



Les fièvres périodiques héréditaires ...
une vieille "histoire" qui mène à un nouveau concept
... les syndromes auto-inflammatoires

Jean Sibia

Rhumatologie, CHU de Strasbourg

Centre national de référence "Maladies auto-immunes systémiques"



Les syndromes auto-inflammatoires héréditaires : une vieille histoire !

Fièvre hibernienne
Williamson et al. 1982

FMF
Siegal et al. 1945

Pseudo-FMF
Van der Meer et al. 1984

HyperIgD
Prieur et al. 1983

Urticaire familiale
au froid
Kyle et al. 1940

Muckle-Wells
Muckle et Wells 1962

Hématopoïèse cyclique
Hahenman et al. 1958

CINCA/NOMID
Prieur et al. 1981

PAPA
Lindor et al. 1997



Les syndromes auto-inflammatoires héréditaires : un nouveau concept !

Anomalies monogéniques d'un composé
des voies de l'immunité innée

- Protéines adaptatrices de l'inflammasome
- Récepteurs (PRR)
- Enzymes

Dérégulation d'un mécanisme
de l'inflammation

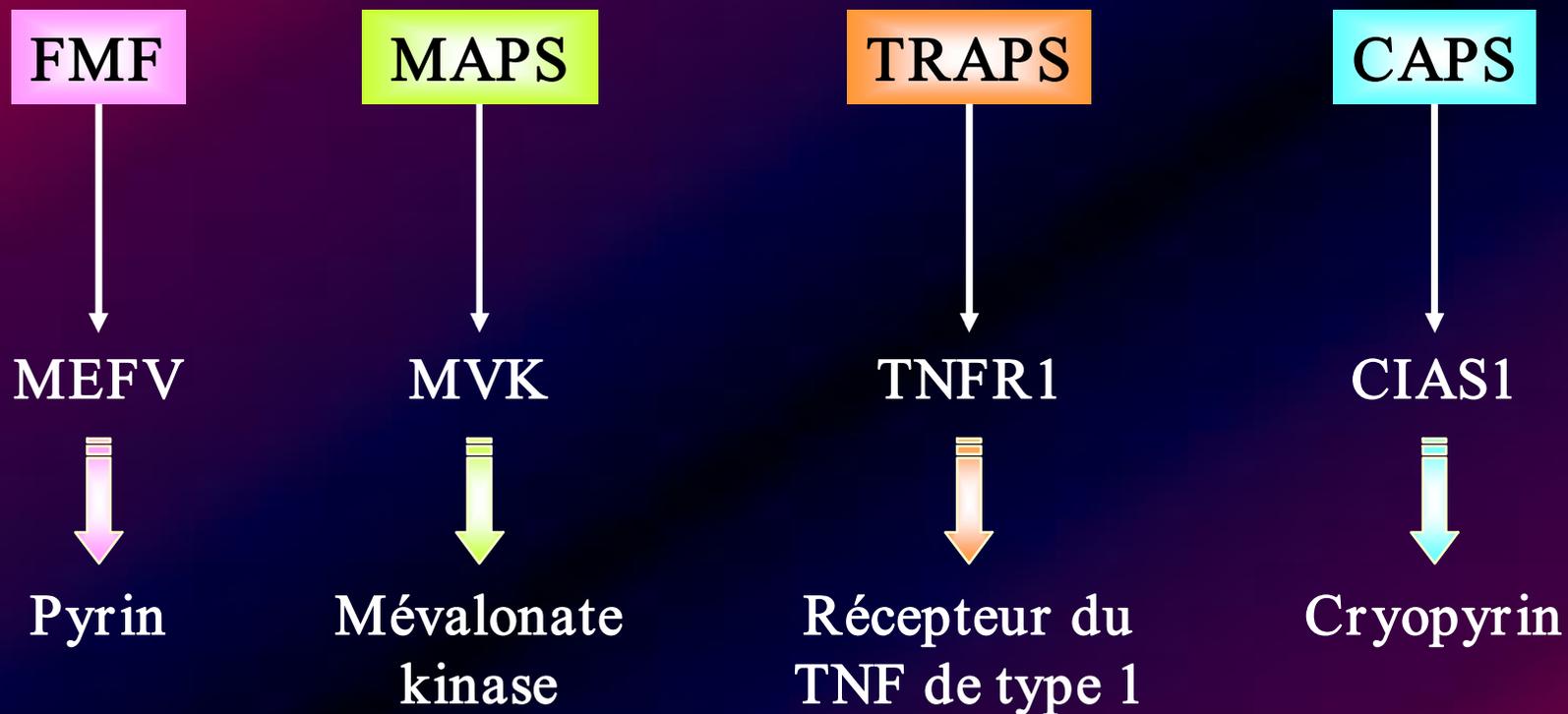
TNF

IL-1

Manifestations
clinico-biologiques spécifiques



La caractérisation génétique



CAPS : cryopyrin-associated periodic syndrome (CINCA/NOMID, Muckle-Wells, UFF ...)

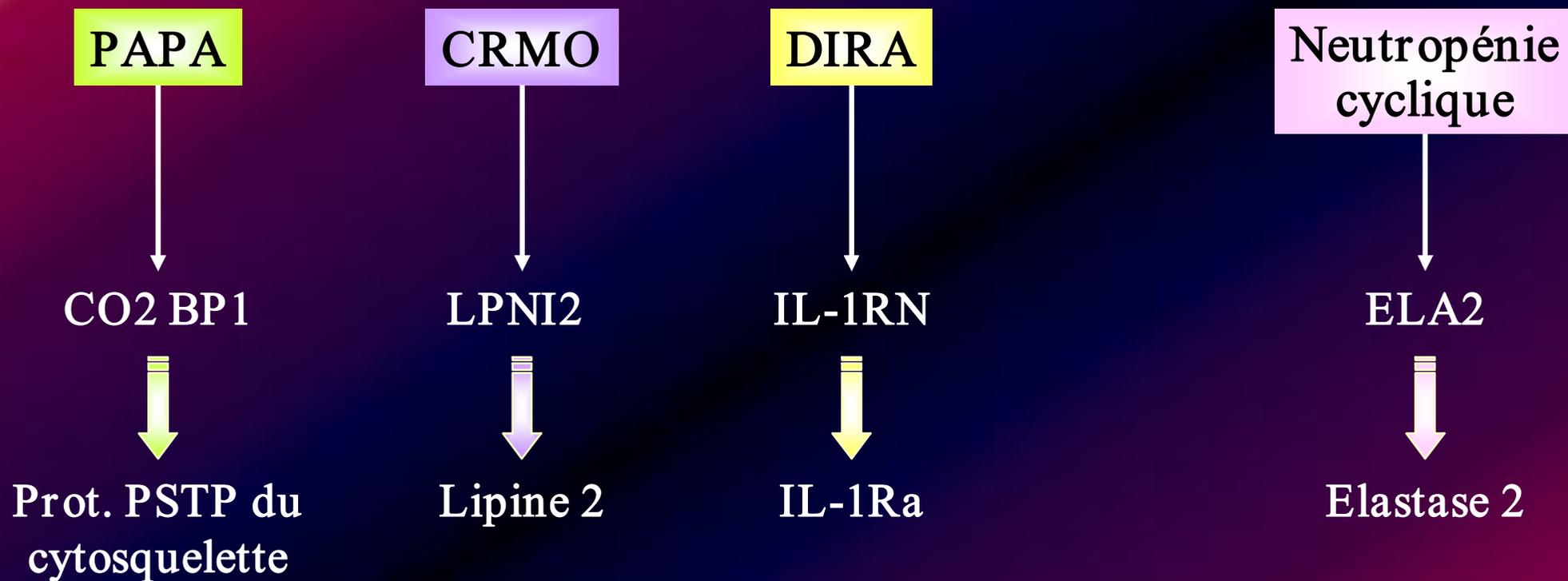
MAPS : MVK associated periodic syndrome

TRAPS : TNF receptor associated periodic syndrome

PAPA : pyogenic arthritis, pyoderma, gangrenosum, severe cystic acne



La caractérisation génétique



PAPA : pyogenic arthritis, pyoderma, gangrenosum, severe cystic acne

CRMO : chronic recurrent multifocal osteomyelitis

DIRA : deficiency of IL-1 receptor antagonist



Le DIRA (deficiency of interleukin-1 receptor antagonist) : un déficit en IL-1-RA

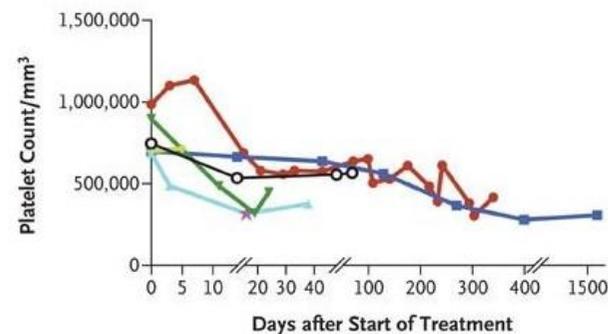
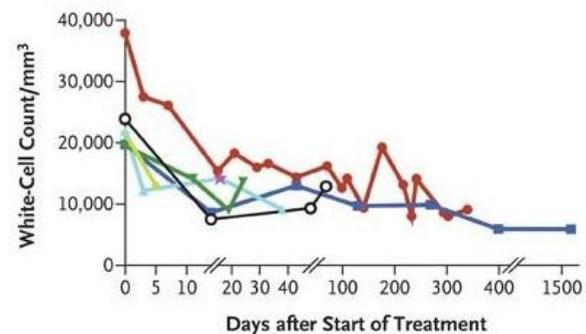
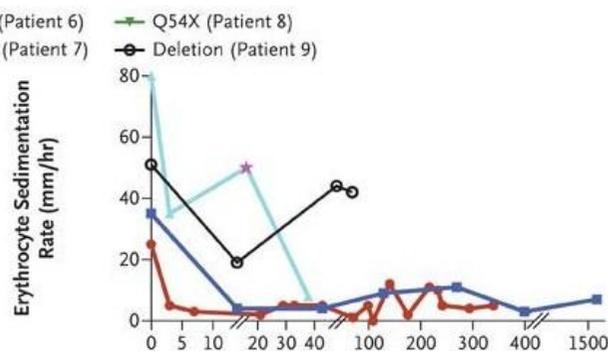
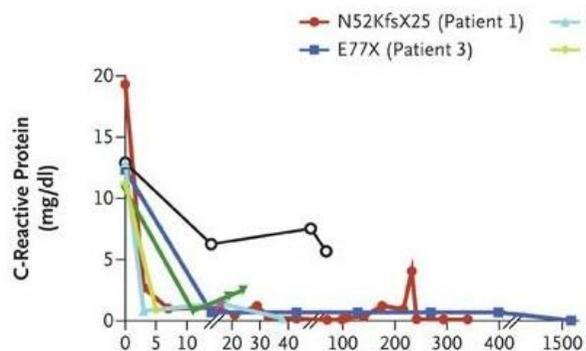
*Un nouveau syndrome auto-inflammatoire autosomique récessif de
IL-1RNA (gène) de l'IL-1 receptor antagonist*





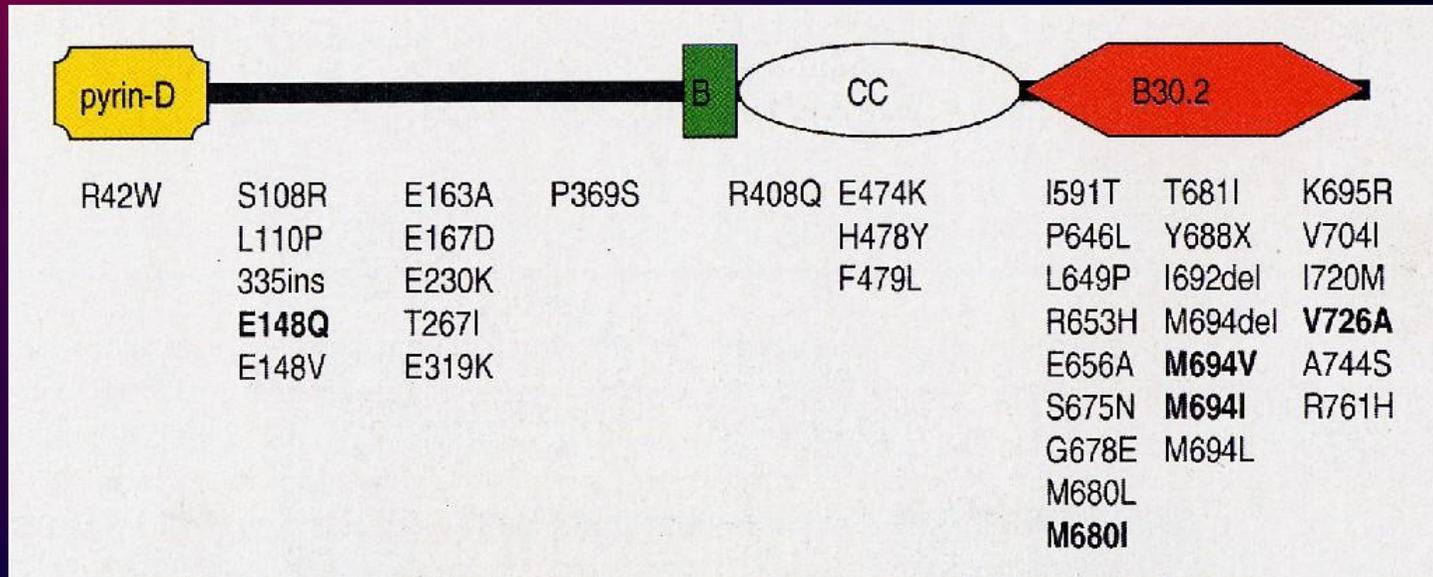
Le DIRA (deficiency of interleukin-1 receptor antagonist) : un déficit en IL-1-RA

Effacité de l'Anakinra





Le développement de la connaissance des anomalies génomiques



Le gène MEFV : un peu d'ethnogénomique !!

- La recherche de l'ancêtre fondateur
- L'analyse des "avantages" liés à ces mutations

Infevers : an evolving mutation database

Touitou et al. Hum Mut 2004; 24 : 194-8.



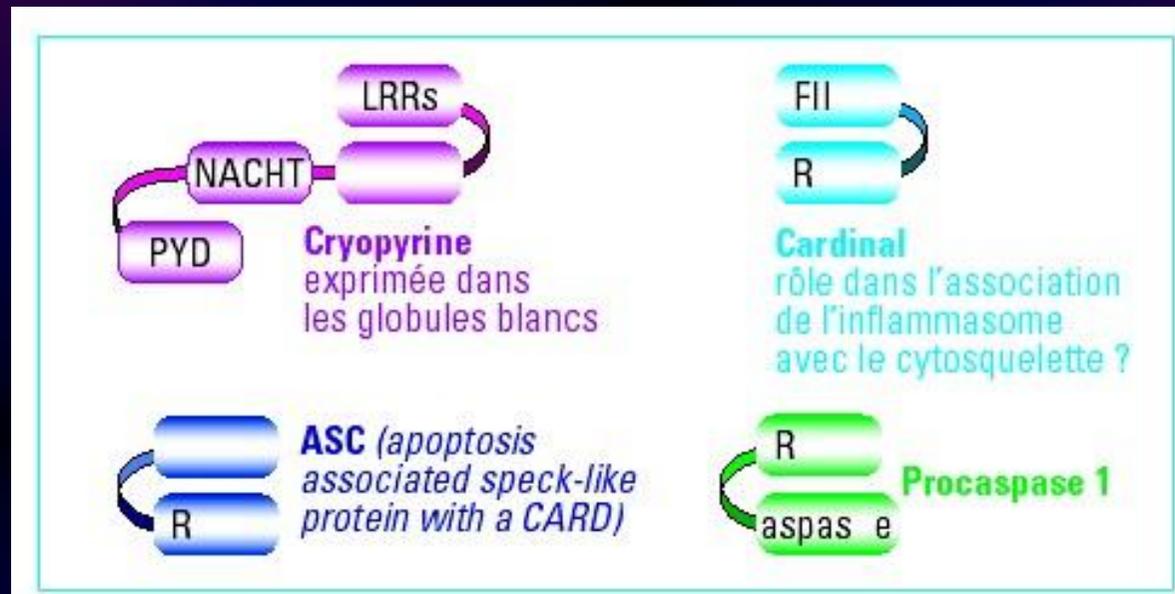
Les syndromes auto-inflammatoires

→ une perturbation pro-inflammatoire de l'immunité innée

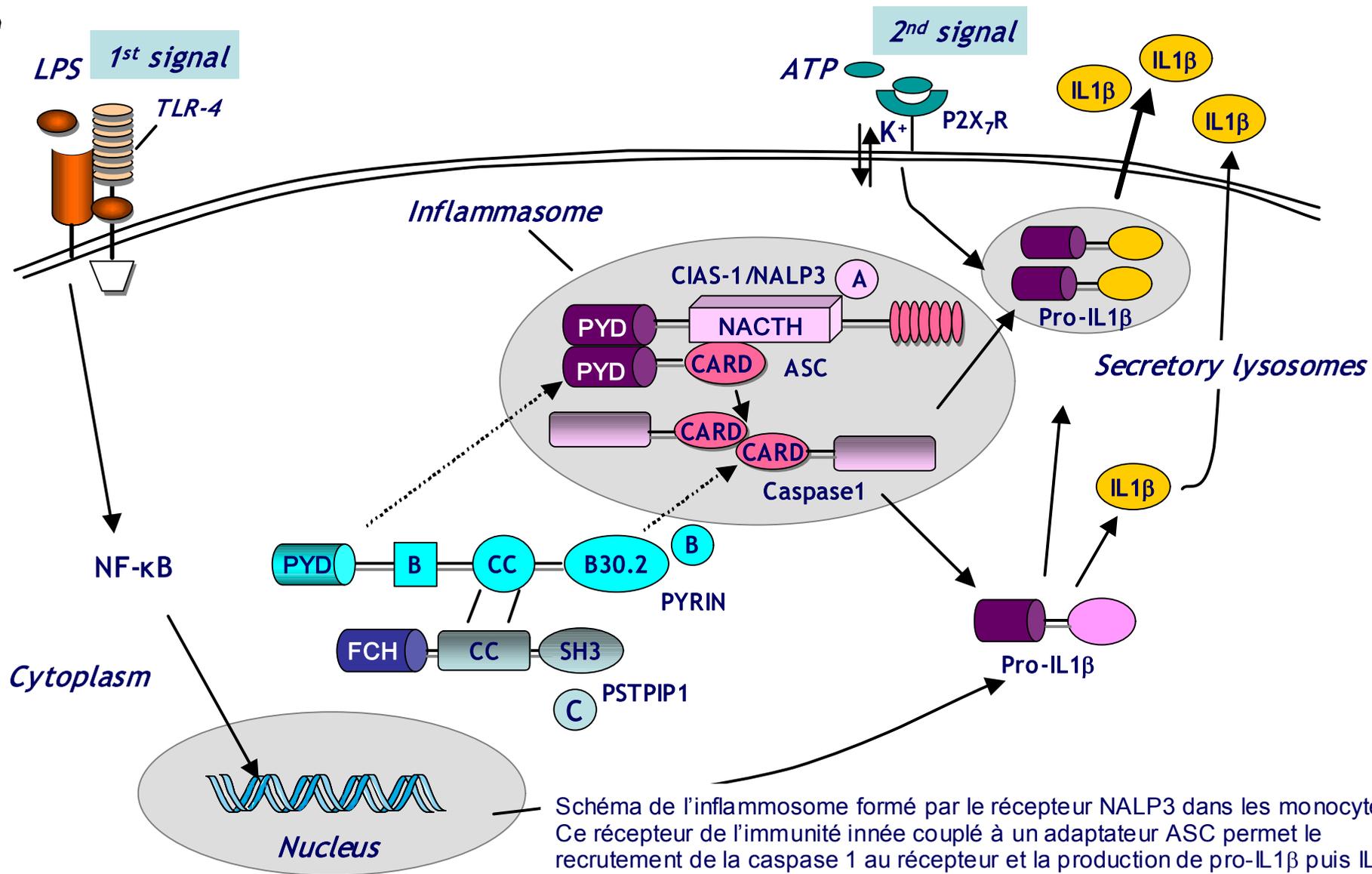
1) une anomalie d'un composé de l'inflammasome

2) une anomalie d'un récepteur de l'immunité innée (PRR)

3) une anomalie enzymatique de la cascade inflammatoire



Cryopyrine (NALP3), NALP2, NALP1





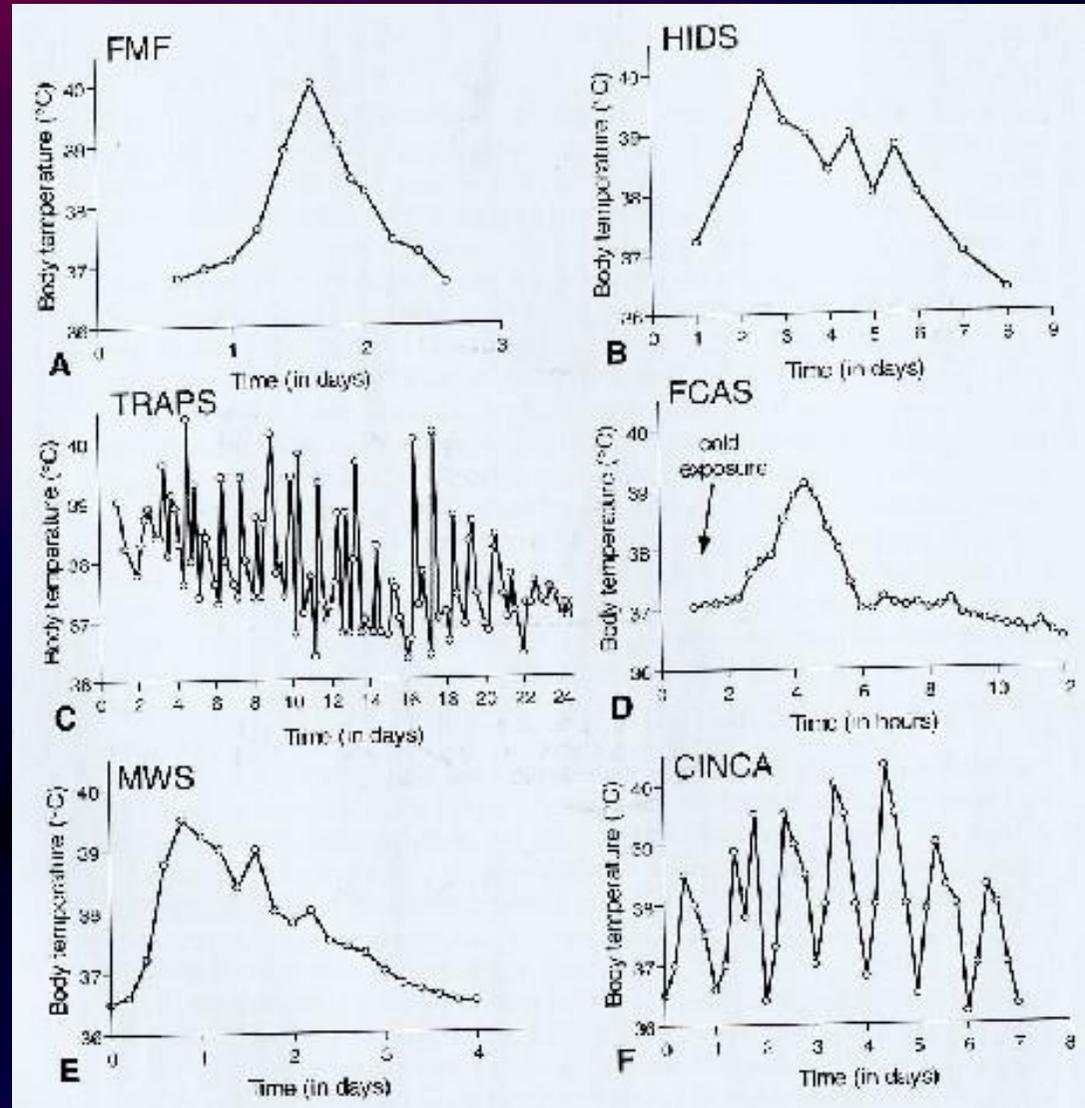
Les syndromes auto-inflammatoires

Comment faire le diagnostic ?

- Durée et périodicité de la crise
- Des signes cliniques évocateurs
 - Manifestation articulaire du CINCA
 - Plaques érysipéloïdes de la FMF
 - Œdème péri-orbitaire du TRAPS



Les syndromes auto-inflammatoires héréditaires : un nouveau concept !





Les syndromes auto-inflammatoires

Comment faire le diagnostic ?

Se méfier des signes biologiques non spécifiques

→ signification de l'hyperIgD ?

- 1) Dosage de la mévalonaturie pendant les crises
- 2) Dosage de l'activité enzymatique (MVK)



Les syndromes auto-inflammatoires

Comment faire le diagnostic ?

Ne pas faire de test génétique sans orientation clinique
→ signification de l'hétérozygotie des anomalies des gènes MEFV et TNFRSF1A (mutation R92Q) ?



Patient avec fièvre périodique

Score diagnostique

Risque élevé (>1,32)

Risque faible (<1,32)

Tests génétiques

Négatifs

Suivi
(6-12 mois)

Positifs

Durée de l'épisode

<2 jours

3-6 jours

≥ 7 jours

MEFV

Vomissements

TNFRSF1A

Non

Oui

Splénomégalie

MVK

Non

Oui

Ethnie, critères

FMF+

Non

Oui

Persistance
(nouveaux
symptômes)

Disparition
Amélioration

Tests
génétiques

Suivi
6-12 mois



Les syndromes auto-inflammatoires héréditaires : les questions en suspens

Comment s'explique la variabilité phénotypique ?

- Myosite, myocardite, vascularite ... et sacro-iliite du TRAPS

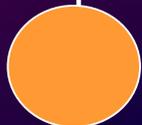
Trost et al. J Rheumatol 2005; 32 : 175-7.

Lamprecht et al. Ann Rheum Dis 2004; 63 : 1518-20.



V377I/0
Activité enzymatique
non dosée

V377I/0
Activité enzymatique
non dosée



V377I/V377I
Activité enzymatique
diminuée < 0,3 μ kat/kg

V377I/V377I
Activité enzymatique
diminuée < 0,3 μ kat/kg

V377I/0
Activité enzymatique
non dosée



Patiente malade
(polyarthralgies
et NORB)

Asymptomatique

Asymptomatique



Les syndromes auto-inflammatoires héréditaires

Toutes les mutations n'ont pas le même poids !

- Mutations M694V prédisposant à l'amylose dans la FMF
(forme sévère et précoce)

Aganna et al. Gene Immu 2004; 5 : 289-93.

Aldea et al. Am J Med Genet 2004; 124 : 67-70.



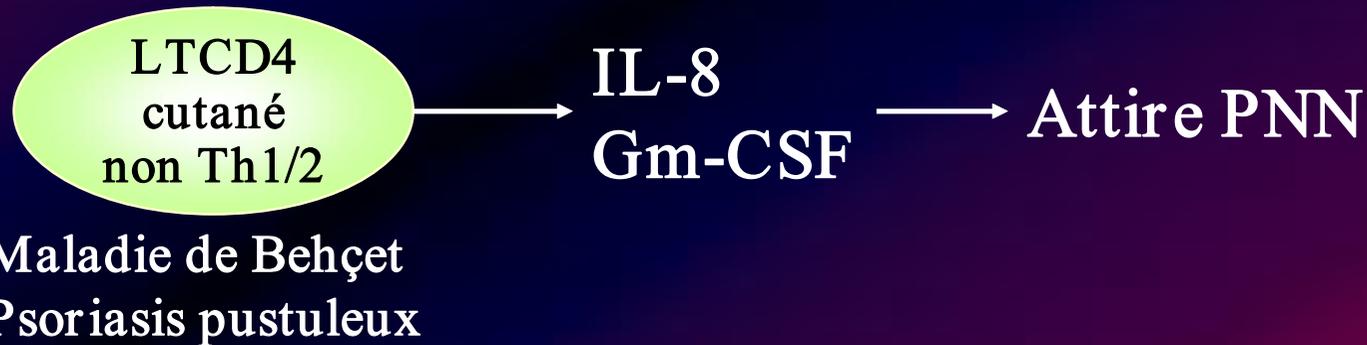
Les syndromes anti-inflammatoires héréditaires

1) Génétiques

Dans la FMF, des mutations du gène SAA (chaîne α) augmente le risque d'amylose

Aganna et al. Genes Immun 2004; 5 : 298-9.

2) Immunitaires



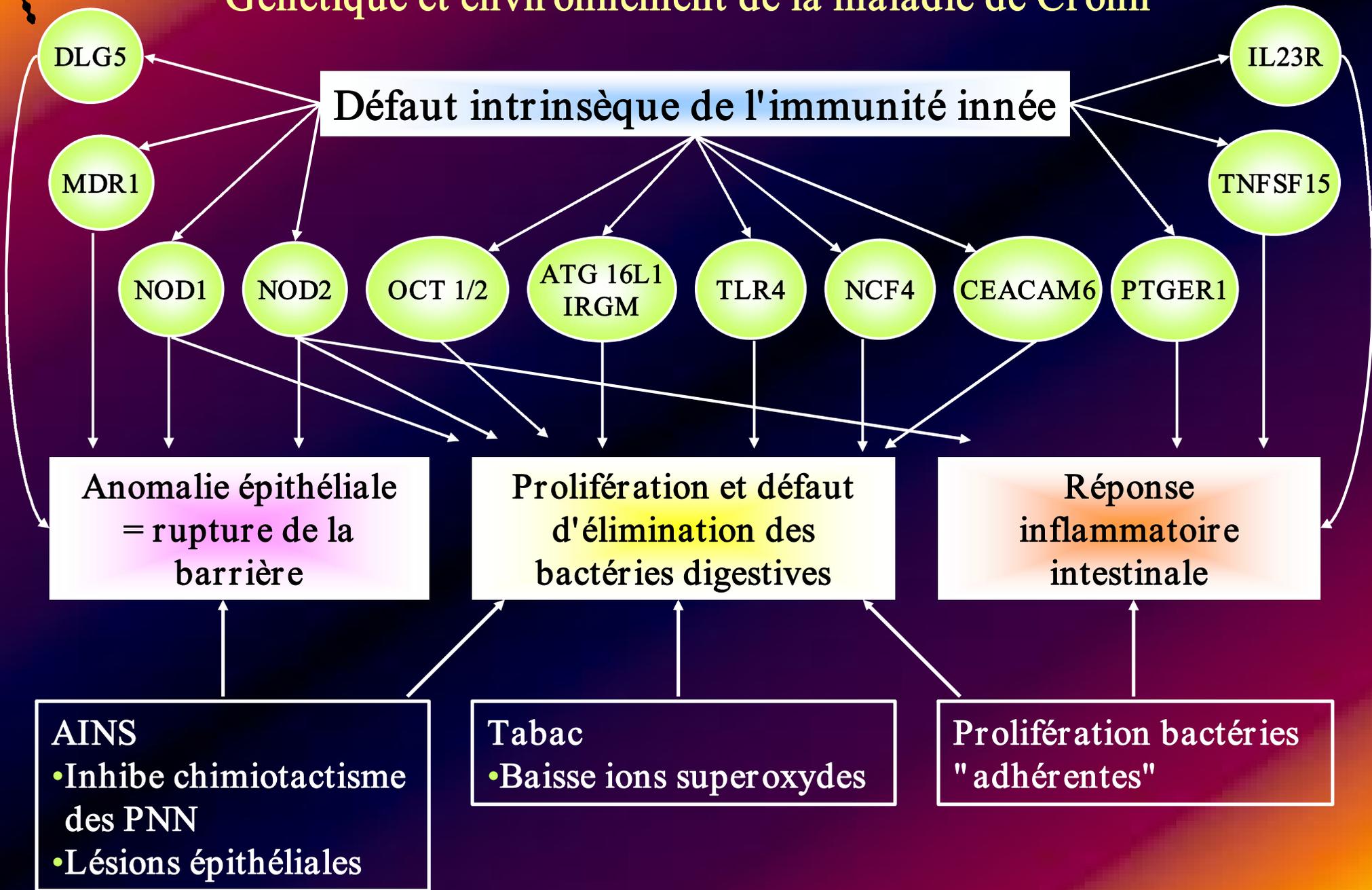
Keller et al. J Immunol 2005; 175 : 7678-86.

3) Environnementaux

Rôle du signal "danger"



Génétique et environnement de la maladie de Crohn





Des affections auto-inflammatoires héréditaires aux syndromes auto-inflammatoires

Monogénique  Polygénique

Entités
spécifiques
(FMF, HIgD,
TRAPS,
CINCA,
Blau ...)

Sous-groupes
nosologiques
d'une affection
inflammatoire
(Crohn ...)

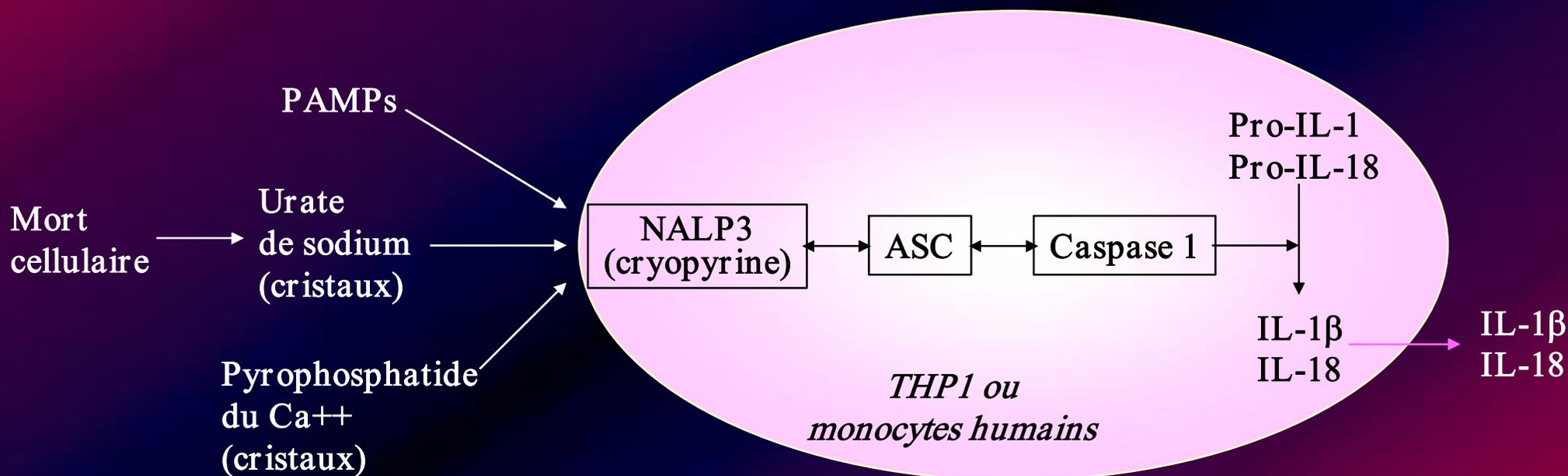
Formes
cliniques
d'une affection
dysimmunitaire
(Behçet ...)

Facettes
cliniques
d'une
affection
auto-
immune
(lupus ...)



La goutte : une maladie auto-inflammatoire ?

⚠ Pas d'effet du zymosan, aluminium et autres cristaux





Les syndromes neutrophiliques : des syndromes auto-inflammatoires

Dermatoses neutrophiliques "en plaque"	Dermatoses neutrophiliques superficielles	Dermatoses neutrophiliques profondes	Manifestations neutrophiliques extra-articulaires
<ul style="list-style-type: none">• Sweet• Hydradénite neutrophilique• Erythema elevatum diutinum• Dermatite rhumatoïde neutrophilique• Pyoderma granulomateux	<ul style="list-style-type: none">• Sneddon-Wilkinson• Pemphigus à IgA• Pustuloses	<ul style="list-style-type: none">• Pyoderma• Panniculite• Abscès	<ul style="list-style-type: none">• Arthrite et ostéite• Infiltrat pulmonaire et pleurésie• Glomérulonéphrite• Abscès viscéraux et musculaire• Episclérite



Le PAPA : Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, severe cystic Acne



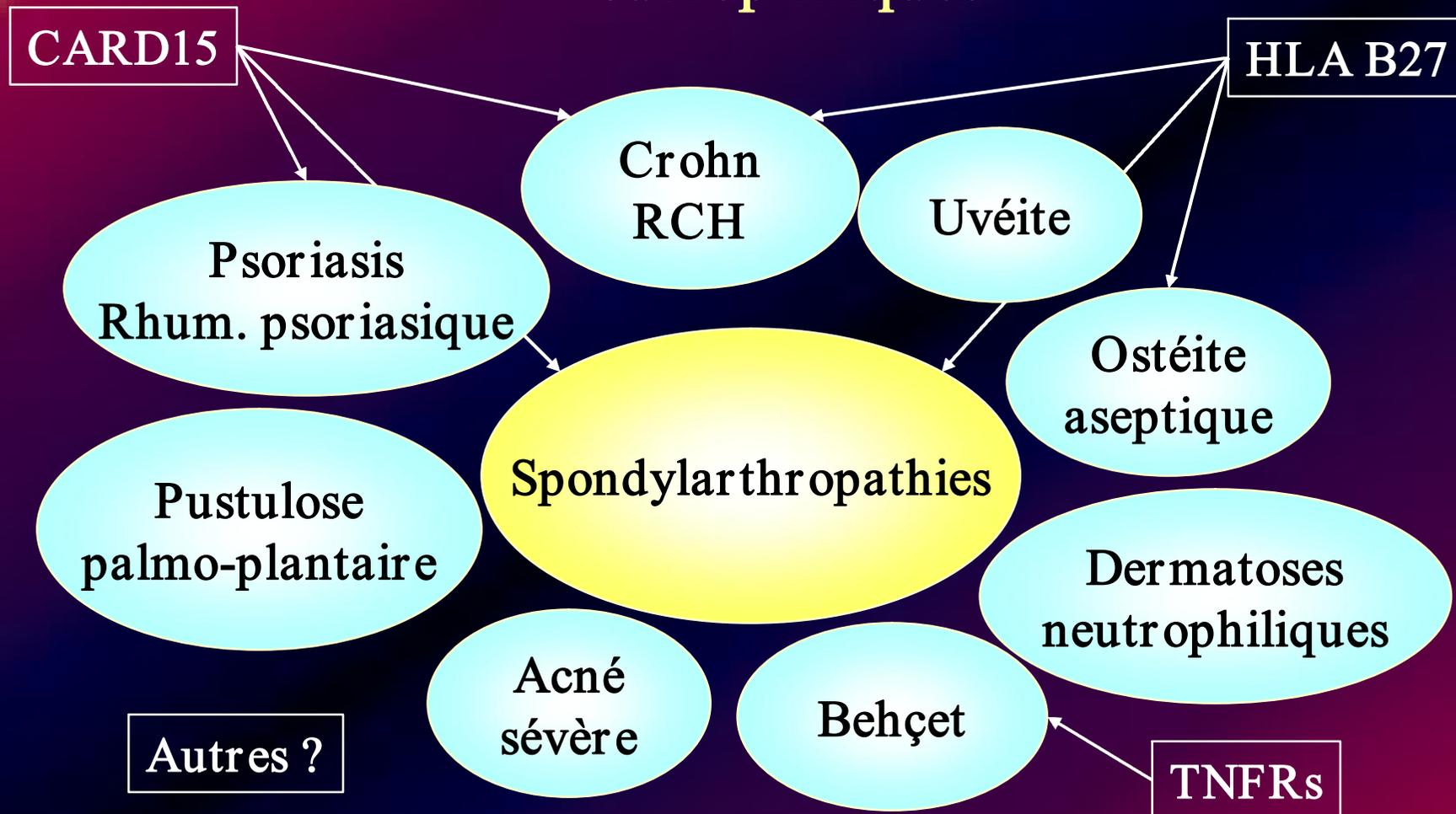
Les syndromes neutrophiliques : des syndromes auto-inflammatoires

- 1) Un lien : le PNN
- 2) Un syndrome auto-inflammatoire monogénique "neutrophilique" : le PAPA
- 3) Des associations avec différentes affections inflammatoires
- 4) Des anomalies avec des proliférations myéloïdes (LAM et myélodysplasie)

Wallach et al. J Am Acad Dermatol 2006; 55 : 1066-71.



La nébuleuse des affections auto-inflammatoires neutrophiliques



HLA B27 → confère un phénotype ostéoenthésitique ?
CARD15 → confère une présentation granulomateuse ?



Génétique

Génétique

Environnement

**Affections
auto-immunes
monogéniques**

**Affections
multigéniques**

**Affections
auto-inflammatoires
monogéniques**

IPEX (Fox p3)

ALPS (Fas)

APECED (AIRE)

Lupus

PR

Sjögren

Sclérodemie

DID

Thyroïdite

Maladie coeliaque

SPA

Ostéite aseptique

SAPHO

Behçet

Uvéite

Vascularites

Maladie de Still

Syndrome de Schnitzler

Crohn

Goutte/CCA

FMF

TRAPS

HIDS

CAPS

PAPA

Blau

Auto-immunité

Auto-inflammation



Observe-t-on des anomalies génomiques "auto-inflammatoires" au cours des maladies auto-immunes ?

- Mutation de MEFV plus fréquente dans les affections inflammatoires (PR, Behçet, PAN, purpura rhumatoïde, Crohn ...)
→ facteur aggravant l'inflammation ?

Fidder et al. Medicine 2002; 81 : 411-6.

Livneh et al. Eur J Hum Genet 2001; 9 : 191-6.

- Mutation de TNFRSF1A (R92Q) dans le Behçet et le lupus

Amoura et al. Arthritis Rheum 2005; 52 : 608-11.

Ida et al. Rheumatology 2004; 43 : 1292-9.





Une maladie auto-immune peut avoir des facettes auto-inflammatoires

Rôle de l'immunité innée dans le lupus

- Activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes (↗ IFN)
- Défaut de la phagocytose
 - polymorphisme Fcγ RIII A/B
 - déficit en complément
 - déficit en DNAases
- Rôle des TLR (TLR 9)

Morita et al. Arthritis Rheum 2001; 44 : 2819-27.

Papadimitraki et al. Arthritis Rheum 2006; 54 : 3601-11.

Yu et al. International Immunol 2006; 18 : 1211-9.

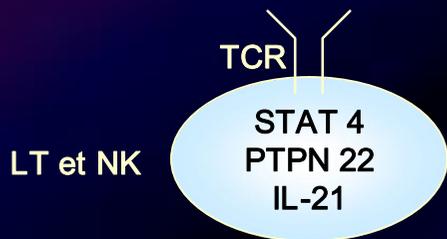
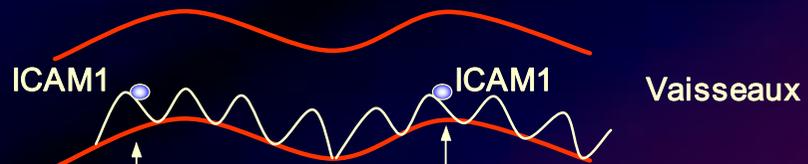
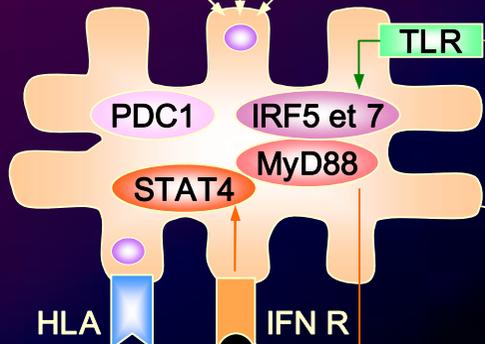


Agressions endogènes ou de l'environnement
(UV, virus, médicament)

Lésions cellulaires
TREX1

Débris
d'apoptose

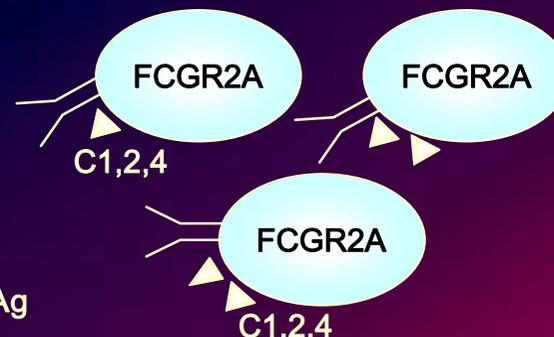
Cellule
dendritique



LB

BANK 1
BLK
STAT-4
Bcl2A1/MCL1

Auto-Ac + auto-Ag
(IC)



Réponse immunitaire adaptative

Réponse immunitaire innée



The "toll hypothesis" des maladies auto-immunes

Lupus murin
mâle Yaa



Yaa = locus du
chromosome Y,
accélérateur du
lupus murin

X



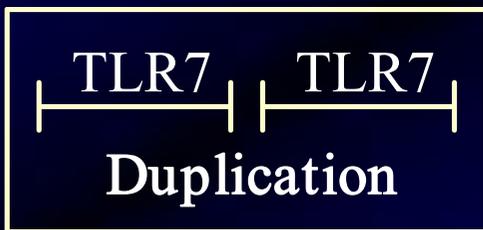
Lupus murin

X



Lupus murin Sle1b
= variante du Ly108
permettant l'apparition de LB
autoréactif immature

Aggravation
du lupus





Une maladie auto-immune peut avoir des facettes auto-inflammatoires

Des manifestations auto-inflammatoires au cours du lupus

- Des pustuloses aseptiques des extrémités
- Des formes bulleuses
- Des dermatoses neutrophiliques (Sweet, pyoderma)



Les stratégies thérapeutiques des maladies auto-inflammatoires

Des traitements "étiologiques"

- Récepteurs solubles du TNF (Etanercept)

→ TRAPS ... et syndrome hyperIgD

Takada et al. Arthritis Rheum 2003; 48 : 2645-50.

Marchetti et al. Clin Exp Rheumatol 2004; 22 : 791-2.

- Inhibiteurs de l'IL-1 (Anakinra (IL-1 Ra), Canakinumab)

→ CAPS (cryopyrinopathies)

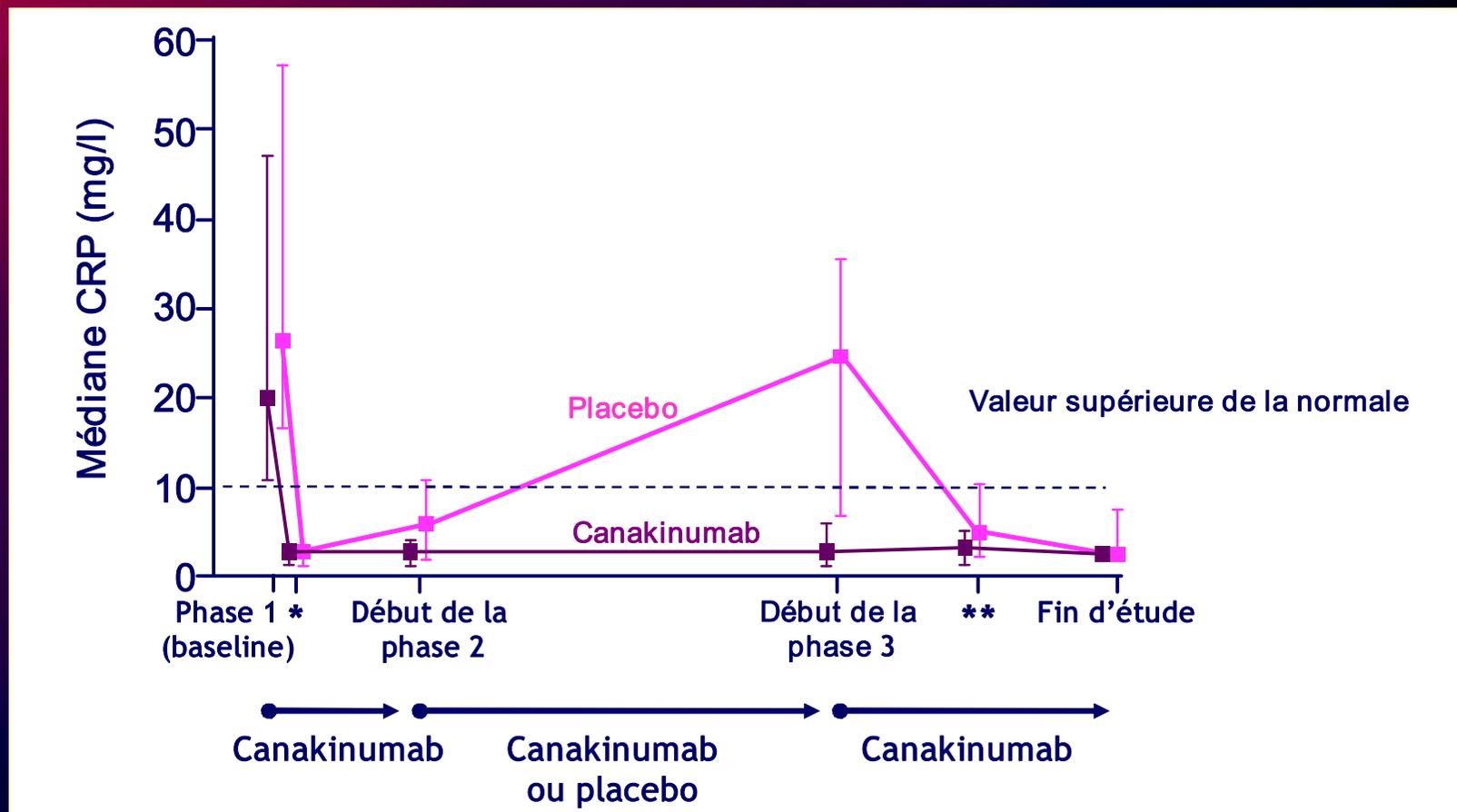
→ Goutte ?

Federico et al. Scand J Rheumatol 2003; 32 : 312-4.

Ramos et al. Rheumatology 2005; 44 : 1072-3.



Efficacité de Canakinumab dans les cryopyrinopathies (anti-IL-1 β)



- Evolution du taux de CRP au cours des 3 phases de l'étude dans le groupe canakinumab (1^{ère} phase de l'étude), canakinumab ou placebo (2^{ème} phase de l'étude), et canakinumab (3^{ème} phase de l'étude). L'étoile isolée correspond à une semaine après l'injection ; la double étoile correspond à 8 semaines après l'injection



Conclusions

- Les syndromes auto-inflammatoires ... des affections génétiques aux affections multifactorielles !
- De nombreuses questions en suspens
 - Variabilité phénotypique
 - Déclenchement des crises
- Des traitements étiologiques !