

Nouvelles Frontières des Maladies Auto-inflammatoires

Eric Hachulla

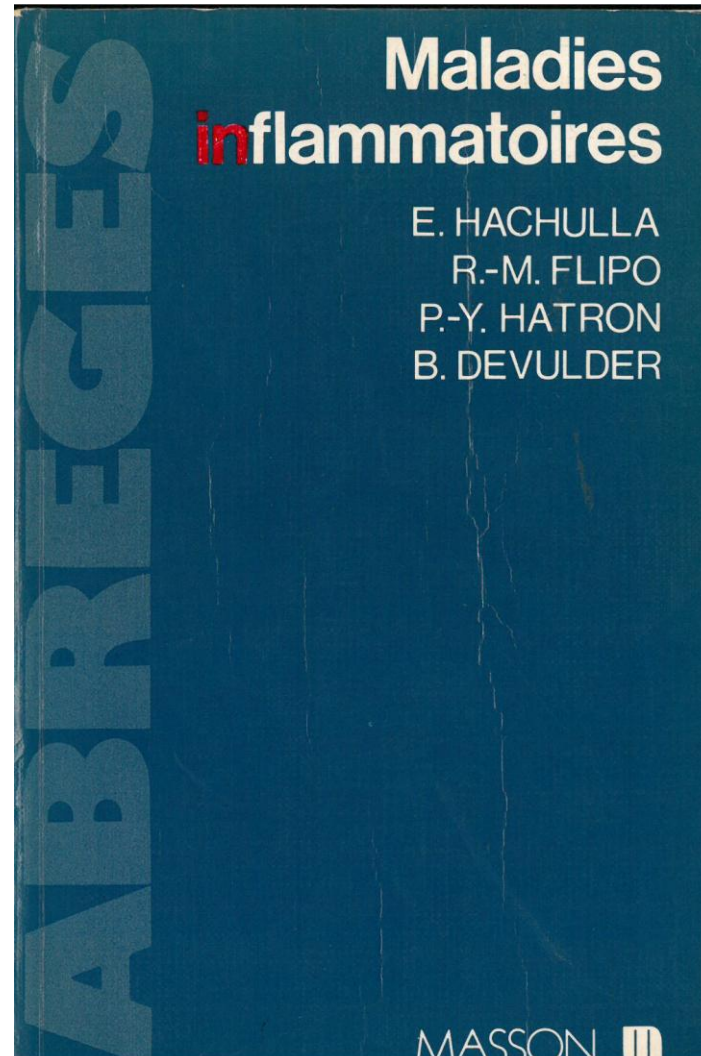
Centre de référence des Maladies auto-immunes et systémiques rares

Service de Médecine Interne

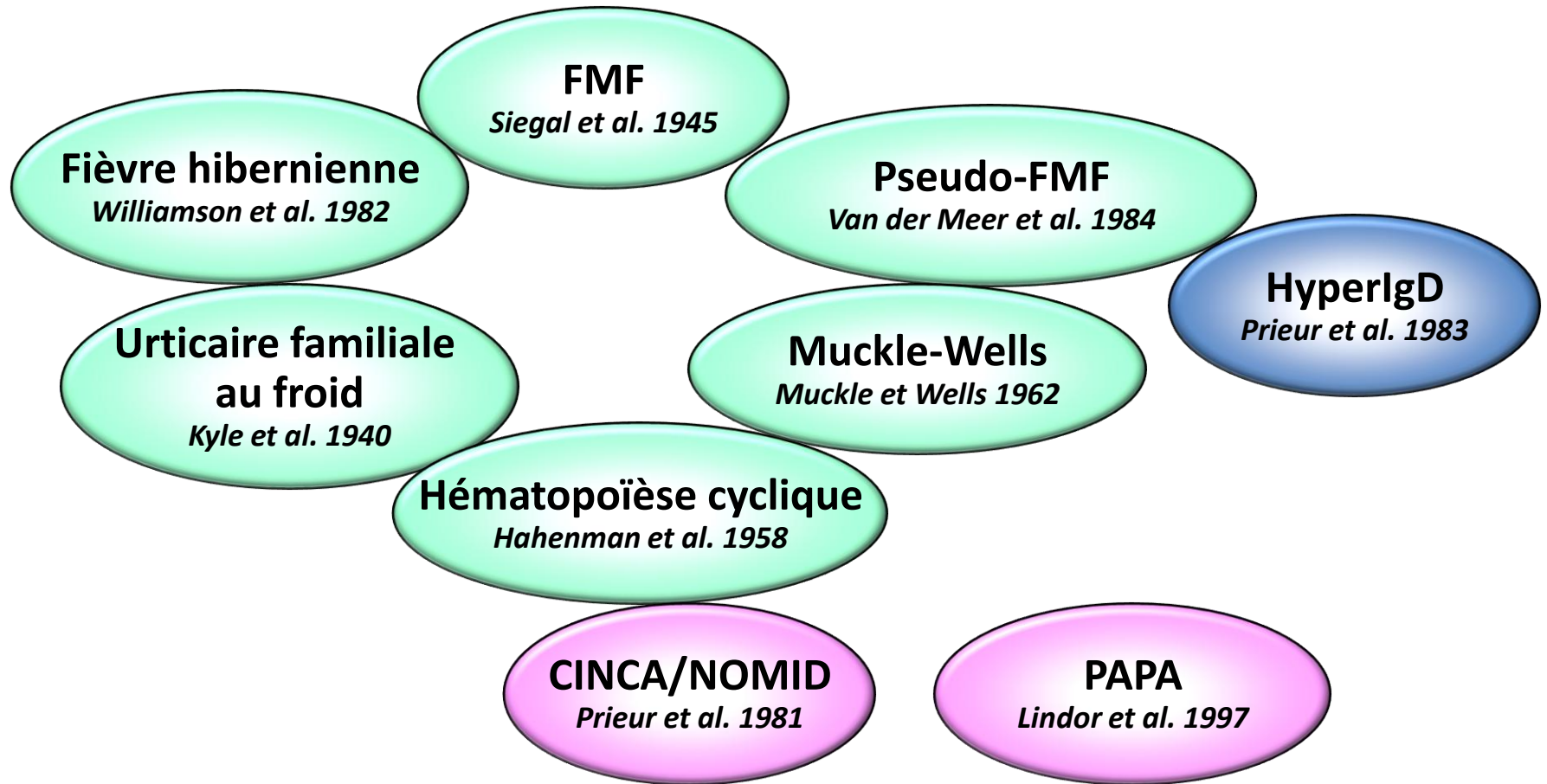
CHRU de Lille



Concept de maladies inflammatoires héréditaires



Concept de maladies inflammatoires héréditaires



Concept de maladies inflammatoires héréditaires

A. FMF-associated mutations				
Codon	Wild-type	Mutant	Exon (domain)	
148	Glutamic acid	Glutamine	2	
680	Methionine	Isoleucine	10 (B30.2)	
694	Methionine	Valine	10 (B30.2)	
694	Methionine	Isoleucine	10 (B30.2)	
695	Lysine	Arginine	10 (B30.2)	
726	Valine	Alanine	10 (B30.2)	
744	Alanine	Serine	10 (B30.2)	
761	Arginine	Histidine	10 (B30.2)	
B. Polymorphisms				
Codon	Nucleotide	Nucleotide variants	Amino acid	Exon
102	306	GAT/GAC	Aspartic acid	2
138	414	GGA/GGG	Glycine	2
165	495	GCC/GCA	Alanine	2
202	605	CGG/CAG	Arginine/glutamine	2
314	942	CGC/CGT	Arginine	3
474	1422	GAA/GAG	Glutamic acid	5
476	1428	CAG/CAA	Glutamine	5
510	1530	GAT/GAC	Aspartic acid	5
588	1764	CCA/CCG	Proline	9

The French FMF Consortium.. Nat Genet 1997;17:25-31
 The International FMF Consortium. Cell 1997;90:797-807

Concept de maladies auto-inflammatoires

Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 kDa TNF Receptor, TNFR1, Define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes

« The autosomal dominant periodic fevers therefore represent a class of human disease shown to be caused by mutations in TNF receptors. Autoantibodies are not a general feature of these illnesses or the recessively inherited FMF, and for this reason the term autoinflammatory is preferable to autoimmune in describing these disorders. »

Concept de maladies auto-inflammatoires

- 1) Maladies auto-inflammatoires : phénomènes inflammatoires liés à des facteurs locaux dans des sites prédisposant là où une activation des cellules immunes innées incluant les macrophages et les neutrophiles aboutissant à des lésions tissulaires ciblées.
- 2) Auto-immunes : réaction inflammatoire qui met en jeu les cellules dendritiques, des lymphocytes T et B avec développement d'une réaction immune dirigée contre des antigènes naïfs.

Maladies auto-immunes / auto-inflammatoires : un continuum ?



Maladies auto-immunes / auto-inflammatoires : un continuum ?

AUTOINFLAMMATORY

RARE MONOGENIC
AUTOINFLAMMATORY
DISEASES

FMF, TRAPS, HIDS, PAPA
Blau syndrome (uveitis)

- Intervention de facteurs parfois exogènes comme des peptidoglycanes bactériens dans la maladie de Crohn (associés à une mutation NOD2) présents au niveau des cellules épithéliales digestives ou les cristaux d'acide urique dans la crise de goutte (activation de l'inflammasome NALP3).
- Présence de pathologies où la composante auto-inflammatoire est mineure comme le diabète de type 1.

ociations;

Type 1 diabetes
Sjogren syndrome
Systemic lupus erythematosus

RARE MONOGENIC
AUTOIMMUNE
DISEASES

ALPS, IPEX, APECED

AUTOIMMUNE

Maladies auto-immunes avec composante auto-inflammatoire : exemple de la PR

- Présence d'auto-anticorps : facteur rhumatoïde, anticorps antifillagrine
- Phénomène auto-inflammatoire associé : le degré d'inflammation articulaire, l'intensité des érosions et dépendant de facteurs tissulaires spécifiques incluant la position des ligaments avec par exemple des lésions érosives plus marquées sur les zones subissant des stress comme observées le 2^{ème} rayon.
 - Le pronostic dépend donc de la composante auto-immune mais aussi de la composante auto-inflammatoire
 - Conséquence thérapeutique : bénéfique du rituximab chez certains, bénéfique des anti-TNF ou anti-IL1 chez d'autres (stratégie anticytokine associée aux stratégies antilymphocytes dans les pathologies auto-immunes avec un continuum auto-inflammatoire.

Maladies auto-inflammatoires : approche génétique

FEATURE	FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER	HYPER-IgD SYNDROME	TNF-RECEPTOR- ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME
Ancestry	Jewish, Turkish, Armenian, Arab	Dutch, French	Scottish, Irish
Familial transmission†	Horizontal	Horizontal	Vertical
Age at onset (yr)	<20	<1	<20
Typical duration of attack (days)	<2	4–6	>14
Symptoms other than fever	Serositis, scrotal involve- ment, erysipelas-like erythema	Prominent cervical lymphadenopathy	Conjunctivitis, localized myalgia
Laboratory findings	Low C5a inhibitor in serosal fluids	High serum IgD (>100 IU/ml)	Low serum type I TNF receptor (<1 ng/ml)
Gene	<i>MEFV</i>	Gene for mevalo- nate kinase	Gene for type I TNF receptor
Protein	Pyrin (marenostrin)	Mevalonate kinase	Type I TNF receptor
Therapy	Colchicine	None available	Corticosteroids, etanercept

Maladies auto-inflammatoires : approche génétique

- Déficit MVK (*Van der Hilst JC et al. Medicine 2008;87:301-10*):
 - mutations chez 71,5 % des patients (V377I : 50 %, I268T : 14,7 %, H20P/N : 4,4 %, P167L : 2,4 %)
 - 12/103 patients HIDS avec une seule mutation
 - 77/103 patients HIDS hétérozygotes composites (double hétérozygote)
 - 14/103 patients HIDS homozygotes (dont 11 V377I homozygotes)
- FMF (*Koné-Paut I et al. Rheumatology 2009;48:840*):
 - 94 patients carrying a single mutated MEFV allele
 - R92Q TRAPS mutation was retrieved in 3/21 patients tested and the V377I MKD mutation in 1/6

Maladies auto-inflammatoires : approche génétique

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 56, No. 8, August 2007, pp 2774–2783
DOI 10.1002/art.22795
© 2007, American College of Rheumatology

Late-Onset Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Periodic Syndrome in Multiple Sclerosis Patients Carrying the *TNFRSF1A* R92Q Mutation

Tania Kümpfel,¹ Lisa-Ann Hoffmann,¹ Heike Rübsamen,¹ Walter Pöllmann,²
Wolfgang Feneberg,² Reinhard Hohlfeld,¹ and Peter Lohse¹

Maladies auto-inflammatoires : approche génétique

Basic and translational research

EXTENDED REPORT

Somatic *NLRP3* mosaicism in Muckle-Wells syndrome.
A genetic mechanism shared by different phenotypes
of cryopyrin-associated periodic syndromes

- Etude de 56 patients (23 japonais, 33 espagnols) avec un phénotype évocateur de Muckle Wells
- Pas de mutation par la technique standard de séquençage
- Découverte d'une mutation somatique par séquençage à haut débit de *NLRP3* chez 7 patients (12.5%)

Maladies auto-inflammatoires : approche génétique

RHEUMATOLOGY

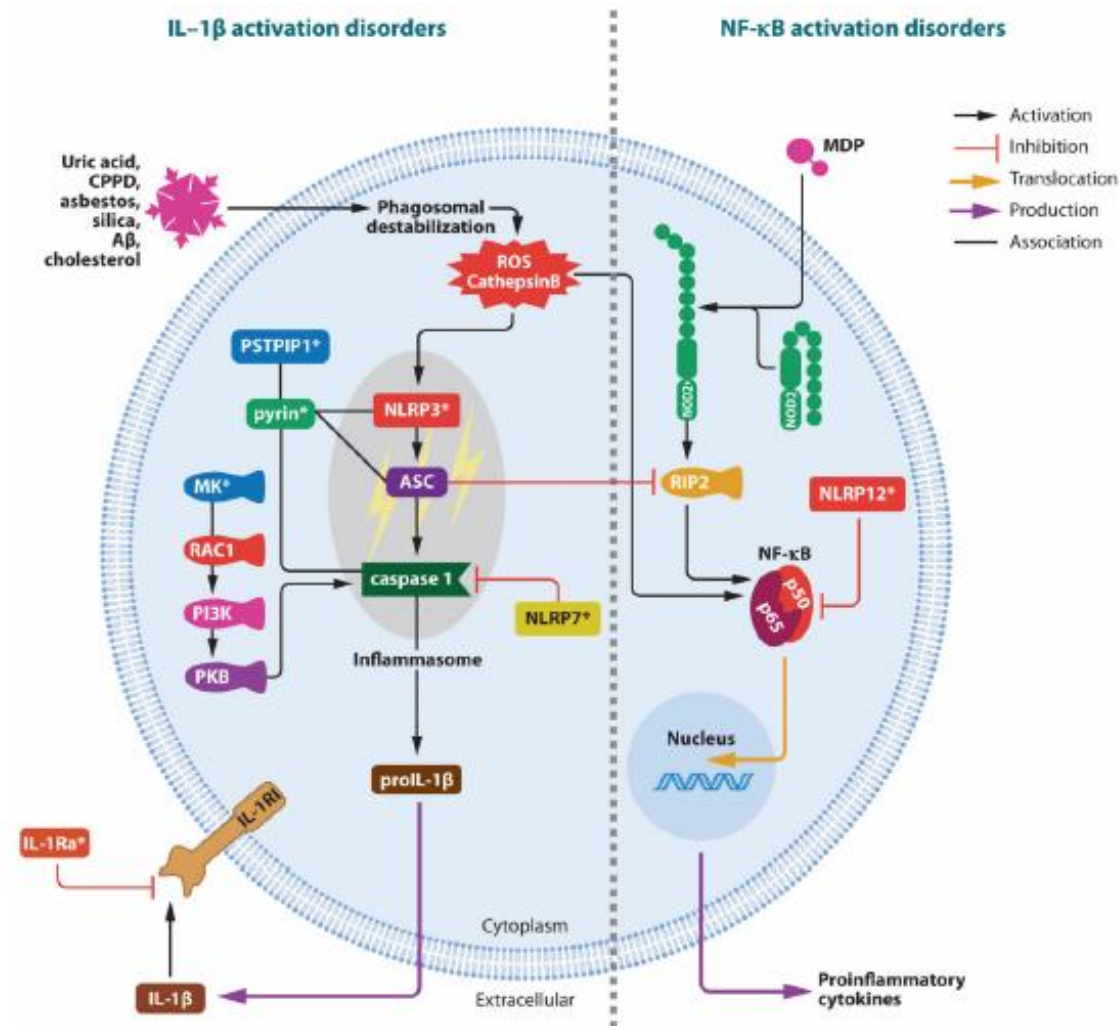
Rheumatology 2015;54:1904–1912
doi:10.1093/rheumatology/kev207
Advance Access publication 11 June 2015

Original article

***NOD2*-associated autoinflammatory disease: a large cohort study**

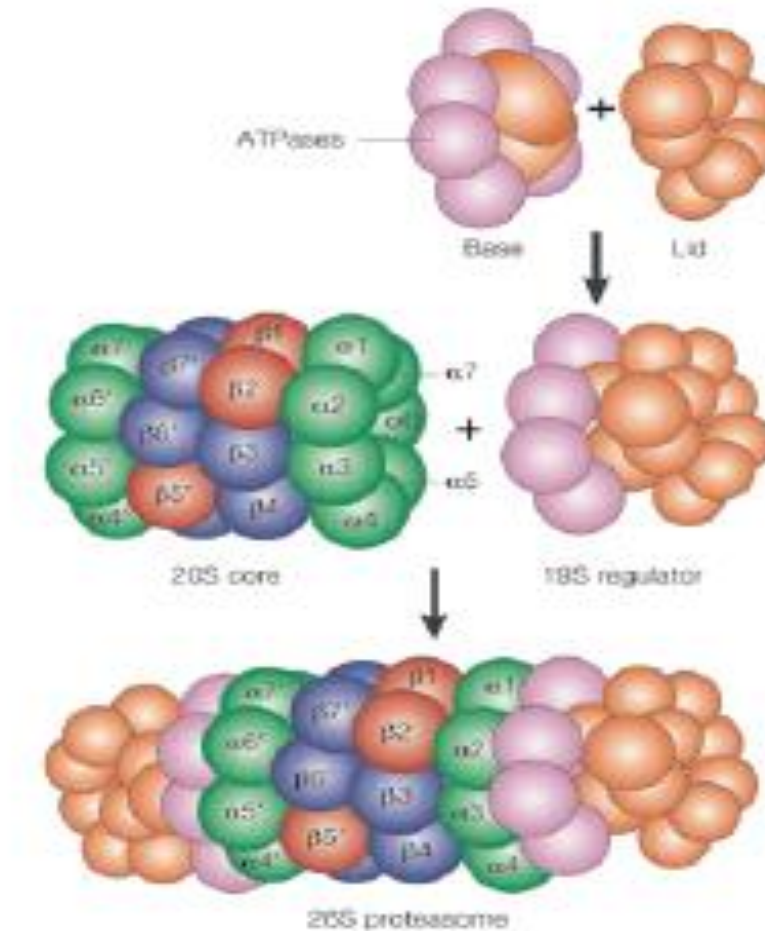
Qingping Yao¹, Min Shen¹, Christine McDonald², Felicitas Lacbawan³,
Rocio Moran⁴ and Bo Shen⁵

Maladies auto-inflammatoires : approche mécanistique



Inflammasome NALP3

Maladies auto-inflammatoires : approche mécanistique



Maladies auto-inflammatoires : approche mécanistique

1) Inflammasomopathies (anomalies de l'IL-1 β)	CINCA, Muckle-Wells, FCAS FMF DIRA, CRMO, Majeed syndrome, SAPHO Goutte, chondrocalcinose Syndrome de Schnitzler Mole hydatiforme récurrente Diabète de type 2
2) Désordres de l'activation de NF-KB	Blau Crohn Fièvre périodique guadeloupéenne (NLRP12)
3) Anomalies de repliement protéique du système immunitaire	Spondyloarthrites TRAPS
4) Anomalies du complément	Syndromes urémiques-hémolytiques atypiques Maculopathie liées à l'âge
5) Anomalies de la signalisation cytokinique	Cherubinisme
6) Syndromes d'activation macrophagique	Athéromatose; Syndrome de Chediak-Higashi Haemophagocytic lymphohistiocytosis acquises et génétiques; Syndrome de Griscelli; Syndrome de Hermansky-Pudlak; Lymphoproliférations liées à l'X

Masters et al. Ann Rev Immunol 2009; 27 : 621-60

Maladies auto-inflammatoires : approche mécanistique

	OMIM No	Inheritance	Gene (chromosome region)	Protein (UniProtKB)	Number of patients reported
Disorders affecting predominantly the innate immune system					
Type I interferonopathies					
SAVI	615934	AD	<i>TMEM173</i> (5q31.2)	STING	12
AGS7	615846	AD	<i>IFIH1</i> (2q24.2)	IFIH1/MDA5	15
Singleton–Merten syndrome 2	616298	AD	<i>DDX58</i> (9p21.1)	DDX58/RIG-I	11
Macrophage-activation syndrome					
NLRC4-associated disease	616050 616115	AD	<i>NLRC4</i> (2p22.3)	NLRC4	17
Intracellular stress leading to inflammatory manifestations					
DADA2	615688	AR	<i>CECR1</i> (22q11.1)	CECR1/ADA2	38
SIFD	616084	AR	<i>TRNT1</i> (3p26.2)	TRNT1	16
COPA-associated disease	NA	AD	<i>COPA</i> (1q23.2)	COPA	21

Maladies auto-inflammatoires :

approche clinique

1) Fièvres héréditaires récurrentes	CINCA, Muckle-Wells, FCAS FMF, HIDS, TRAPS
2) Fièvres idiopathiques	Maladie de Still (adulte, enfant) Syndrome de Schnitzler
3) Affections pyogéniques	PAPA
4) Affections granulomateuses	Blau Crohn
5) Affections métaboliques	Goutte, chondrocalcinose Diabète de type 2
6) Anomalies du complément	Syndromes urémique-hémolytique atypiques Maculopathie liée à l'âge
7) Vascularite	Behçet
8) Syndromes d'activation macrophagique	Haemophagocytic lymphohistiocytosis acquise et génétiques
9) Maladies des dépôts	Athéromatose, Maladie de Gaucher
10) Affections fibrosantes	Asbestose, silicose

Maladies auto-inflammatoires : approche clinique

1) Fièvres héréditaires récurrentes	CINCA, Muckle-Wells, FCAS FMF, HIDS, TRAPS
2) Fièvres idiopathiques	→ Plusieurs pathologies sans inflammation clinique comme la DMLA ou le diabète de type 2
3) Affections auto-inflammatoires	
4) Affections auto-inflammatoires	
5) Affections auto-inflammatoires	
6) Anomalies auto-inflammatoires	
7) Vasculites auto-inflammatoires	
8) Syndromes d'activation macrophagique	
9) Maladies des dépôts	Athéromatose, Maladie de Gaucher
10) Affections fibrosantes	Asbestose, silicose

Maladies auto-inflammatoires : approche clinique

Une affection épisodique

Systémique

- FMF
- TRAPS
- HIDS
- CAPS
- NLRP12
- PFAPA

Articulaire

Goutte
Chondrocalcinose

Osseuse

CRMO
(chronic recurrent
multifocal
osteomyelitis)

Maladies auto-inflammatoires : approche clinique

Une affection persistante

Systémique

- CINCA
- Still (SOJA, OASD)
- Schnitzler
- Proteasome disability syndrome
- Lymphohistiocytoses
- Behçet
- Crohn
- Blau
- PAPA
- SAPHO
- Majeed syndrome
- DIRA

Cutanée

- DITRA
- Sweet
- Syndrome neutrophilique
- Acrodermatite de Hallopeau
- Urticaire à la pression

Digestive

- Early-onset enterocolitis

Maladies auto-inflammatoires : approche clinique

Criteria

Evidence-based provisional clinical classification
criteria for autoinflammatory periodic fevers

Table 3 The Eurofever clinical diagnostic/classification criteria*

FMF		MKD		CAPS		TRAPS	
Presence	Score	Presence	Score	Presence	Score	Presence	Score
Duration of episodes < 2 days	9	Age at onset <2 years	10	Urticarial rash	25	Periorbital oedema	21
Chest pain	13	Aphthous stomatitis	11	Neurosensory hearing loss	25	Duration of episodes >6 days	19
Abdominal pain	9	Generalised enlargement of lymph nodes or splenomegaly	8	Conjunctivitis	10	Migratory rash†	18
Eastern Mediterranean‡ ethnicity	22	Painful lymph nodes	13			Myalgia	6
North Mediterranean‡ ethnicity	7	Diarrhoea (sometimes/often)	20			Relatives affected	7
		Diarrhoea (always)	37				
Absence		Absence		Absence		Absence	
Aphthous stomatitis	9	Chest pain	11	Exudative pharyngitis	25	Vomiting	14
Urticarial rash	15			Abdominal pain	15	Aphthous stomatitis	15
Enlarged cervical lymph nodes	10						
Duration of episodes >6 days	13						
Cut-off	≥60	Cut-off	≥42	Cut-off	≥52	Cut-off	≥43

*The clinical features should be related to the typical fever episodes (ie, exclusion of intercurrent infection or other comorbidities).†Centrifugal migratory, erythematous patches most typically overlying a local area of myalgia, usually on the limbs or trunk.

‡Eastern Mediterranean: Turkish, Armenian, non-Ashkenazi Jewish, Arab. North Mediterranean: Italian, Spanish, Greek.

CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes; FMF, familial Mediterranean fever; MKD, mevalonate kinase deficiency; TRAPS, receptor-associated periodic fever syndrome.

Variations phénotypiques

- Selon la mutation

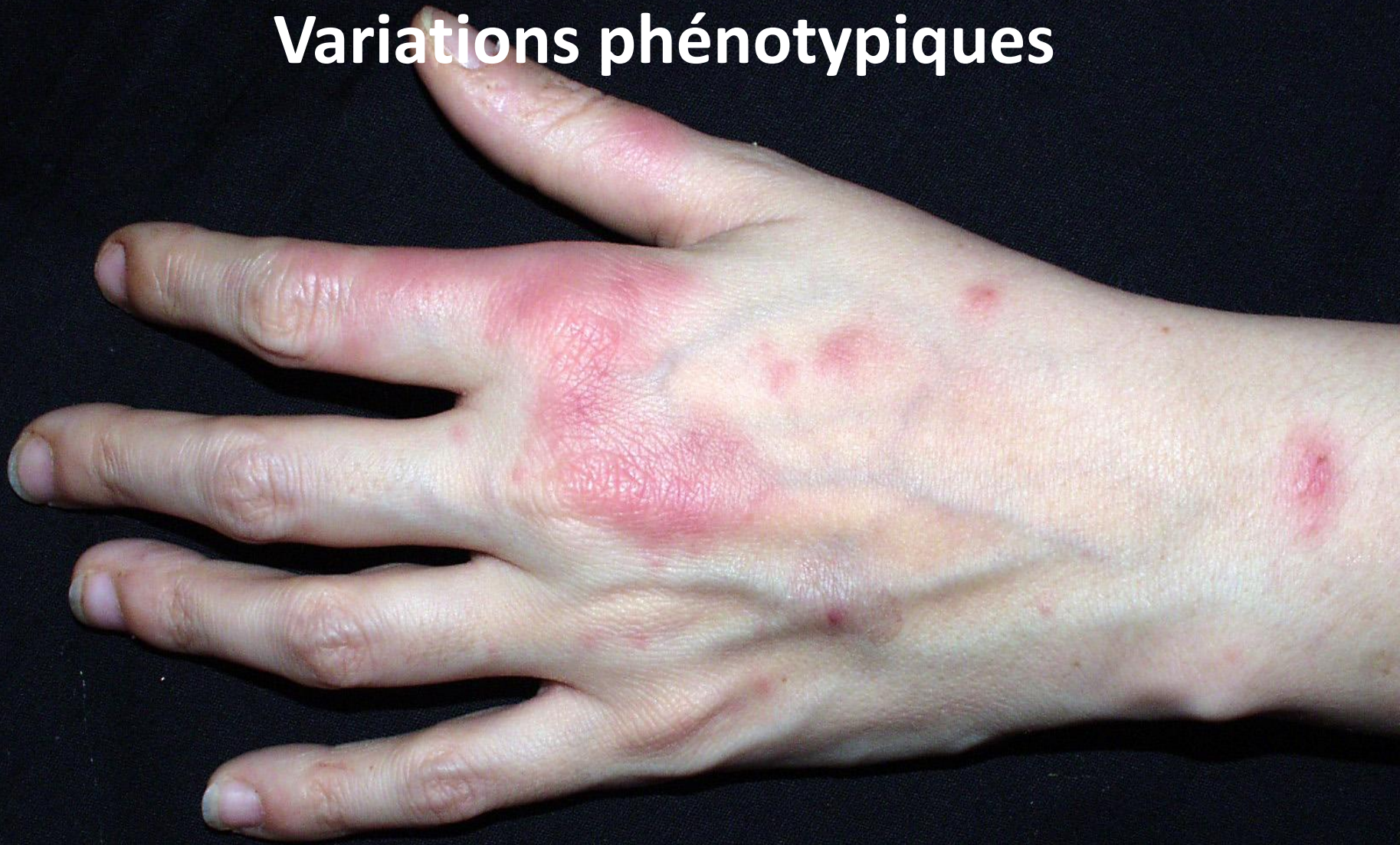
- Registre EUROFEVER=caractéristiques phénotypiques propres à plusieurs variants CAPS (surdité T348M 68.4% vs 0% Q703 K)

Levy.R et al. Ann Rheum Dis 2015;74:2043

- Variabilité pour la même mutation

- Existence de Facteurs environnementaux?
- Existence de gènes modificateurs/ 2em évènement génétique/ phénomènes épigénétique

Variations phénotypiques



Variations phénotypiques

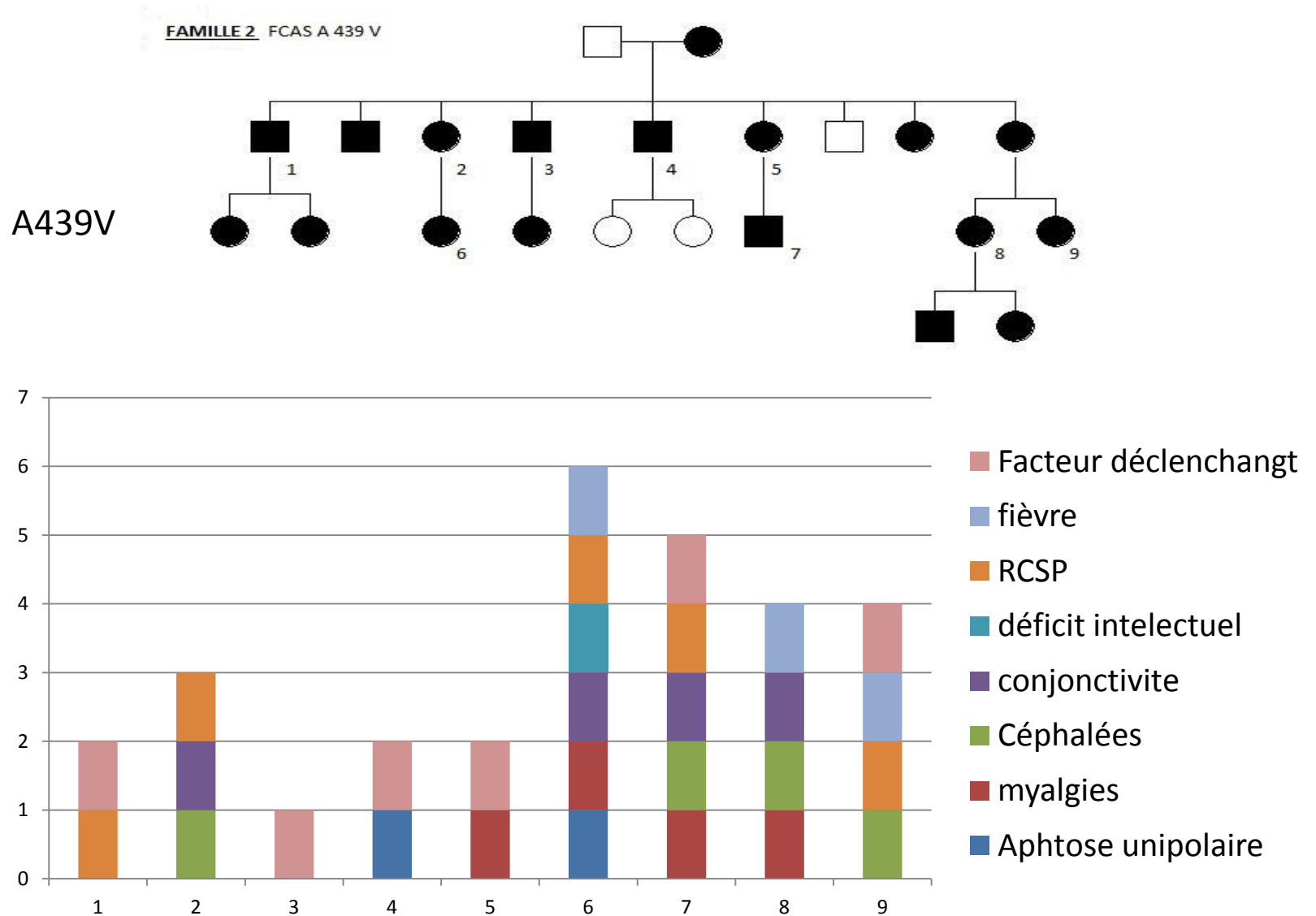


Variations phénotypiques



Variations phénotypiques

Famille 2 FCAS



Cas clinique

L... Cédric est né le 22/08/1978



- Accès fébrile dès la petite enfance, dès les premières semaines de vie ; tableau pseudo-infectieux, myalgies, des douleurs frontales, des cervicalgies ; durée de la fièvre : 24 à 48 h ; durée totale de la crise : 15 à 3 semaines ; CRP 25 et 35 mg/L, γ globulines = 6 g, IgG = 4,8 g/L
- père et grand-père de crises fébriles de 24 à 48 h, 2 à 3 fois/an

Cas clinique

Identification de mutations dans le gène *CIAS*

Analyse	Résultat
Exon 3	absence de mutation

Identification de mutations dans le gène *MEFV*

Séquençage des 10 exons et de la région promotrice du gène <i>MEFV</i>	Résultat
Exons 1-10+ region promotrice	R202Q hétérozygote

Identification de mutations dans le gène *MVK*

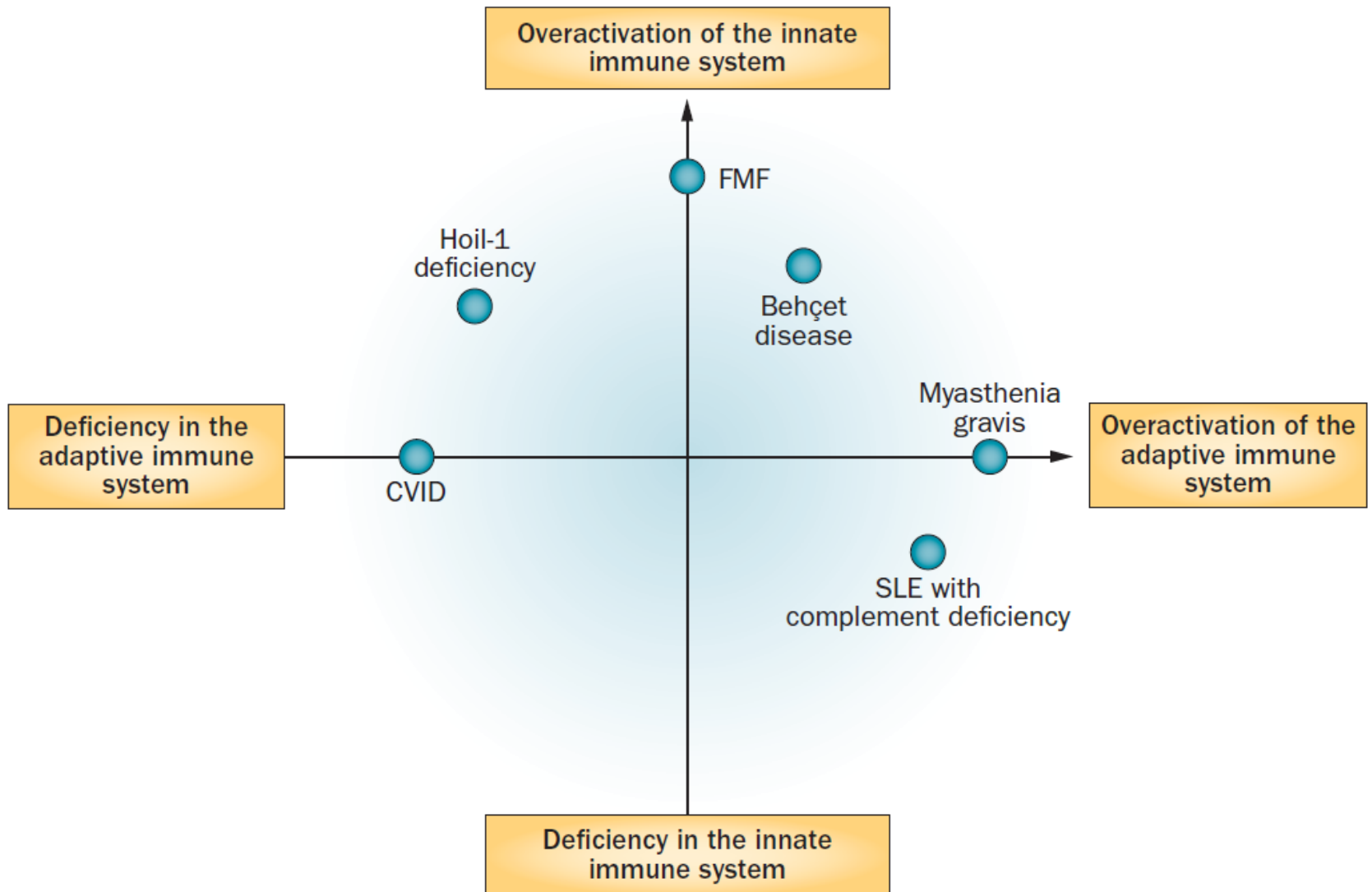
Analyse	Résultat
Exons 2 à 11	S52N hétérozygote c.769-38 C>T(intron 8)hétérozygote c.885+24 G>A (intron 9) hétérozygote

Identification de mutations dans le gène *TNFRSF1A*

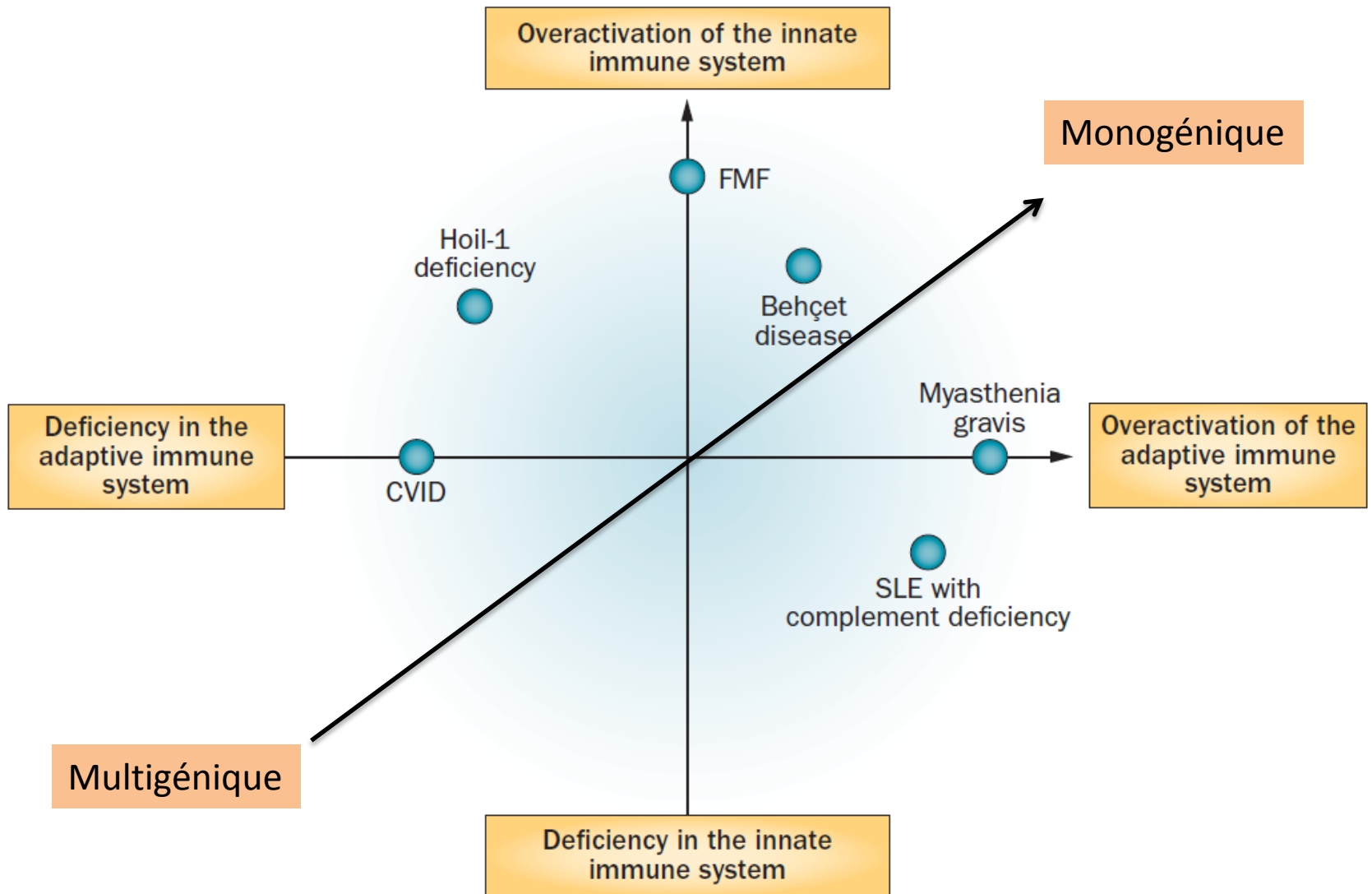
Analyse	Résultat
Exons 2 à 5	absence de mutation

→ Normalité de l'acide mévalonate kinase lymphocytaire

Approche bidimensionnelle



Approche tridimensionnelle



AI2R
i l i  r e

