La maladie auto-inflammatoire, comment la reconnaitre ?

Alban DEROUX
PHc Médecine interne
CHU GRENOBLE-ALPES

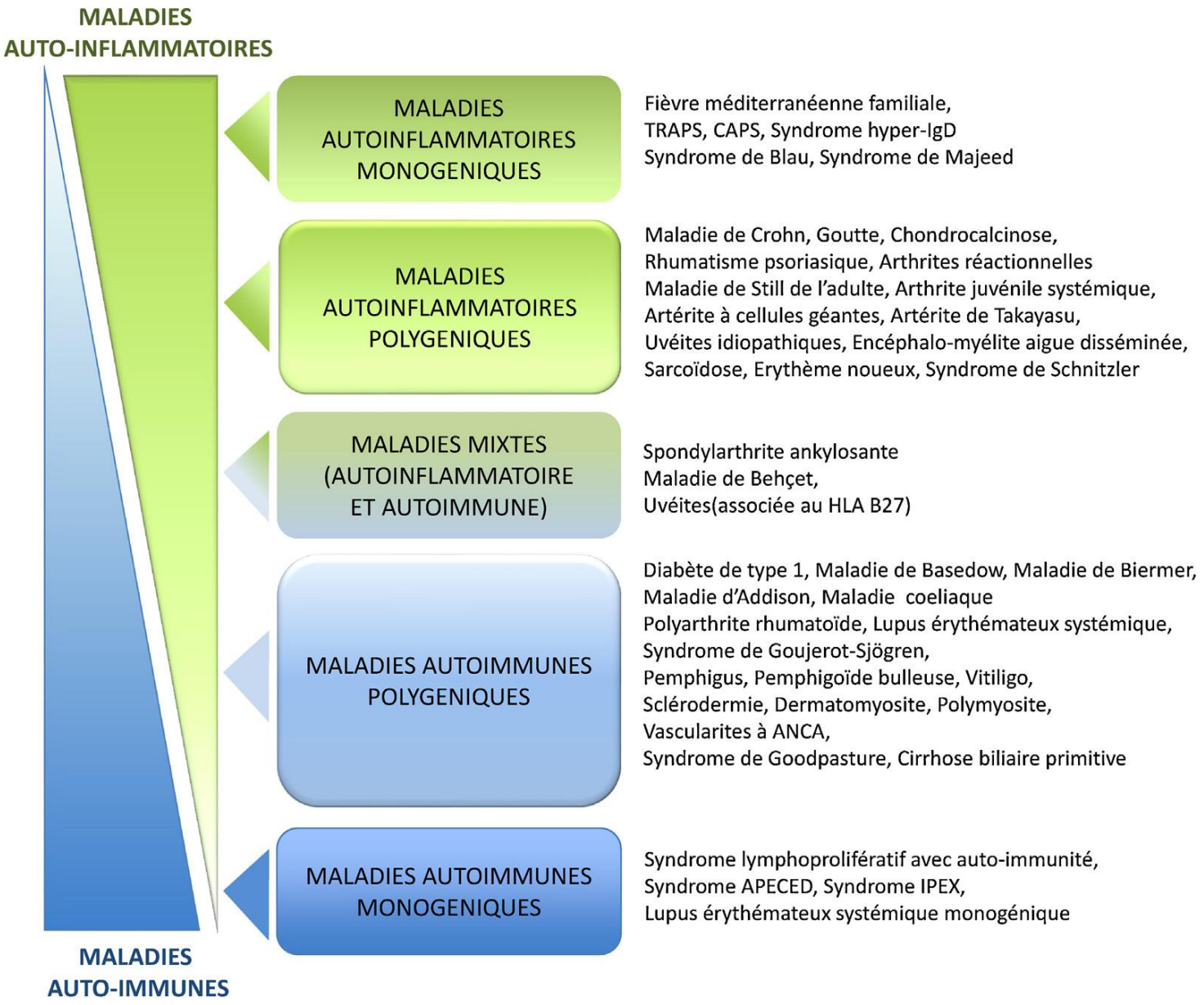
C'EST
QUOI ?

Définition(s)

- Mécanismes physiopathologiques impliquant **l'immunité innée**
  - ≠ Maladies auto-immunes (immunité adaptative)
  - Pas d'auto-anticorps *a priori*
  - Pas de lymphocytes T auto-réactifs
- Monogénique ou contribution génétique suspectée

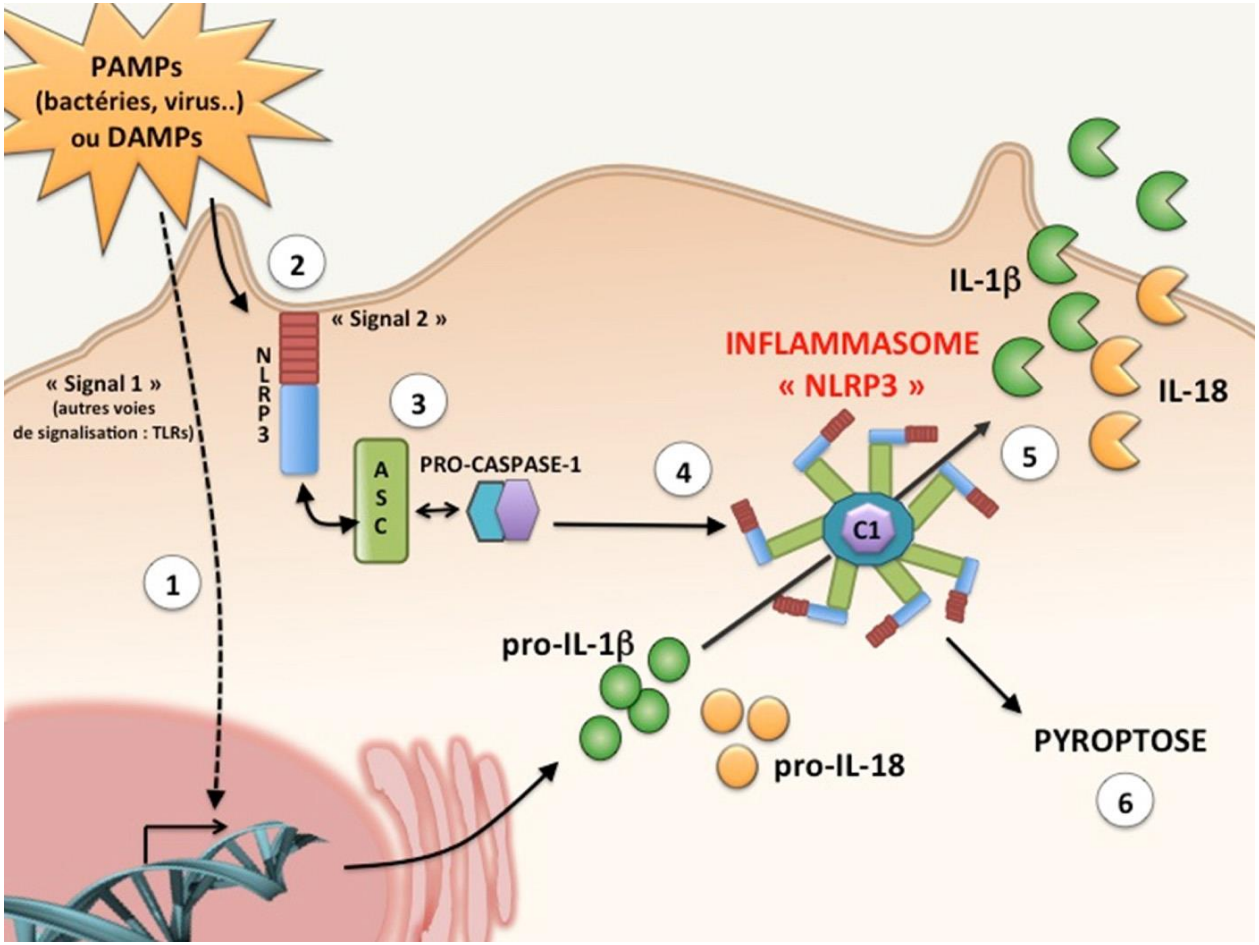
Opposition ?

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



D'après McGonagle et McDermott

Mécanisme(s)



Y. Jamilloux et al. / La Revue de médecine interne 35 (2014) 730–741

Monogéniques

- FMF : mutation MFEV (pyrine)
- TRAPS : mutation TNF-R
- CAPS : mutation NLRP3
  - Urticaire familial
  - Muckle-Wells
  - NOMID
- *« Plein » d'autres :*
  - *Syndrome hyperIgD*
  - *PFAPA*
  - *Majeed*
  - *Blau*

« Acquises »

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

Maladies auto-inflammatoires

UN EXEMPLE POUR MIEUX COMPRENDRE

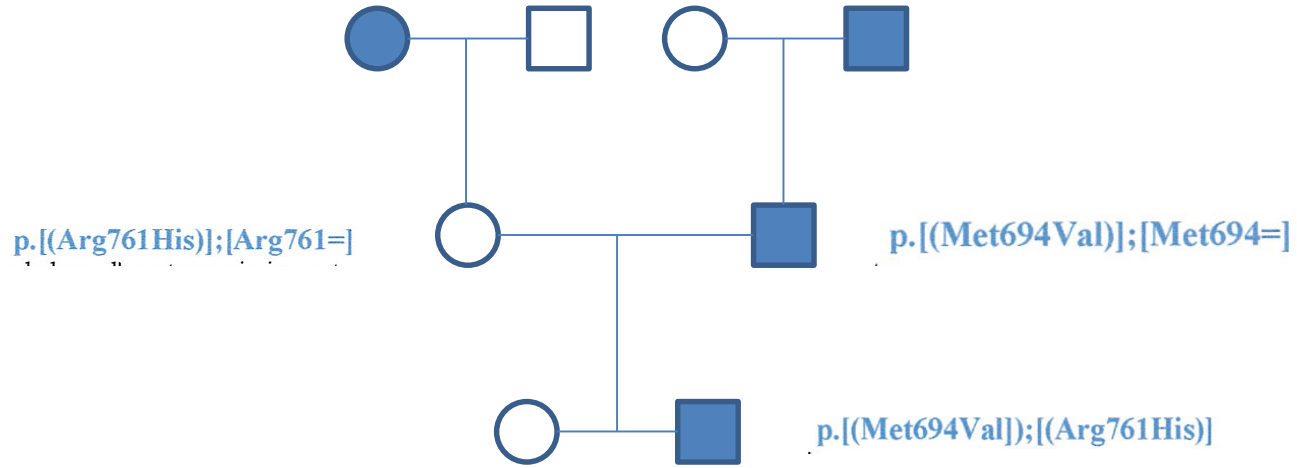
M. R, 44 ans

- Diagnostic en 2014 devant des polyarthralgies inflammatoires, aphtose bipolaire, pseudofolliculite, douleurs abdominales et IDM à 30 ans :
    - **Maladie de Behcet HLA B51 +**
- Corticothérapie efficace mais corticodépendance

Juin 2017

- Notion de douleurs abdominales fébriles récurrentes chez son fils (6 ans) avec aphtose bipolaire
- On évoque une FMF : **diagnostic génétique de FMF double hétérozygote**
- Chez le papa : variant Met694Val classique de la FMF mais hétérozygote expliquant la forme tardive
- Anakinra : plus de manifestation !

Variant :	c.2080A>G	p.Met694Val	Clairement pathogène
	Variant de séquence précédemment décrit dans la littérature[1].		
	1 Shinar et al. (Ann Rheum Dis, 2012).		
	c.2282G>A	p.Arg761His	Clairement pathogène
	Variant de séquence précédemment décrit dans la littérature[1].		
	1 Shinar et al. (Ann Rheum Dis, 2012).		


p.[(Arg761His)];[Arg761=]
p.[(Met694Val)];[Met694=]
p.[(Met694Val]);[(Arg761His)]

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

Mme B.

- 15 ans : **douleurs abdominales fébriles récurrentes avec polyarthralgies**
- Origine sicilienne, un chat à la maison
- **Aphtose buccale**
- CRP à 148 mg/l puis <3
  - CRP à 117 mg/l avec PNN à 10 G/l puis résolution spontanée
  - Episodes de 72 à 96heures
  - TDM TAP normal
  - Bilan biologique infectieux négatif

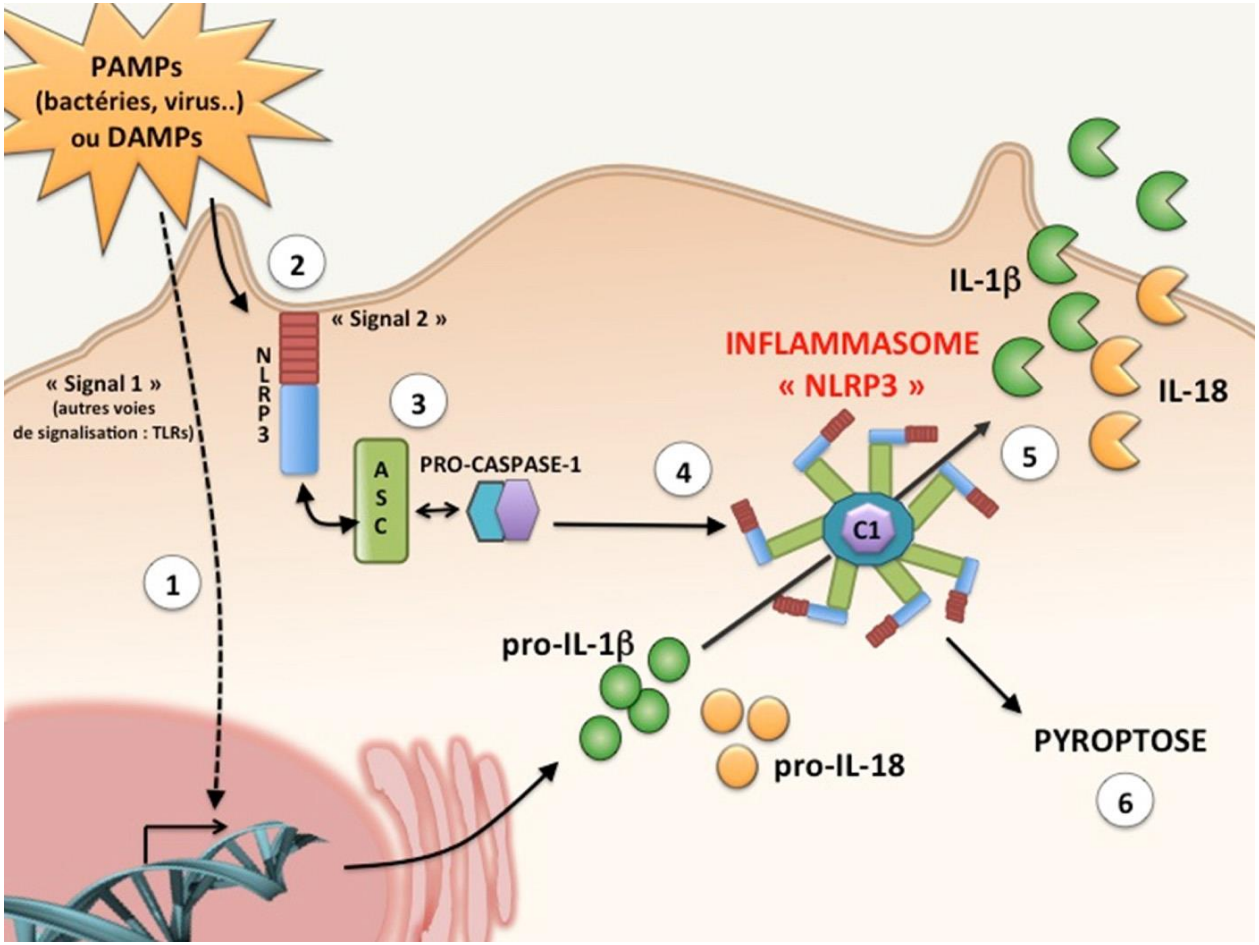
Consulte en médecine interne

- Suspicion de maladie auto-inflammatoire
- MFEV sauvage
- Colchicine en traitement d’épreuve : réduction en fréquence et en durée des crises

Demande de NGS

- **Mutation NLRP3** (Q703K) en 2015
- Poursuite colchicine : disparition de la symptomatologie
- Réapparition en 2019 : augmentation de la colchicine efficace
- Discussion des anti Il-1

Mécanisme(s)



Y. Jamilloux et al. / La Revue de médecine interne 35 (2014) 730–741

Clinical and Experimental Rheumatology

Long-term clinical course of patients carrying the Q703K mutation in the *NLRP3* gene: a case series

A. Vitale[1], O.M. Lucherini[2], M. Galeazzi[1], B. Frediani[1], L. Cantarini[1]

Methods. *Seven Caucasian patients (mean age 37.3±8.5 years, 2 males and 5 females) were identified as carriers of the Q703K mutation among 71 patients with CAPS-like symptoms.*

Results. *The mean age at disease onset was 25.58±16.08 years and the mean disease duration was 12.28±8.36. The mean number of febrile episodes was 7.56±6.48 and the mean duration of fever attacks was 6.66±4.71 days. Six out of 7 patients had a low grade fever, while 1 patient had no fever episodes. All patients were characterised by symptoms consistent with recurrent inflammatory syndrome. Six patients out of 7 presented skin lesions, 4/7 arthralgia, 4/7 myalgia, 4/7 conjunctivitis, 3/7 headache. All patients also complained of severe fatigue. In 4/7 patients symptoms were triggered or worsened by generalised cold exposure.*

Conclusion. *We suggest that patients carrying the low-penetrance Q703K mutation in the NLRP3 gene may present with FCAS-like symptoms. However, given the high frequency of healthy carriers, the role of additional, still unknown genetic and/or environmental modifiers is conceivable.*

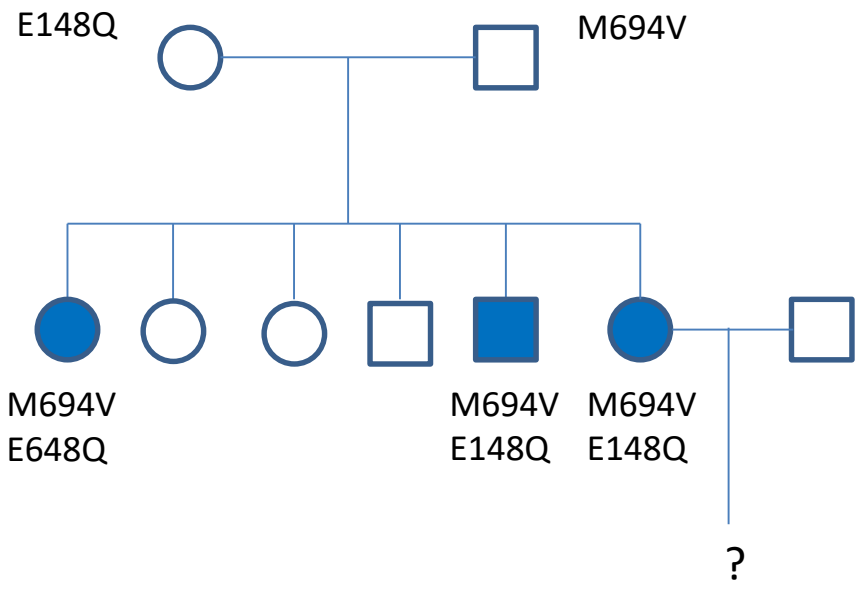
Tous syndromes fébriles récurrents avec des signes d'atteinte séreuse (douleurs abdominales, pleurales ou péricardite), même en l'absence d'antécédents familiaux, doivent faire rechercher une maladie auto-inflammatoire

Mme, 25 ans

- Depuis l'adolescence :
  - Pas de fièvre récurrente mais CRP cyclique très augmentée
  - Retour spontanée à la normale
  - Douleurs abdominales intenses
- Rapporte que son frère aurait les mêmes épisodes
  - Originaire de Turquie
  - Bilan(s) étiologique(s) important(s) normaux
  - *A même eu une cœlioscopie exploratrice et une laparotomie pour suspicion de péritonite…*

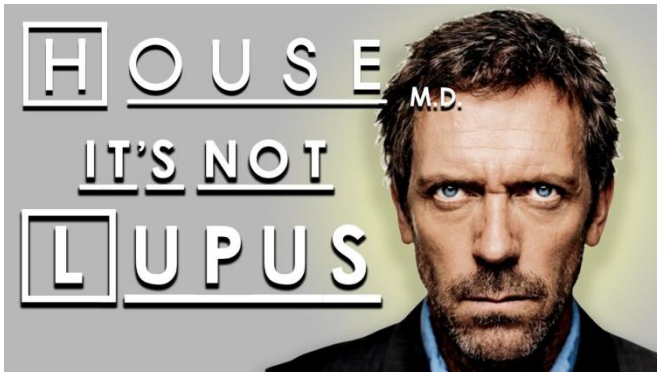
Consultation

- Consulte pour grossesse, douleurs abdominales et syndrome inflammatoire biologique
- Introduction colchicine
- **Diagnostic génétique de FMF double hétérozygote (M694V et E148Q)**
- CRP persistance en dehors des crises à 16mg/l : colchicine +/- anti Il-1


E148Q
M694V
M694V
E648Q
M694V
E148Q
M694V
E148Q
?

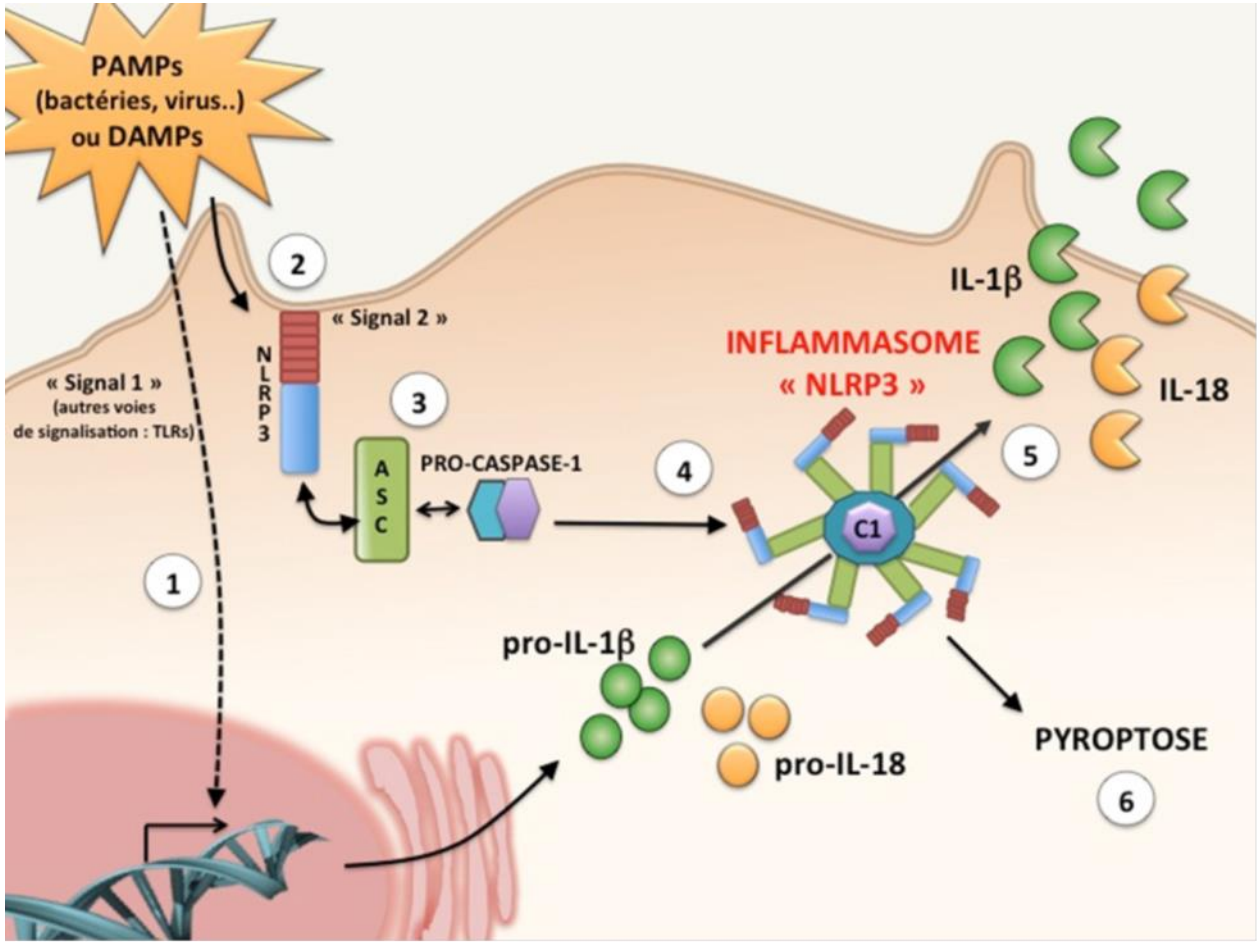
Tous patients du pourtour méditerranéen avec fièvre récurrente (***ou équivalent en syndrome inflammatoire***) doivent bénéficier d'une recherche de maladie auto-inflammatoire

Episode 14, saison 7



- Homme, 40 ans
- Apparition d'une urticaire « géant » sans cause allergique retrouvée, reproduite au bloc opératoire…
- Fièvre
- Conjonctivite
- Perte d'acuité visuelle
- Puis surdité
- Troubles cognitifs

Diagnostic : CAPS, **urticaire familial au froid**



Y. Jamilloux et al. / La Revue de médecine interne 35 (2014) 730–741

Tout urticaire fébrile doit faire rechercher des signes associés / antécédents familiaux pour une maladie auto-inflammatoire

Ou bien :

Dr House est une série médicale intéressante ?

SYNTHÈSE

Critères diagnostiques

- **<u>Critère majeur :</u>**
  - Fièvre récurrente et résolution spontanée
  - Syndrome inflammatoire biologique en crise
  - CRP négative en dehors de la crise
  - *3 épisodes ?*
- <u>Mineur / étiologique :</u>
  - ATCD familiaux (80%)
  - Absence de causes infectieuses ou tumorales
  - Normalité des marqueurs d'auto-immunité
  - ET :
    - Age de début précoce
    - Origine ethnique

Signes associés

- Atteinte des séreuses
  - Surtout péritonite, pseudochirurgicale
  - Pleurite, épanchements pleuraux
- Polyarthralgies et surtout arthrites
- Syndrome pseudogrippal (myalgies, CPK)
- Atteinte cutanée
  - Urticaire (CAPS)
  - Pseudoérysipèle
- Autres : ORL, ophtalmologique, aphtes, neurologique…

Prise en charge

- Pour certaines formes : **<u>colchicine</u>**
  - Traitement de la crise
  - Traitement de fond (FMF +++)
  - Prévention de l'amylose inflammatoire
- Corticothérapie peu efficace, essentiellement traitement de la crise (TRAPS, MVK, PFAPA)
- Biothérapies
  - Anti-Il1 +++
  - Si réfractaire : anti-Il6, voire anti TNF (certains TRAPS)

La plus fréquente des formes monogéniques

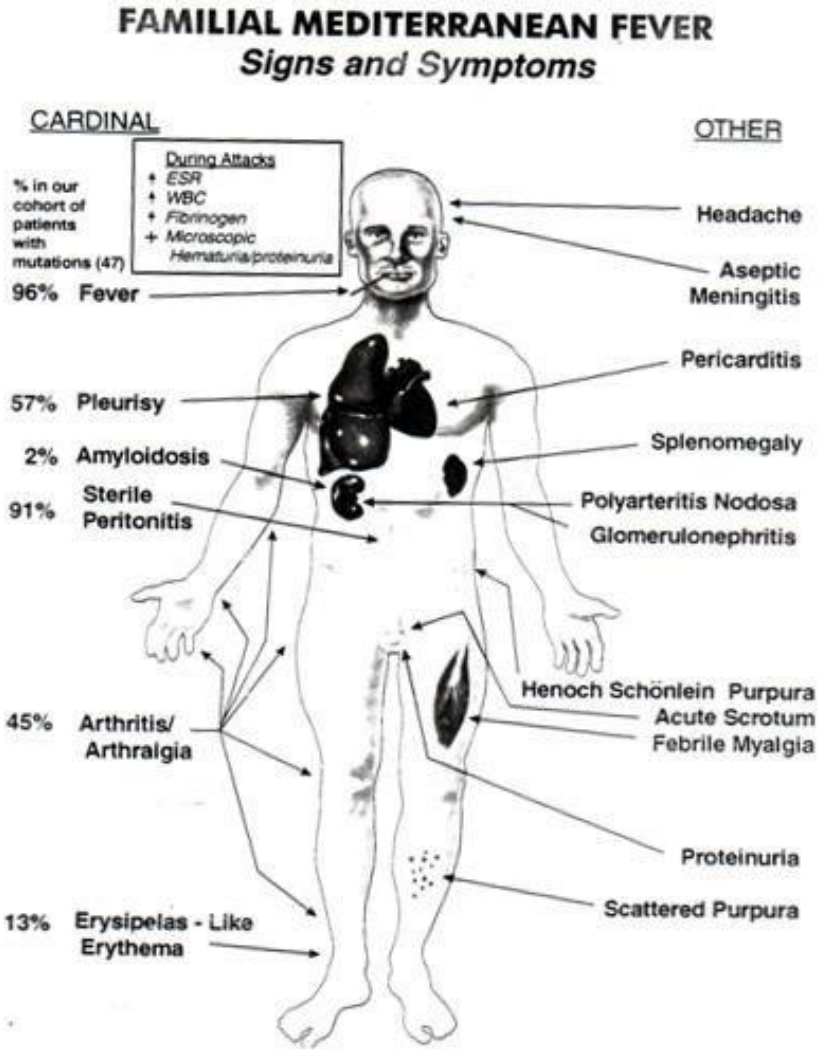
LA FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) Février 2013

Epidémiologie

- Incidence en France : entre 5000 et 10000 personnes
- Origine ethnique : pourtour méditerranéen

Clinique


FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER
Signs and Symptoms
CARDINAL
OTHER
During Attacks
↑ ESR
↑ WBC
↑ Fibrinogen
+ Microscopic Hematuria/proteinuria
% in our cohort of patients with mutations (47)
96% Fever
57% Pleurisy
2% Amyloidosis
91% Sterile Peritonitis
45% Arthritis/ Arthralgia
13% Erysipelas - Like Erythema
Headache
Aseptic Meningitis
Pericarditis
Splenomegaly
Polyarteritis Nodosa
Glomerulonephritis
Henoch Schönlein Purpura
Acute Scrotum
Febrile Myalgia
Proteinuria
Scattered Purpura

Diagnostic

Critères de *Tel Hashomer*

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

- Critères mineurs
  - Épisodes fébriles isolés récurrents
  - Pseudoérysipèle
  - FMF chez un parent du premier degré

Diagnostic positif de FMF si

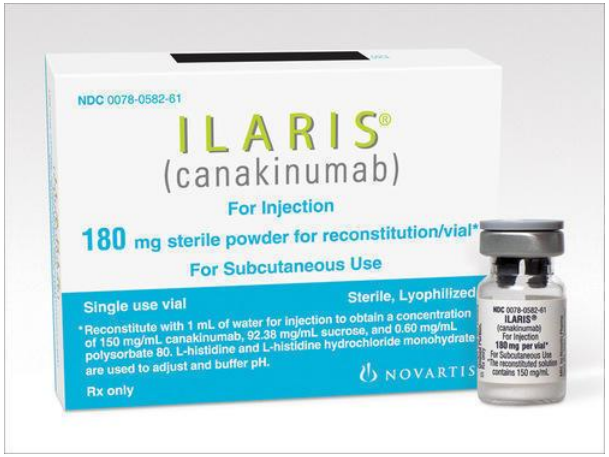
- **Présence de 2 critères majeurs**
- **Ou présence de 1 critère majeur et 2 critères mineurs**

Prise en charge

- **Colchicine**

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

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



Est-ce que vous avez des questions ?