatoires

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

4-Conséquences pratiques?

EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

- 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 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	

QUIZZ 1- Quelles sont les propositions vraies concernant l'âge de début des principales MAI?

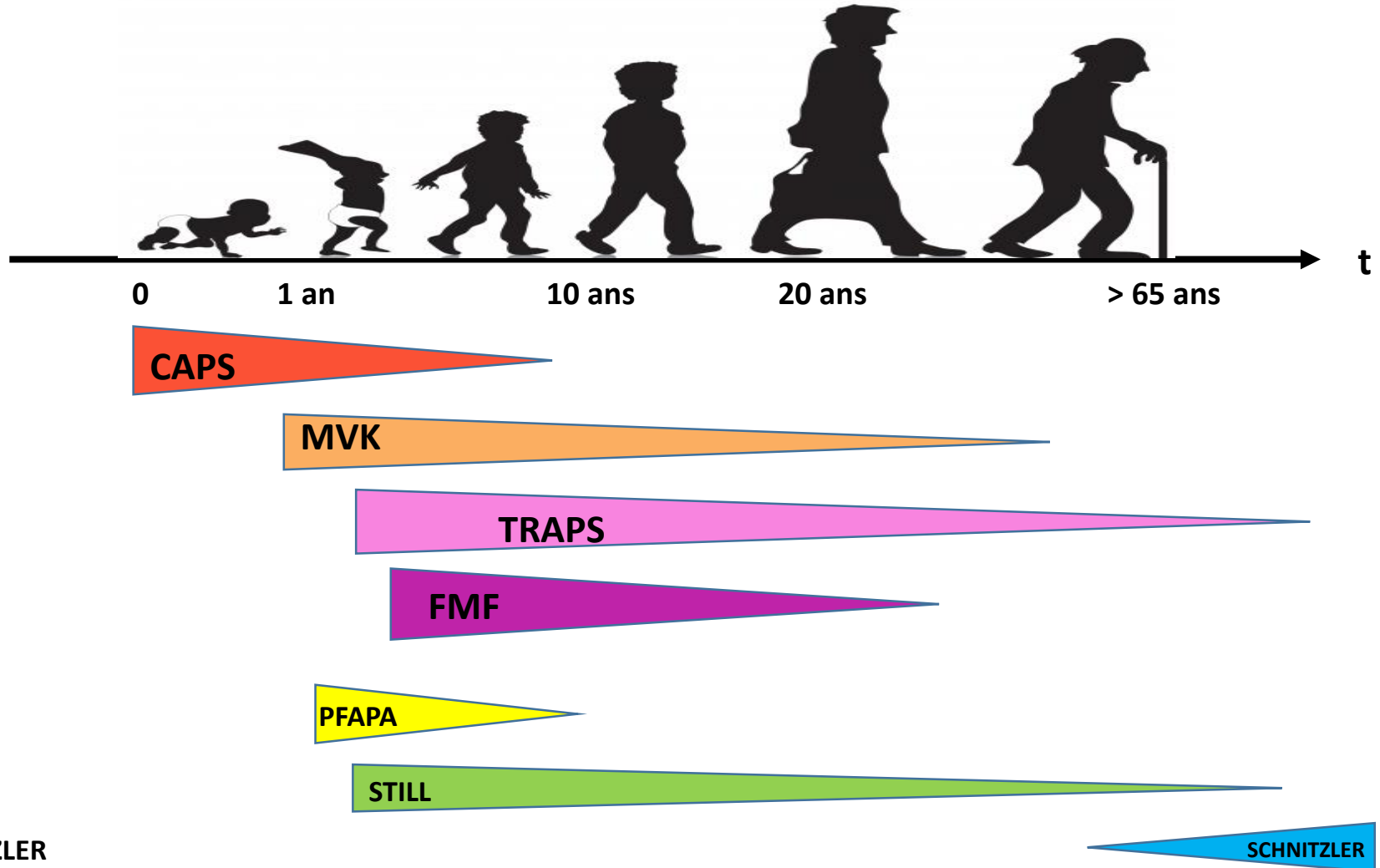
- 1. La Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) débute entre 3 et 10 ans**
- 2. Les cryopyrinopathies débutent dès les premiers jours de vie**
- 3. Le Syndrome TRAPS peut démarrer au cours des 2 premières décennies**
- 4. Le déficit partiel en mévalonate kinase (MVK) démarre tôt dans la vie**
- 5. Le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

QUIZZ 1- Quelles sont les propositions vraies concernant l'âge de début des principales MAI?

-  1. **La Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) débute entre 3 et 10 ans**
-  2. **Les cryopyrinopathies débutent 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 FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

1-AGE DE SURVENUE



QUIZZ 2- Quelles sont les propositions vraies concernant la durée des crises des principales MAI?

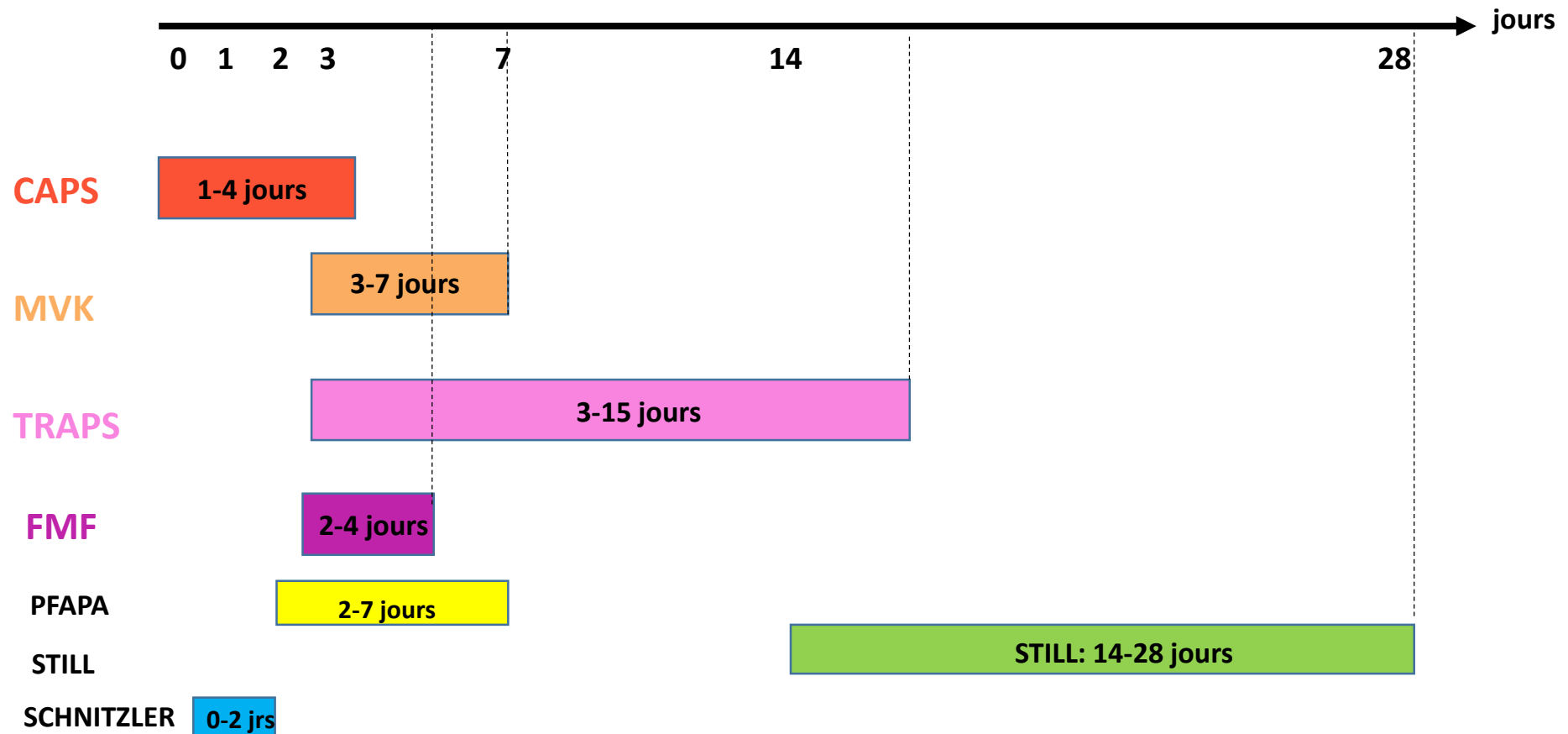
- 1. Elle est de 2-3 jours pour la FMF**
- 2. Elle est de 15 jours pour les cryopyrinopathies**
- 3. Elle est longue pour le syndrome TRAPS**
- 4. Elle peut être supérieure à 1 mois dans la maladie de Still**
- 5. Elle est le plus souvent inférieure à 1 semaine dans le MVK**

QUIZZ 2- Quelles sont les propositions vraies concernant la durée des crises des principales MAI?

-  1. Elle est de 2-3 jours pour la FMF
- 2. Elle est de 15 jours pour les cryopyrinopathies
-  3. Elle est longue pour le syndrome TRAPS
-  4. Elle peut être supérieure à 1 mois dans la maladie de Still
-  5. Elle est le plus souvent inférieure à 1 semaine dans le MVK

EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

2-DUREE DE LA CRISE



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?	

QUIZZ 3- Quelles sont les propositions vraies concernant la transmission des principales MAI?

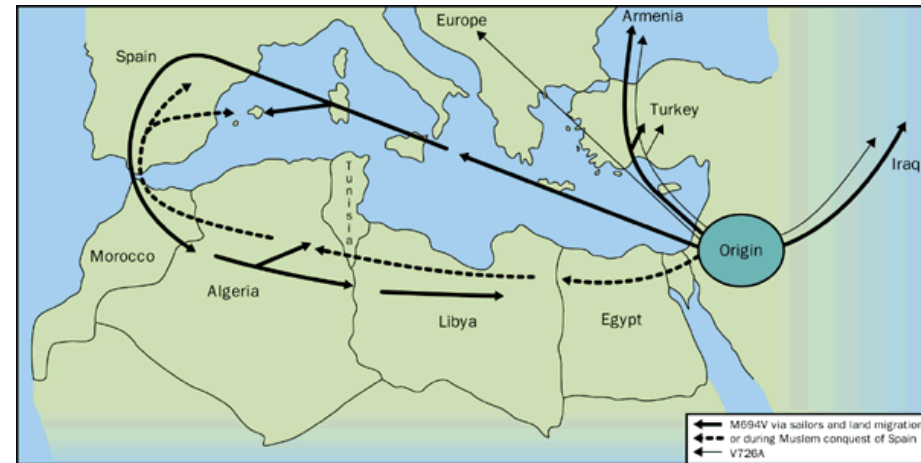
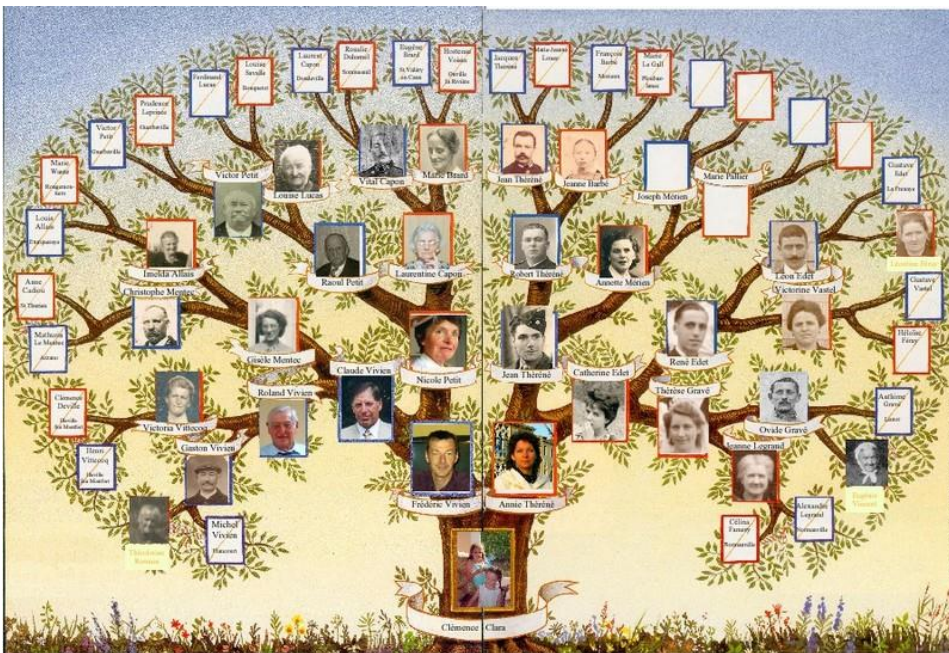
- 1. Elle est autosomique récessive pour la FMF**
- 2. Elle est autosomique dominante pour les cryopyrinopathies**
- 3. Elle est autosomique dominante pour le Syndrome TRAPS**
- 4. Elle est sporadique dans le syndrome PFAPA**
- 5. Elle est autosomique récessive dans le déficit en mévalonate kinase**

QUIZZ 3- Quelles sont les propositions vraies concernant la transmission des principales MAI?

-  1. Elle est autosomique récessive pour la FMF
-  2. Elle est autosomique dominante pour les cryopyrinopathies
-  3. Elle est autosomique dominante pour le Syndrome TRAPS
-  4. Elle est sporadique dans le syndrome PFAPA
-  5. Elle est autosomique récessive dans le déficit en mévalonate kinase

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: - Cutanéomuqueux - Articulaire - Digestifs -...	

QUIZZ 4- Quelles sont les propositions vraies concernant les signes cutanés des principales MAI?

- 1. Le pseudoerysipèle de cheville est classique dans la FMF**
- 2. L'urticaire au froid environnemental existe dans les cryopyrinopathies**
- 3. Une urticaire est pathognomonique du Syndrome TRAPS**
- 4. Tout peut se voir dans le MVK**
- 5. Les aphtes sont fréquents dans le CINCA, le MVK, le PFAPA**

QUIZZ 4- Quelles sont les propositions vraies concernant les signes cutanés des principales MAI?

-  1. Le pseudoerysipèle de cheville est classique dans la FMF
-  2. L'urticaire au froid environnemental existe dans les cryopyrinopathies
- 3. Une urticaire est pathognomonique du Syndrome TRAPS
-  4. Tout peut se voir dans le MVK
-  5. Les aphtes sont fréquents dans le CINCA, le MVK, le PFAPA

EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

5-SIGNES ASSOCIES

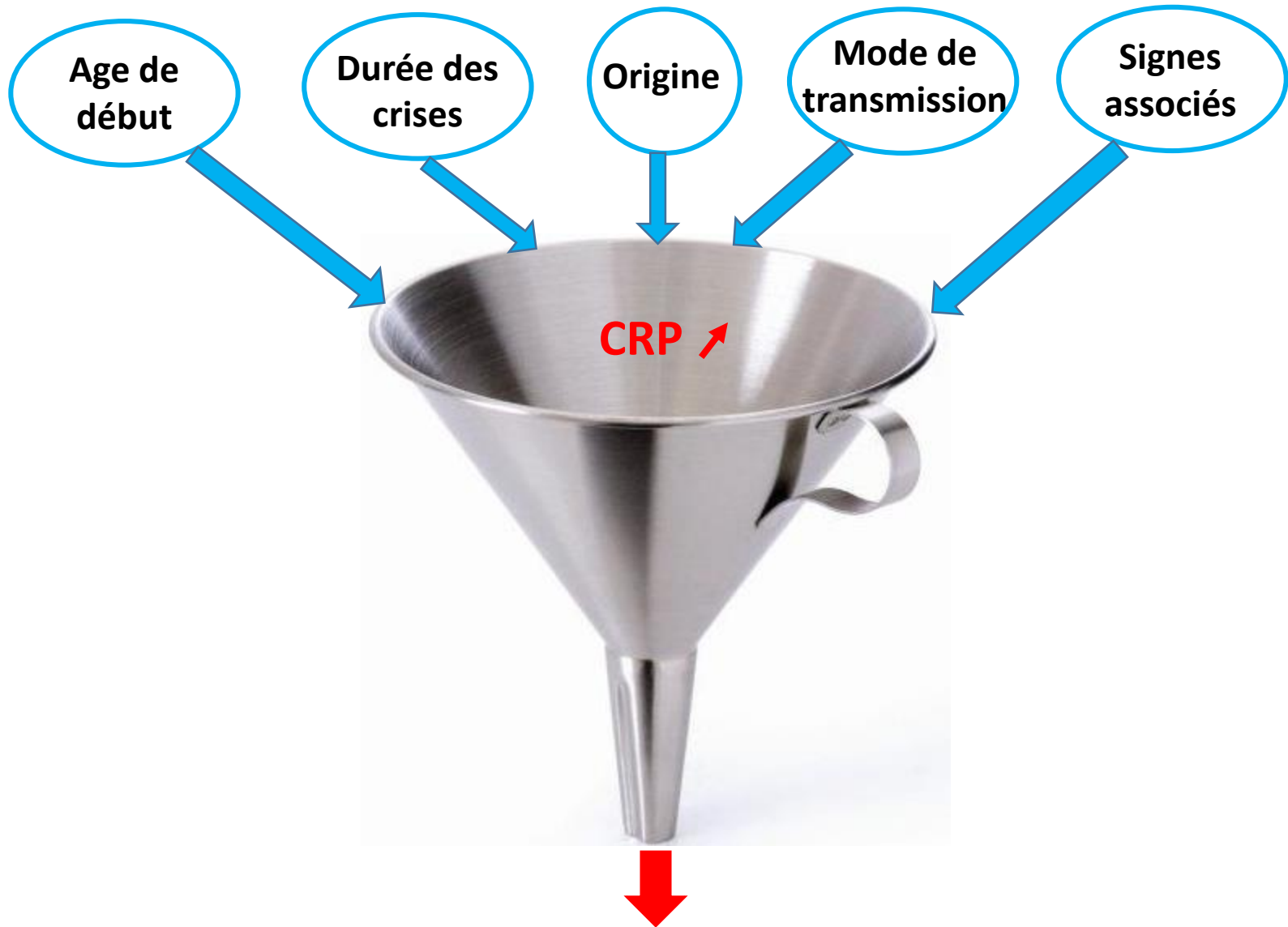
Principaux appareils touchés	Principaux signes à rechercher
PEAU et MUQUEUSES	Urticaire, aphtes, éruption
MUSCULOSQUELETTIQUE	Arthralgies, myalgies, arthrites
TUBE DIGESTIF	Douleurs, troubles du transit
NEUROLOGIQUE	Céphalées, méningite
ORL	Surdité
OPHTALMOLOGIQUE	Conjonctivite, uvéite
HEMATOLOGIQUE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

EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

5-SIGNES ASSOCIES

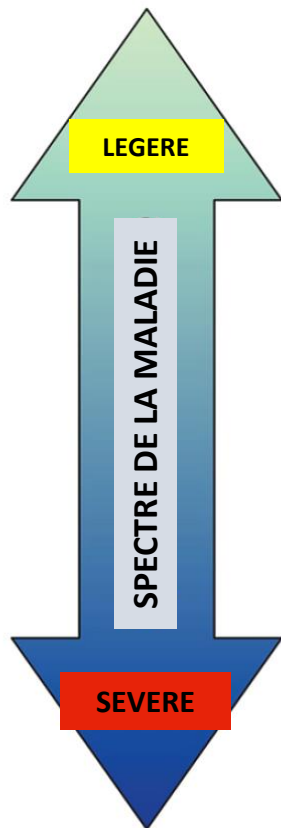
Exemples de signes cliniques	Principales MAI à évoquer
Urticaire au froid	Cryopyrinopathies (CAPS) Autres: NLRP12, NLRC4, PLAID
Pseudoérysipèle de cheville	Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)
Aphtes buccaux	PFAPA, CAPS , déficit en mévalonate kinase (MKD) Autres: NLRP12, HA20
Douleurs abdominales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

AU TOTAL



HYPOTHESE DIAGNOSTIQUE MAI

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)

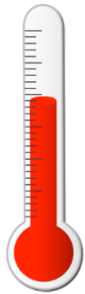
Fièvre, urticaire, arthropathie, manifestations neurologiques sévères



CRYOPYRINOPATHIES

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

TRAPS: SIGNES CLINIQUES

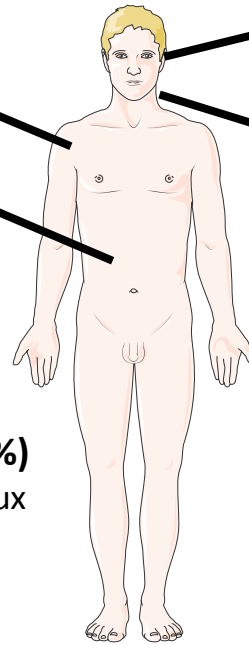


**Fièvre
(88%)**

**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 1α
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

DEFICIT EN MEVALONATE KINASE

FIEVRE, ASTHENIE

PEAU: aphtose, rash polymorphe

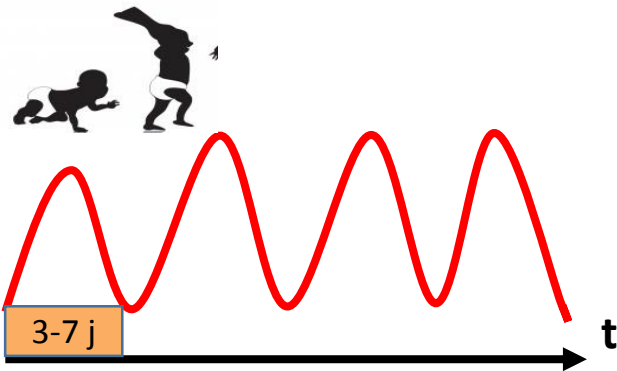
RHUMATO: arthromyalgies

**DIGESTIF: douleurs abdominales
diarrhée**

Céphalées

Adénopathies cervicales douloureuses

Réaction aux vaccins



Gène *MVK*



Autosomique
Récessif

DEFICIT EN MEVALONATE KINASE

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

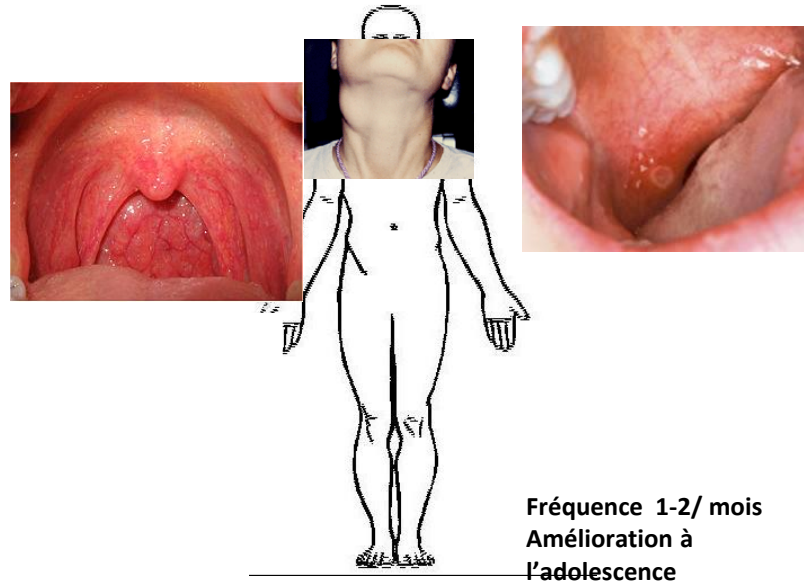
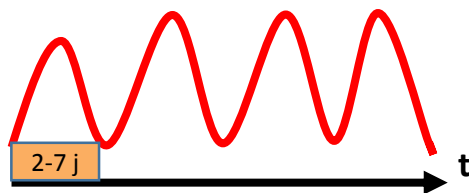
PFAPA = syndrome de Marshall

= Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, adenitis

FIEVRE
PHARYNGITE
APHTES
ADENOPATHIES cervicales

Céphalées, dlsr abdo

Périodicité +++



PFAPA = syndrome de Marshall

= Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, adenitis

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

CAS CLINIQUE 1

Madame F, 52 ans



EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

QUESTION	REPONSE
CRP élevée en crise ?	Oui: 120 mg/L
Age au début des signes	5 ans
Durée de crises	3 jours
Nombre d'épisodes au total (ou par an) - Fréquence	1 par mois

EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

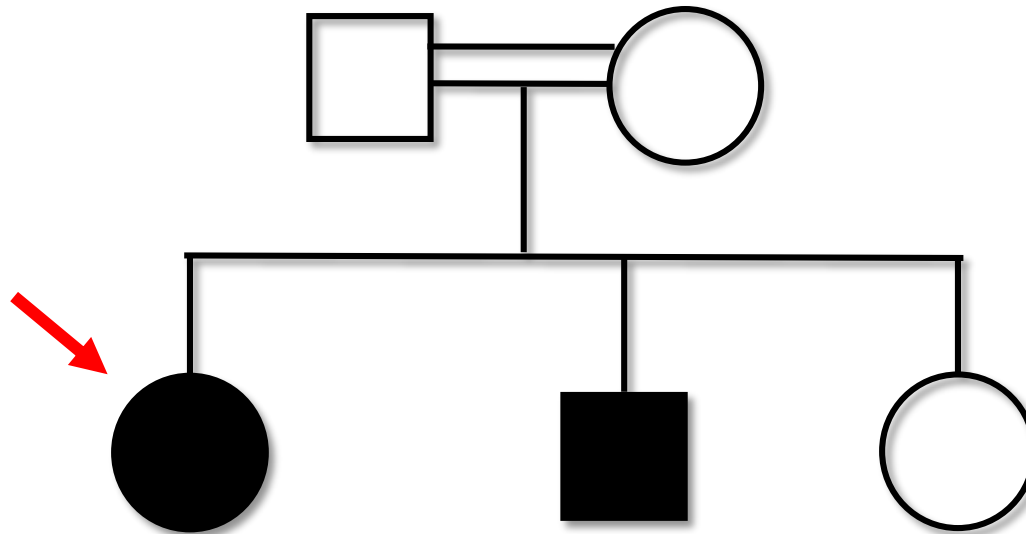
QUESTION	REPONSE
CRP élevée en crise ?	Oui: 120 mg/L
Age au début des signes	5 ans
Durée de crises	3 jours
Nombre d'épisodes au total (ou par an) - Fréquence	1 par mois
Origine : méditerranée?	Oui: Turquie
Arbre généalogique: transmission?	...

EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE



ORIGINE MEDITERRANEENNE: OUI

EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE



EXPLORATION D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

QUESTION	REPONSE
CRP élevée en crise ?	Oui: 120 mg/L
Age au début des signes	5 ans
Durée de crises	3 jours
Nombre d'épisodes au total (ou par an) - Fréquence	1 par mois
Origine : méditerranée?	Oui: Turquie
Arbre généalogique: transmission?	Autosomique récessive
SIGNES ASSOCIES: - Cutanéomuqueux - Articulaire - Digestifs -...	OUI Pseudoérysipèle de cheville Arthralgies: genoux, chevilles Douleurs abdo ++++

QUIZZ 5- Quel(s) gène(s) aimeriez vous séquencer?

1. *MEFV*
2. *MVK*
3. *NLRP3*
4. *TNFRSF1A*
5. *NRLP12*

QUIZZ 5- Quel(s) gène(s) aimeriez vous séquencer?



1. *MEFV*

2. *MVK*

3. *NLRP3*

4. *TNFRSF1A*

5. *NRLP12*

QUIZZ 6- Quelle(s) maladie(s) suspectez vous?

- 1. Une fièvre récurrente par mutation de NLRP12**
- 2. Une fièvre méditerranéenne familiale**
- 3. Une cryopyrinopathie**
- 4. Une maladie périodique**
- 5. Un syndrome de Muckle-Wells**

QUIZZ 6- Quelle(s) maladie(s) suspectez vous?

1. Une fièvre récurrente par mutation de NLRP12



2. Une fièvre méditerranéenne familiale

3. Une cryopyrinopathie



4. Une maladie périodique

5. Un syndrome de Muckle-Wells

QUIZZ 7- Quel(s) stratégie(s) thérapeutique(s) allez vous proposer?

- 1. La colchicine**
- 2. Un anti interleukine 1**
- 3. Un anti interleukine 6**
- 4. Abstention**
- 5. Des corticoïdes**

QUIZZ 7- Quel(s) stratégie(s) thérapeutique(s) allez vous proposer?



1. La colchicine
2. Un anti interleukine 1
3. Un anti interleukine 6
4. Abstention
5. Des corticoïdes

QUIZZ 8- Quelle(s) propositions sont exactes concernant cette patiente?

- 1. Elle a probablement une forme familiale**
- 2. L'indication du traitement dépendra du nombre de crises et de l'inflammation hors crise**
- 3. Elle doit avoir tous les ans une mesure de la CRP et une recherche de protéinurie**
- 4. On pratiquera une biopsie des glandes salivaires systématique**
- 5. On proposera une consultation aux membres de sa famille atteints**

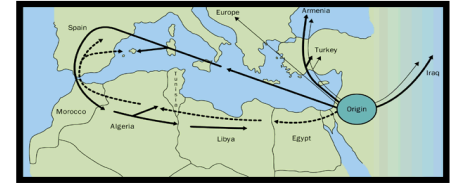
QUIZZ 8- Quelle(s) propositions sont exactes concernant cette patiente?

-  1. Elle a probablement une forme familiale
- 2. L'indication du traitement dépendra du nombre de crises et de l'inflammation hors crise
-  3. Elle doit avoir tous les ans une mesure de la CRP et une recherche de protéinurie
- 4. On pratiquera une biopsie des glandes salivaires systématique
-  5. On proposera une consultation aux membres de sa famille atteints

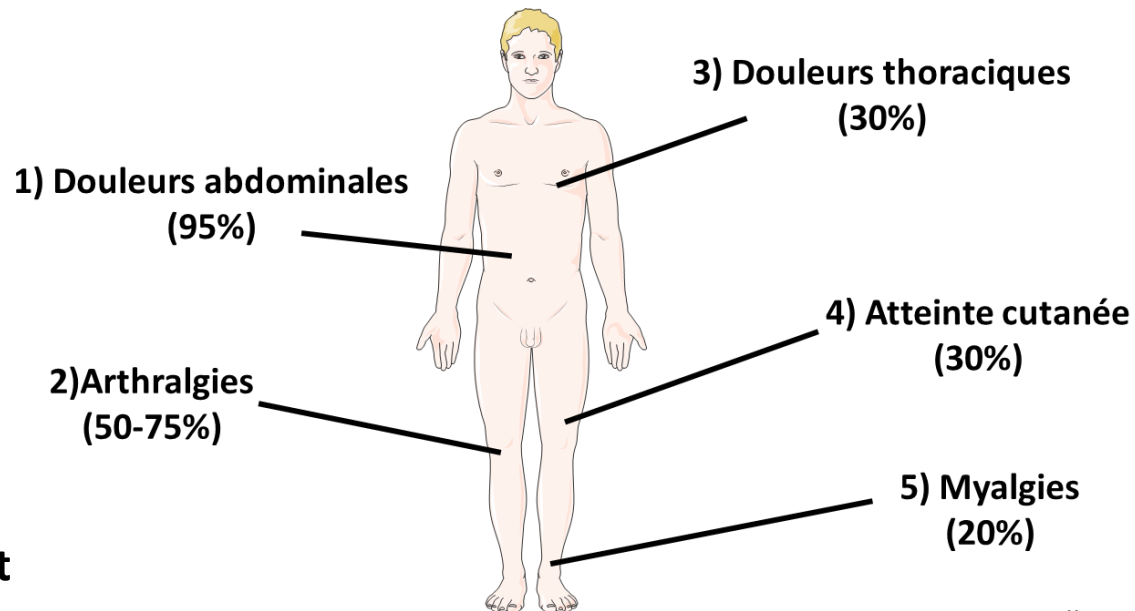
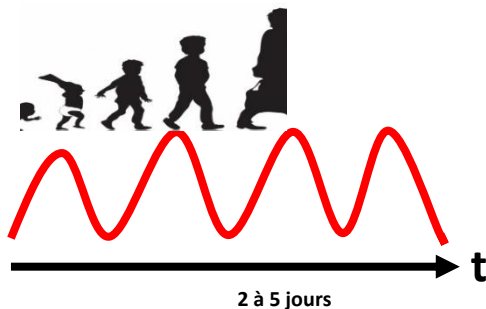
DIAGNOSTIC D'UNE FIEVRE HEREDITAIRE RECURRENTE

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 +++

CAS CLINIQUE 1: FIEVRE MEDITERRANENNE FAMILIALE



- 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, vaginite testiculaire
- Amylose AA



Gène *MEFV*



Autosomique
Récessif

PLAN

1-Définition des maladies auto-inflammatoires

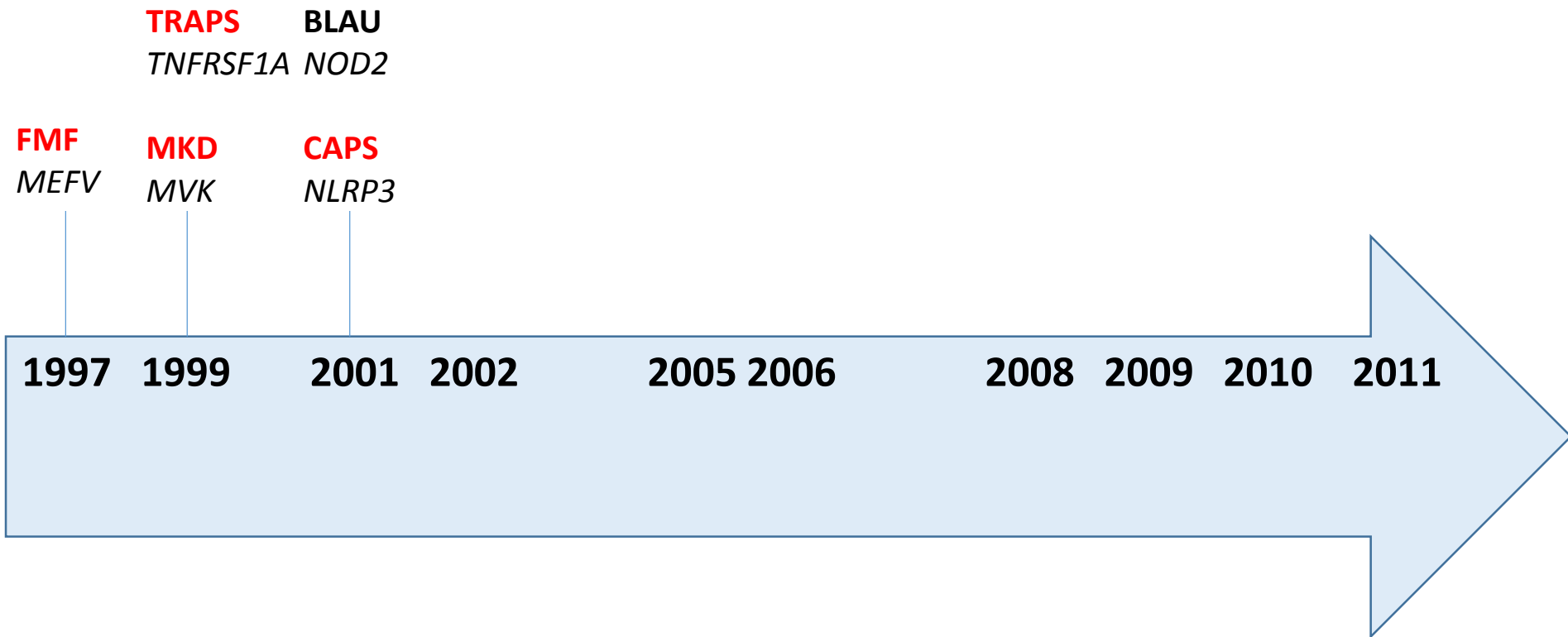
2-Démarche diagnostique devant une fièvre récurrente héréditaire?

3- Actualités dans les maladies auto-inflammatoires

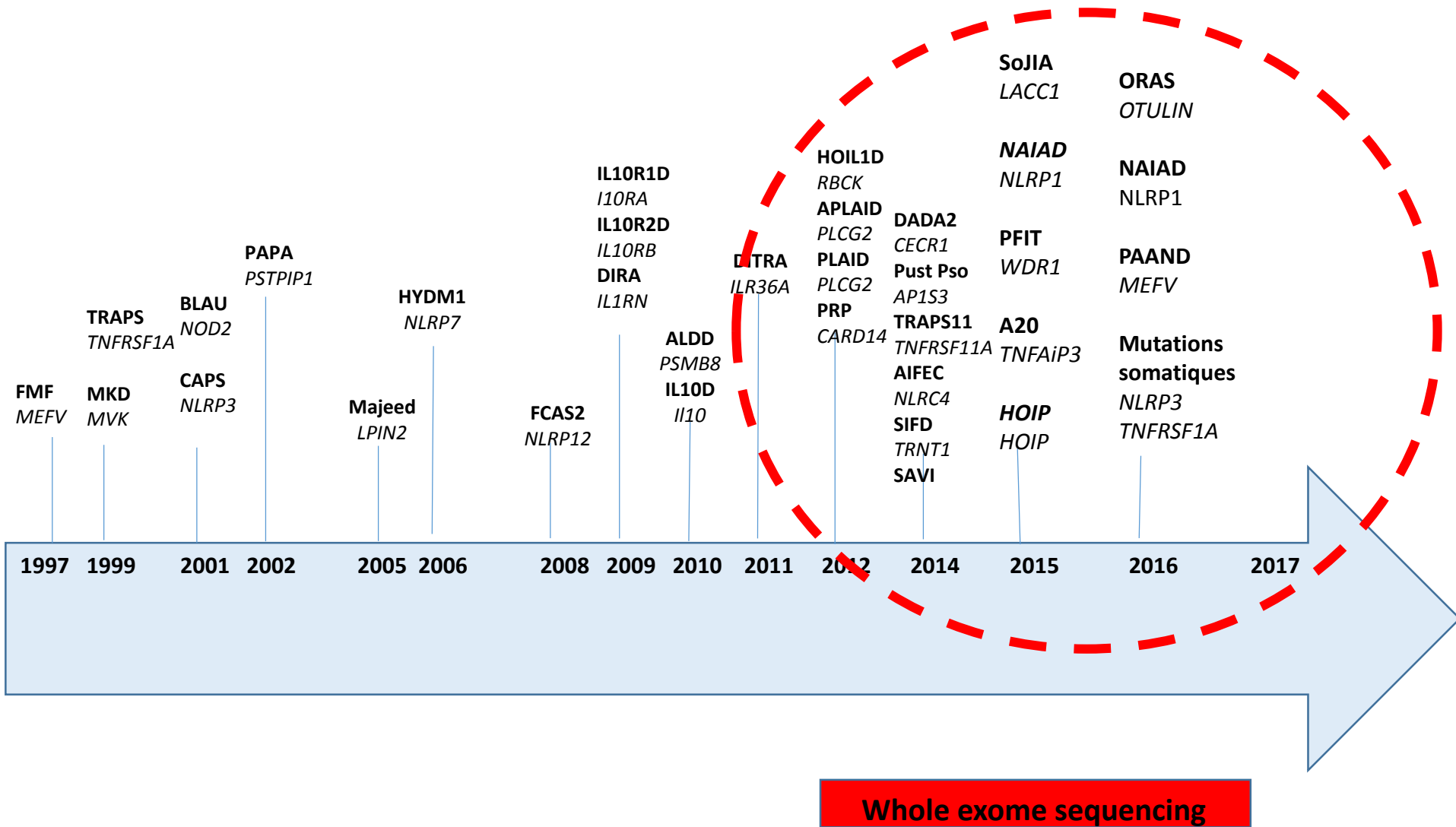
- diagnostiques : génétique +++++
- thérapeutiques : colchicine, biothérapies

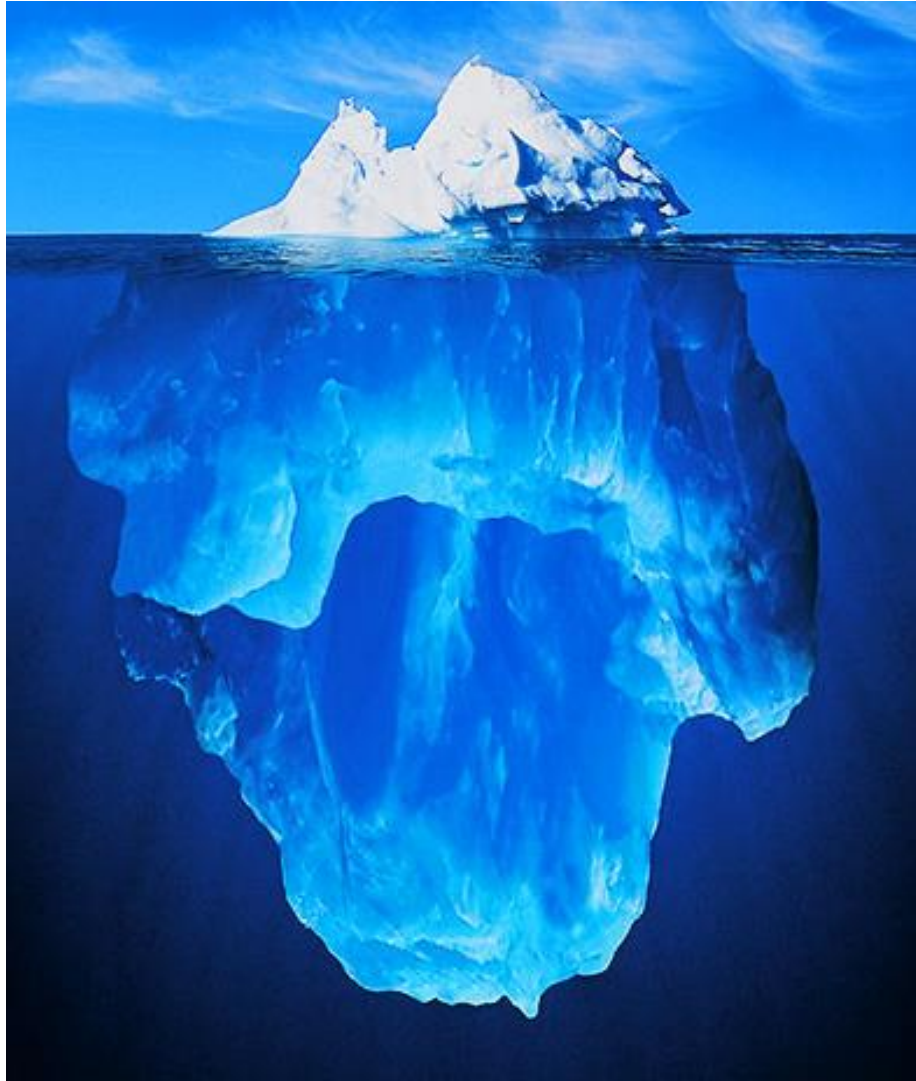
4-Conséquences pratiques?

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

1-

Inflammasomes

2- DÉFICIT EN ADA2

Déséquilibre de la balance
macrophages M1↗↗↗/M2

INFLAMMATIO

IL-1 β IL-6 TNF α IL-18

3

IL-1RA
IL-36RA

Complexe LUBAC:
HOIL1
/HOIP/SHARPIN

OTULIN

A20

NF-
KB

4-

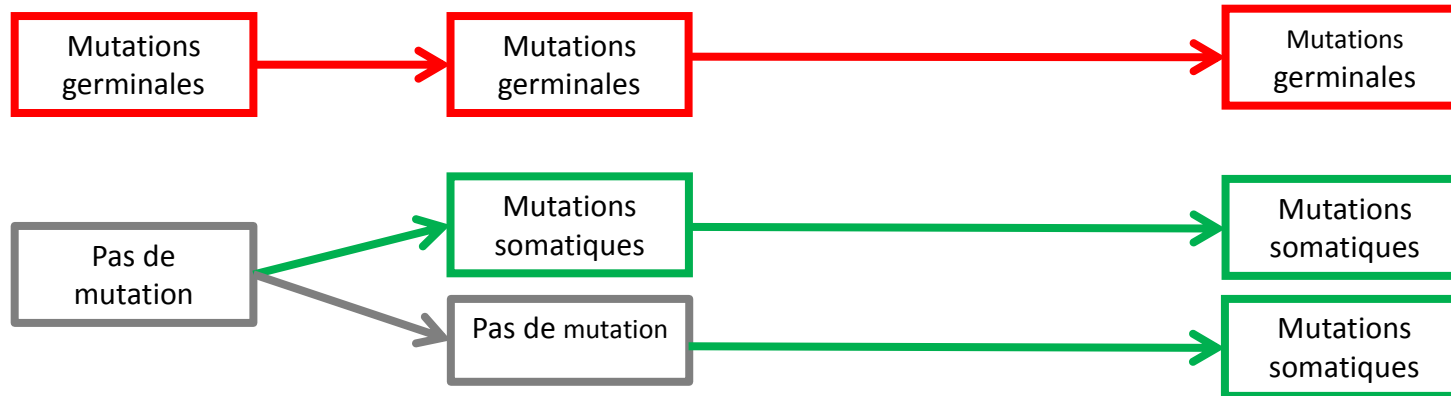
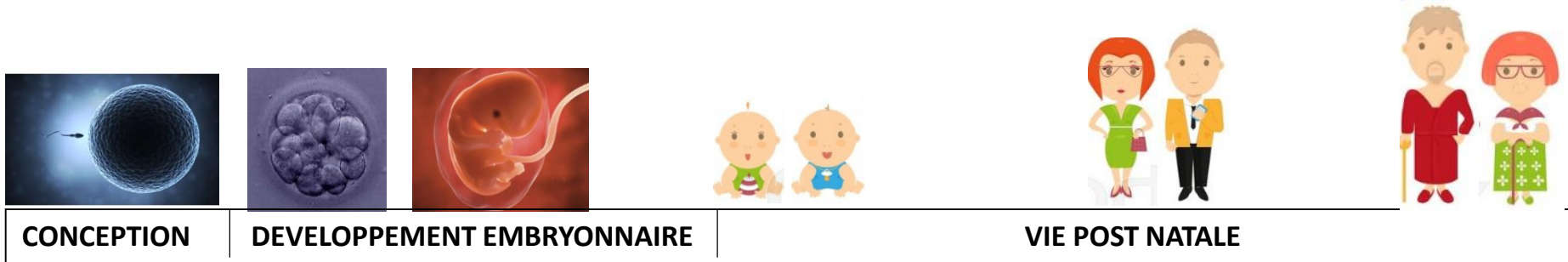
UBIQUITINOPATHIES et
mutation de *NOD2*:
Activation de la voie NF-KB
et secretion des cytokines
proinflammatoires

3-

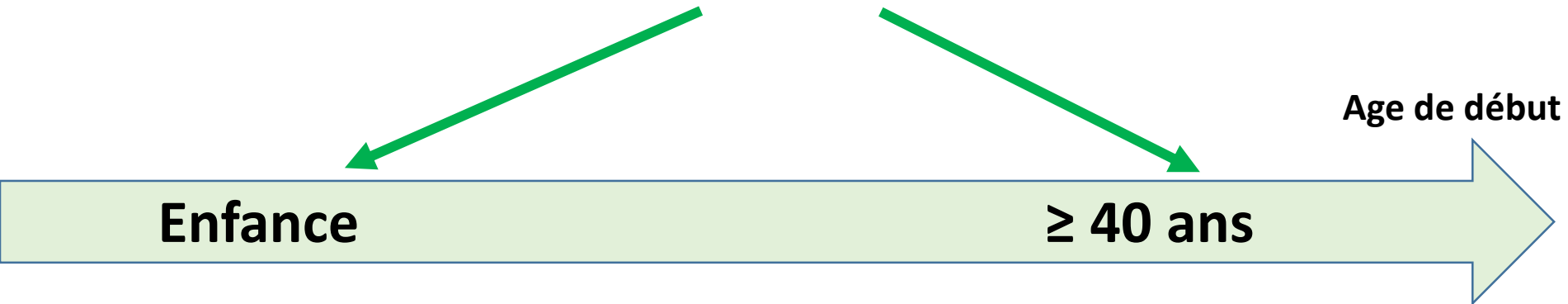
Déséquilibre des
antagonistes endogènes:
Mutations *IL1RN*, *IL36RN*

Monocyte/macrophages

LES MUTATIONS GERMINALES/SOMATIQUES



LES MUTATIONS GERMINALES/SOMATIQUES

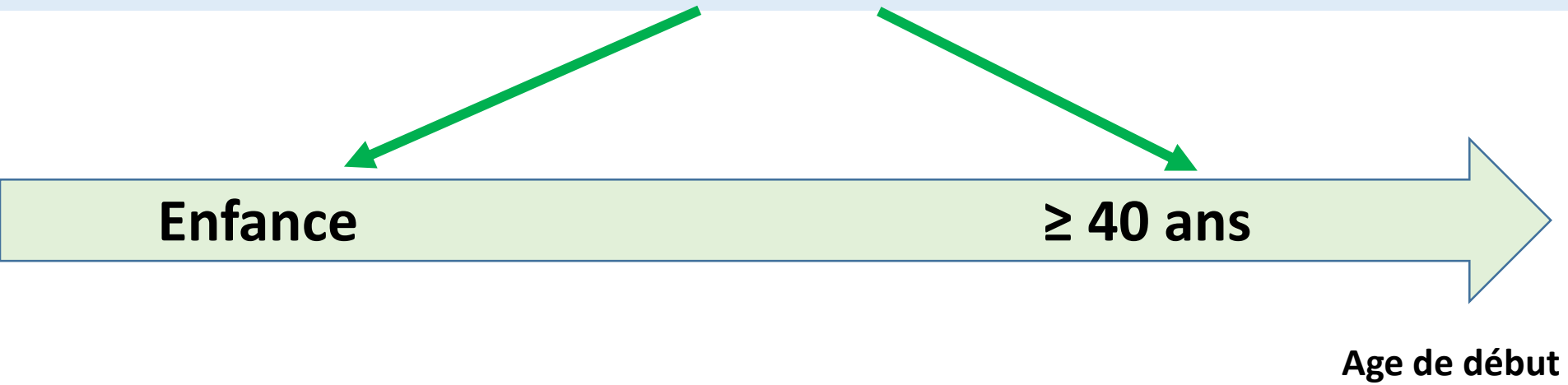


**Mutations
germinales**



**Mutations
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

TRAITEMENTS DES MAI



COLCHICINE

1972

2006

2015

2016

2017

TRAITEMENTS DES MAI



Corticoïdes

MTX

COLCHICINE

1972

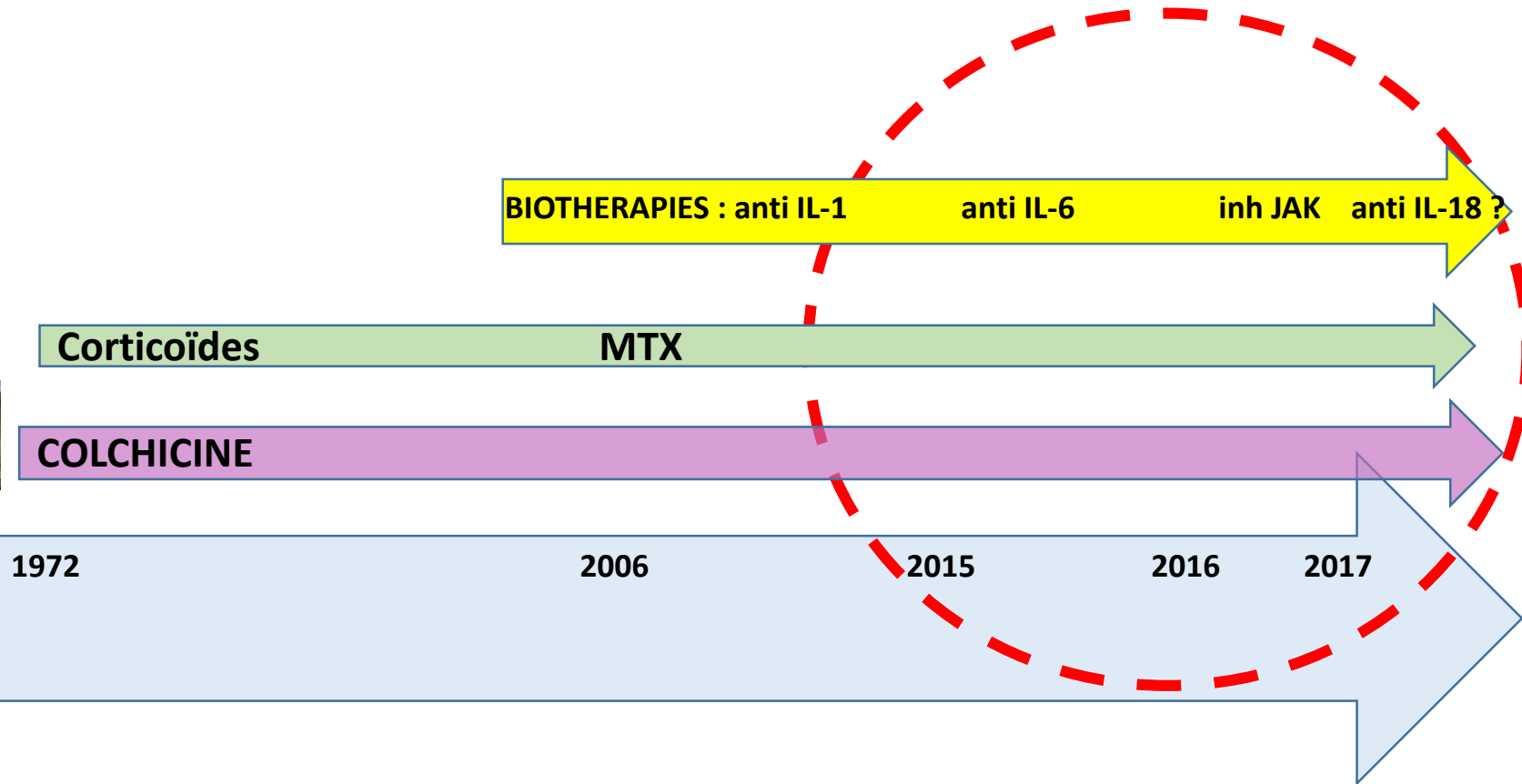
2006

2015

2016

2017

TRAITEMENTS DES MAI



PLAN

1-Définition des maladies auto-inflammatoires

2-Démarche diagnostique devant une fièvre récurrente héréditaire?

3- Actualités dans les maladies auto-inflammatoires

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

4-Conséquences pratiques pour arriver au diagnostic?

**Maladie
autoinflammatoire**

CRP élevée

**Fièvre
récurrente?**

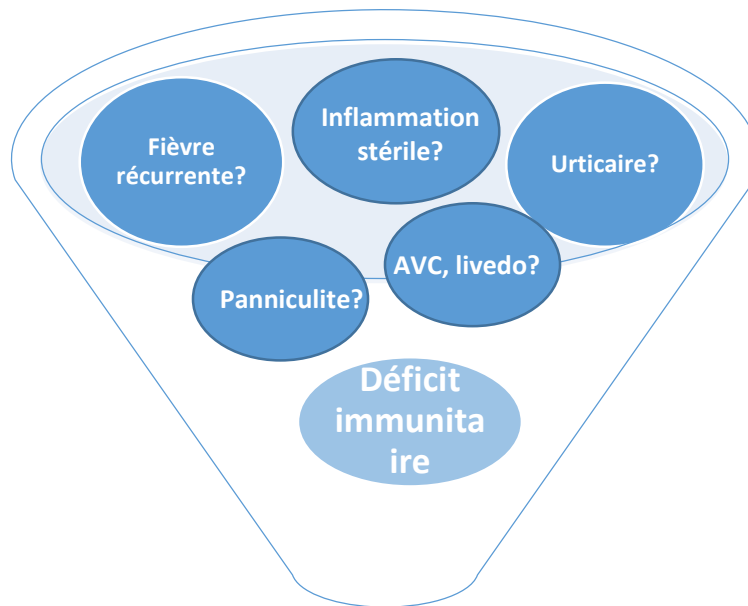
Urticaire?

**Inflammation
stérile?
(peau, os)**

AVC, PAN?

**Déficit
immunitaire?**

Autres
-panniculite
-vascularites
-polyarthrite



Cibler une MAI
Etude génétique

**Maladie
autoinflammatoire**

CRP élevée

**Fièvre
récurrente?**

Urticaire?

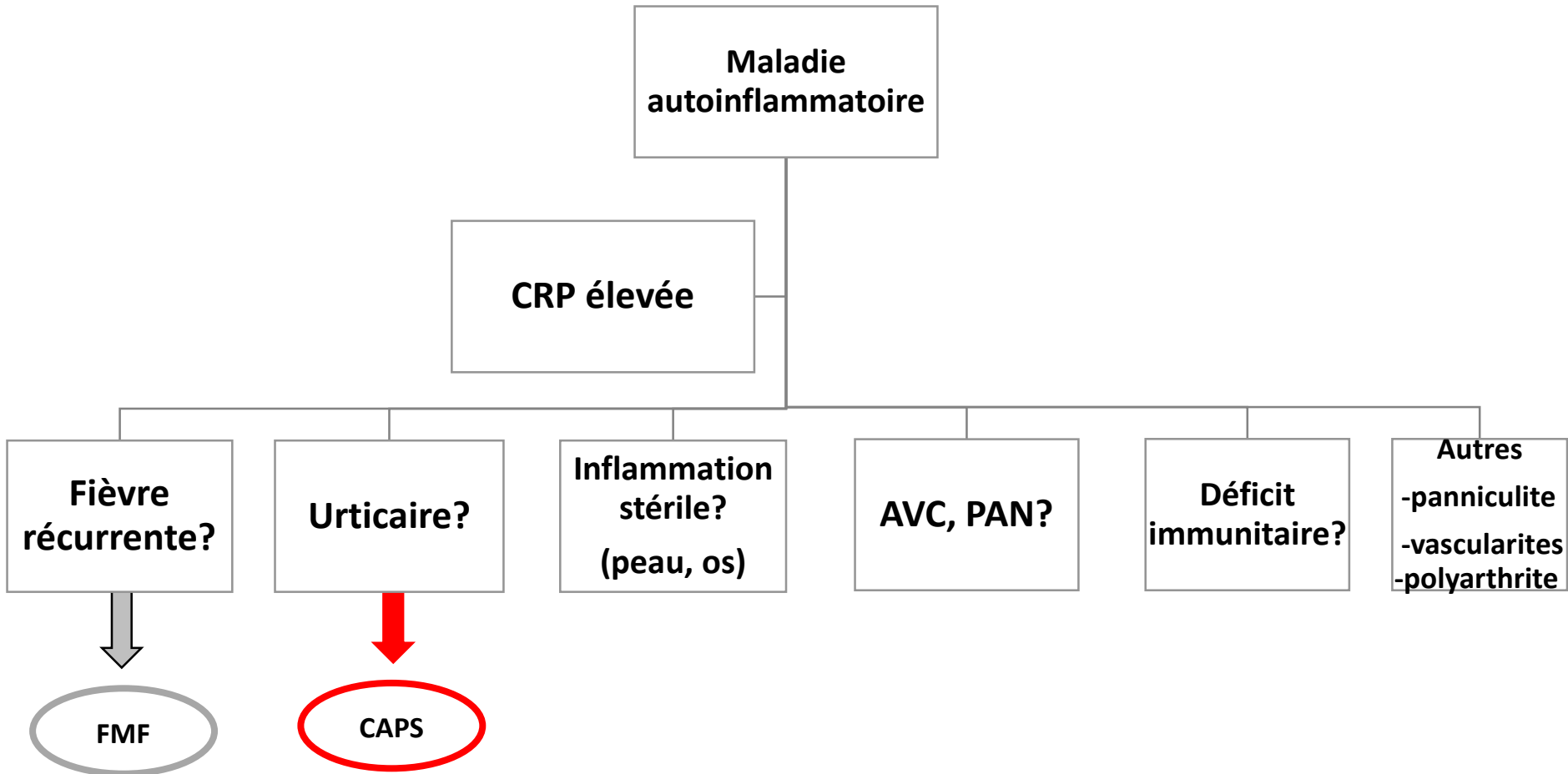
**Inflammation
stérile?
(peau, os)**

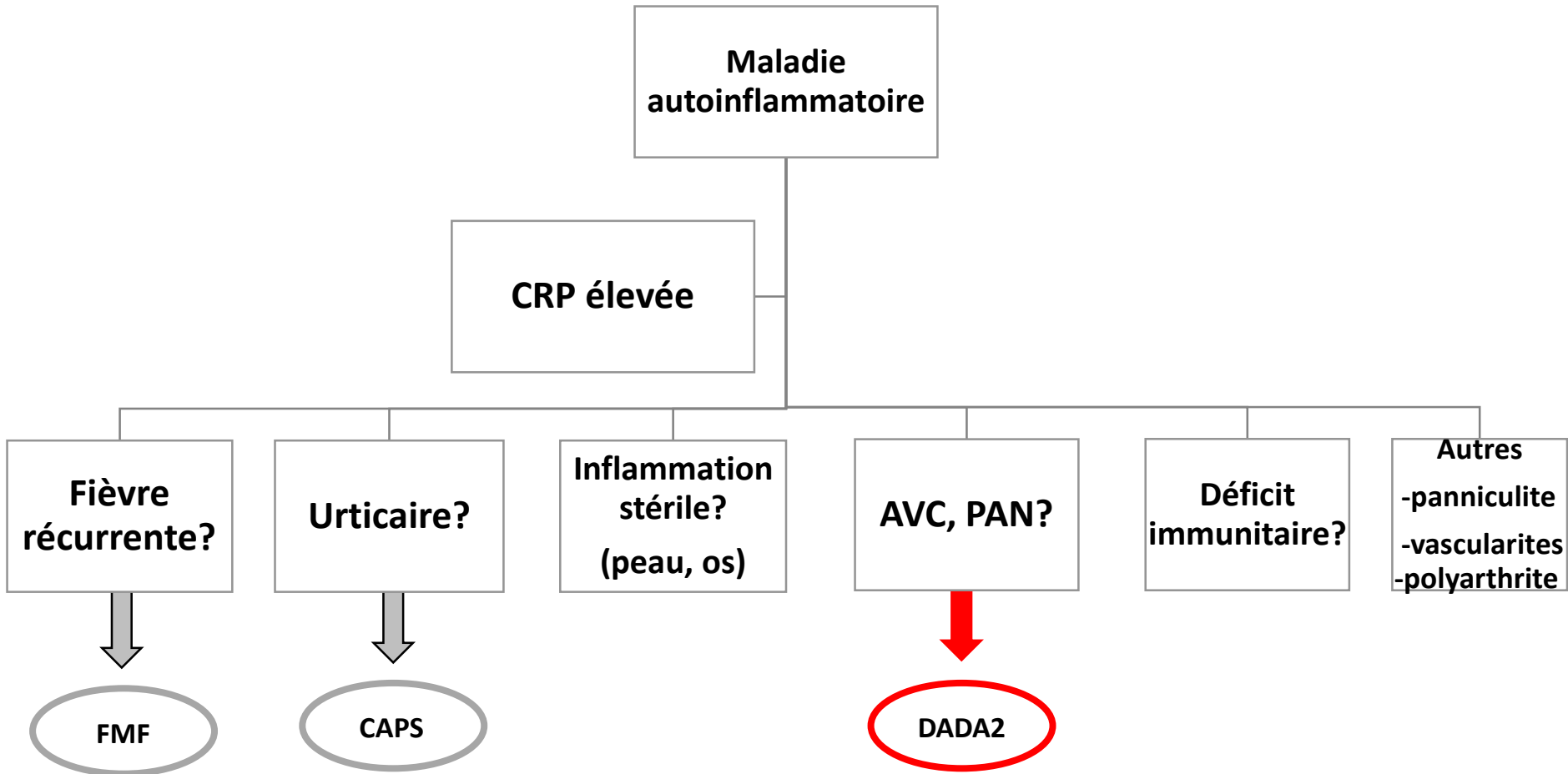
AVC, PAN?

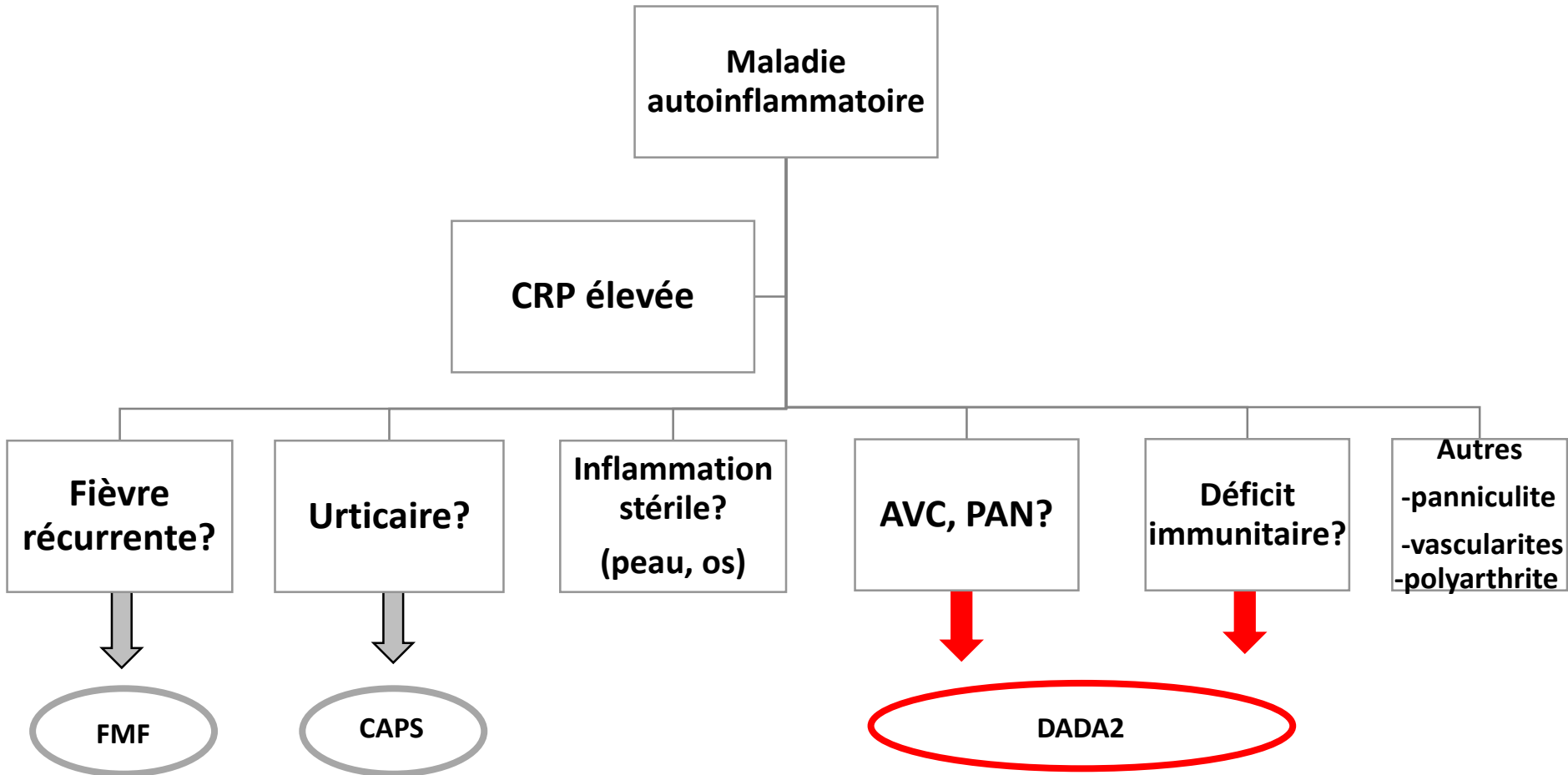
**Déficit
immunitaire?**

Autres
-panniculite
-vascularites
-polyarthrite

FMF







FIÈVRES RÉCURRENTES

Maladie (gène)	
FMF (<i>MEFV</i>)	
MKD (<i>MVK</i>)	
TRAPS (<i>TNFRSF1A</i>)	
TNFRSF11A (<i>TNFRSF11A</i>)	
PFAPA	

FIÈVRES RÉCURRENTES

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

INFLAMMATION ET URTICAIRE

Maladie (gène)	
Cryopyrinopathies ou FCAS/MWS/CINCA (<i>NLRP3</i>)	
FCAS2 (<i>NLRP12</i>)	
Maladies associées à <i>NLRC4</i>- (<i>NLRC4</i>)	
Syndrome PLAID (<i>PLC-gamma2</i>)	

INFLAMMATION ET URTICAIRE

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



INFLAMMATION STERILES (os, peau)

Maladie (gène)	Principaux signes cliniques
Syndrome de Blau (<i>CARD15</i>)	
Syndromes PAID (<i>PSTPIP1</i>) : PAPA, PAMI, PAPASH, PAPA-like et PAC	
Syndrome de Majeed (<i>LPIN2</i>)	
Syndrome DIRA (<i>IL1RN</i>)	
Syndrome DITRA (<i>IL36RN</i>)	
Syndrome CAMPS (<i>CARD14</i>)	
Syndrome PAAND (<i>MEFV</i>)	
Syndrome NAIAD (<i>NLRP1</i>)	
Hidrosadénite suppurée monogénique (<i>NCSTN</i>)	

INFLAMMATION STERILES (os, peau)

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

PANNICULITE/LIPODYSTROPHIE

Maladie (gène)	
CANDLE (<i>PSMB8, PSMA3, PSMB4, PMSB9, POMP</i>)	
ORAS (<i>FAM105B</i>)	

PANNICULITE/LIPODYSTROPHIE

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

VASCULARITE ET APHTES

Maladie (<i>gène</i>)	
SAVI (<i>TMEM173</i>)	
A20 halpo insufficiency (<i>TNFAIP3</i>)	

VASCULARITE ET APHTES

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

INFLAMMATION, AVC précoces, PAN, ...

Maladie (gène)	
Déficit en ADA2 =DADA2 (ADA2)	

INFLAMMATION, AVC précoces, PAN, ...

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

AUTOINFLAMMATION et DEFICIT IMMUNITAIRE

Maladie (gène)	
Déficit en HOIL-1 (<i>RBCK1, HOIL-1</i>)	
Syndrome PLAID et APLAID (<i>PLCγ2</i>)	
Syndrome PFIT (<i>WDR1</i>)	
Syndrome SIFD (<i>TRNT1</i>)	
Déficit en ADA2 (<i>ADA2</i>)	

AUTOINFLAMMATION et DEFICIT IMMUNITAIRE

Maladie (gène)	Principaux signes cliniques
Déficit en HOIL-1 (<i>RBCK1</i> , <i>HOIL-1</i>)	Inflammation systémique récurrente, hépatosplénomégalie , lymphadénopathie, réponse immunitaire altérée aux bactéries et aux virus
Syndrome PLAID et APLAID (<i>PLCγ2</i>)	Lésions cutanées suintantes, cellulite , pneumopathie interstitielle non spécifique , arthralgies, uvéite , colite inflammatoire, DICV
Syndrome PFIT (<i>WDR1</i>)	Fièvre récurrente, aphtes buccaux et périanaux , infections opportunistes sévères à germes encapsulés, thrombopénie à petites plaquettes
Syndrome SIFD (<i>TRNT1</i>)	Anémie sidéroblastique , hypogammaglobulinémie (absence de lymphocytes B), fièvre récurrente, Retard mental .
Déficit en ADA2 (<i>ADA2</i>)	Voir ci-dessus

INFLAMMATION ET POLYARTHRITE ...

Maladie (gène)	
Arthrite systémique juvénile monogénique (<i>LACC1</i>)	

INFLAMMATION ET POLYARTHRITE ...

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

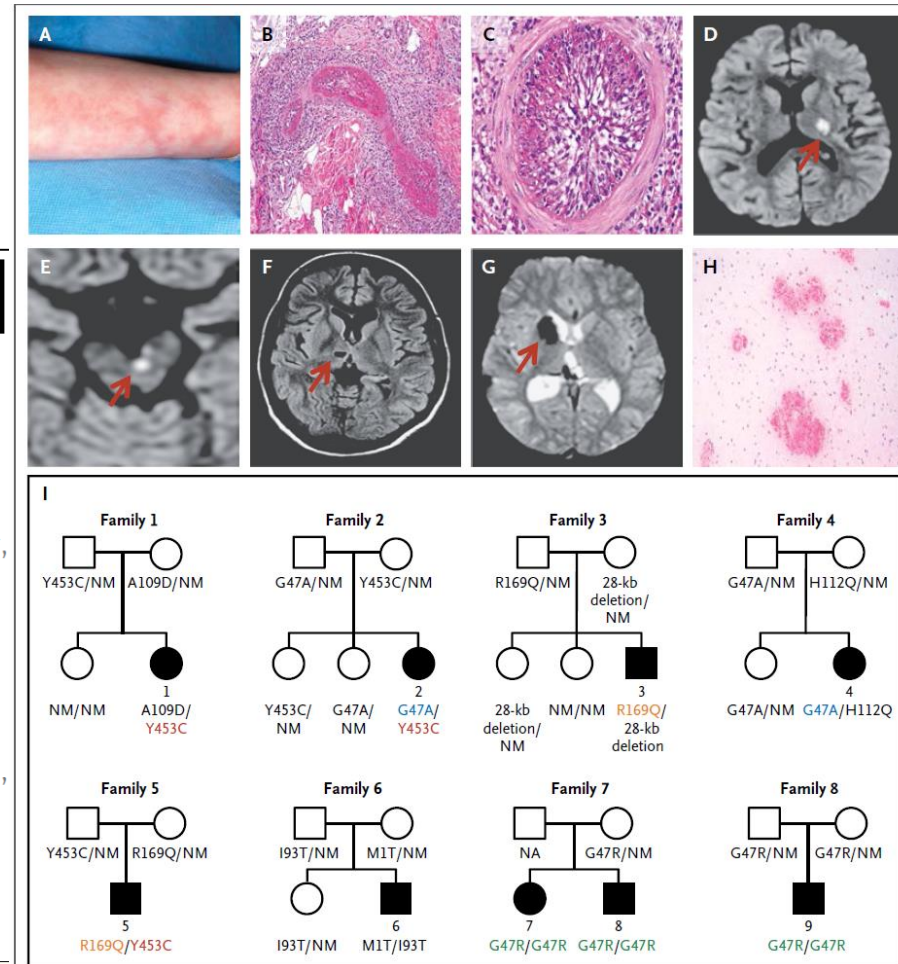
DADA 2: déficit en ADA 2 (mars 2014)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early-Onset Stroke and Vasculopathy Associated with Mutations in ADA2

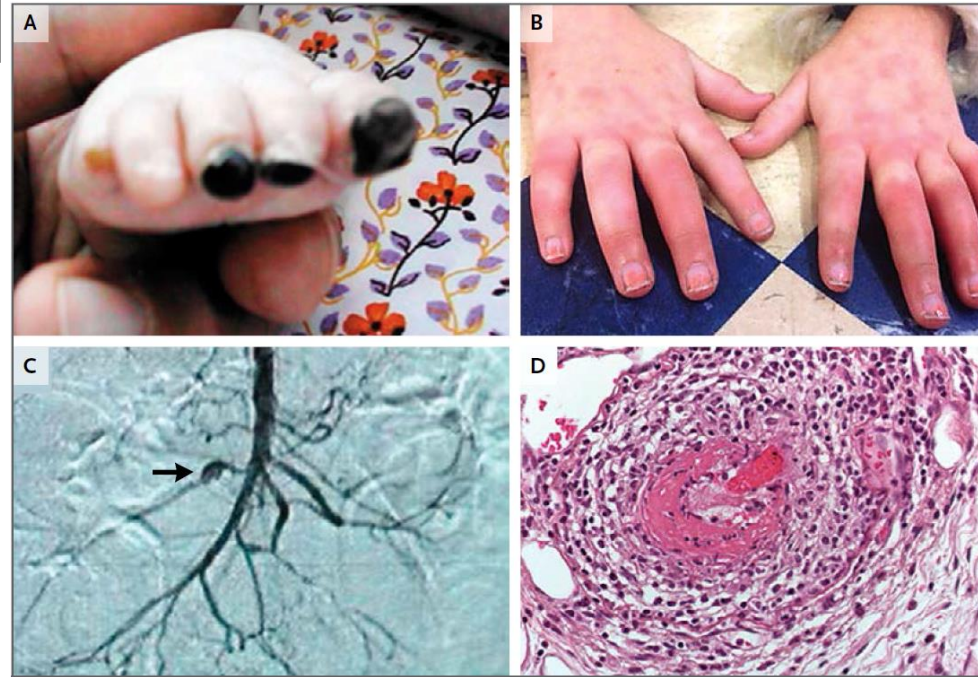
Q. Zhou, D. Yang, A.K. Ombrello, Andrey V. Zavialov, C. Toro, Anton V. Zavialov, D.L. Stone, J.J. Chae, S.D. Rosenzweig, K. Bishop, K.S. Barron, H.S. Kuehn, P. Hoffmann, A. Negro, W.L. Tsai, E.W. Cowen, W. Pei, J.D. Milner, C. Silvin, T. Heller, D.T. Chin, N.J. Patronas, J.S. Barber, C.-C.R. Lee, G.M. Wood, A. Ling, S.J. Kelly, D.E. Kleiner, J.C. Mullikin, N.J. Ganson, H.H. Kong, S. Hambleton, F. Candotti, M.M. Quezado, K.R. Calvo, H. Alao, B.K. Barham, A. Jones, J.F. Meschia, B.B. Worrall, S.E. Kasner, S.S. Rich, R. Goldbach-Mansky, M. Abinun, E. Chalom, A.C. Gotte, M. Punaro, V. Pascual, J.W. Verbsky, T.R. Torgerson, N.G. Singer, T.R. Gershon, S. Ozen, O. Karadag, T.A. Fleisher, E.F. Remmers, S.M. Burgess, S.L. Moir, M. Gadina, R. Sood, M.S. Hershfield, M. Boehm, D.L. Kastner, and I. Aksentijevich



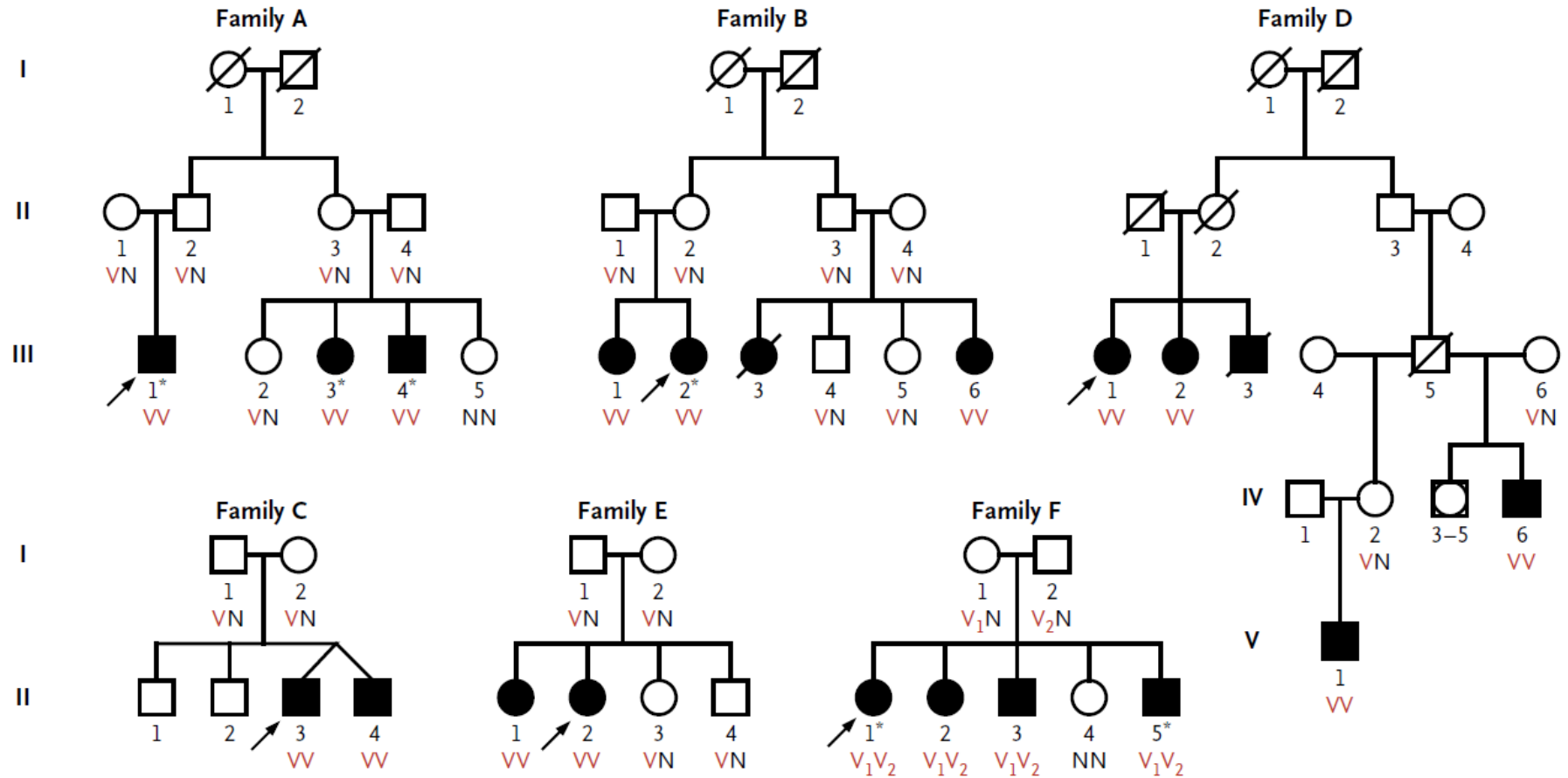
ORIGINAL ARTICLE

Mutant Adenosine Deaminase 2 in a Polyarteritis Nodosa Vasculopathy

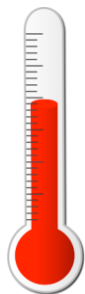
Paulina Navon Elkan, M.D., Sarah B. Pierce, Ph.D., Reeval Segel, M.D.,
Tom Walsh, Ph.D., Judith Barash, M.D., Shai Padeh, M.D., Abraham Zlotogorski, M.D.,
Yackov Berkun, M.D., Joseph J. Press, M.D., Masha Mukamel, M.D., Isabel Voth, M.D.,
Philip J. Hashkes, M.D., Liora Harel, M.D., Vered Hoffer, M.D., Eduard Ling, M.D., Ph.D.,
Fatos Yalcinkaya, M.D., Ozgur Kasapcopur, M.D., Ming K. Lee, Ph.D.,
Rachel E. Klevit, D.Phil., Paul Renbaum, Ph.D., Ariella Weinberg-Shukron, B.Sc.Med.,
Elif F. Sener, Ph.D., Barbara Schormair, Ph.D., Sharon Zeligson, M.Sc.,
Dina Marek-Yagel, Ph.D., Tim M. Strom, M.D., Mordechai Shohat, M.D.,
Amihood Singer, M.D., Alan Rubinow, M.D., Elon Pras, M.D.,
Juliane Winkelmann, M.D., Mustafa Tekin, M.D., Yair Anikster, M.D., Ph.D.,
Mary-Claire King, Ph.D., and Ephrat Levy-Lahad, M.D.



A Family Pedigrees



DEFICIT EN ADA2



**Fièvre
(76%)**

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%

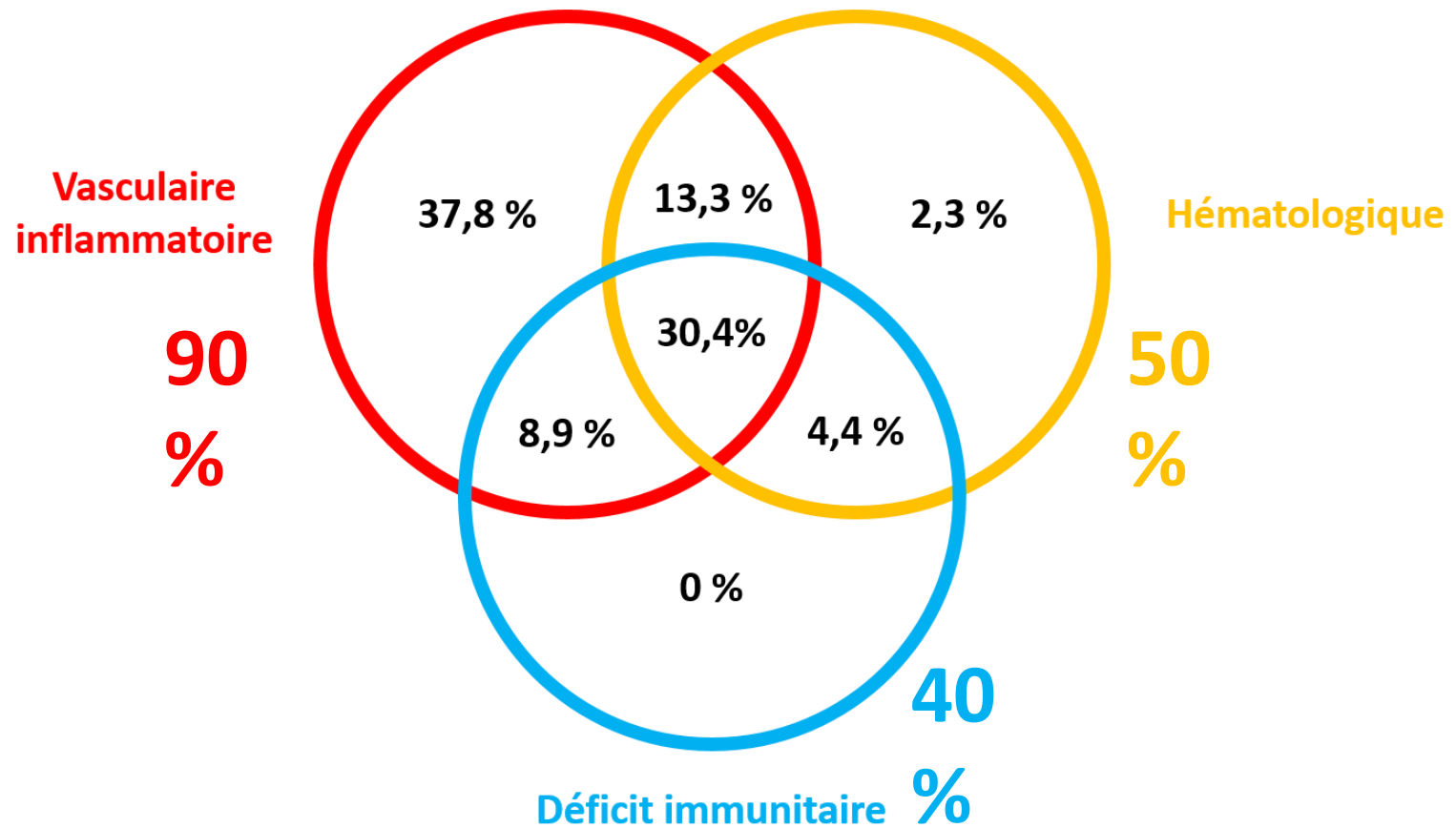
Cosmopolite,

Début avant l'âge de 10 ans dans >85% des cas

Déjà 135 patients décrits à ce jour

3 formes cliniques principales

DEFICIT EN ADA2: 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 maculo-papuleux, urticaire

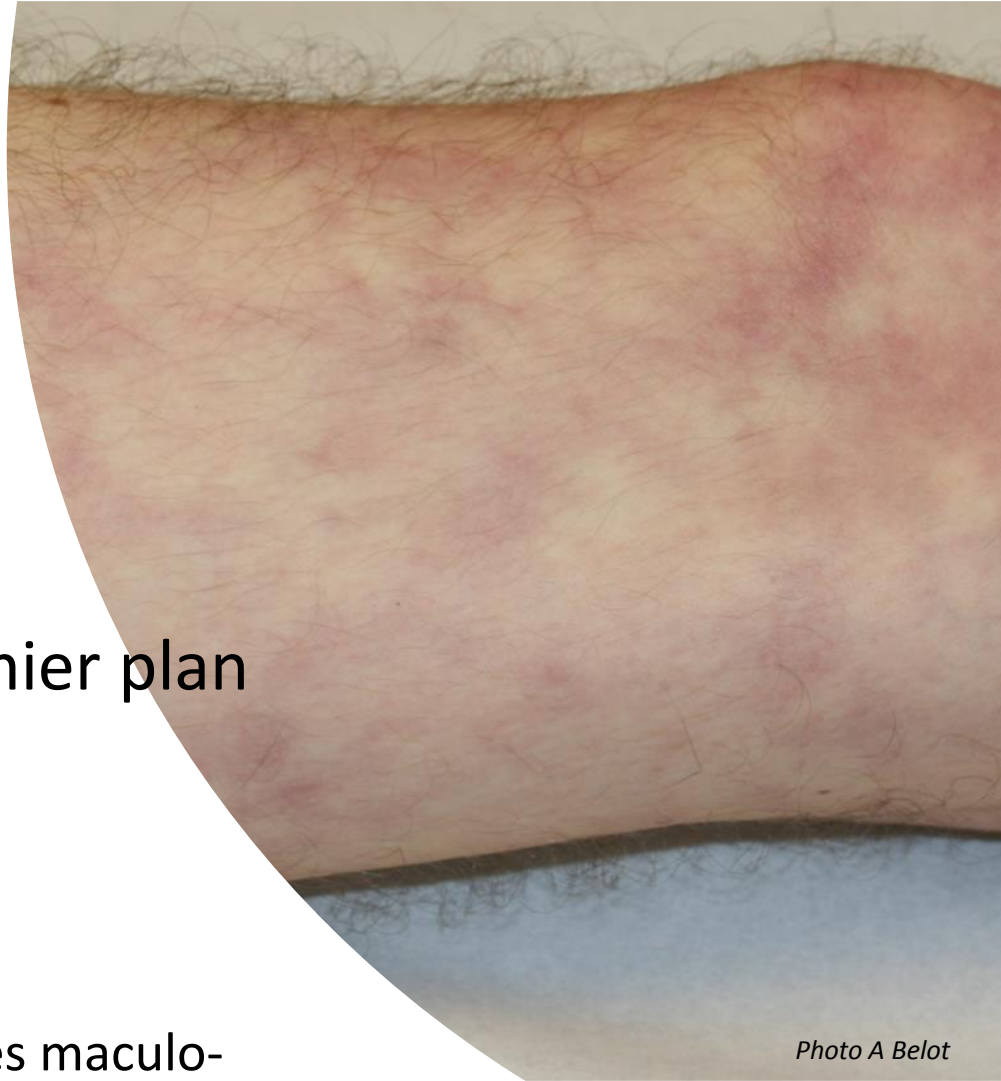


Photo A Belot

PHÉNOMÈNES VASCULAIRES ET INFLAMMATOIRES

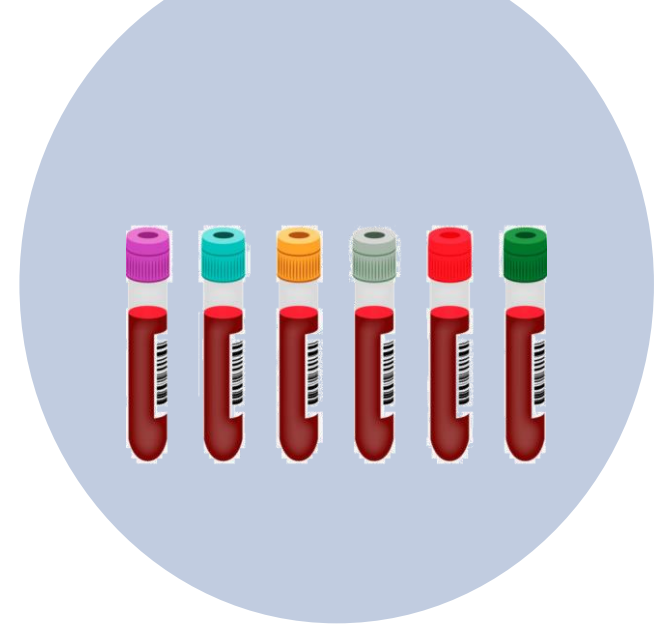
90
%

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



ATTEINTE HÉMATOLOGIQUE

50
%

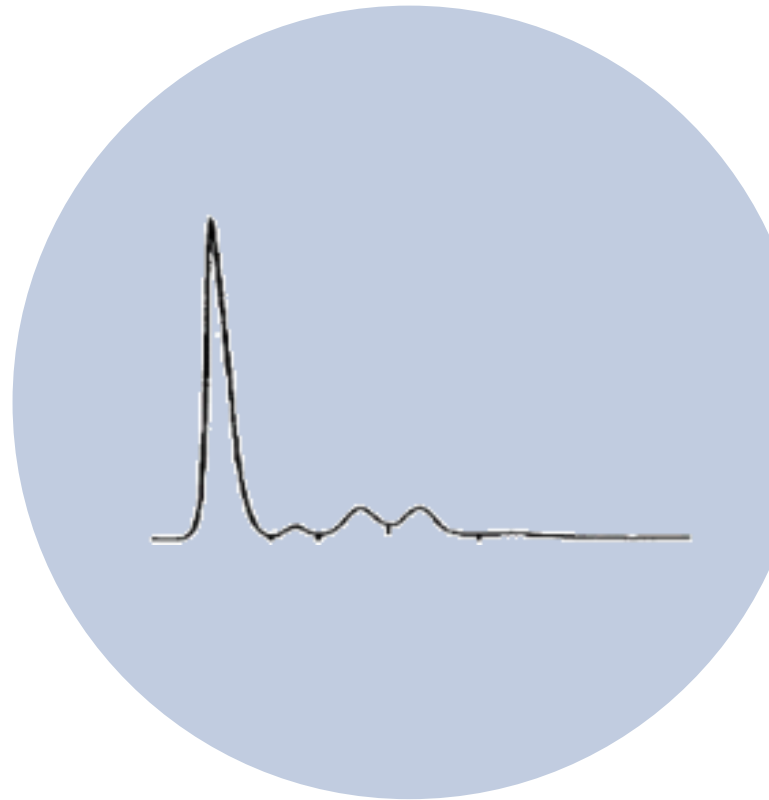


- Rarement isolée
- Splénomégalie, polyadénopathie inconstante
- **Cytopénies** : anémie > lymphopénie > neutropénie > thrombopénie
- Quelques phénotypes sévères : érythroblastopénie - 6%

DÉFICIT IMMUNITAIRE

40
%

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



DIAGNOSTIC

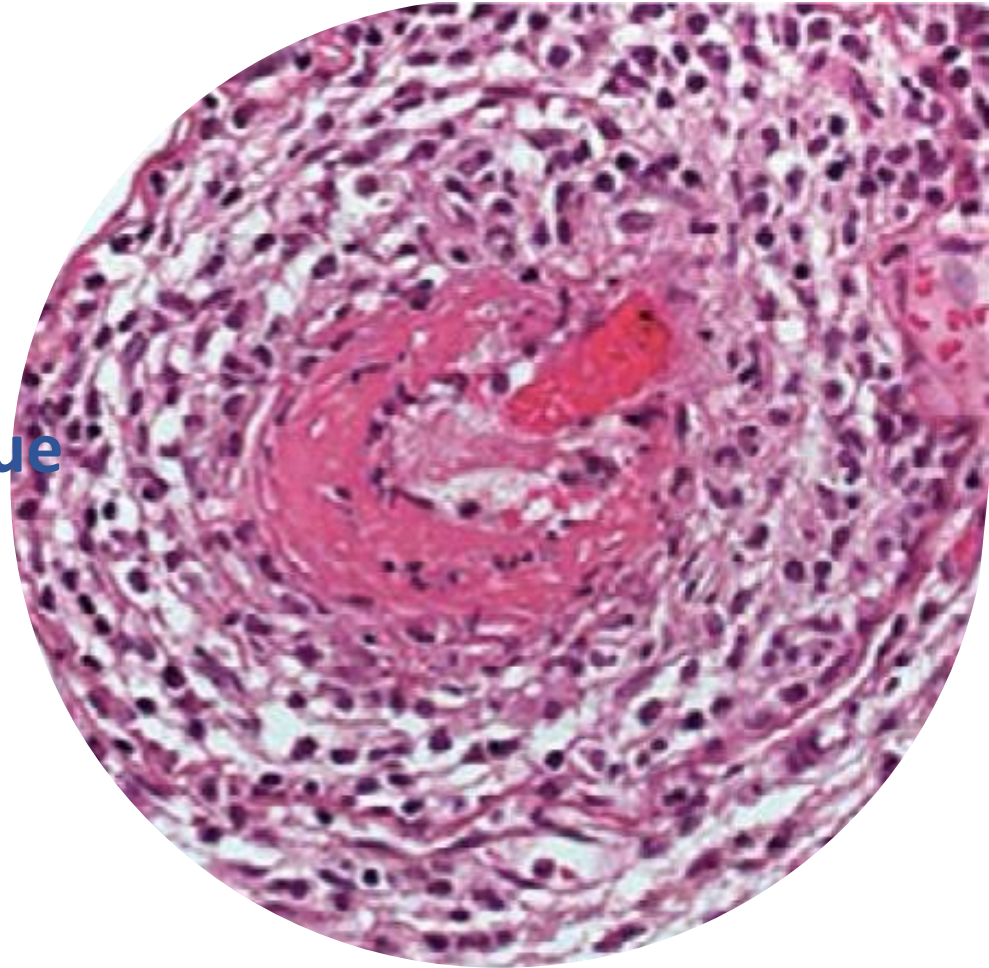
- **Activité ADA2 plasmatique**
<50% témoin – souvent effondrée

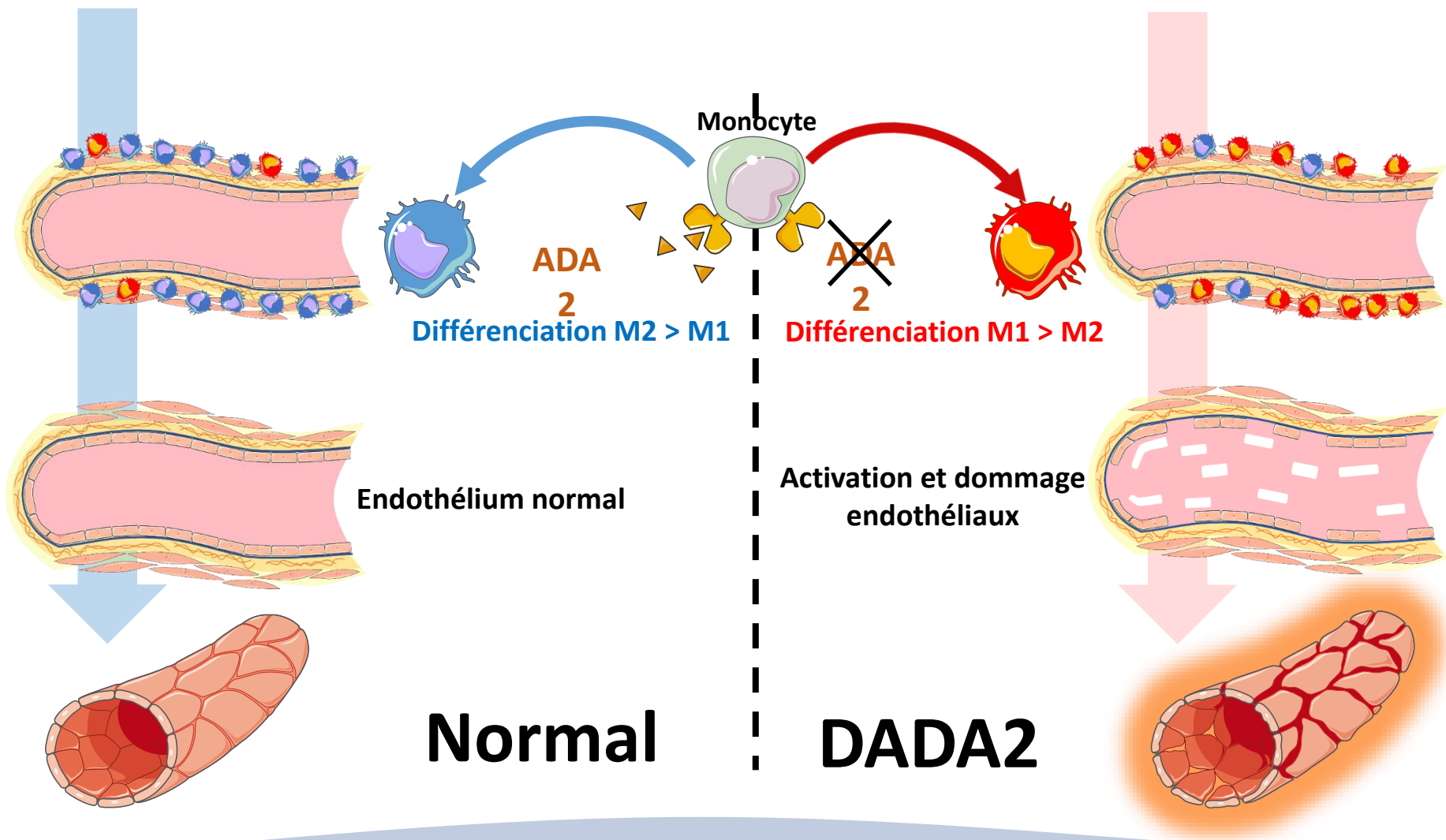
- **Vascularite**

- 33 sur 49 biopsies
- 2/3 type PAN

1/3 vascularite

leucocytoclasique





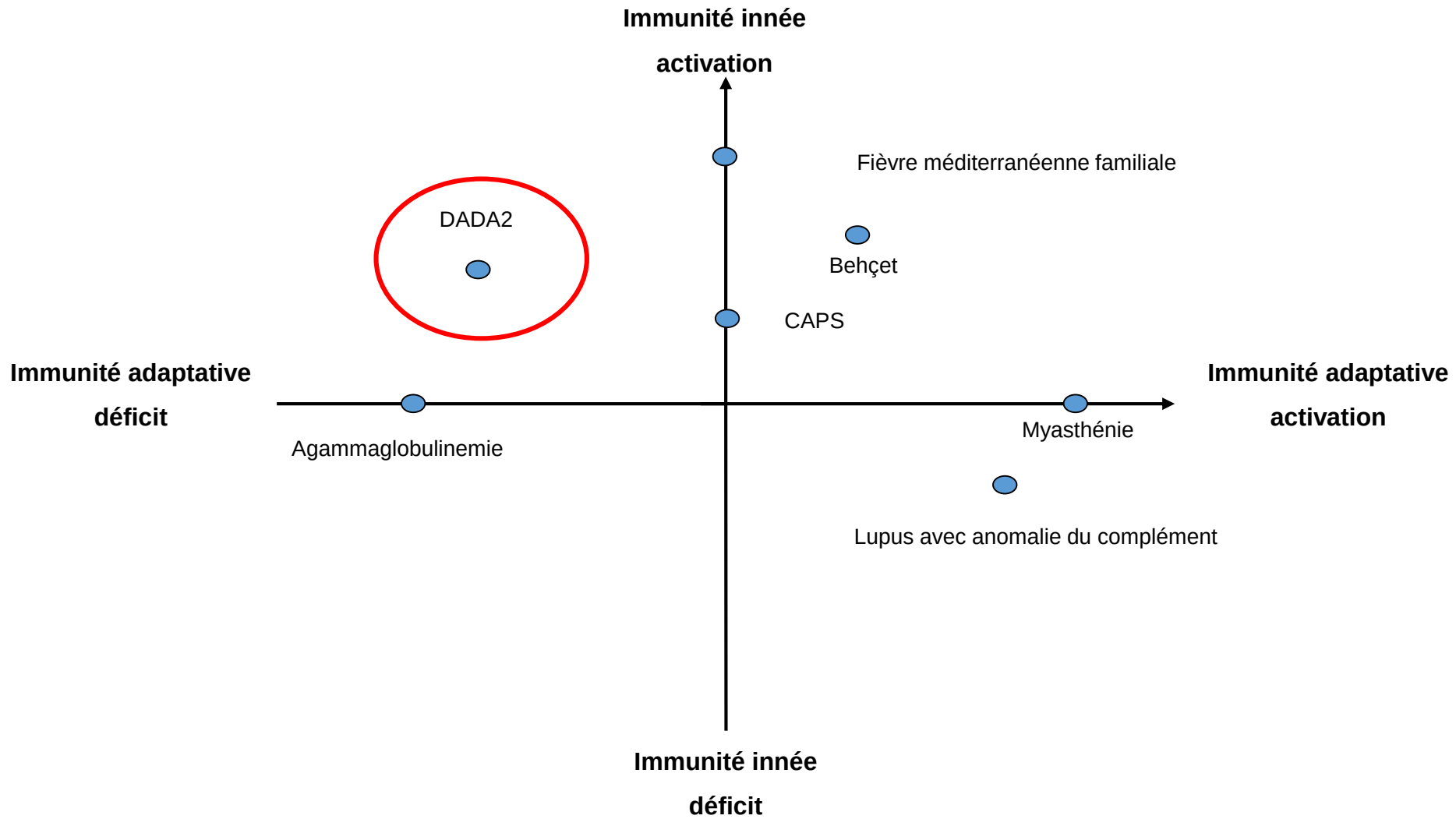
SYNTHESE DEFICIT EN ADA2

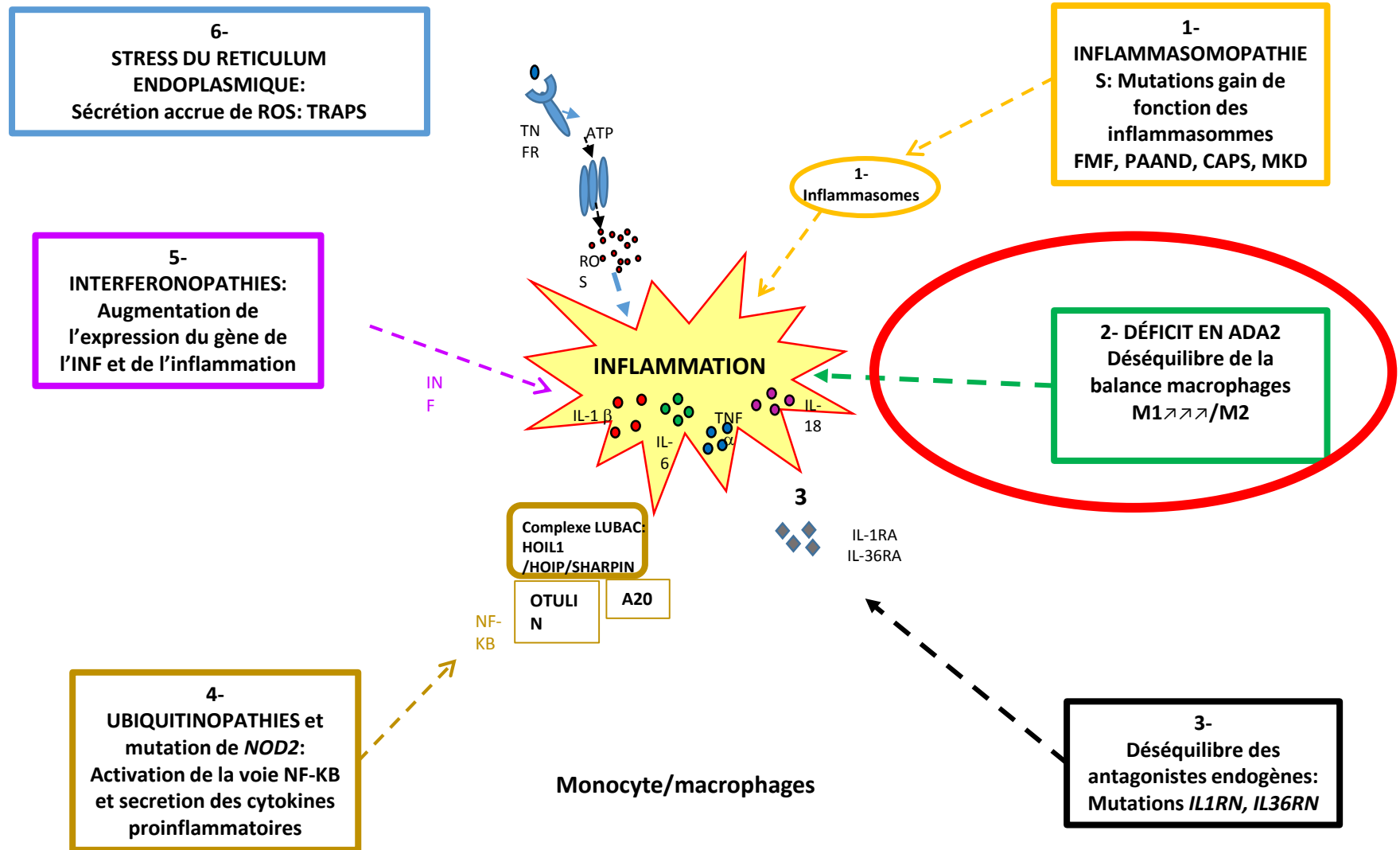
Découverte récente mais **enrichissement rapide du spectre clinique** : de manifestations cutanées bénignes jusqu'à des phénotypes sévères hématologiques ou neurologiques

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





PLAN

1-Définition des maladies auto-inflammatoires

2-Démarche diagnostique devant une fièvre récurrente héréditaire?

3- Actualités dans les maladies auto-inflammatoires

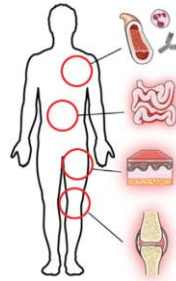
- diagnostiques : génétique +++++
- thérapeutiques : colchicine, biothérapies

4-Conséquences pratiques en 2017?

5- Conclusions

CONCLUSIONS

ANAMNESE ++++++ et CLINIQUE



Sujet jeune

Forme familiale

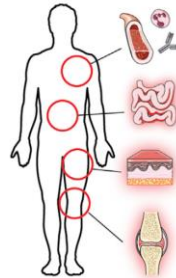
=> Rechercher une maladie auto-inflammatoire classique

Discuter le séquençage d'un gène

Trouver le traitement optimal

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

CONCLUSION

	IL Y A 20 ANS	2017
NOSOLOGIE	INCONNNUE	MAI
PHYSIOPATHOLOGIE	INCONNUE	MUTATIONS GENES IMMUNITE INEE
TRAITEMENT	COLCHICINE	COLCHICINE biothérapies

PLAN

1-Définition des maladies auto-inflammatoires

2-Démarche diagnostique devant une fièvre récurrente héréditaire?

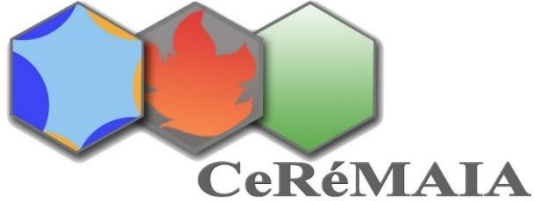
3- Actualités dans les maladies auto-inflammatoires

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

4-Conséquences pratiques en 2017?

5- Conclusions

MERCI DE VOTRE ATTENTION



Centre de référence des maladies autoinflammatoires et des amyloses inflammatoires

sophie.georgin-lavialle@aphp.fr

gilles.grateau@aphp.fr



<https://ceremaia.fr/>