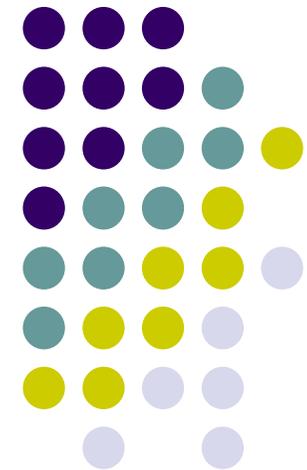




Les maladies auto-inflammatoires:



Brigitte Bader-Meunier

1 MAI: quelle définition en 2017 ?



- Autoinflammatory diseases are a distinct group of rheumatic diseases that are characterized by **either periodic or chronic systemic inflammation, often** manifesting with unexplained fevers, and with **little** or no involvement of T cells and B cells

Aksentjevich, 2015

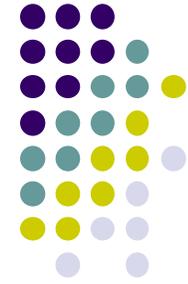
- Anomalies du système inné

IL1 ++

Mais aussi: IF α ,.....

- Spectre élargi: association à autoimmunité, déficit immunitaire B
- Monogéniques/polygéniques

2 MAI: quel spectre clinique en 2016 ? (1)



- **Fièvre récurrente**

- * *Monogénique*

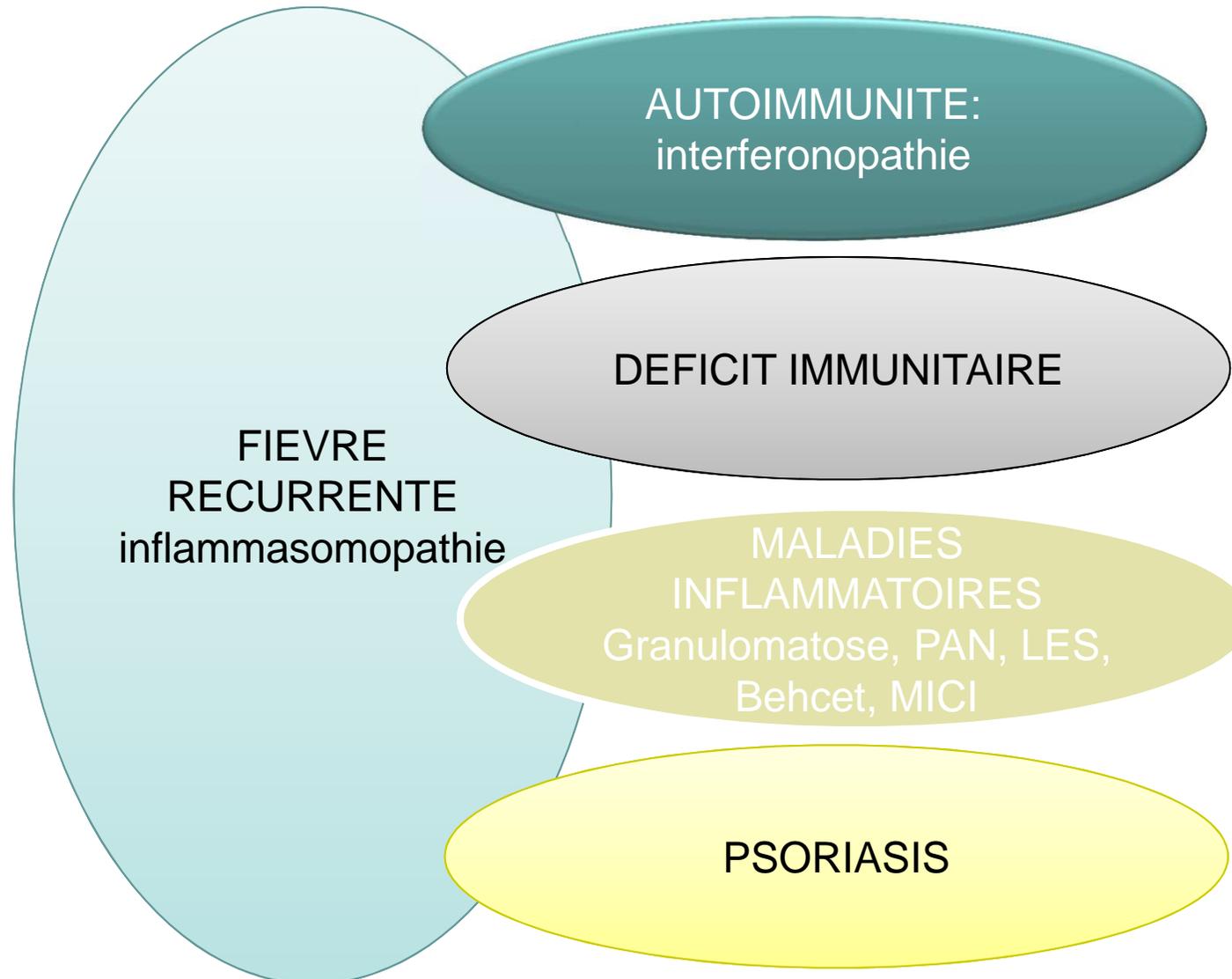
- Inflammasomopathies: FMF , MKD/HIDS, CAPS, TRAPS, FCAS2, NLRC4
 - Interferonopathies
 - Déficits immunitaires humoraux: mutations SIFD, HOIL..

- * *Non monogénique*: PFAPA (Sd de Marshal)

- * *Sans diagnostic: le plus fréquent!*

- **Fièvre / syndrome inflammatoire persistants**

2 MAI: quel spectre clinique en 2016 (2)?



CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE



Activation anormale de la sécrétion d' IL-1 β (inflammasome)

Intrinsèques

FCASa, MWSb, NOMIDc/CINCA_d

Extrinsèques

FMF, PAPA, HIDS, DIRA, DITRA, Mutations de NLRC4

Complexes/acquis

Goutte, diabète de type 2, syndrome de Schnitzler

Défaut d'activation de la voie NF- κ B

Maladie de Crohn ,

syndrome de Blau, CAMPS, NAPS

Protein folding disorders of the innate immune system

TRAPS

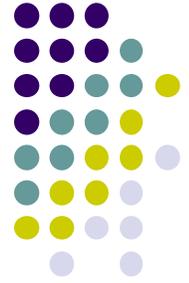
Spondyloarthropathies

Interferonopathies

Anomalie du protéasome

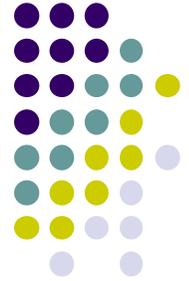
Candle (Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature)

SAVI, AGS



FIÈVRES RÉCURRENTES

3 Quand suspecter une MAI devant une fièvre récurrente ?

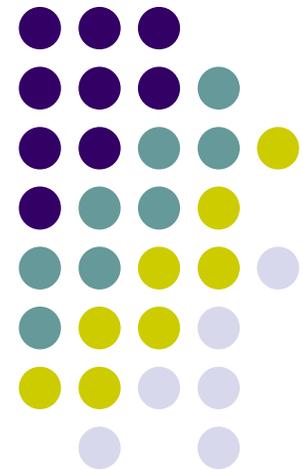


- Présence d'au moins 3 épisodes fébriles inexpliqués > 1 jour, avec syndrome inflammatoire
- De durée spontanément limitée
- Intervalle libre clinique et biologique entre les épisodes
- Cause unique

- Amylose

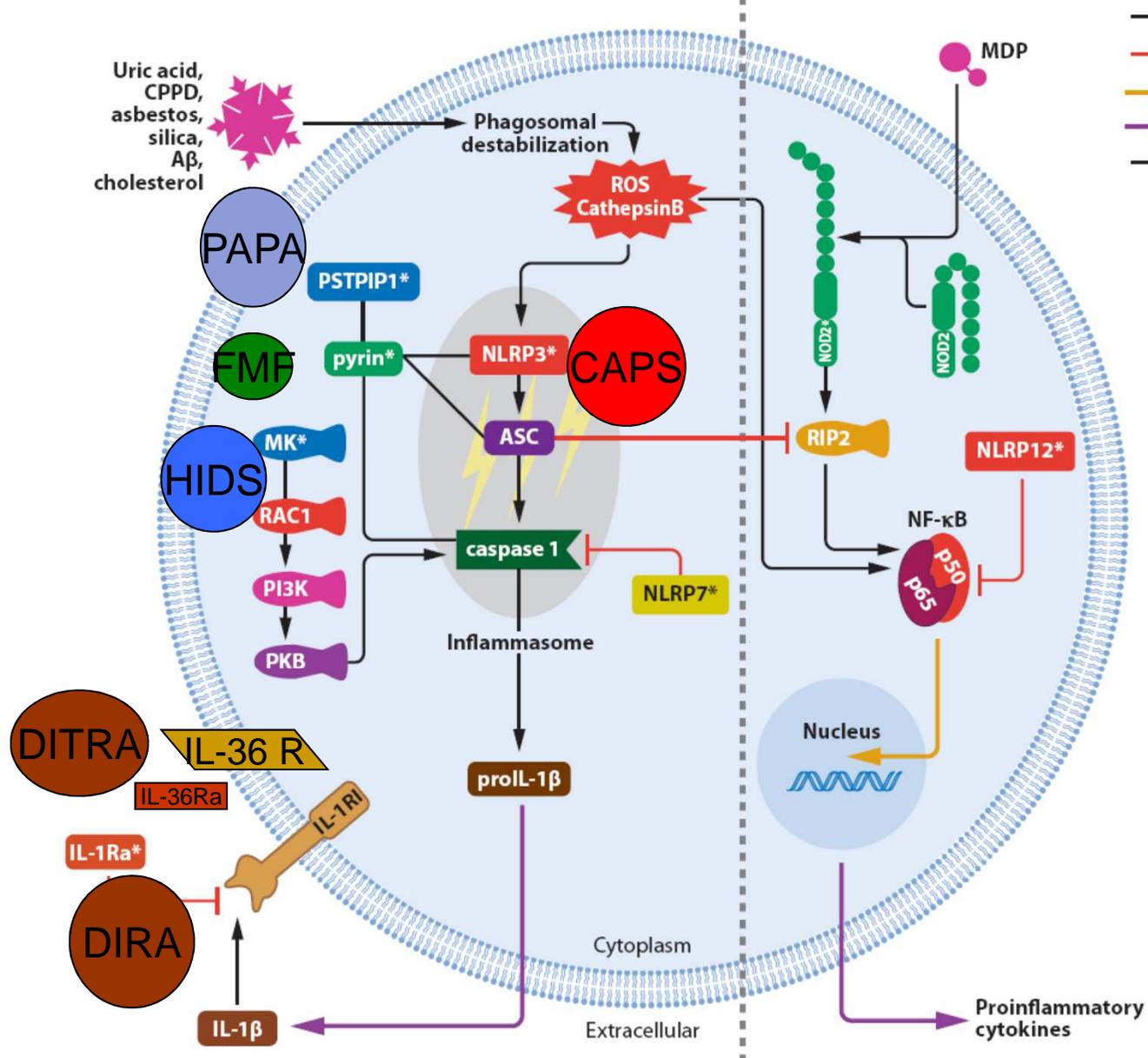
Les fièvres récurrentes monogéniques: inflammasomopathies

La cytokine clé: interleukine 1



IL-1 β activation disorders

NF- κ B activation disorders



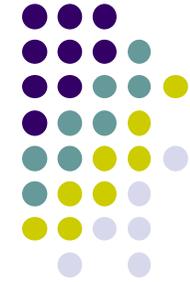
Les signes cliniques



- Fièvre
- Inflammation des séreuses :
 - Atteinte articulaire : arthralgies, arthrites
 - Atteinte abdominale : douleurs, vomissements, péritonite aseptique
 - Atteinte thoracique (plus rare)
 - Atteinte vaginale testiculaire (FMF)
- Manifestations musculaires : myalgies inflammatoires localisées ou généralisées
- Manifestations cutanées très variables.
 - Caractéristique commune : spontanément régressif et possiblement récidivant
 - Éruption urticarienne diffuse (CINCA)
 - Éruption maculo-papuleuse voire purpurique (MAPS)
 - Pseudo-érysipèle (FMF)
 - Pseudo-cellulite (TRAPS)
 - Pustulose (DIRA, DITRA)
- Atteintes osseuses

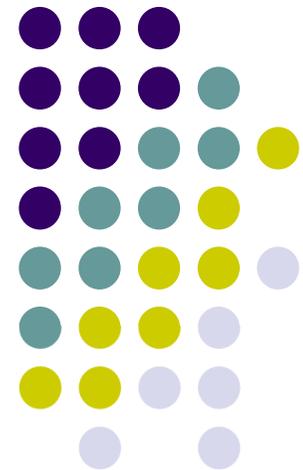


Orientation diagnostique: 6 points-clé

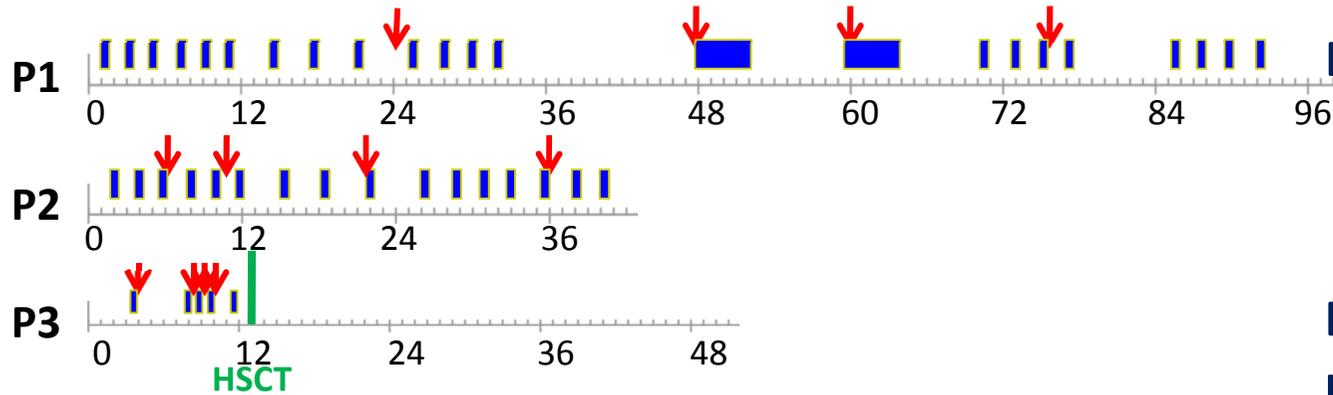


	FMF	MKD (HIDS)	TRAPS
Transmission	AR +/-	AR	AD
Ethnicity	Sefarad Turkish Arménian Arab		
Trigger	stress, menstruation	infection, immunization	-
Age at onset	< 20 Y	< 1Y	< 20 Y
Duration	1-4 D	3-7 D	1-20 D
Abdominal pain	+++	+++	++
Arthritis	++ (monoarthr.)	++	-
Thorax	Unilat.Pleuritis	-	++
cutaneous+	(pseudoerysipela)	+++	++(pseudoer)
Other signs	Péricarditis Scrotitis	Headache	Péricardite Periorbitar oedema Localized myalgia
Traitement	Colchicine	anti-IL1	anti-IL1/anti-TNF

MAI et DEFICIT IMMUNITAIRE



Case reports



Décès: sepsis *E. coli*

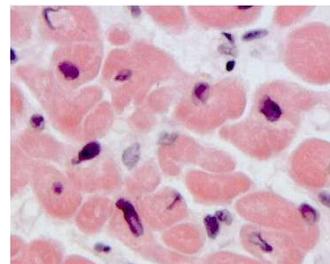
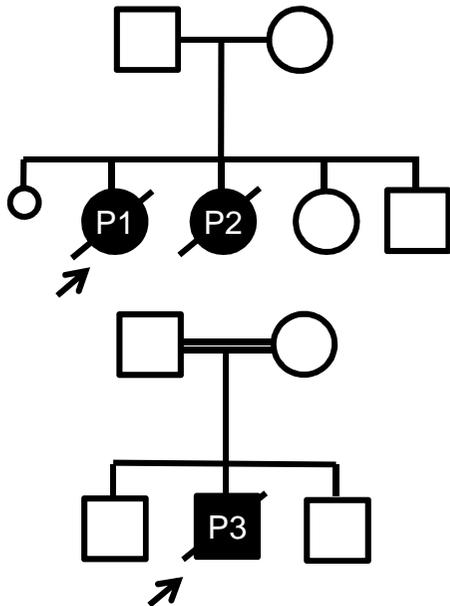
Décès: épiglottite pneumocoque

Décès: détresse respiratoire

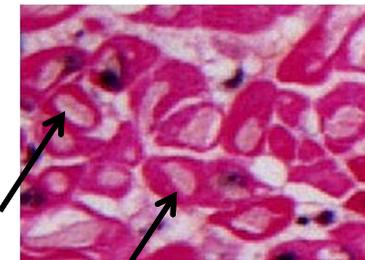
- Syndrome auto-inflammatoire (■)

- Infections bactériennes sévères (↓)

- Amylopectinose musculaire

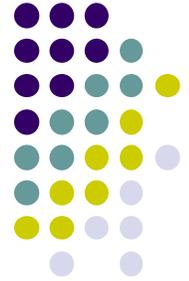


Control



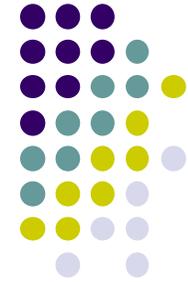
P2

Syndrome auto-inflammatoire



- Début précoce: S3
 - Durée: 5-15 j
 - Fréquence: /6sem pendant la première année
 - Signes associés: diarrhée, DA, adénopathies
 - Facteurs déclenchant: infections virales, bactériennes
 - Traitement: echec de colchicine, antiTNF, anti-IL1
- Efficacité de la corticothérapie

Déficit immunitaire



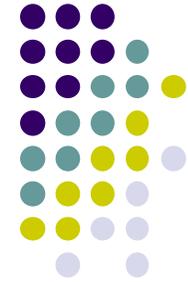
- Infections sévère à pneumocoque, Hémophilus malgré vaccinations: décès
 - Septicémie, pneumopathie, méningite, épiglottite, omphalite
Décès (3-6 a)
- Diminution des lympho B mémoire
Hyper Ig A
Diminution synthèse AC vaccinaux (pneumo, hémophilus)

Amylopectinose musculaire



- Dépôts amylopectinose dans le cœur, muscle squelettique, intestin (biopsie cardiaque en raison d'une myocardiopathie, autopsie)
= Dépôts de polyglucosane: « glycogénose »
- Autres causes de myopathie avec dépôts de PG éliminées: déficit enzyme branchante, PFK, maladie de Lafora (mutation NHLRC1)

MAI: épisodes fébriles récurrents et déficit immunitaire

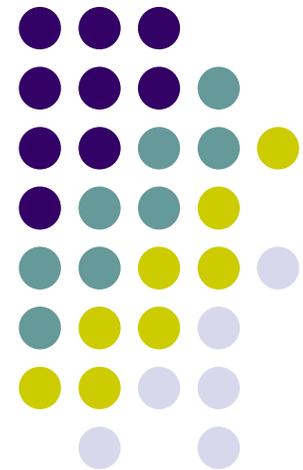


MAI et déficit immunitaire B

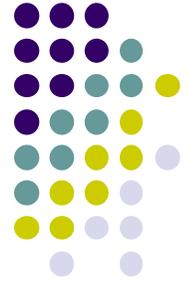
- Déficit en HOIL
- SIFD: anémie sidéroblastique, MAI, retard de développement
-

- Analyse clinique prioritaire
- Courbe de croissance
- Analyse des épisodes fébriles:
sémeiologie, mise en évidence ou non d'une infection
- Dosage Ig, typage lymphocytaire B, T

Les fièvres récurrentes non monogéniques: PFAPA



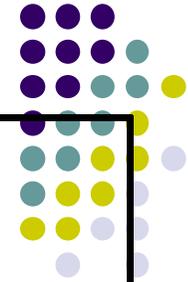
10 PFAPA Syndrome: y-a-t-il des nouveautés?



- P : periodic
- F : fever
- A : aphtous stomatitis
- P : pharyngitis
- A : adenitis (cervical)

Marshall GS, Edwards KM.
Ped Inf Dis J, 1989

PFAPA : nouveaux critères



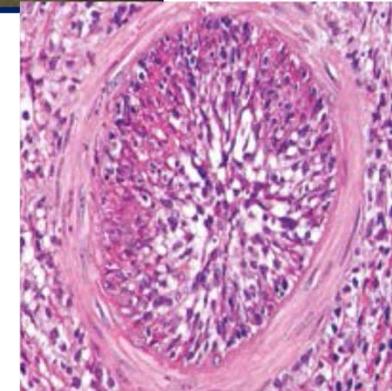
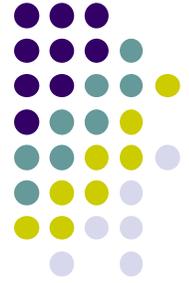
I	Épisodes de fièvre $\geq 38,5$ °C <ul style="list-style-type: none">● se reproduisant à des intervalles périodiques● d'une durée de 2 à 7 jours● depuis au moins 6 mois● au moins 5 épisodes avec un intervalle maximum de 2 mois entre 2 épisodes
II	Âge de début avant 6 ans
III	Présence d'au moins un des trois signes suivants lors de chaque épisode et présence de 2 signes sur 3 lors de la majorité des épisodes en l'absence de toute atteinte des voies respiratoires supérieures : a) Stomatite aphteuse b) Adénopathies cervicales c) Pharyngite
IV	Exclusion des autres causes de fièvre récurrente
V	<u>Exclusion</u> <ul style="list-style-type: none">● d'infections● d'un déficit immunitaire● et d'une neutropénie cyclique,
VI	Enfant totalement asymptomatique en dehors des accès
VI	Croissance linéaire normale
I	



PFAPA Syndrome : traitements

	Total épisodes évalués	Pas d'action	Très efficace
Paracétamol	80	55%	6%
Ibuprofen	67	15%	33%
Antibiotiques	71	92%	3%
Prednisone	49	10%	76%
Cimétidine	28	57%	29%
Amyg + VG	47	14%	72%

Les MAI ne se manifestant pas par une fièvre récurrente



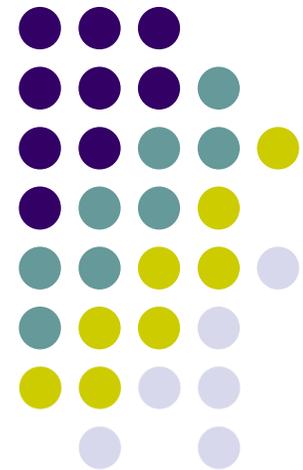
8 Quelles MAI monogéniques ne se manifestent-elles pas par des épisodes fébriles récurrents isolés ?



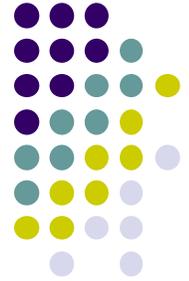
- Lésions pyogéniques: DIRA, PAPA; syndrome de Majeed
- Panniculite/ lipodystrophy: CANDLE, interféronopathies
- Psoriasis: DITRA, CAMPS
- Autoimmunité : interféronopathies
- Déficit immunitaire B: APLAID, DADA2
- Pathologies inflammatoires systémiques
 - granulomatose: Blau syndrome
 - Vascularite nécrosante: PAN (DADA2)
 - Aftose bipolaire

Les interféronopathies

La cytokine clé: interféron type 1

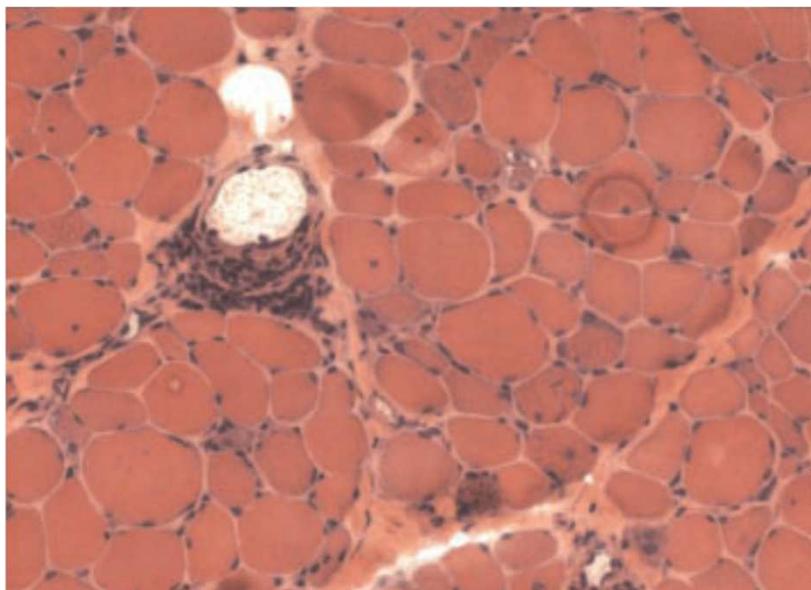


- Fille, 3 ans: convulsions fébriles, récidivantes
- Retard de développement psychomoteur modéré
- 8-12 ans:
- Atteinte dermatologique
 - Syndrome de Raynaud sévère +, surinfections x (iloprost, amputation)- Mégacapillaire
 - Xérose cutanée
- Sd sec (classe IV Chilsom)
- Attente digestive
 - Hypotonie du SIO
 - Diarrhée x
- HTA sévère inexpiquée
- EFR: syndrome restrictif, diminution DLCO
- Hypothyroïdie
 - FAN + 1/640, cytoplasmique
 - Pas de Sd inflammatoire





- Atteinte musculaire (13 ans)
 - déficit proximal, myalgies
 - CPK: 3000-5000
 - Biopsie musculaire



Nécrose/régénération
Infiltrat inflammatoire polymorphe
Expression HLA I

Scleromyosite



ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

Issue: *The Year in Human and Medical Genetics: Inborn Errors of Immunity*

Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity

Yanick J. Crow

Genetic Medicine, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Central Manchester Foundation Trust University Hospitals, Manchester, United Kingdom

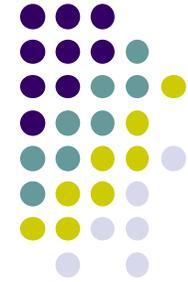
Address for correspondence: Yanick J. Crow, Genetic Medicine, 6th Floor, St. Mary's Hospital, Oxford Road, Manchester, M13 9WL, United Kingdom. yanickcrow@mac.com

The concept of grouping Mendelian disorders associated with an upregulation of type I interferon is not currently recognized in the medical literature. Here, we argue that such a concept has scientific validity and clinical utility. Specifically, we discuss a group of conditions, including Aicardi–Goutières syndrome, spondyloenchondrodysplasia, and cases of systemic lupus erythematosus with complement deficiency, in which an upregulation of type I interferons is apparently central to their pathogenesis. We believe that these diseases can usefully be considered to represent a novel set of inborn errors of immunity, and that the recognition of such diseases as type I interferonopathies will have significance in the development and use of targeted therapies.

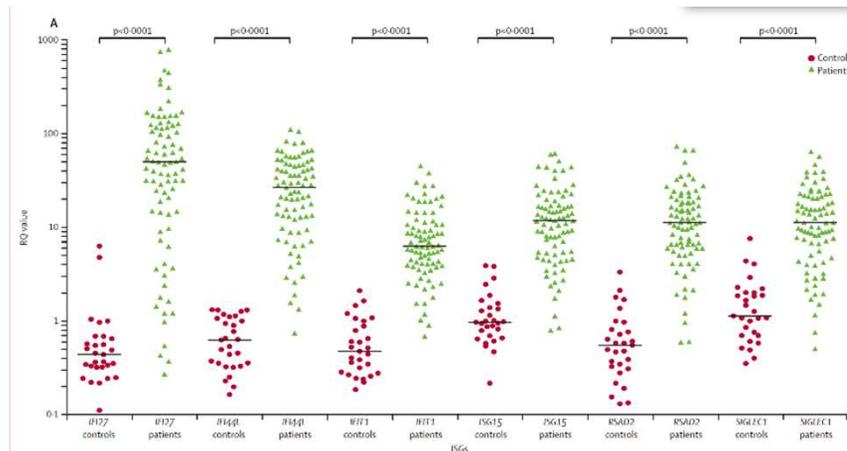
Keywords: type I interferon; interferonopathy; Aicardi–Goutières syndrome; spondyloenchondrodysplasia; systemic lupus erythematosus

Preferred citation: Crow, Y.J. 2011. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. In "The Year in Human and Medical Genetics: Inborn Errors of Immunity I." Jean-Laurent Casanova, Mary Ellen Conley & Luigi Notarangelo, Eds. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1238**: 91–98.

Interferonopathies



Auto-inflammation/
Auto-immunité
Déficit immunitaire



Nom	Gène	Transmission	Phénotype
Syndrome d'Aicardi Goutières (SAG)	<i>TREX1</i> <i>RNASEH2A / B / C</i> <i>SAMHD1</i> <i>ADAR1</i> <i>IFIH1</i>	AR > AD AR AR AR > AD AD	Encéphalopathie, spasticité Calcifications cérébrales Lupus Chiblain (TREX, SAMHD1) Ulcérations cutanées AI lupique voire LS Fièvre récurrente Moya-moya (SAMDH1), nécrose striatale bilatérale (ADAR1)
Spondyloenchondrodysplasie (SPENCD)	<i>ACP5</i>	AR	Dysplasie osseuse , Petite taille Calcifications cérébrales, Spasticité AI lupique, LS, Myosite, Cytopénie AI Déficit immunitaire
STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)	<i>STING</i>	AD	Lupus / Polyarthrite Pneumopathie interstitielle+ Ulcérations cutanées Déficit immunitaire
Déficit en C1q	<i>C1q</i>	AR	Lupus systémique Déficit immunitaire
Déficit en DNA1L3	DNA1L3	AR	Lupus sytémique (GN, ANCA) Vascularite Mac Duffie
Déficit en ISG15	<i>ISG15</i>	AR	Calcifications NGC Epilepsie Déficit immunitaire (Mycobactéries)

« LUPUS MONOGENIQUE



BRAIN

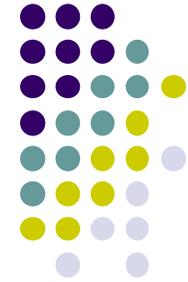


SKIN

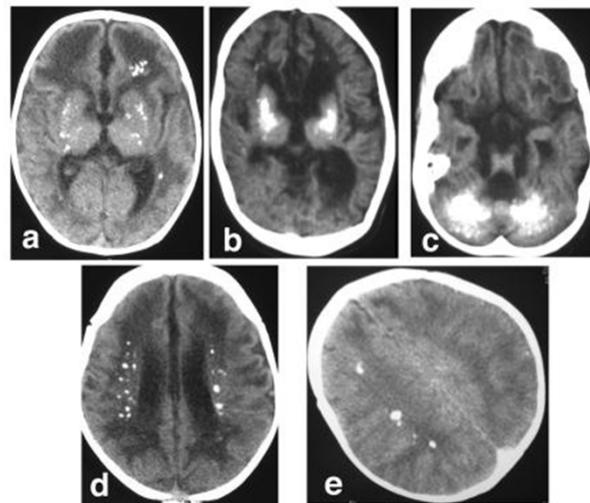
Nom	Gène	Transmission	Phénotype
Syndrome d'Aicardi Goutières (SAG)	<i>TREX1</i> <i>RNASEH2A / B / C</i> <i>SAMHD1</i> <i>ADAR1</i> <i>IFIH1</i>	AR > AD AR AR AR > AD AD	Encéphalopathie, spasticité Calcifications cérébrales Lupus Chiblain (TREX, SAMHD1) Ulcérations cutanées AI lupique voire LS Fièvre récurrente Moya-moya (SAMDH1), nécrose striatale bilatérale (ADAR1)
Spondyloenchondrodysplasie (SPENCD)	<i>ACP5</i>	AR	Dysplasie osseuse , Petite taille Calcifications cérébrales, Spasticité AI lupique, LS, Myosite, Cytopénie AI Déficit immunitaire
STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)	<i>STING</i>	AD	Lupus / Polyarthrite Pneumopathie interstitielle+ Ulcérations cutanées Déficit immunitaire
Déficit en C1q	<i>C1q</i>	AR	Lupus systémique Déficit immunitaire
Déficit en DNA1L3	DNA1L3	AR	Lupus sytémique (GN, ANCA) Vascularite Mac Duffie
Déficit en ISG15	<i>ISG15</i>	AR	Calcifications NGC Epilepsie Déficit immunitaire (Mycobactéries)

« LUPUS MONOGENIQUE

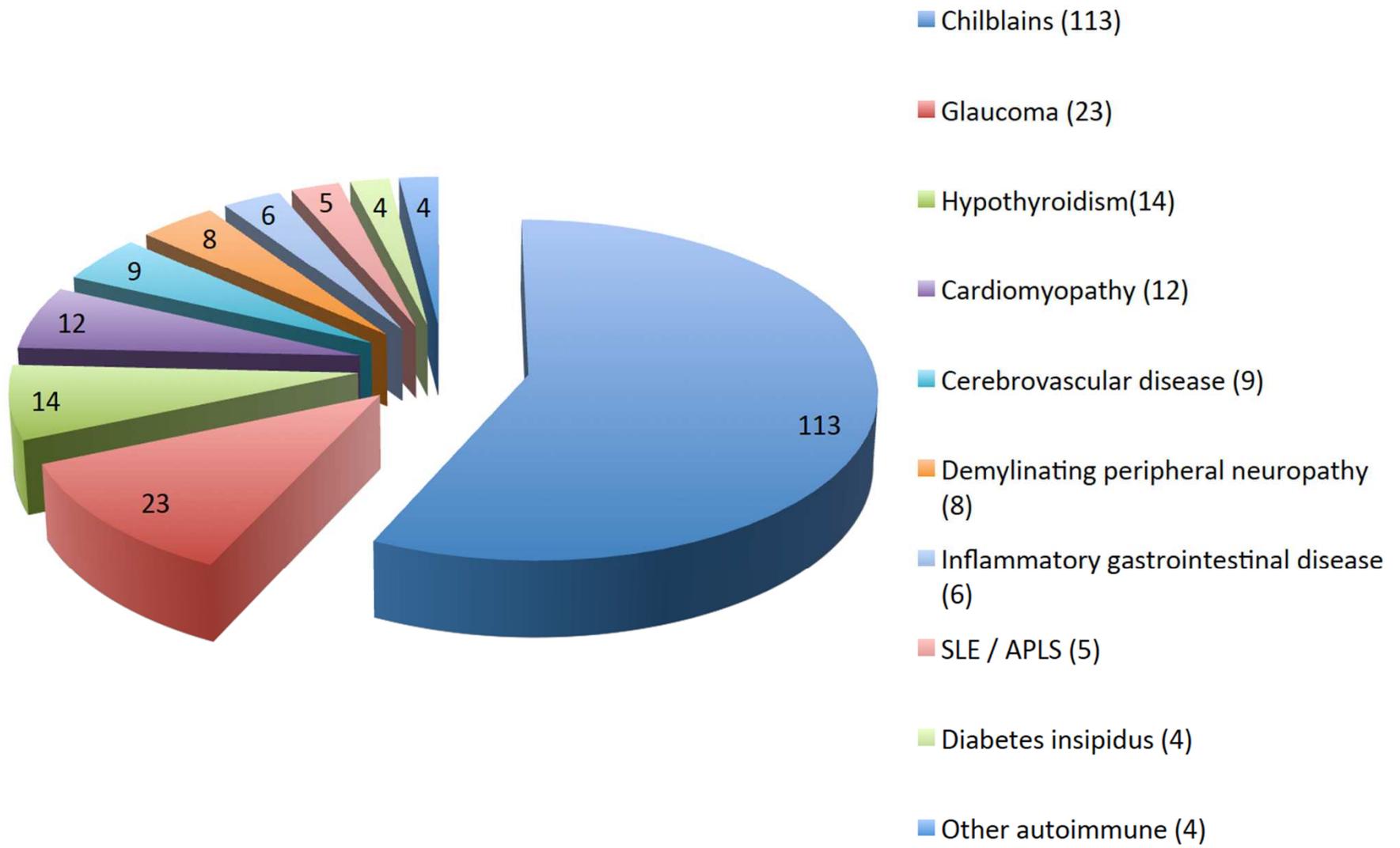
Syndrome d'Aicardi-Goutières



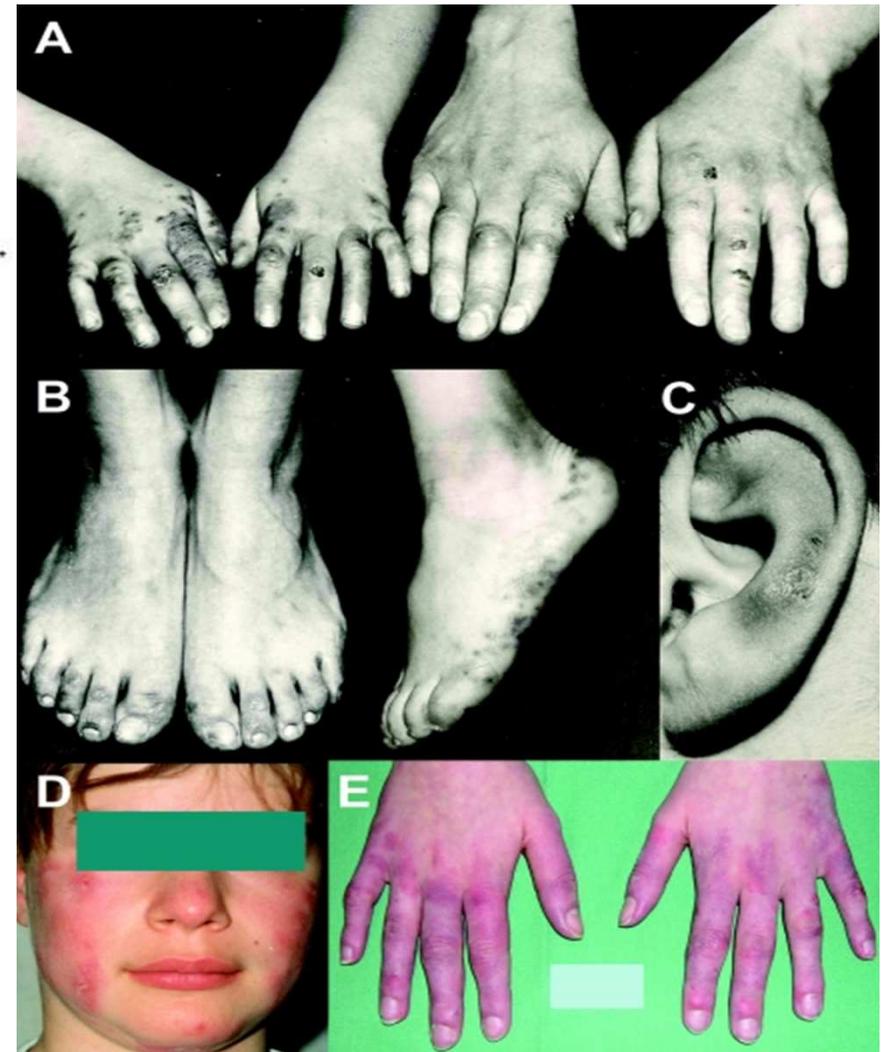
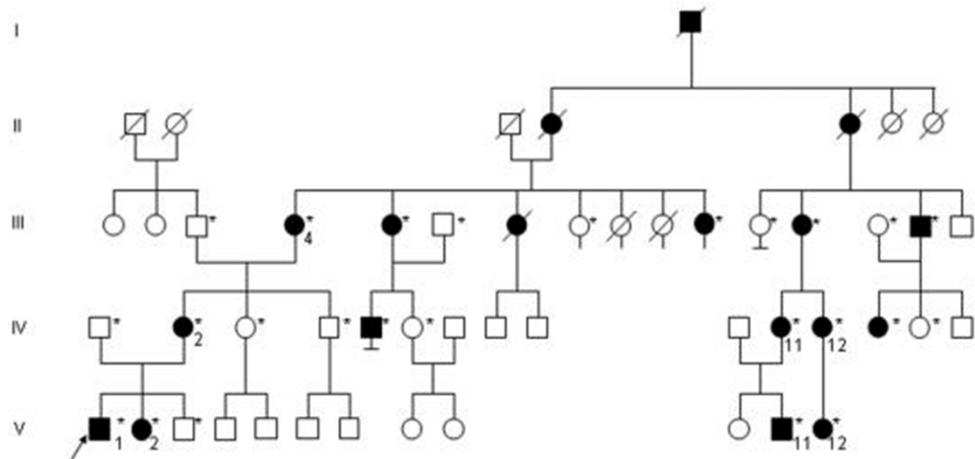
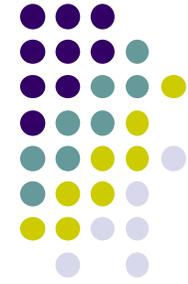
- AR essentiellement
- Hétérogénéité clinique
- Atteinte précoce (premiers mois): atteinte neurologique \pm fièvre hépatosplénomégalie, thrombopénie précoce
- Encéphalopathie, spasticité, microcéphalie progressive
Calcifications Nx gris centraux, atteinte SB
- Association à: auto-immunité, lupus-engelure (40%)



Aicardi et Goutières
1998

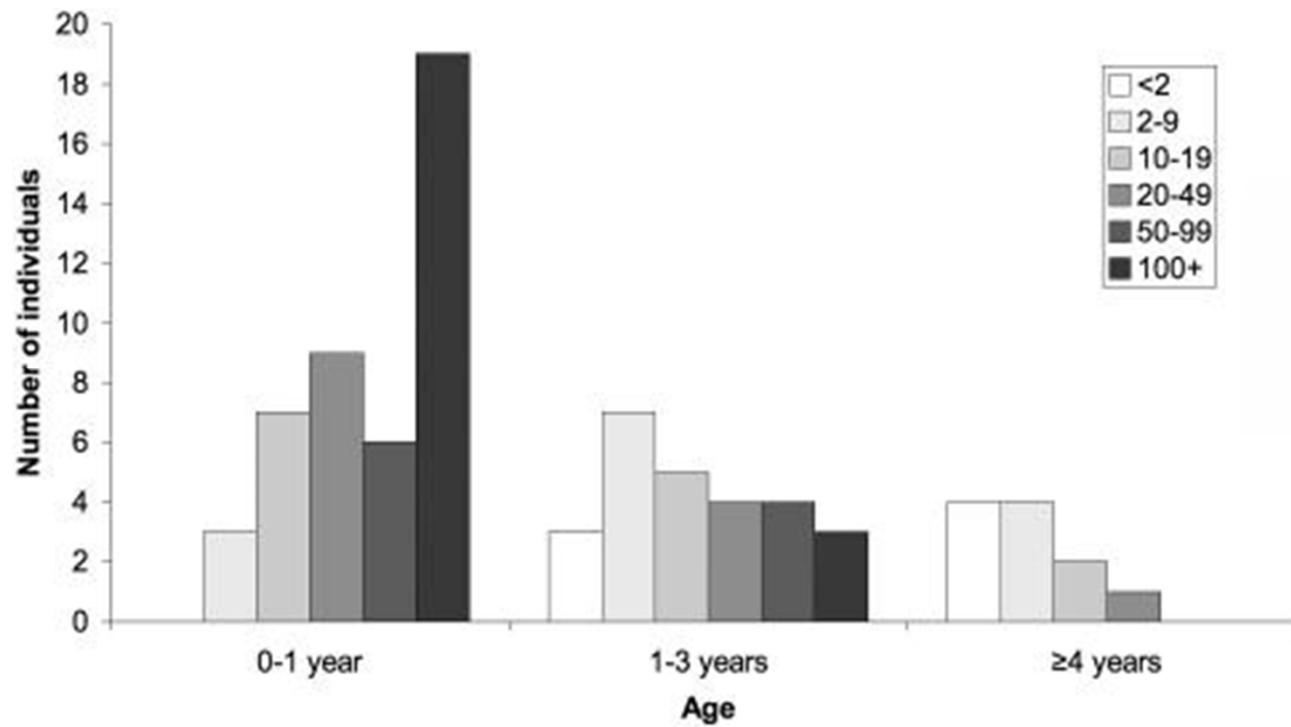


Mutations TREG1, SAMDH1 et lupus engelure



Crow, Am J Hum Genet. 2007

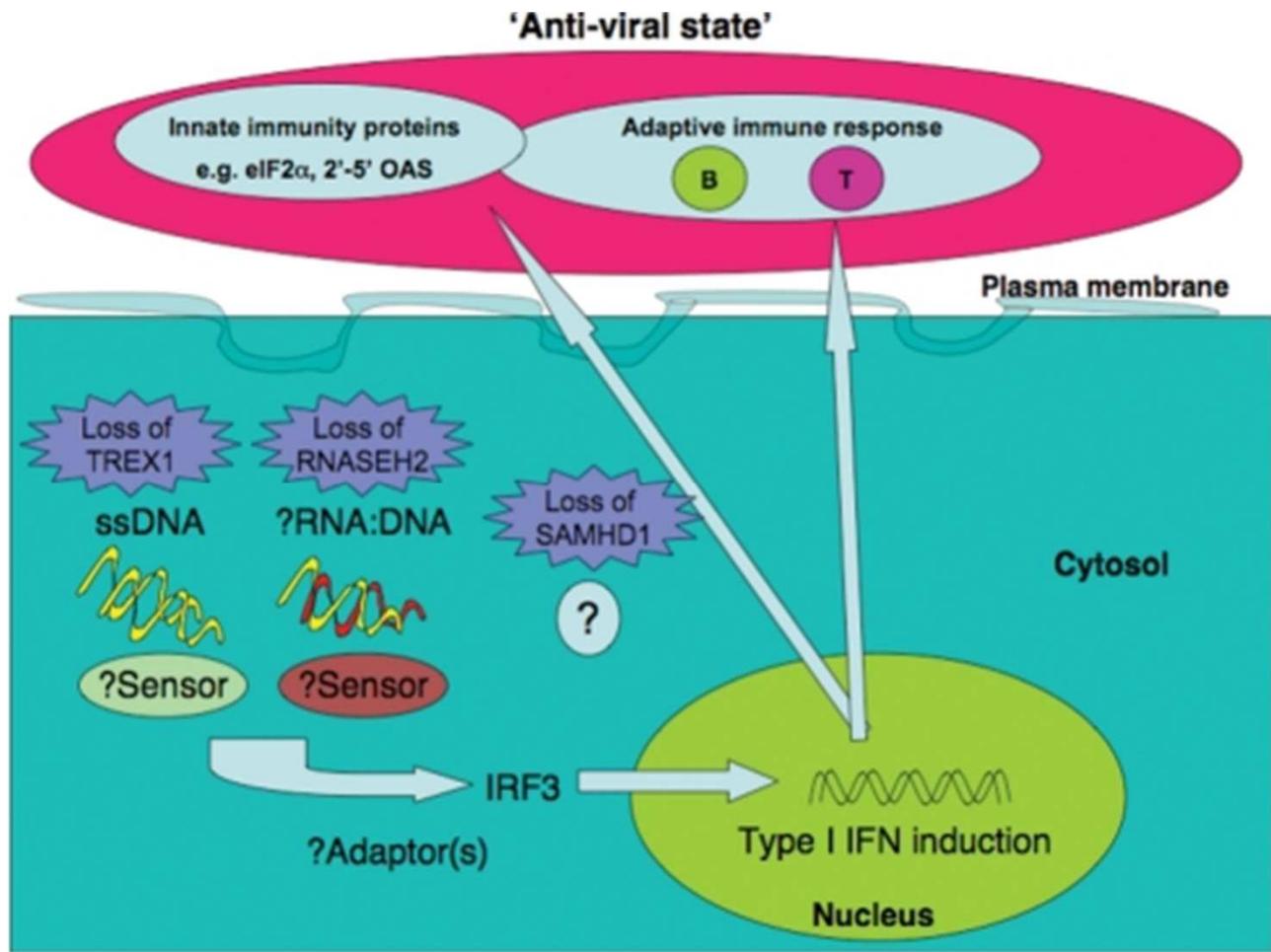
AGS et interféron α



Syndrome d'Aicardi-Goutières



<i>AGS1</i>	TREX1/DNaseIII	35%
<i>AGS2</i>	RNASEH2B	45%
<i>AGS3</i>	RNASEH2C	15%
<i>AGS4</i>	RNASEH2A	<5%
<i>AGS5</i>	SAMHD1/DCIP	~10%
<i>ADAR 1</i>	RNASE	
<i>IFH1</i>		



SPENCD

mutation TRAP

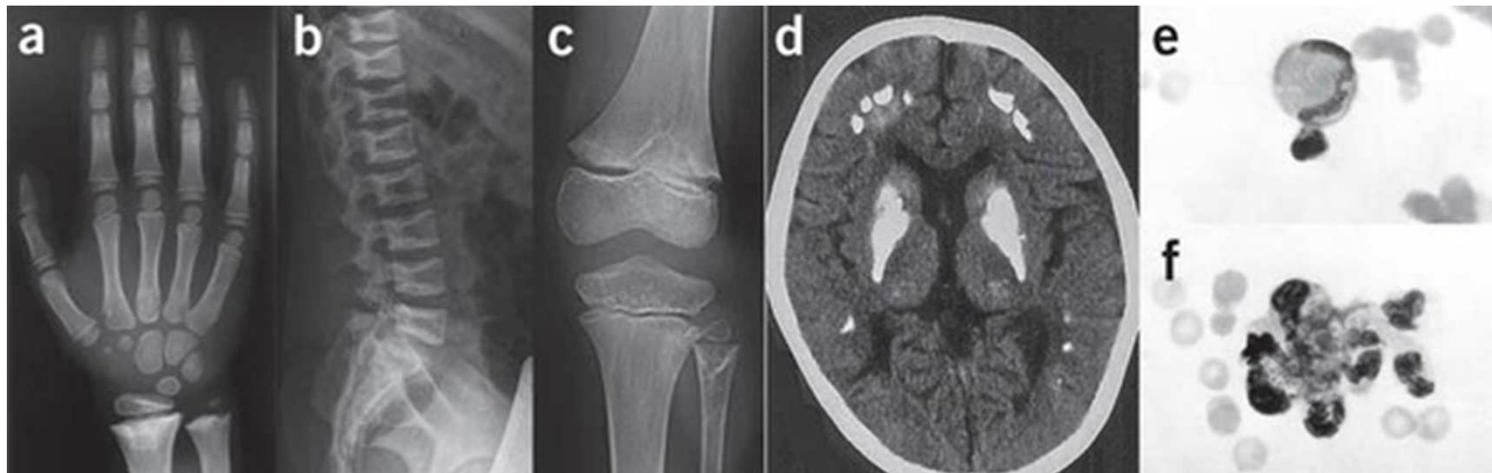
(Tartrate-resistant acid phosphatase)



Spondylenchondrodysplasie (SPENCD)

Dysplasie osseuse \pm auto-immunité \pm déficit immunitaire (?)

\pm signes neurologiques



Crow, Nat Genet 2011: 10 patients

Superti-Furga, Nat Genet 2011: 14 patients



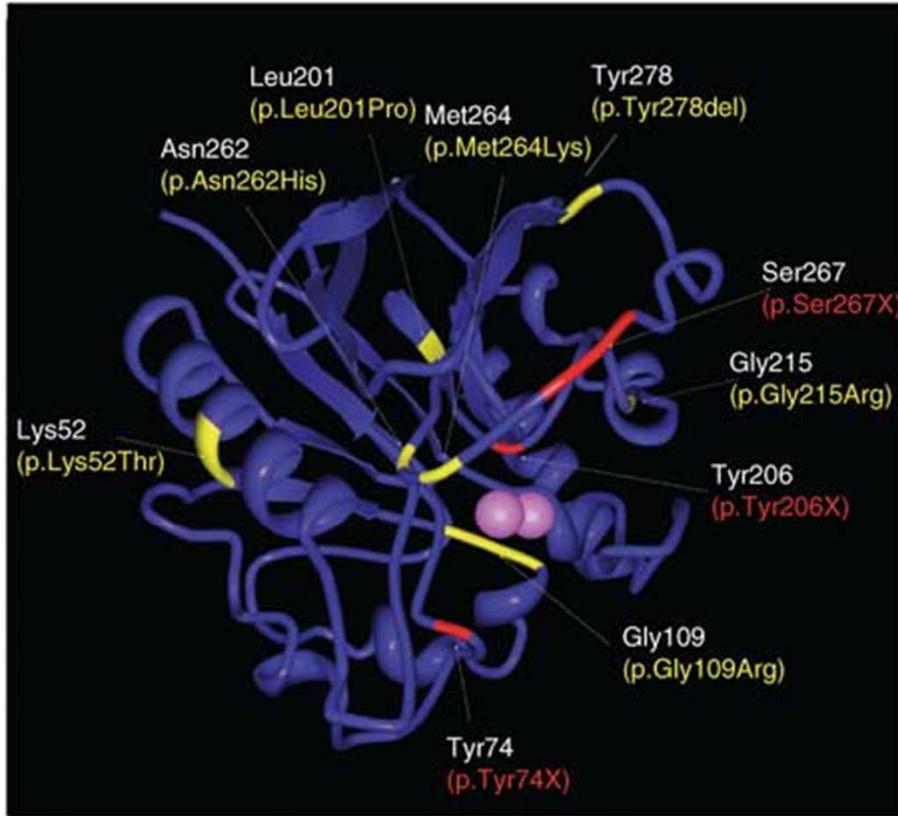
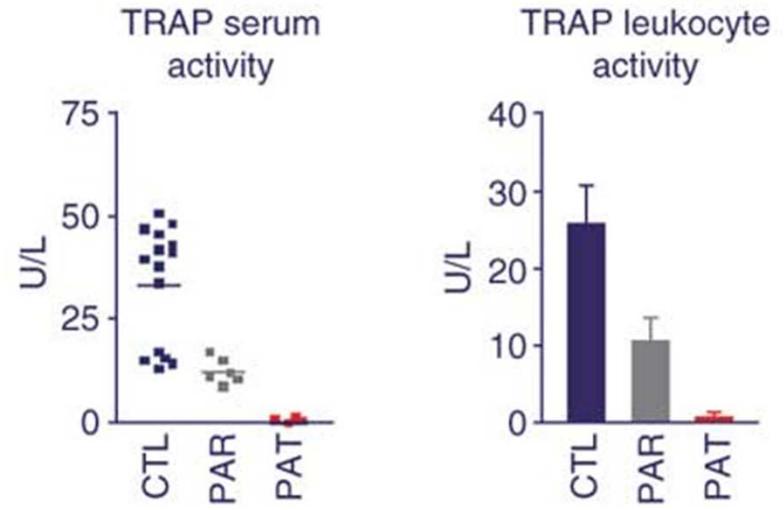
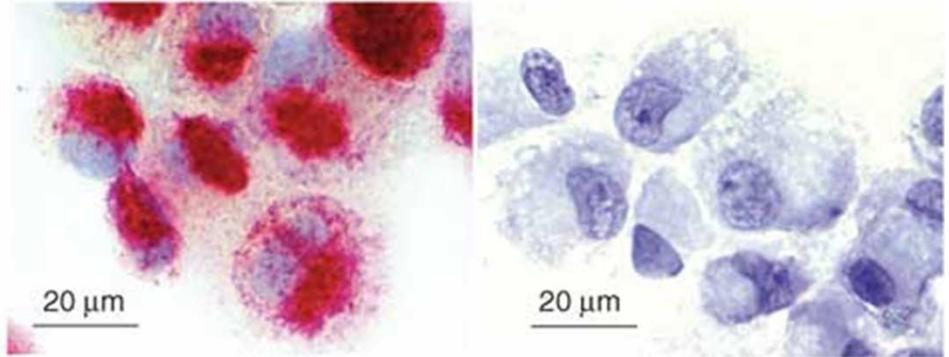
case 10 - 4 1/2 yrs case 2 - 6 yrs case 8 - 8 yrs case 6 - 10 yrs case 1 - 11 yrs case 9 - 12 yrs

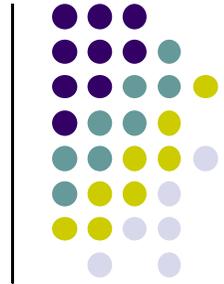
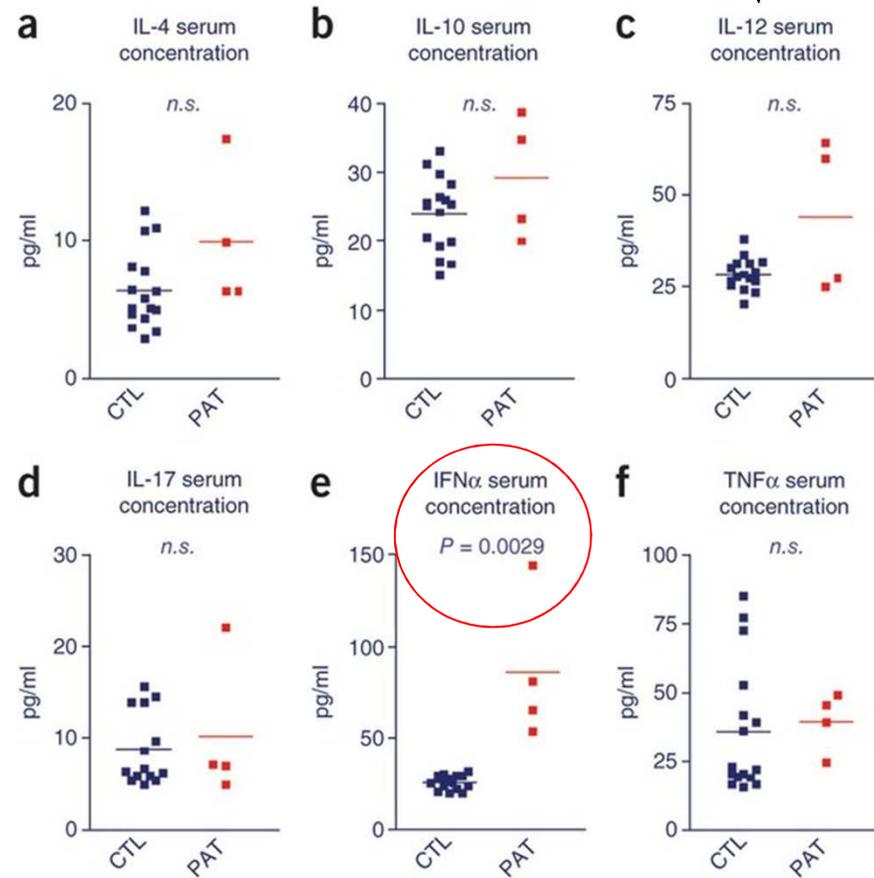
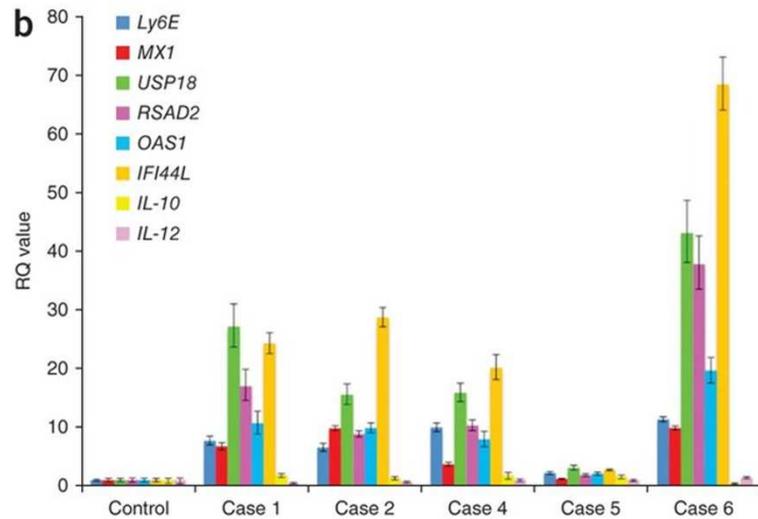
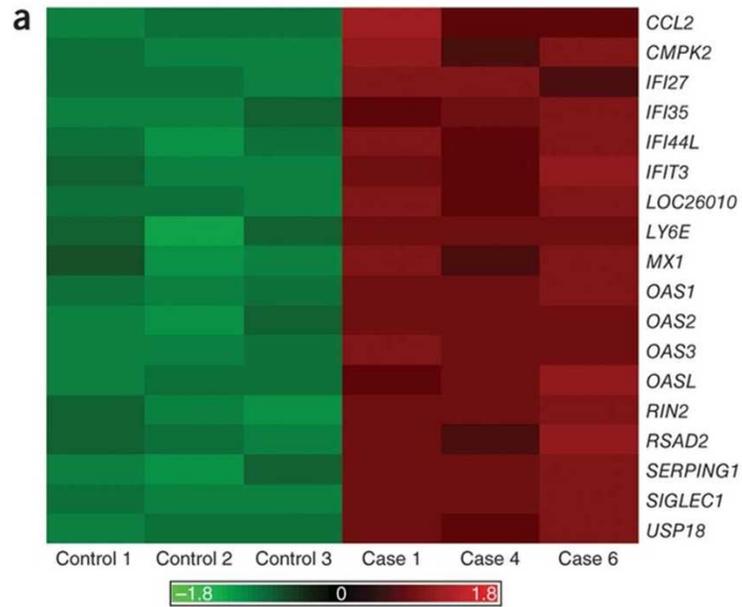


case 8 - 3 1/2 yrs case 10 - 4 1/2 yrs case 2 - 6 yrs case 9 - 12vrs case 1 - 15 yrs



case 8 - 8 yrs case 6 - 10 yrs case 7 - 11 yrs

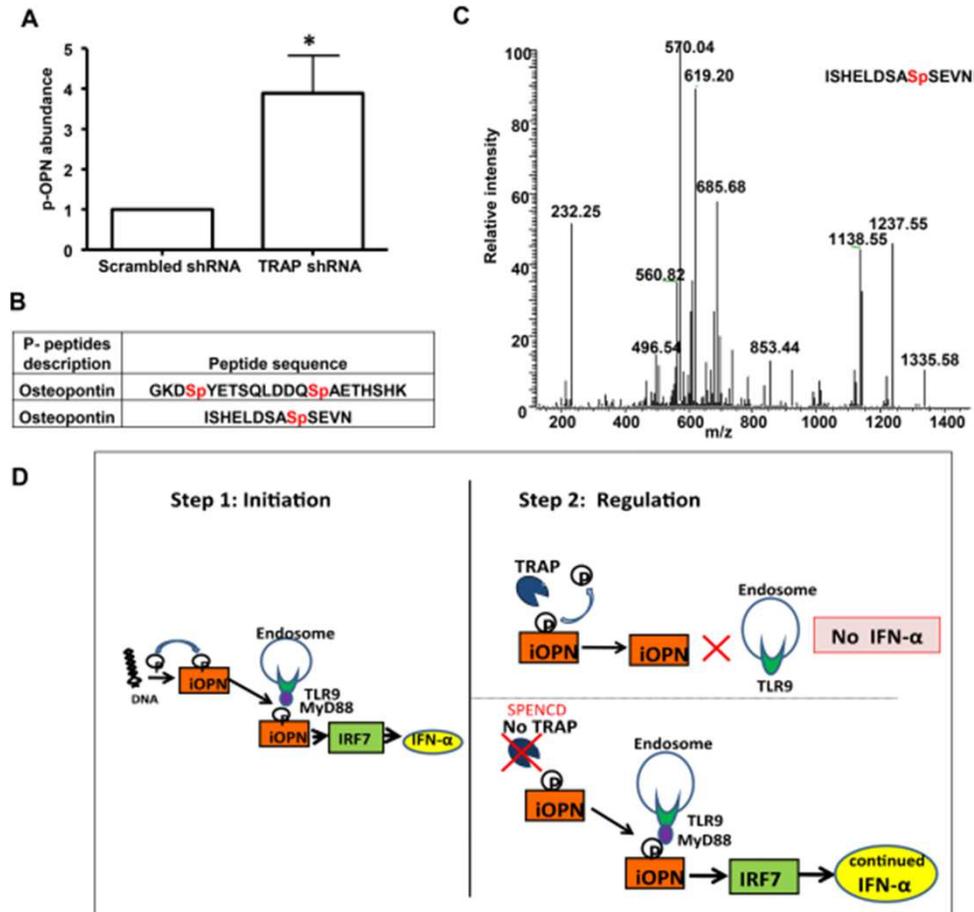
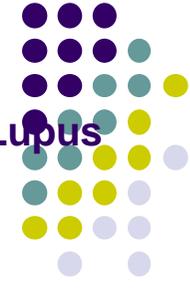
a**b****c**



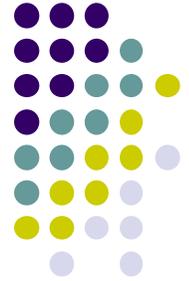
Crow, 2011

Superti-Furga, 2011

Tartrate-Resistant Acid Phosphatase Deficiency in the Predisposition to Systemic Lupus Erythematosus



SPENCD et LES



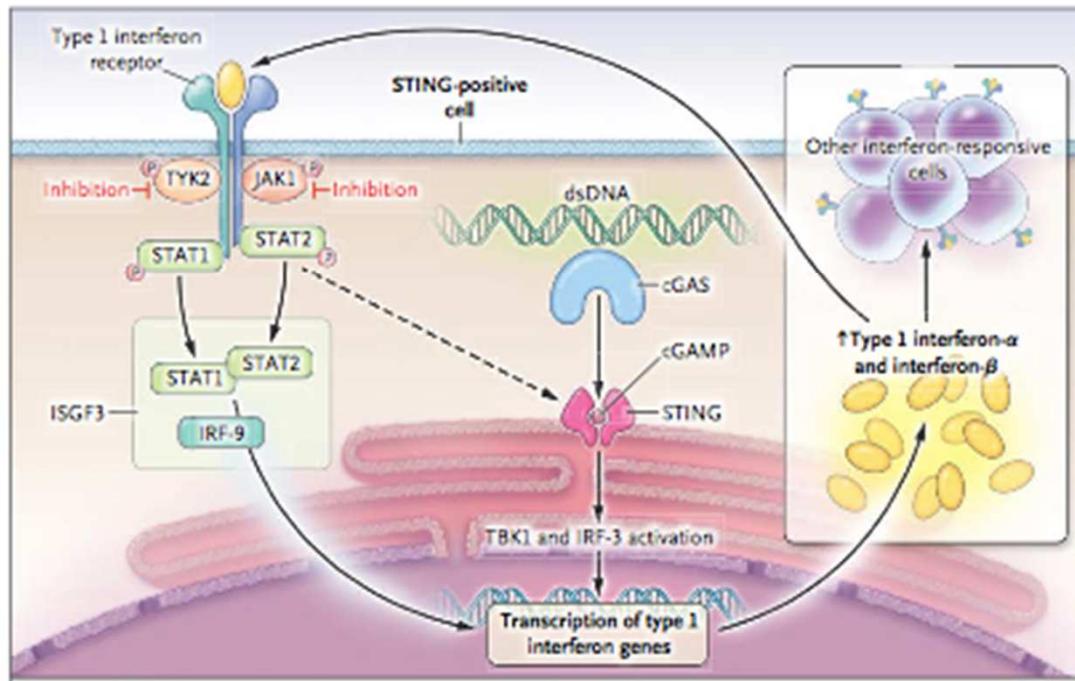
- 9/26 SPENCD= LES (ACR) (Briggs, 2016)
- Mutations hétérozygotes rares de ACP5:
15 / 975 LES vs 2 / 529 ($p = 0.044$)
(*An, AR 2016*).

Nom	Gène	Transmission	Phénotype
Syndrome d'Aicardi Goutières (SAG)	<i>TREX1</i> <i>RNASEH2A / B / C</i> <i>SAMHD1</i> <i>ADAR1</i> <i>IFIH1</i>	AR > AD AR AR AR > AD AD	Encéphalopathie, spasticité Calcifications cérébrales Lupus Chiblain (TREX, SAMHD1) Ulcérations cutanées Al lupique voire LS Fièvre récurrente Moya-moya (SAMDH1), nécrose striatale bilatérale (ADAR1)
Spondyloenchondrodysplasie (SPENCD)	<i>ACP5</i>	AR	Dysplasie osseuse , Petite taille Calcifications cérébrales, Spasticité Al lupique, LS, Myosite, Cytopénie Al Déficit immunitaire
STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)	<i>STING</i>	AD	Lupus / Polyarthrite Pneumopathie interstitielle+ Ulcérations cutanées Déficit immunitaire
Déficit en C1q	<i>C1q</i>	AR	Lupus systémique Déficit immunitaire
Déficit en DNA1L3	DNA1L3	AR	Lupus sytémique (GN, ANCA) Vascularite Mac Duffie
Déficit en ISG15	<i>ISG15</i>	AR	Calcifications NGC Epilepsie Déficit immunitaire (Mycobactéries)



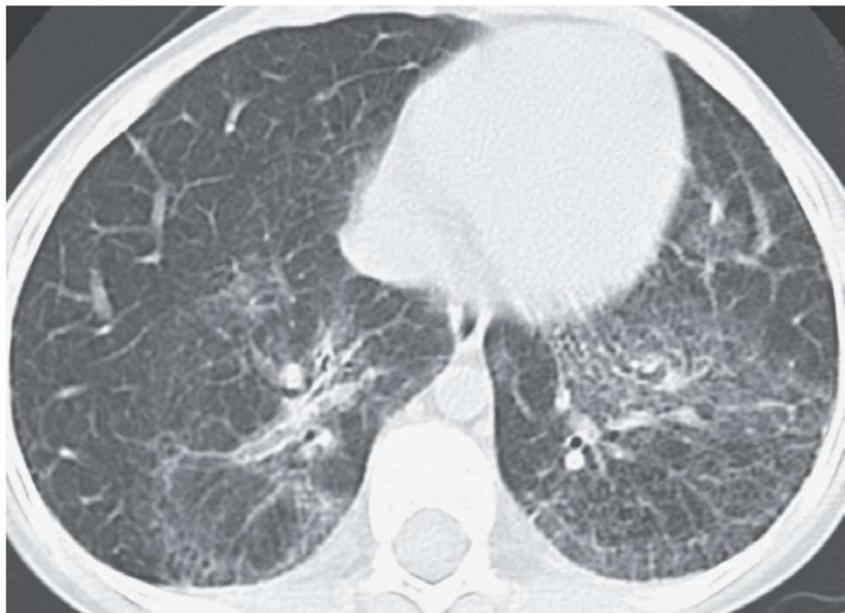
STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy — A New Interferonopathy

Yanick J. Crow, M.D., Ph.D., and Jean-Laurent Casanova, M.D., Ph.D.



Premiers signes: 1 sem-8j





Pneumopathie interstitielle/
Fibrose
Alévolite macrophagique

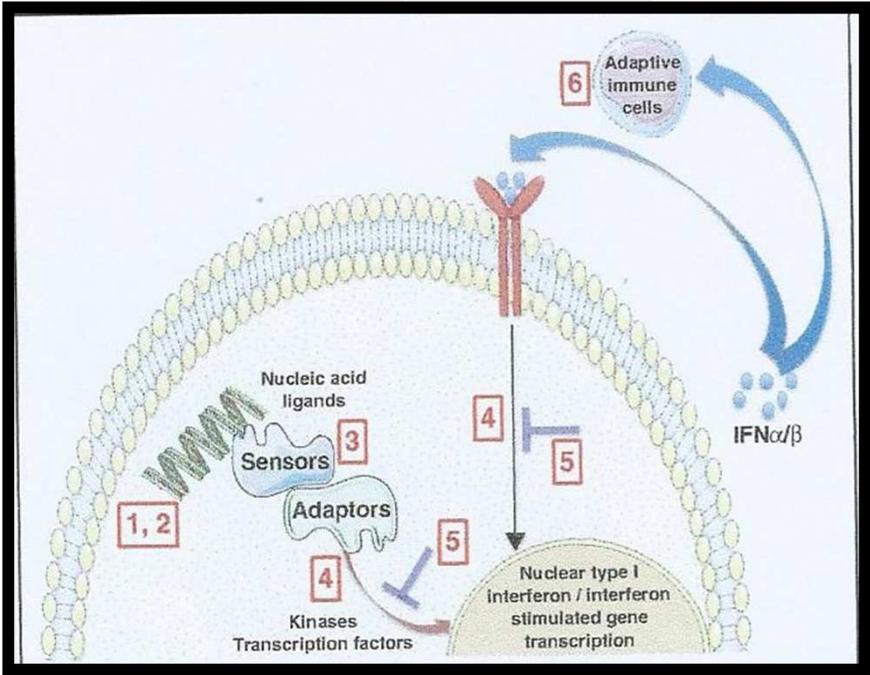
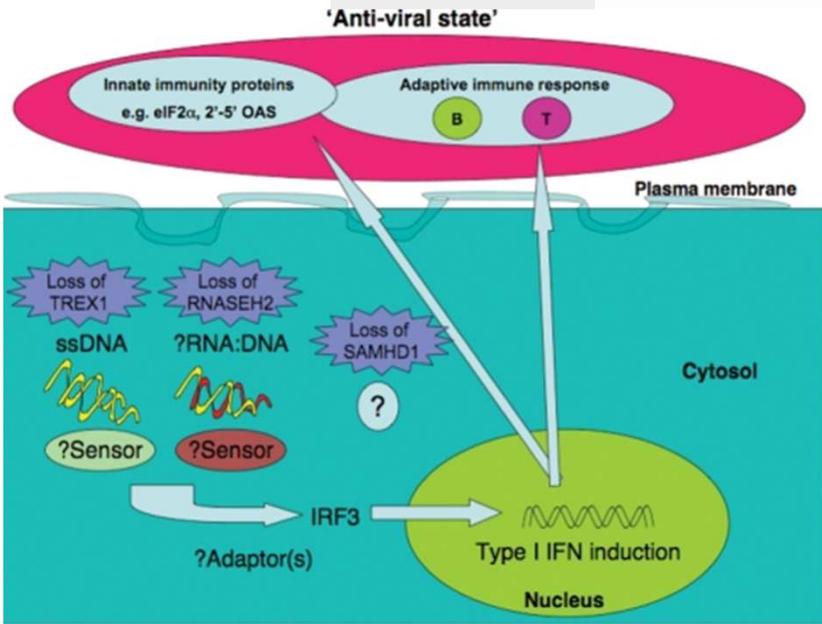
- Fièvre continue/accès
- Syndrome inflammatoire
- Polyarthrite
- Lupus-like »
- FAN, anti-DNA, APL, FR

Défaut du Métabolisme des acides nucléiques

AGS: *TREX1*, *RNASEH2A*, *2B*, *2C*; *SAMHD1*
DNA1L3

Hyperactivité des Récepteurs de l'immunité innée

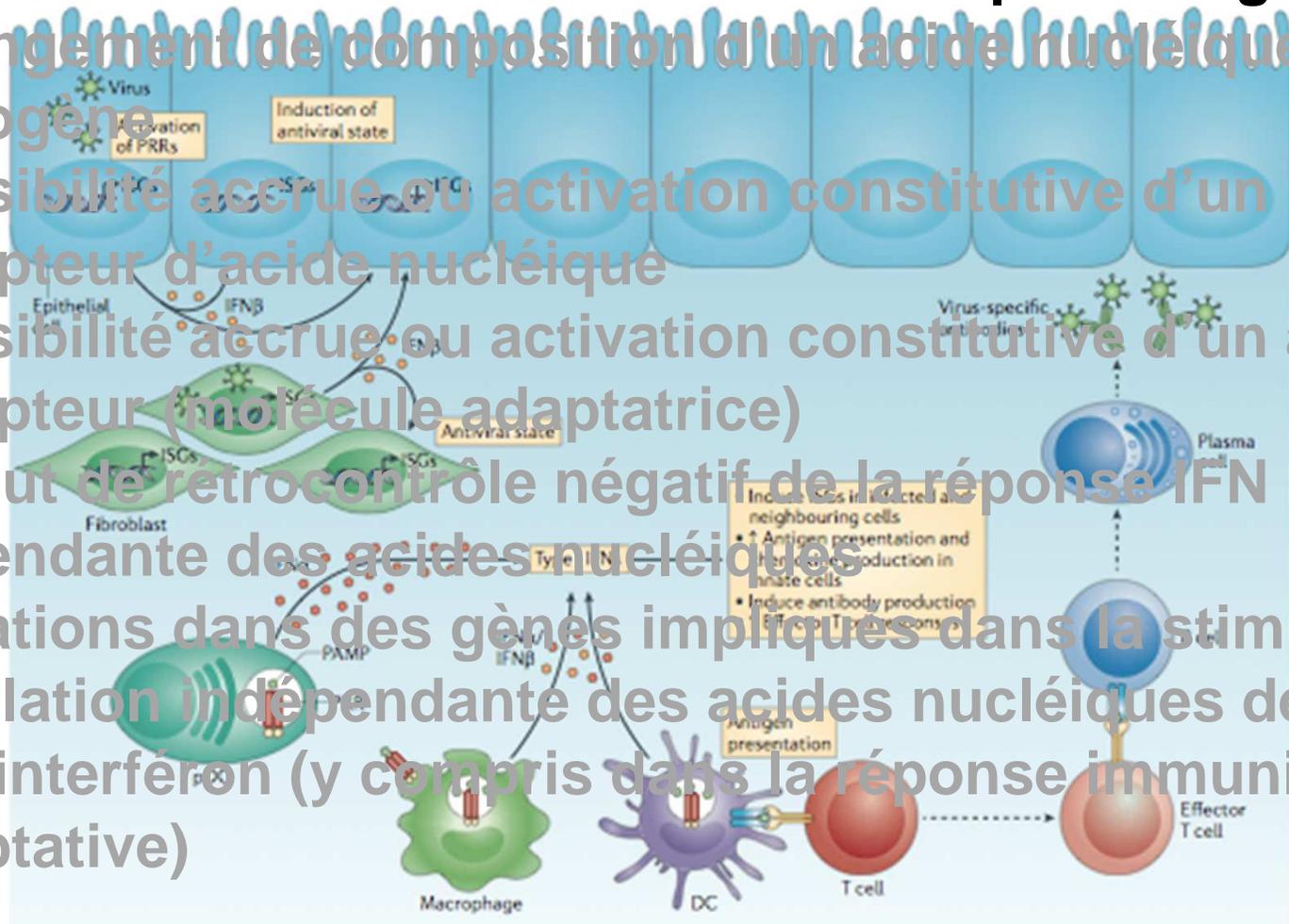
AGS: *IFH1*
 SAVI: *TMEM173*



Stimulation inappropriée de la voie de l'interféron de type I



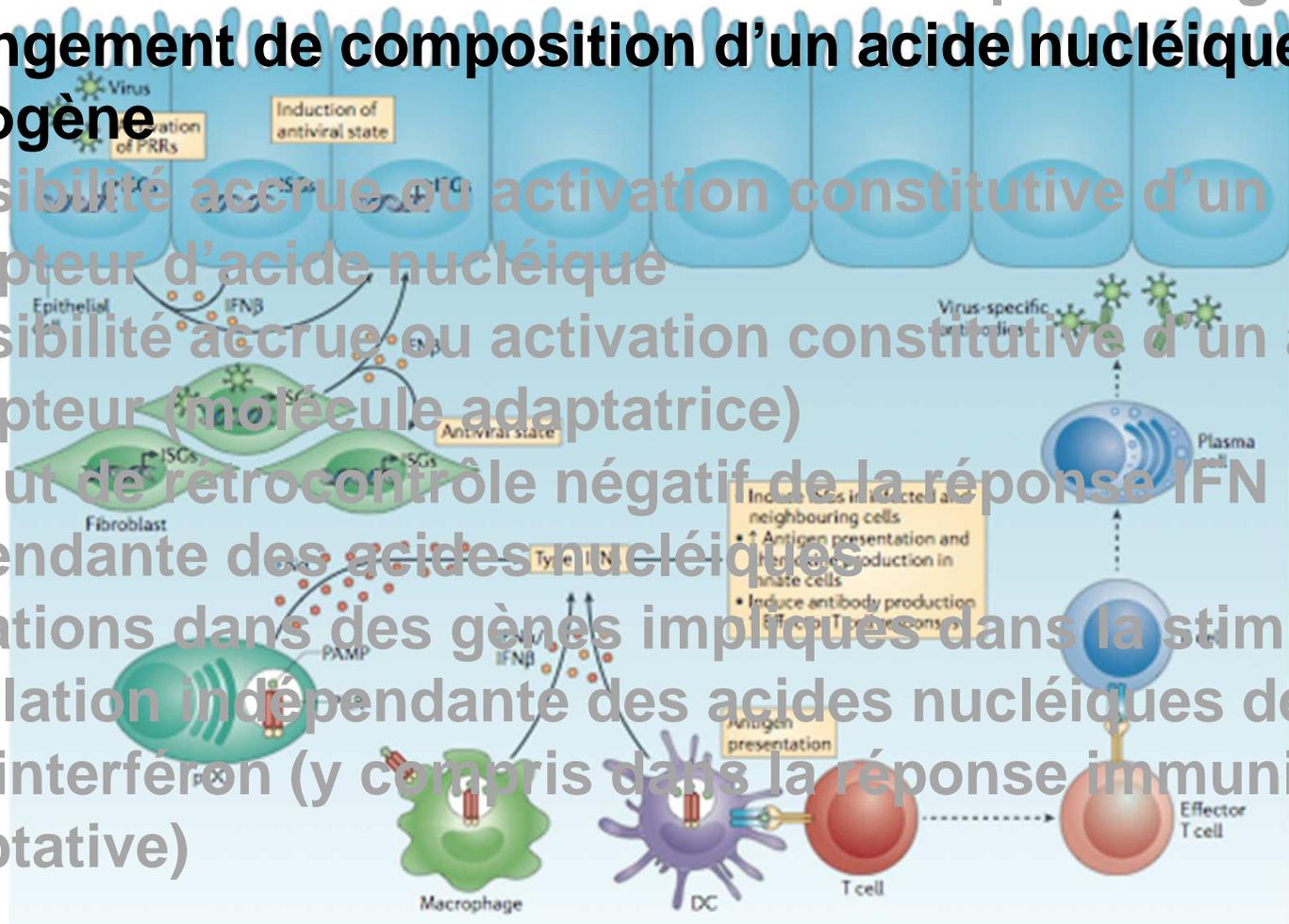
1. Accumulation anormale d'acide nucléique endogène
2. Changement de composition d'un acide nucléique endogène
3. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un récepteur d'acide nucléique
4. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un autre récepteur (molécule adaptatrice)
5. Défaut de retrocontrôle négatif de la réponse IFN I dépendante des acides nucléiques
6. Mutations dans des gènes impliqués dans la stimulation / régulation indépendante des acides nucléiques de la voie de l'interféron (y compris dans la réponse immunitaire adaptative)



Stimulation inappropriée de la voie de l'interféron de type I



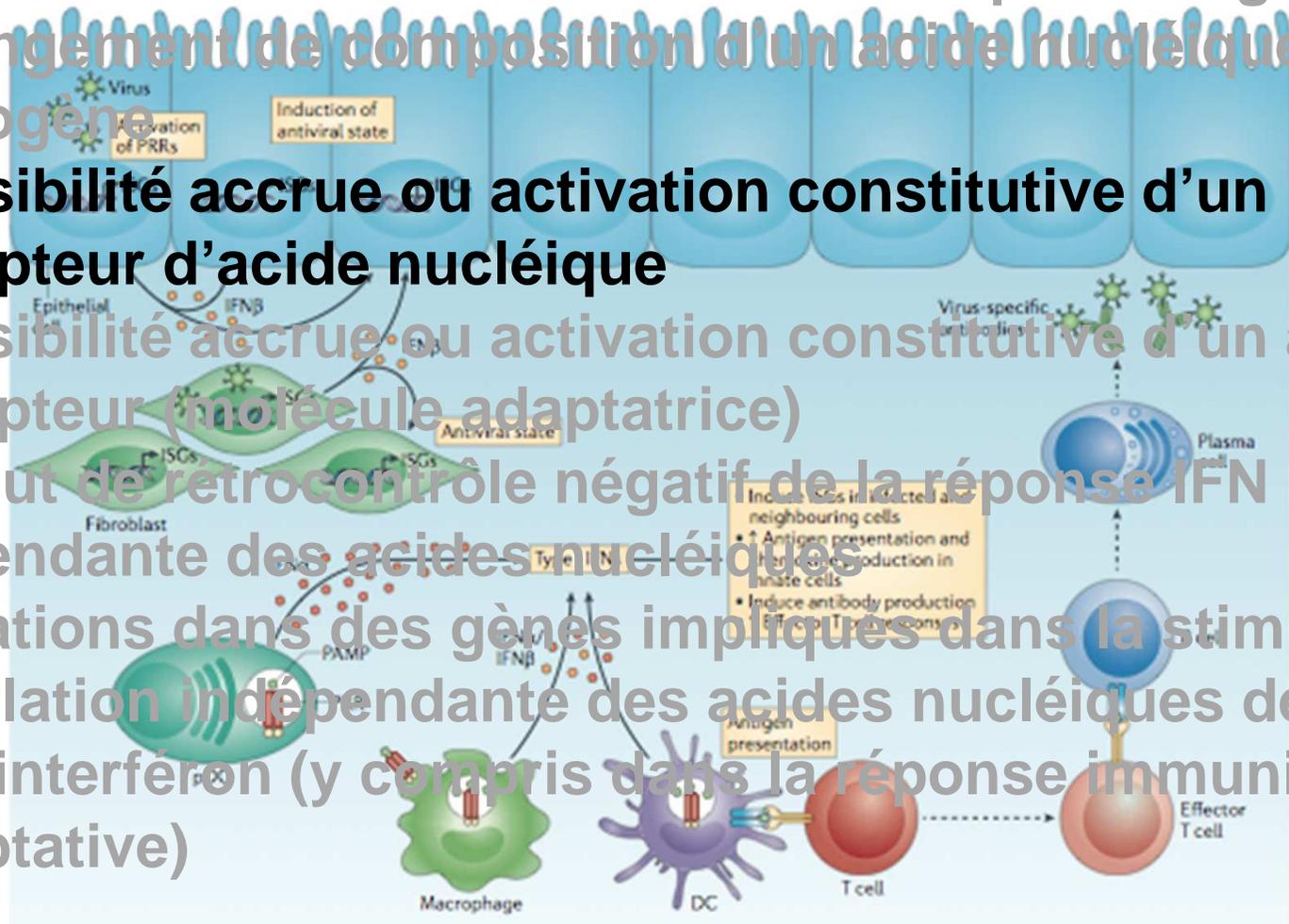
1. Accumulation anormale d'acide nucléique endogène
2. **Changement de composition d'un acide nucléique endogène**
3. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un récepteur d'acide nucléique
4. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un autre récepteur (molécule adaptatrice)
5. Défaut de retrocontrôle négatif de la réponse IFN I dépendante des acides nucléiques
6. Mutations dans des gènes impliqués dans la stimulation / régulation indépendante des acides nucléiques de la voie de l'interféron (y compris dans la réponse immunitaire adaptative)



Stimulation inappropriée de la voie de l'interféron de type I



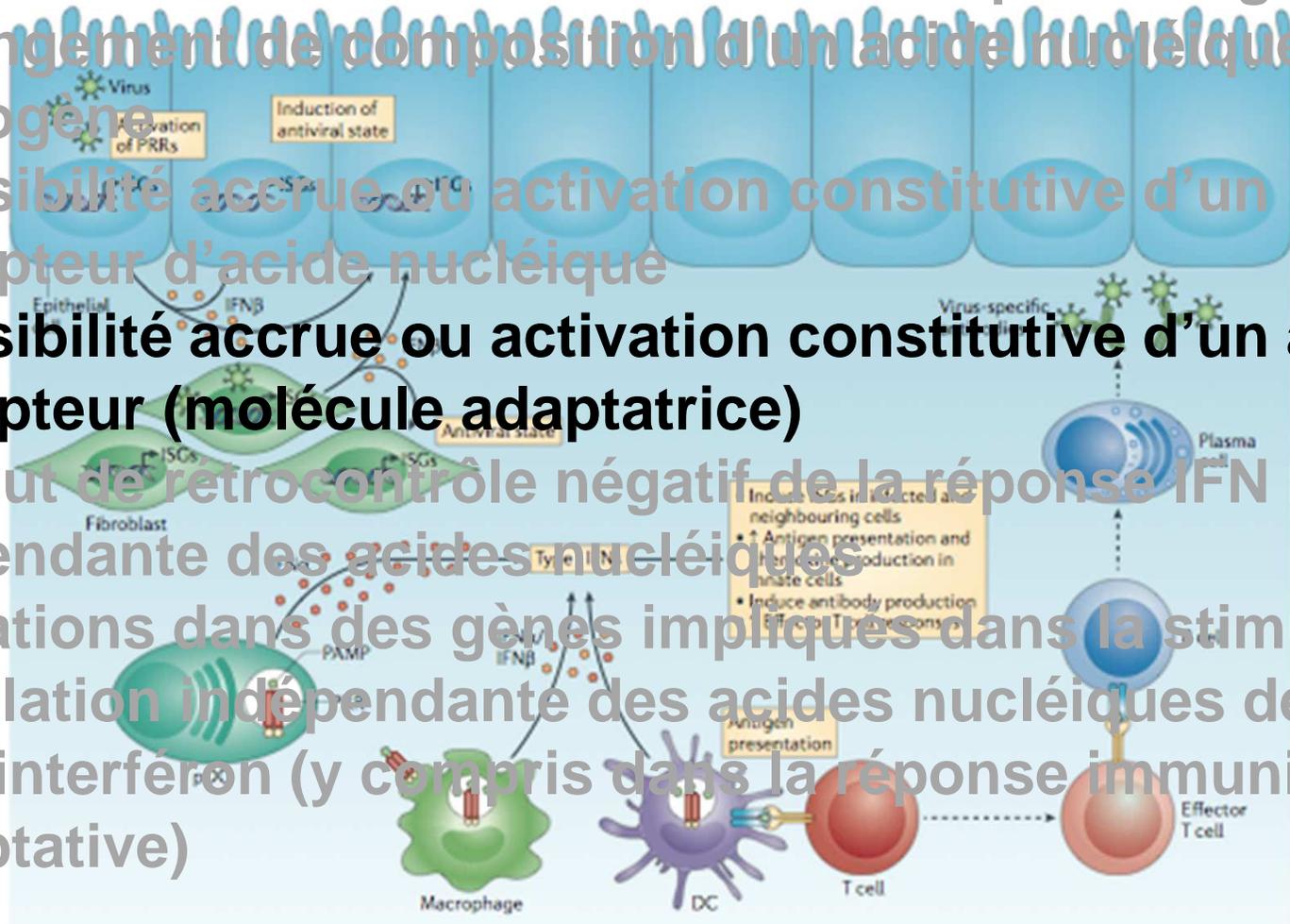
1. Accumulation anormale d'acide nucléique endogène
2. Changement de composition d'un acide nucléique endogène
3. **Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un récepteur d'acide nucléique**
4. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un autre récepteur (molécule adaptatrice)
5. Défaut de retrocontrôle négatif de la réponse IFN I dépendante des acides nucléiques
6. Mutations dans des gènes impliqués dans la stimulation / régulation indépendante des acides nucléiques de la voie de l'interféron (y compris dans la réponse immunitaire adaptative)



Stimulation inappropriée de la voie de l'interféron de type I



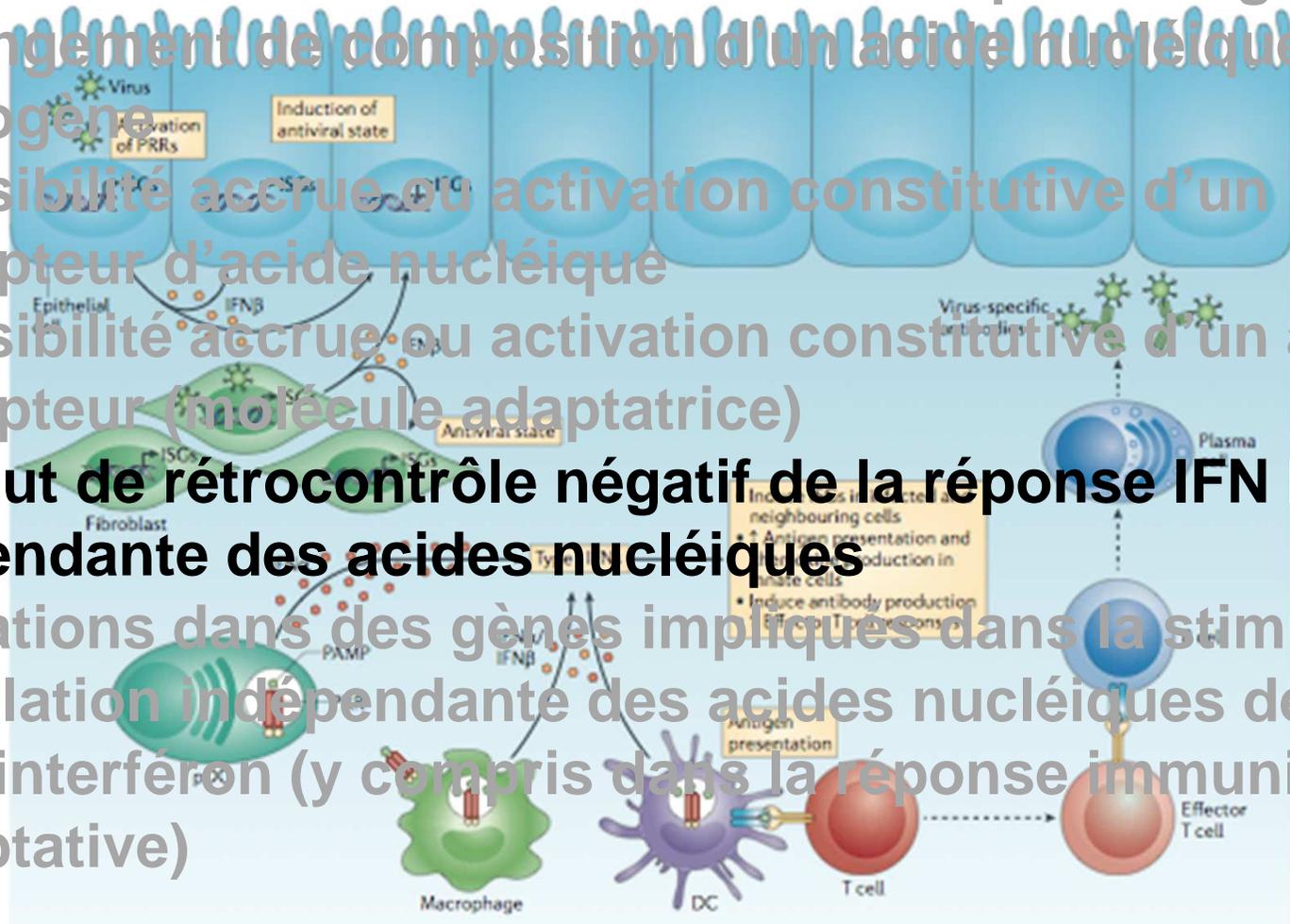
1. Accumulation anormale d'acide nucléique endogène
2. Changement de composition d'un acide nucléique endogène
3. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un récepteur d'acide nucléique
4. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un autre récepteur (molécule adaptatrice)
5. Défaut de retrocontrôle négatif de la réponse IFN I dépendante des acides nucléiques
6. Mutations dans des gènes impliqués dans la stimulation / régulation indépendante des acides nucléiques de la voie de l'interféron (y compris dans la réponse immunitaire adaptative)



Stimulation inappropriée de la voie de l'interféron de type I



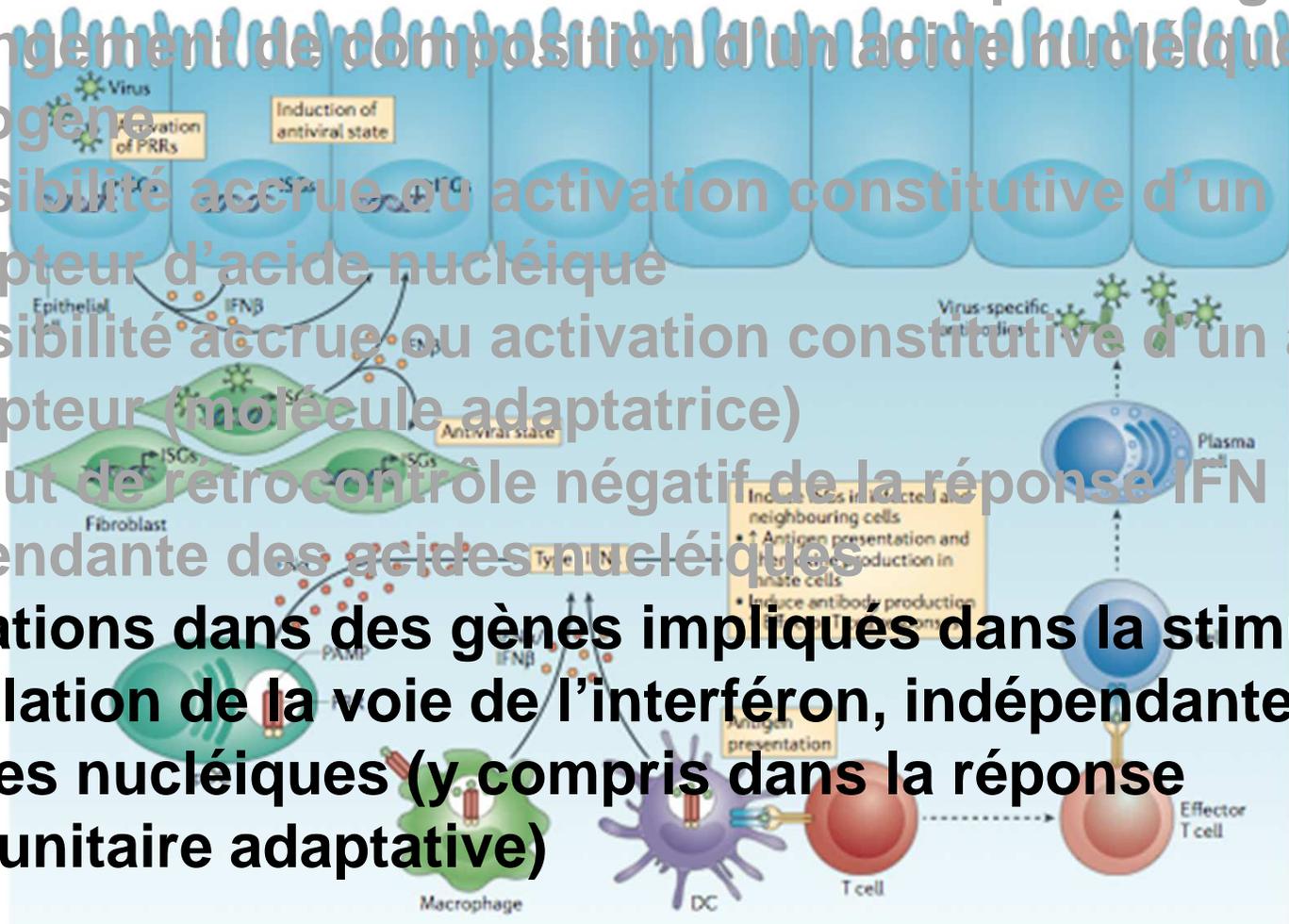
1. Accumulation anormale d'acide nucléique endogène
2. Changement de composition d'un acide nucléique endogène
3. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un récepteur d'acide nucléique
4. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un autre récepteur (molécule adaptatrice)
5. **Défaut de rétrocontrôle négatif de la réponse IFN I dépendante des acides nucléiques**
6. Mutations dans des gènes impliqués dans la stimulation / régulation indépendante des acides nucléiques de la voie de l'interféron (y compris dans la réponse immunitaire adaptative)



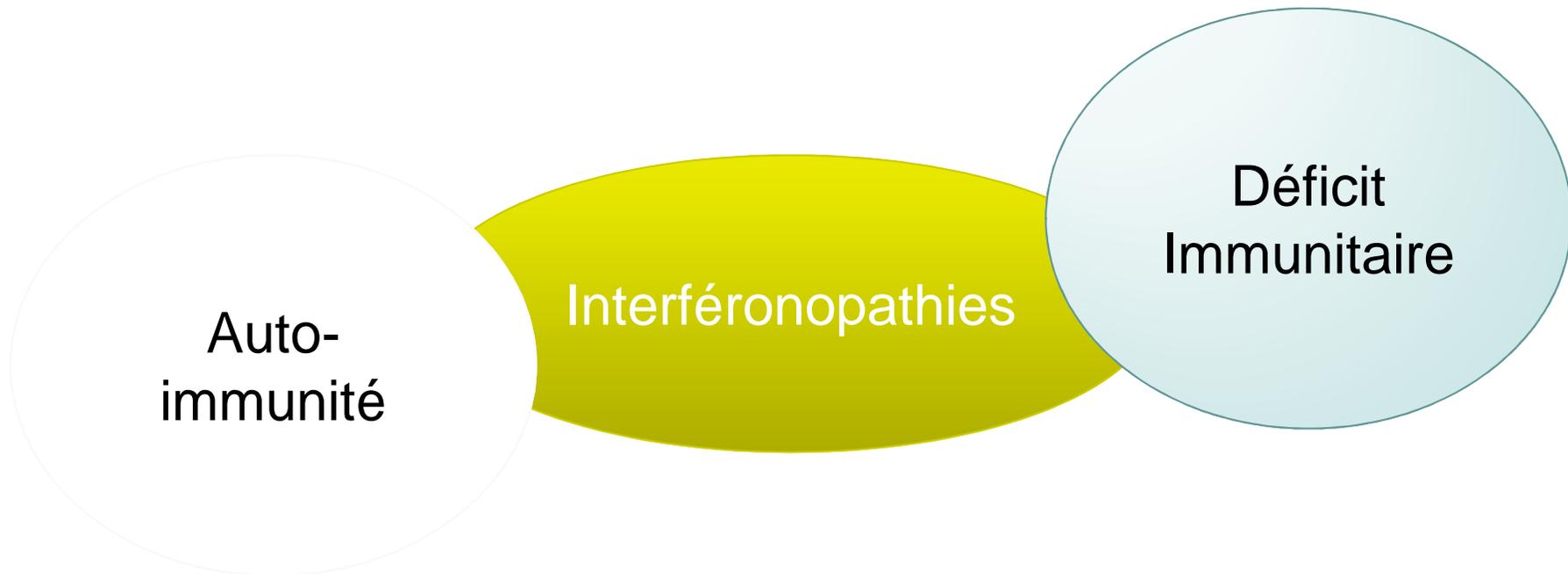
Stimulation inappropriée de la voie de l'interféron de type I



1. Accumulation anormale d'acide nucléique endogène
2. Changement de composition d'un acide nucléique endogène
3. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un récepteur d'acide nucléique
4. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un autre récepteur (molécule adaptatrice)
5. Défaut de retrocontrôle négatif de la réponse IFN I dépendante des acides nucléiques
6. **Mutations dans des gènes impliqués dans la stimulation / régulation de la voie de l'interféron, indépendante des acides nucléiques (y compris dans la réponse immunitaire adaptative)**



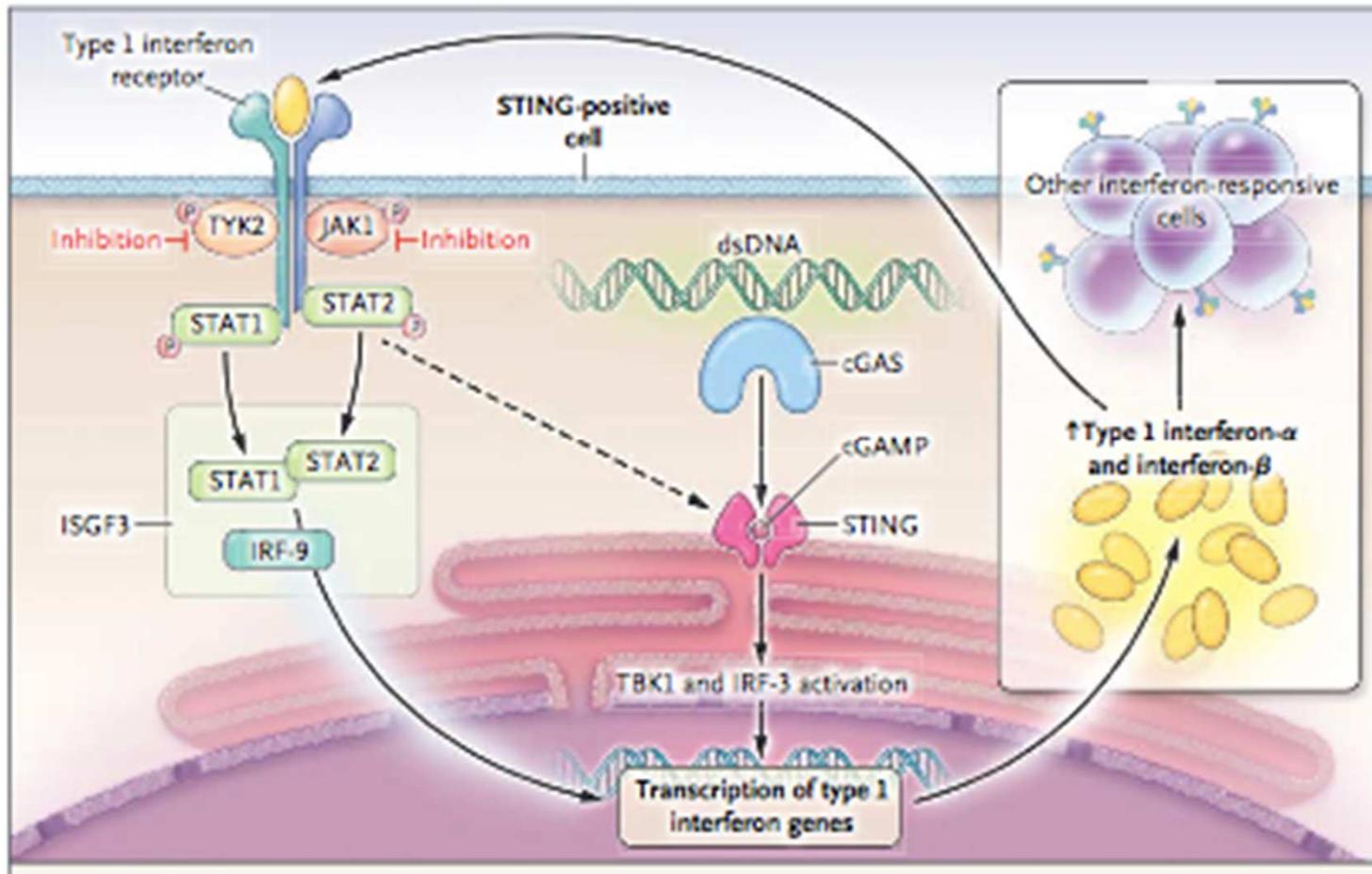
Interféronopathies : déséquilibre de l'immunité innée



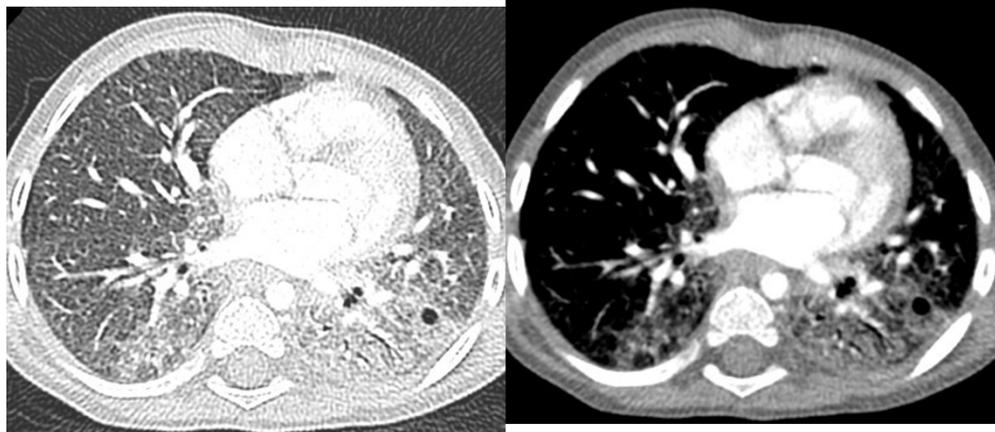
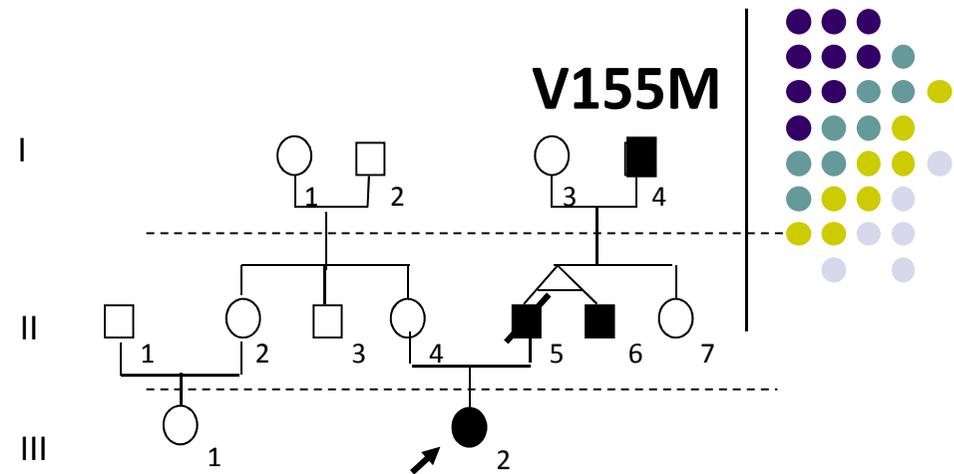
interferonopathies de type 1: des thérapeutiques ciblées (1)?



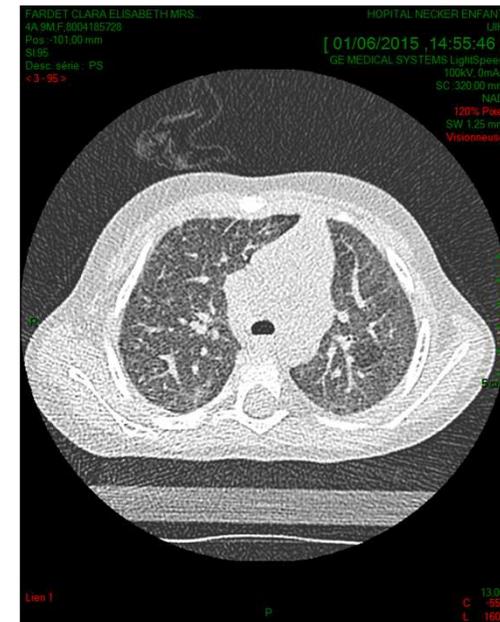
1 Inhibiteurs de JAK 1 et 2 (ruxolitinib – JAKAVI) dans le SAVI



- 4 ans
- Fièvre récurrente
- Pneumopathie interstitielle sévère
- Syndrome inflammatoire, FAN, FR
- Corticodépendance
- Echec MMF, Rituximab



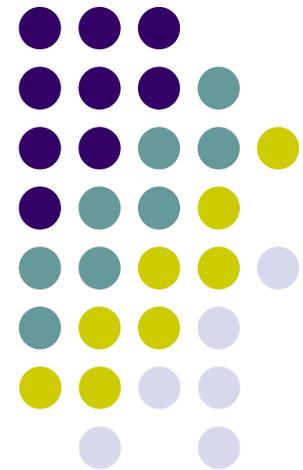
Avant Jakavi



12 mois après (arrêt C

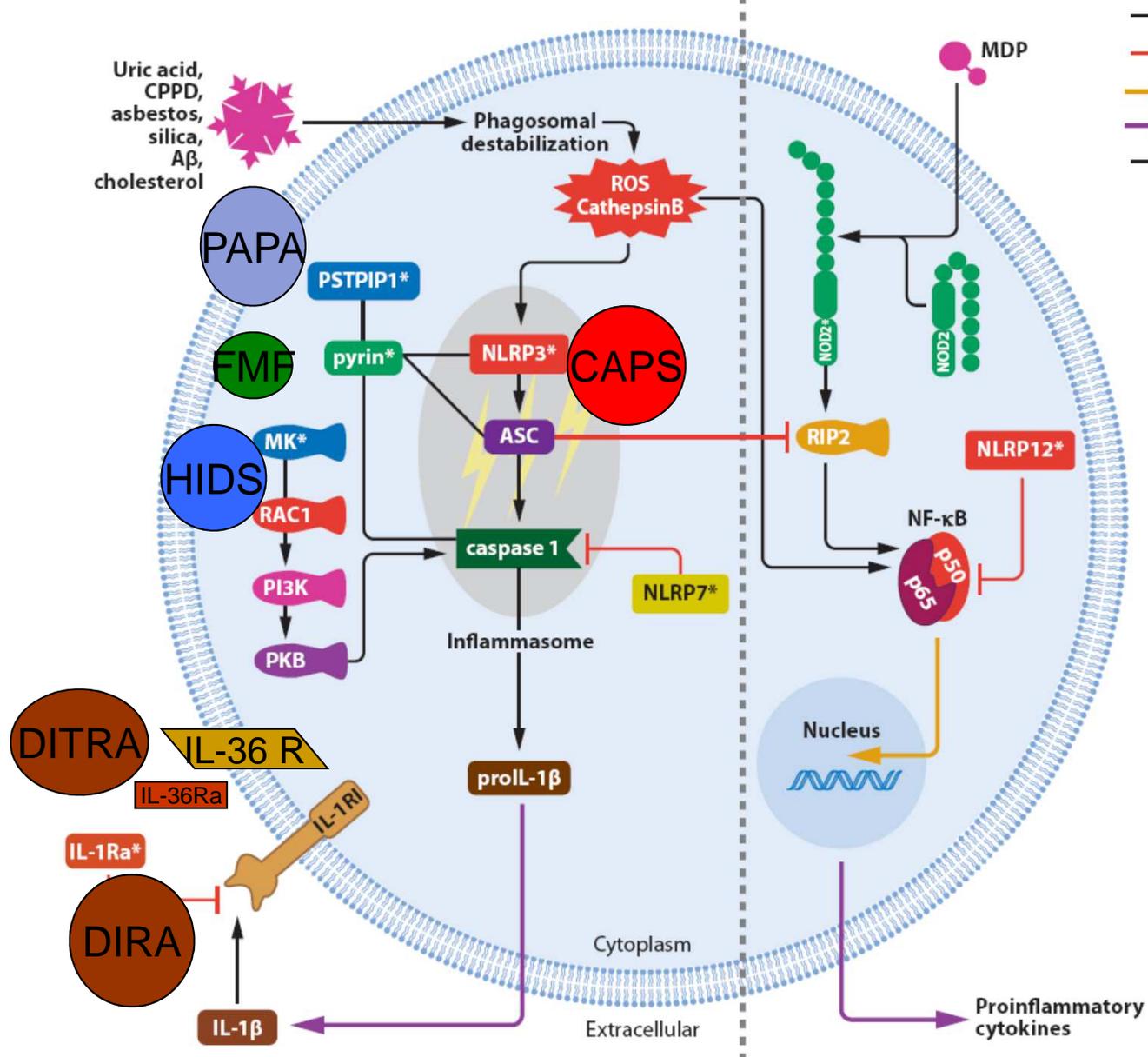
Les maladies inflammatoires systémiques

- granulomatose: Blau syndrome
- Vascularite nécrosante: PAN (DADA2)
- Aphotose bipolaire



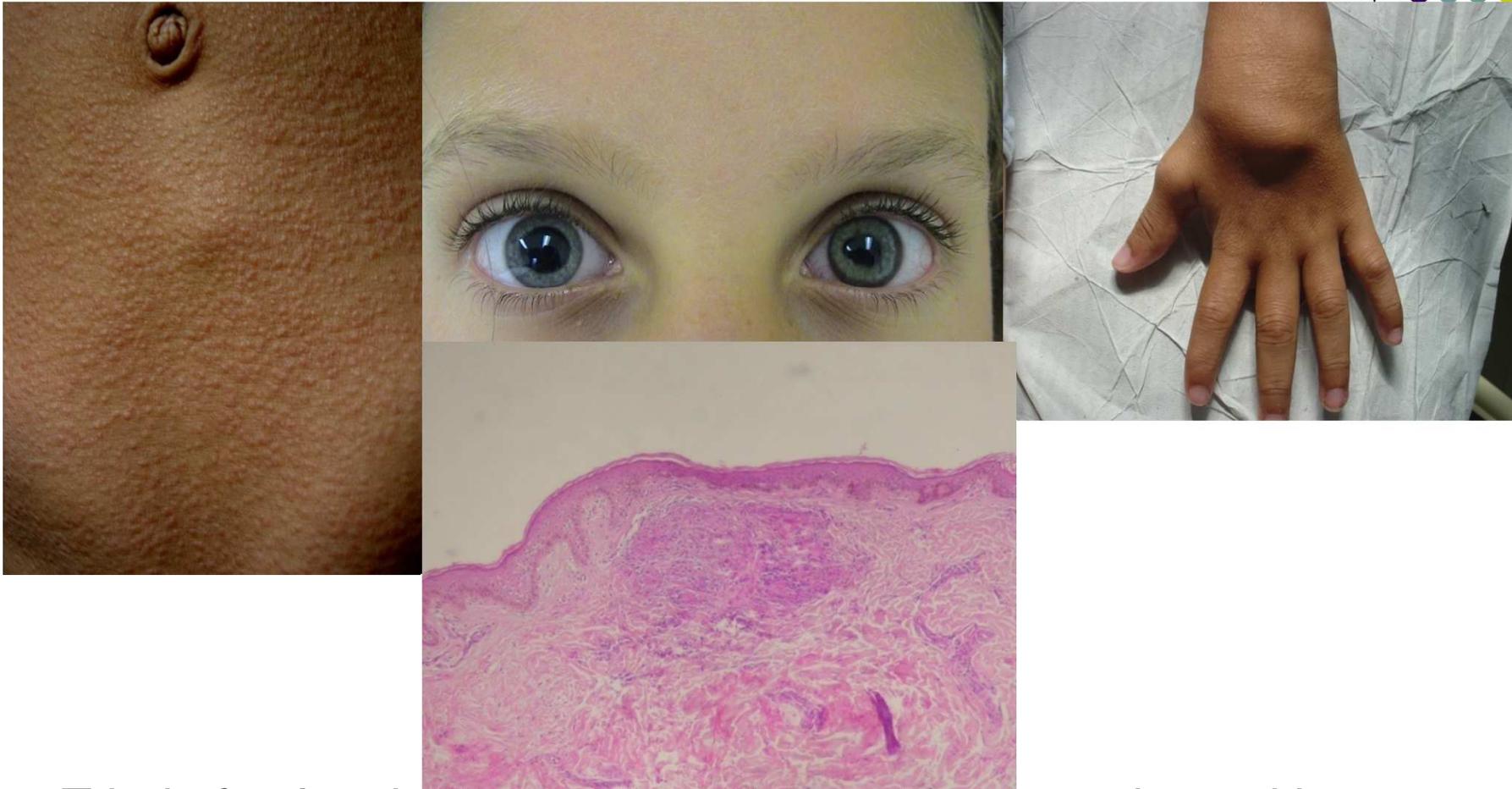
IL-1 β activation disorders

NF- κ B activation disorders



Pediatric Granulomatous Arthritis (PGA)

Blau/EOS



- Triad of polyarthritis, uveitis and granulomatous dermatitis
- Non-caseating epithelioid cell granulomas in biopsy tissue
- Familial (Blau syndrome) and sporadic (Early Onset Sarcoidosis) form
- Mutations in or near NACHT domain of *NOD2*

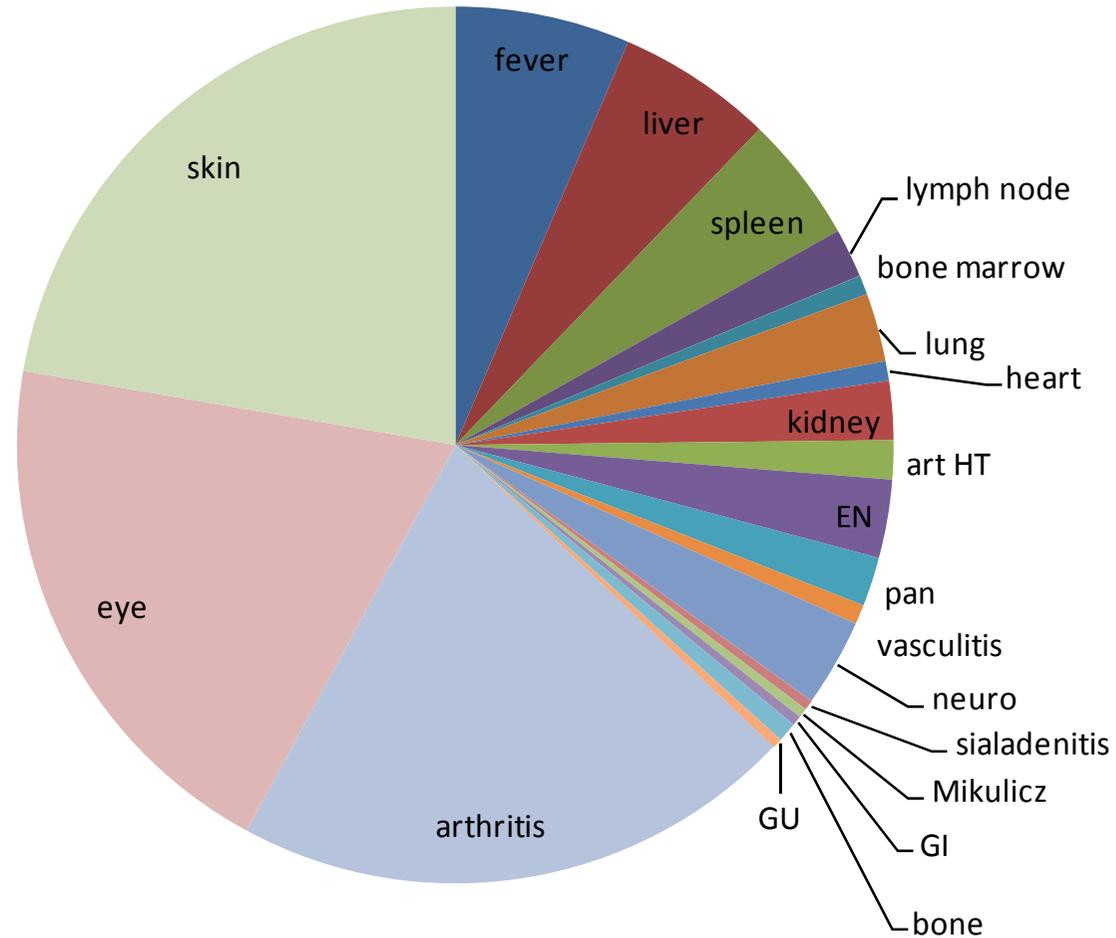
Familial Granulomatous Arthritis / Blau syndrome



Familial granulomatous arthritis, iritis and rash. *Blau et al, J Pediatrics 1985*



BLAU Registry Clinical Spectrum

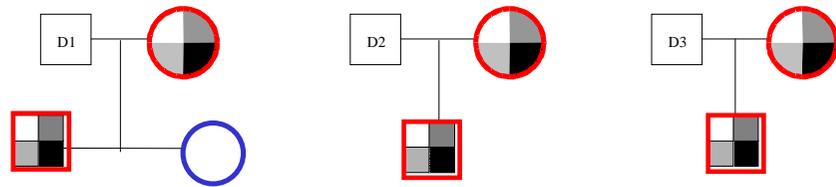


Cumulative clinical manifestations in 82 patients

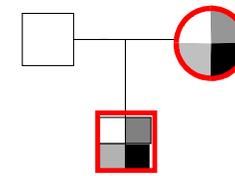
Blau syndrome: an autosomal dominant disease



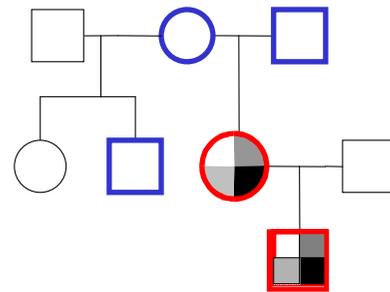
Family/Case 1 (Wilmington)
(R334Q)



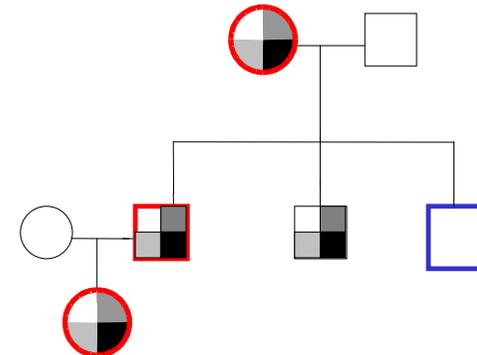
Family/Case 2 (Wilmington)
(R334W)



Family/Case 3 (Seattle)
(R334Q)



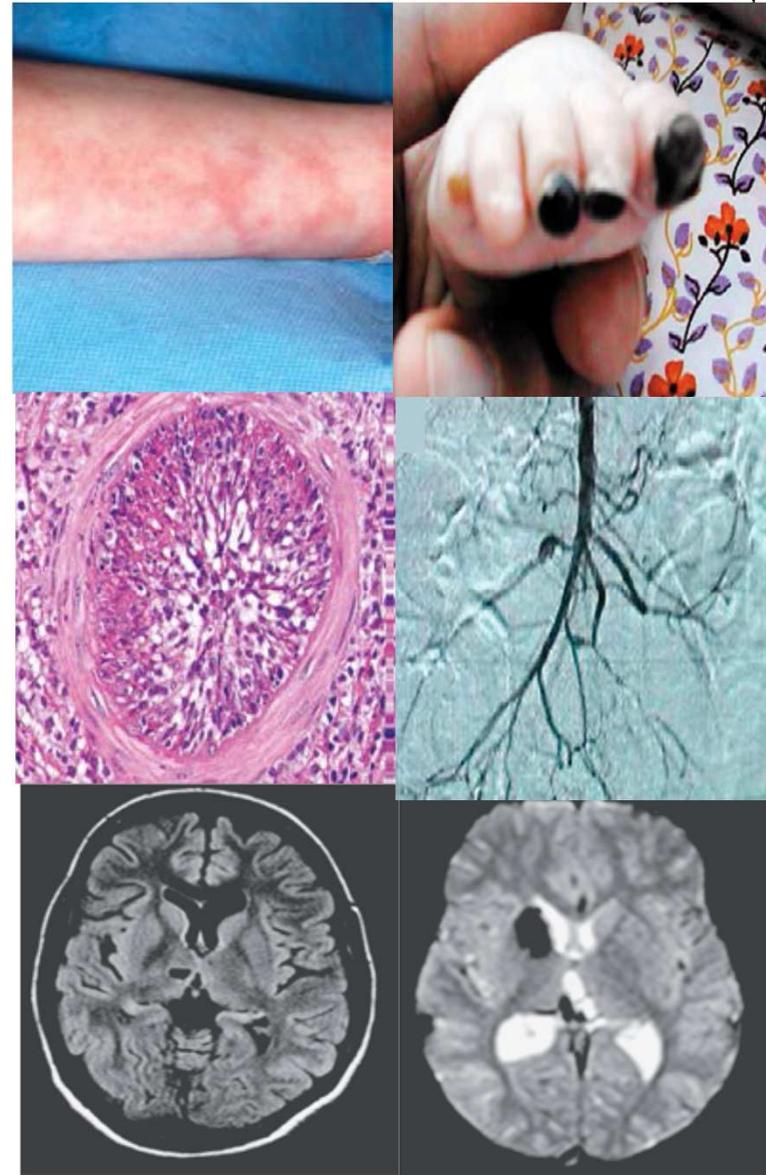
Family/Case 4 (Oregon)
(R334W)

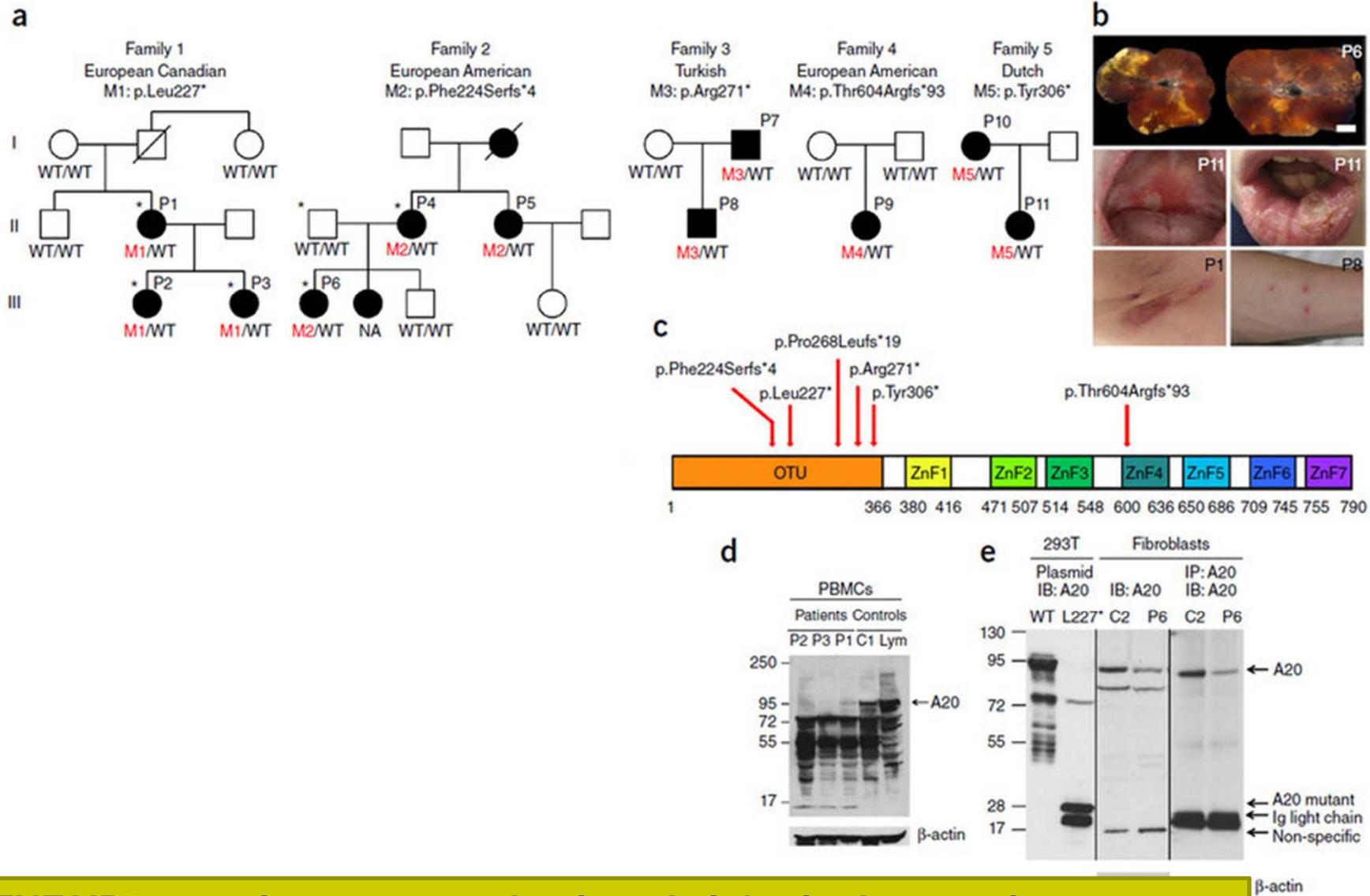


4 Recessive loss of function mutations in *CECR1* (adenosine deaminase 2 (ADA2))



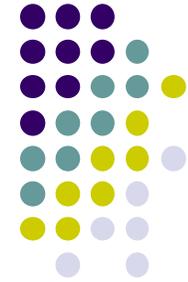
- Early-onset
- Fever
- Ischemic stroke
- Hemorrhagic stroke
- Ophthalmologic involvement
- **Livedo racemosa**, Raynaud phenomenon, nodules, leg ulcers, digital necrosis
- GI, testicular involvement, stroke
- Biopsy: « Polyarteritis nodosa »
- Angiography: aneurysme
- Hepatosplenomegaly
- Antinuclear antibody
- Low serum IgM





TNFAIP3 mutations cause a dominantly inherited systemic inflammatory disease
 Zhou, Nat Genet 2016

4 Quelles questions poser pour orienter le diagnostic ?



- Histoire familiale: ethnie, fièvre récurrente, urticaire, surdité, amylose...: Arbre généalogique
- Antécédent: période néonatale, dysmorphie, surdité..
- Croissance
- Développement neurologique, syndrome pyramidal, microcéphalie
- Infections bactériennes
- Age au premier épisode fébrile
- Durée des épisodes fébriles
- Périodicité ? Prodromes?
- Facteurs déclenchant: froid, vaccination, infection, stress...
- Manifestations associées: sérite, arthrite, atteinte cutanée, digestive, neurologique
- Efficacité des AINS, stéroïdes...

5 Quels examens faire devant une fièvre récurrente ?



Chez tous les patients

- NFS, VS, CRP pendant et à distance des épisodes fébriles
- Eliminer une infection ECBU, (streptotest), RX thorax, (hémoculture)
- ALAT, ASAT, créatininémie, BU

Examens spécifiques selon le contexte

- Dosage d'acide mévalonique urinaire en période fébrile (urines congelées) (MKD, HIDS)
- Bilan immunitaire: Ig G, A, M, avis spécialisé (infections bactériennes, croissance anormale)
- Scanner cérébral, recherche d'autoimmunité

6 Quand demander une analyse génétique ?



- Chez une minorité de patients
- Dans un centre expert
- En fonction de la présentation clinique

7 Quand suspecter une MAI en l'absence de fièvre récurrente?



Syndrome inflammatoire récurrent/permanent
+/- fièvre

+

- Antécédents familiaux
- Début précoce
- Causes connues exclues (infections)

9 Quels traitements pour les MAI monogéniques ?



AINS

Toutes les MAI peu sévères

Colchicine

FMF (efficacité: 95% cas)

Anti-IL1

Les inflammasomopathies sévères
surtout

(Corticoïdes)

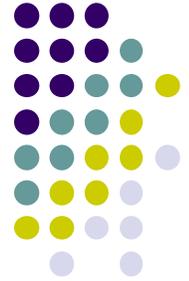
Inhibiteurs de JAK1,
du protéasomes

Certaines interféronopathies ?

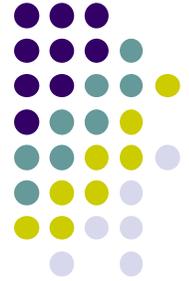
Greffe de moelle

Déficit immunitaire

Les anti IL 1



- Canakinumab (Ilaris ®)
 - Demie vie longue : 1 injection tous les 2 mois
 - Prix : 120 000 €/an
 - Anticorps anti IL1 β
- Anakinra (Kineret ®)
 - Demi-vie courte : 1 injection par jour
 - Prix : 30 000 €/an
 - Agoniste récepteur IL1 β



Pour conclure

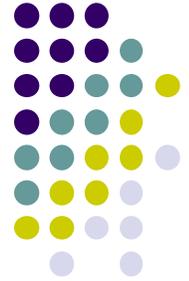
- Les frontières auto-inflammation/auto-immunité/DI s'effacent
- Une seule entité clinique bien individualisée en pratique clinique: les épisodes fébriles récurrents
- Intérêt d'une classification physiopathologiques



Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Annu Rev Immunol. 2015;33:823-74

New players driving inflammation in monogenic autoinflammatory diseases. Martinon F, Aksentijevich I. Nat Rev Rheumatol. 2015 Jan;11(1):11-20

- Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. **Rodero MP, Crow YJ.** J Exp Med. 2016 Nov 14;213(12):2527-253



Les SAI monogéniques

- Le traitement dépend:
 - - de la cause
 - De la gavité
 - Abstention
 - Colchicine
 - Traitement à la demande: AINS, corticoïdes
 - Anti-IL1
 - JAK inhibiteurs