



Les maladies auto-inflammatoires en 2013

Le centre de référence CEREMAI et son activité

Pr. Isabelle Koné-Paut

isabelle.kone-paut@bct.aphp.fr

Le centre de référence national: <http://asso.orpha.net/CEREMAI/>

Journées MAI pratiques
7 Septembre 2012



Equipes composant le CeRéMai

CHU de Bicêtre

Centre de rhumatologie pédiatrique

Médecins

- Pr I Koné-Paut
- Dr L Rossi
- Dr S Guillaume-Czitrom
- Dr M Piram (Dermatologie)
- Dr C Galeotti

Attachés de recherche clinique

- I Marie
- M Darce

Secrétariat-coordination

- B Thomas

CH de Versailles

Centre pédiatrique

Médecin

- Dr V Hentgen

Infirmière

- C Priez

CHU de Montpellier

Centre de génétique

Médecin

- Pr I Touitou

Praticiens attachés

- M Barat-Houari
- L Philibert

Informaticien

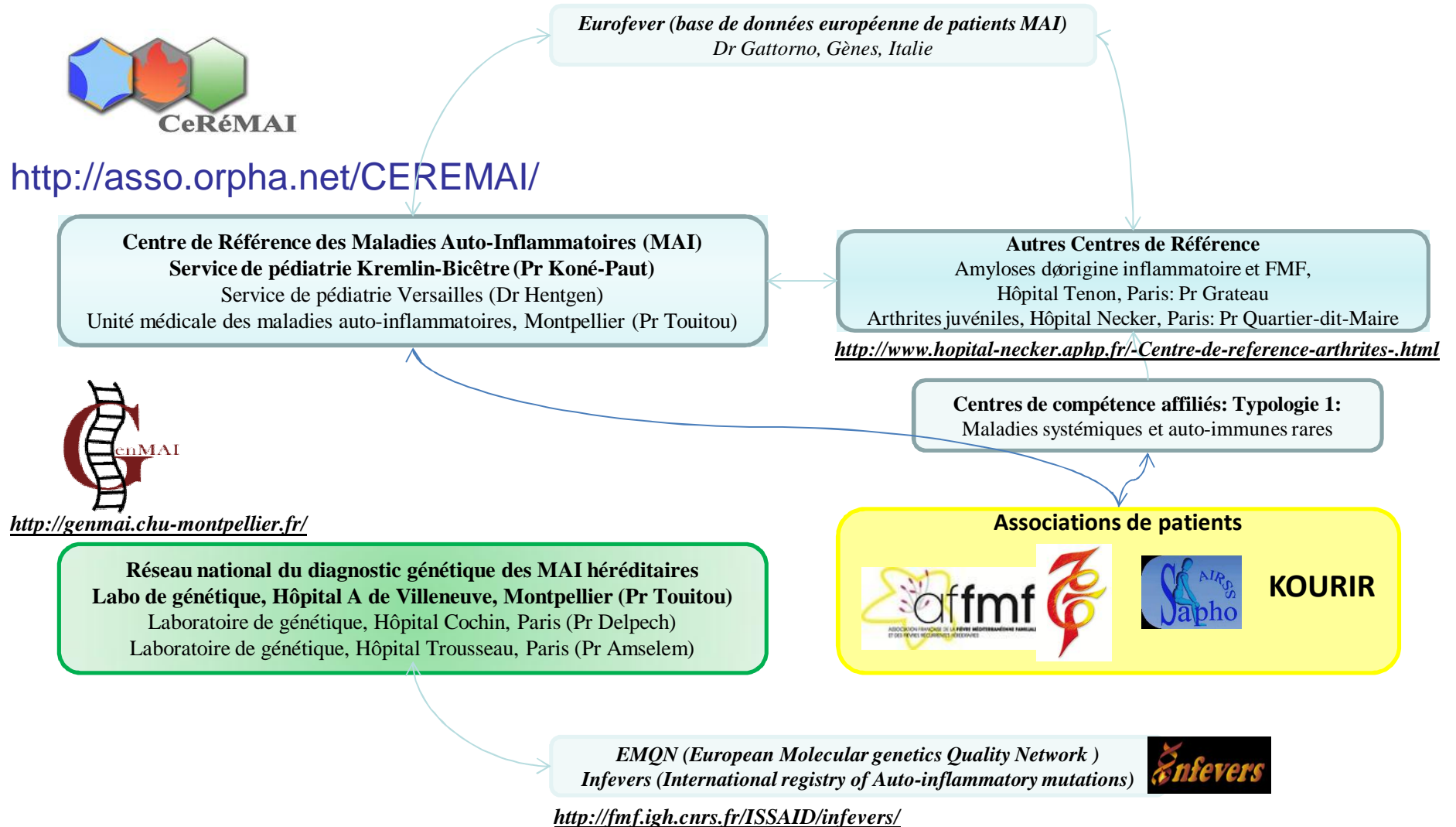
- F Milhavel

Secrétariat

- C Blot



Le CeReMAI et ses articulations: clinique, patients, recherche



Améliorer la communication et l'information

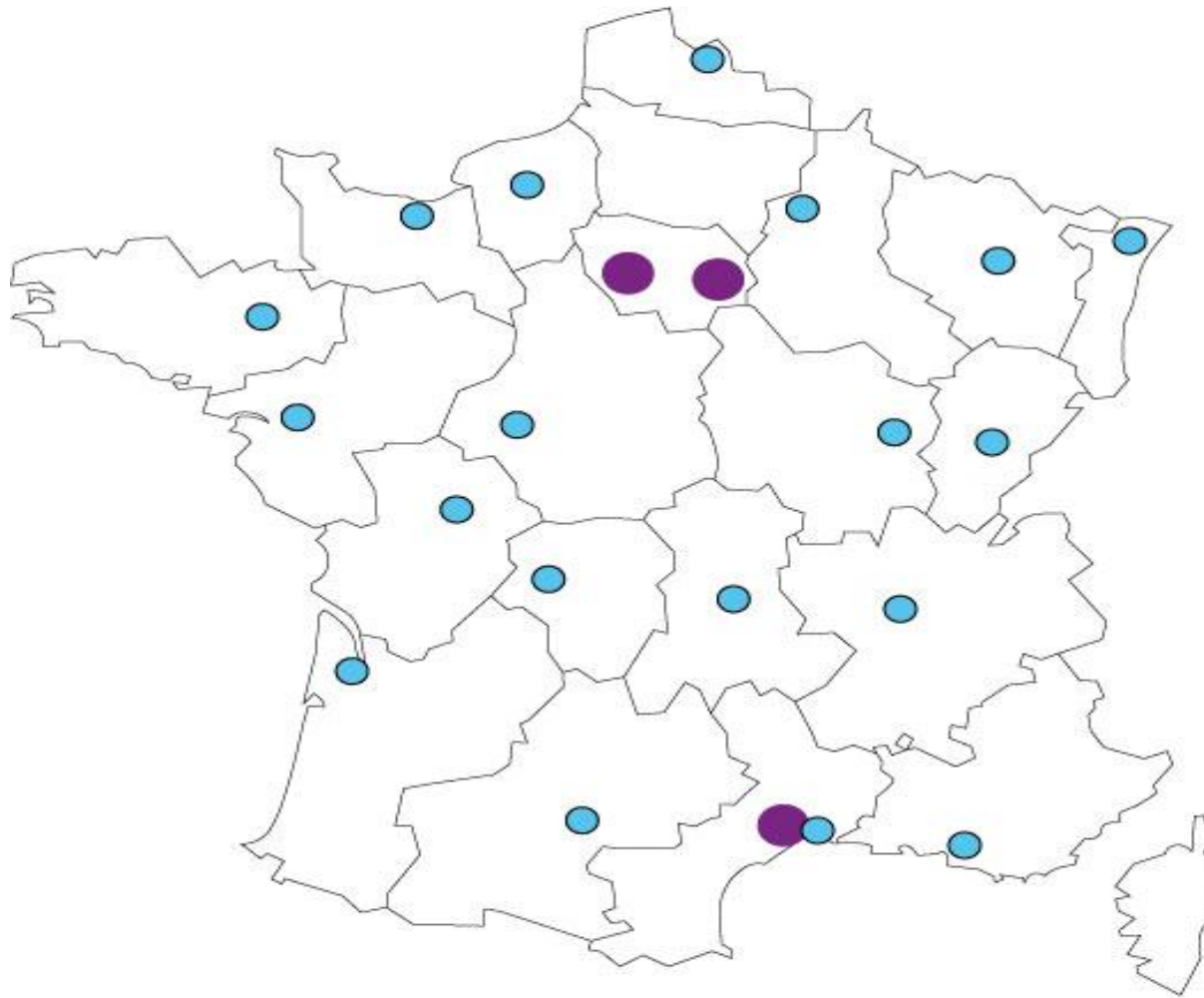
Patients

- Secrétariat de coordination centralisé
 - centre.ceremai@bct.aphp.fr
 - ceremai@ch-versailles.fr
- Sites Web
 - <http://asso.orpha.net/CeReMAI>
 - <http://www.printo.it>
- Journées d'information
 - Dans le centre
 - Colloques d'associations
- Education thérapeutique
 - Séances individuelles
 - Séances collectives
 - E-Learning
- RESRIP

Médecins

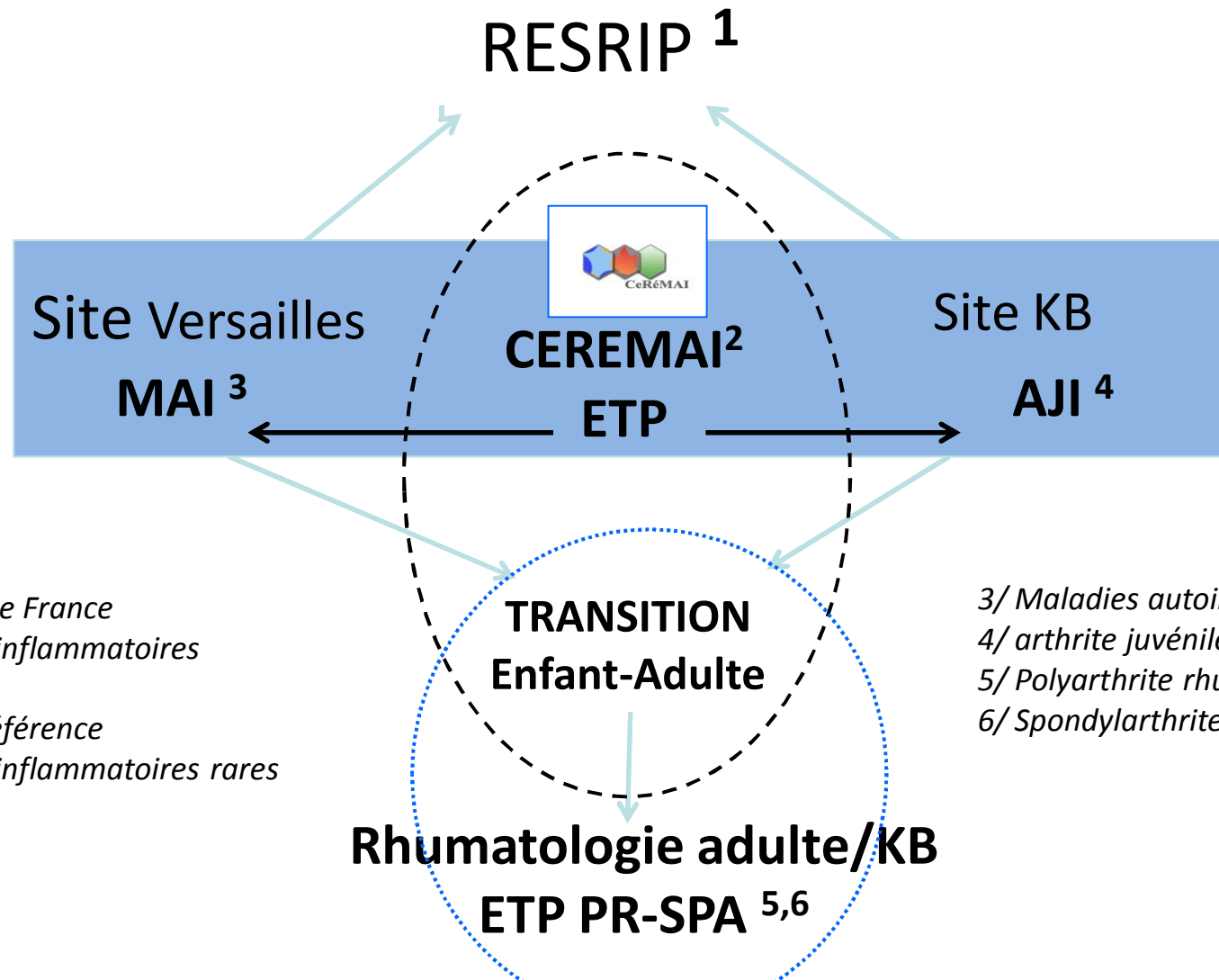
- Secrétariat de coordination centralisé
- Formation continue
 - Jeudis de Bicêtre
 - Sofremip et SFP
 - Journées du CeReMAI
 - MAI Pratiques, RIIP
 - Soirées associations de médecins libéraux
- Référentiels
 - PNDS FMF et CAPS
 - Fiches CRI
- Sites Web
 - ISSAID
 - INFEVERS
- RESRIP

Les centres de compétence autour du CeRéMAI



- Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires
- Centres de compétence pédiatriques du groupe I

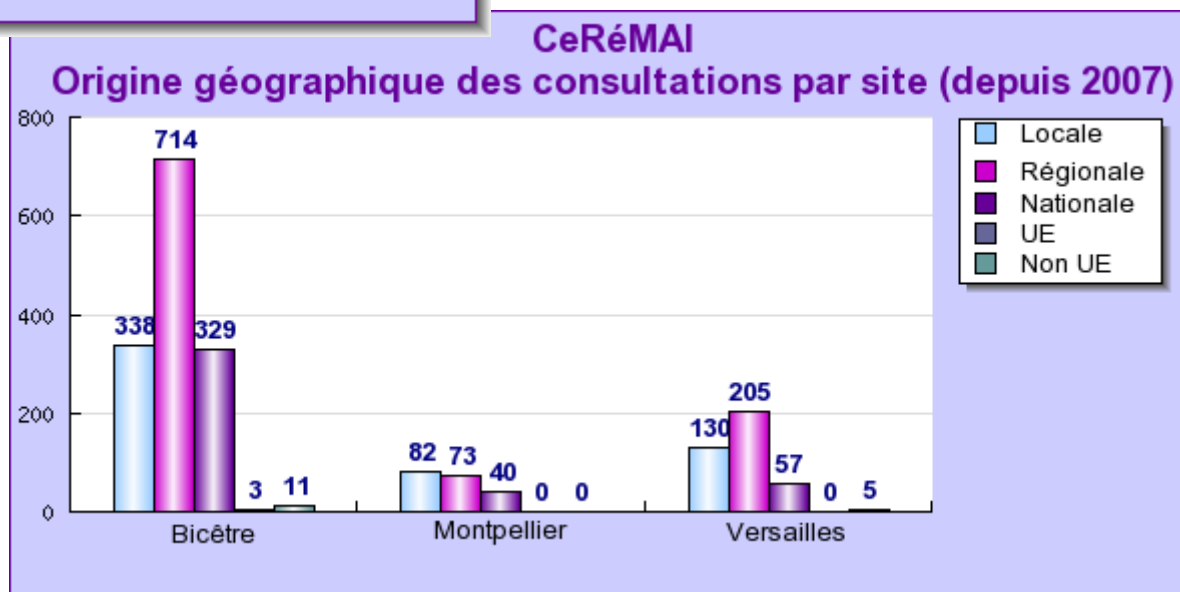
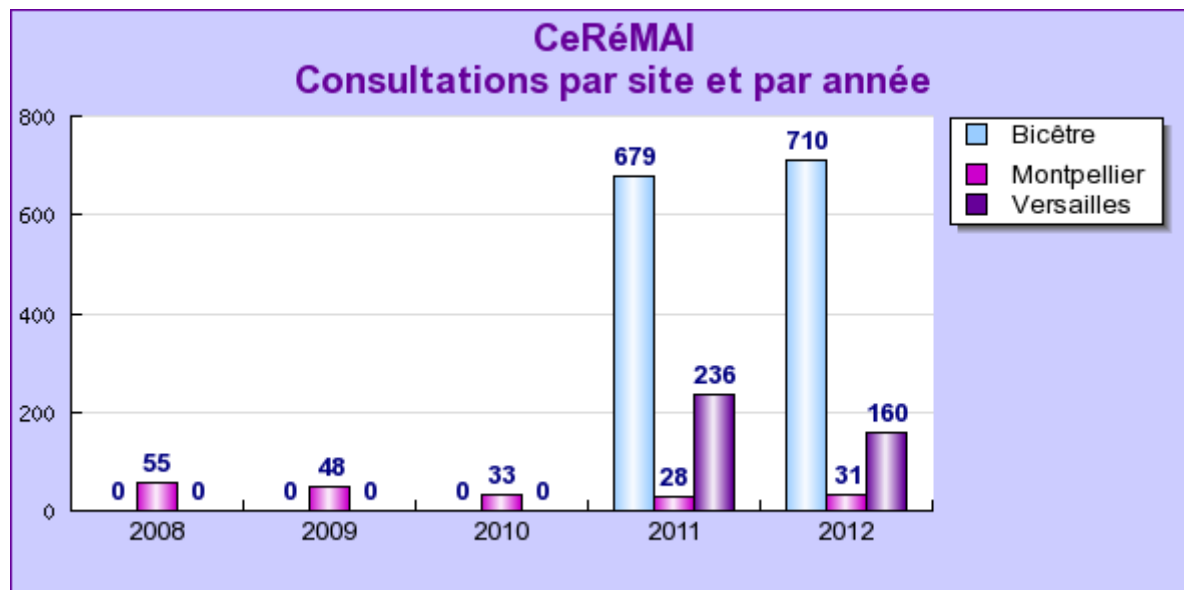
Le parcours de soins en rhumatologie pédiatrique, Exemple du CeReMAI



1/ Réseau île de France
rhumatismes inflammatoires
Pédiatriques
2/ Centre de référence
maladies autoinflammatoires rares

3/ Maladies autoinflammatoires
4/ arthrite juvénile idiopathique
5/ Polyarthrite rhumatoïde
6/ Spondylarthrite ankylosante

Activité de consultation sur les 3 sites



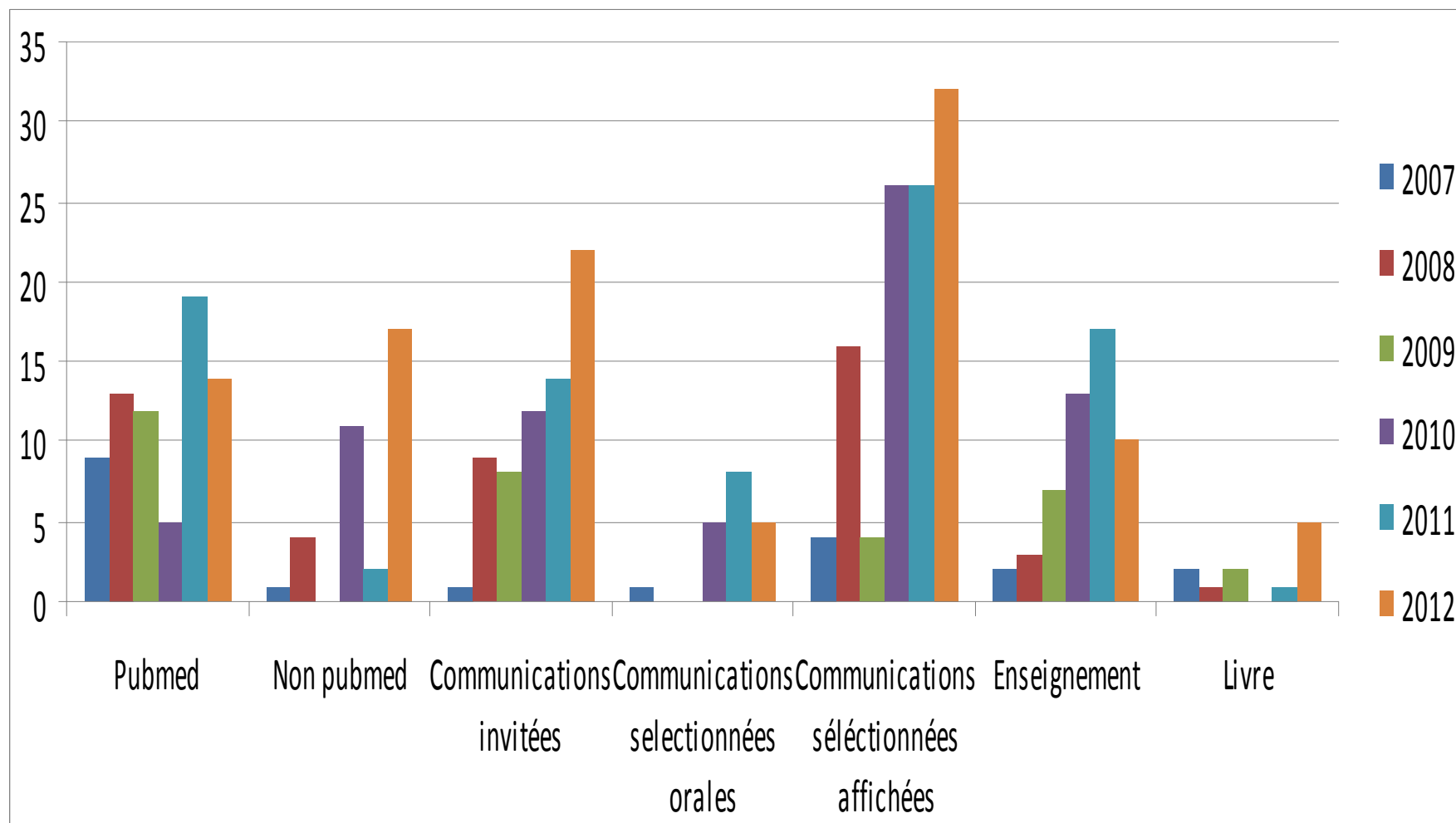
Activité



hospitalisation au KB

	2007		2008		2009		2010		2011		2012		Total
	HC	HDJ	HC	HDJ	HC	HDJ	HC	HDJ	HC	HDJ	HC	HDJ	patients
Arthrite juvénile idiopathique	25	31	17	37	22	24	16	35	19	91	12	78	124
Rhumatisme psoriasique	1	0	0	0	2	0	1	0	6	0	7	0	13
Spondylarthropathie	1	0	0	0	2	0	1	0	7	0	7	0	14
Still	0	0	18	3	17	0	45	0	31	0	5	0	18
lupus	21	5	12	3	17	0	25	0	18	3	1	1	17
Sclérodermie	1	0	0	0	5	0	2	0	0	1	0	0	4
Dermatomyosite	4	7	12	0	10	0	2	3	4	1	0	1	10
FMF et FRI	10	0	2	0	4	0	2	0	8	0	2	0	19
Behcet	2	0	3	0	2	0	4	0	4	3	3	4	10
CAPS	2	0	3	0	1	0	0	0	2	0	1	1	4
PFAPA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
OCMR/SAPHO	2	0	5	0	4	0	7	0	5	0	3	0	13
Uvéites	8	12	16	22	20	15	26	24	51	25	18	27	72
Castleman	3	0	3	0	2	0	12	0	8	0	2	1	2
Kawasaki	9	0	3	0	6	0	0	0	2	0	6	0	24
PAN	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	2
Wegener	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2

Activité de publication et communication



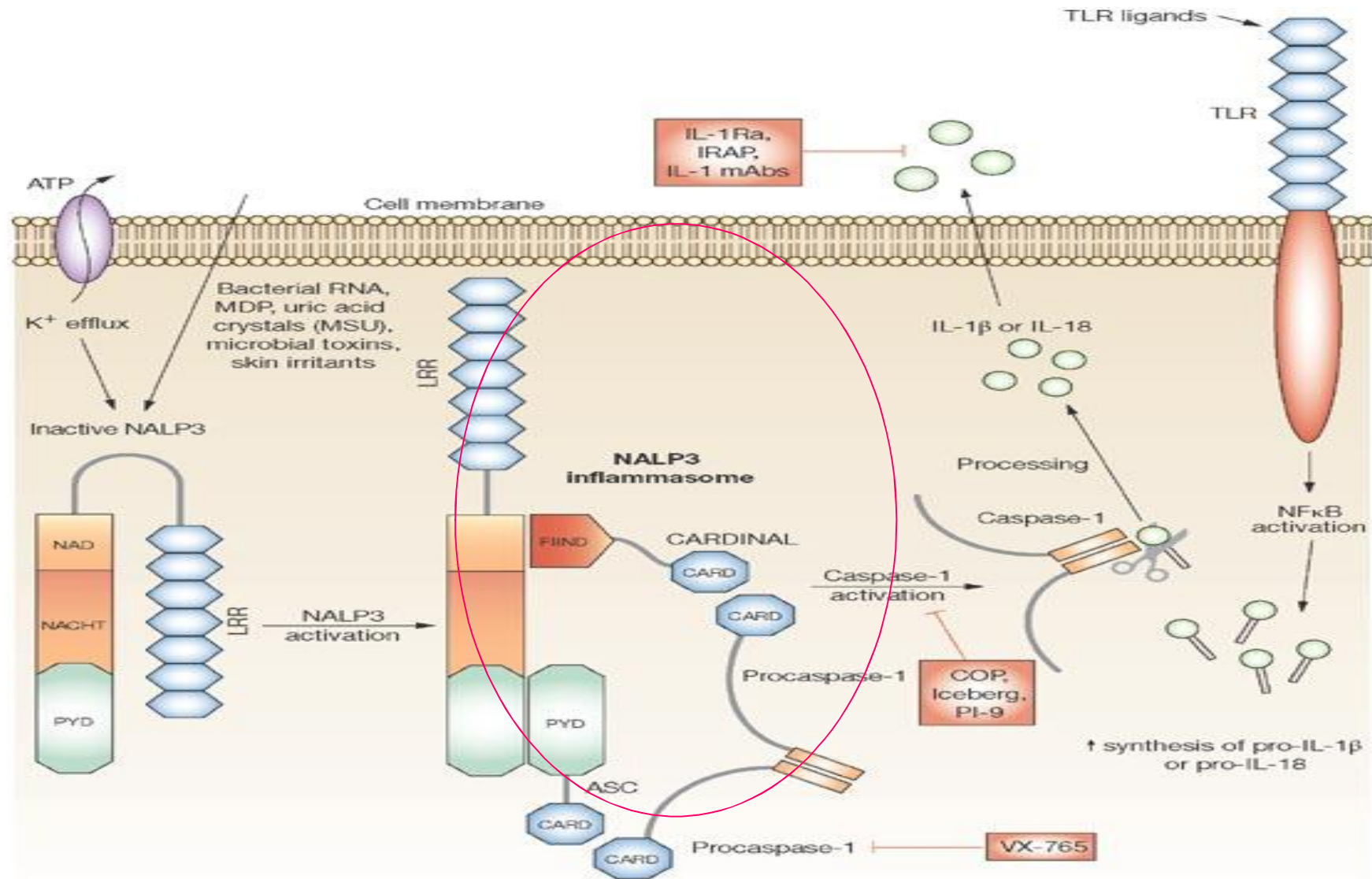
La recherche au CeReMAI

- Epidémiologie
 - Infevers
 - PD-BD
 - Kawanet
 - Eurofever/EuroTRAPS/ Pharmachild
- Outils d'évaluation
 - AIMAI
- Essais thérapeutiques (AJI et CAPS)
 - Recrutement de patients
- Recherche fondamentale (généétique, immunologie)

Les MAI évolution du concept

Autoinflammation « classique »: rôle majeur pour l'IL-1

Activation de l'inflammasome NLRP3



Les MAI héréditaires rares en 2012

Fièvres récurrentes

Transmission autosomique récessive (AR)

– FMF => *MEFV*

– MKD => *MVK*

- Nakajo-Nishimura CANDLE: PMSB8

Transmission autosomique dominante (AD)

– TRAPS => *TNFRSF1A*.

– Cryopyrinopathies => *CIAS1, NLRP3*

FCAS

MWS

CINCA/NOMID

NAPS12

=> *NLRP12*

Pas toujours associées à une fièvre récurrente

PAPA (AD) => *CD2BP1*

BLAU (AD) => *NOD2/CARD15*

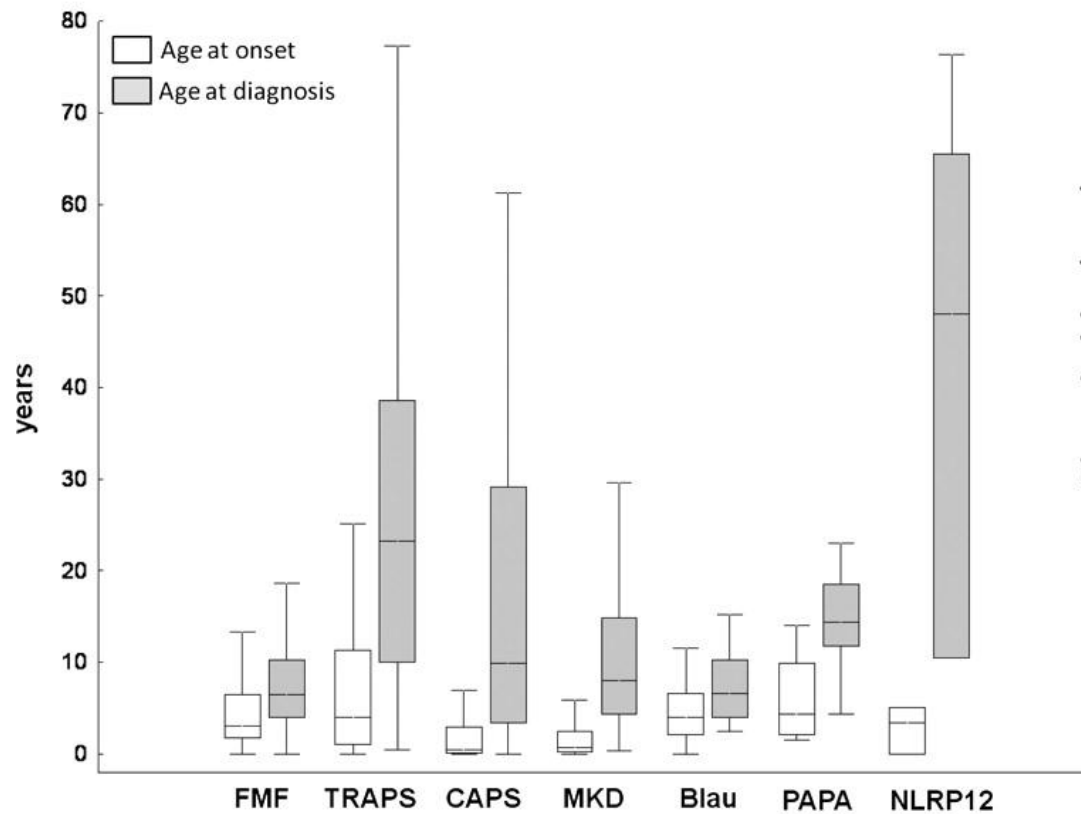
DIRA (AR) => *IL-1RN*

DITRA => *IL-36RN*

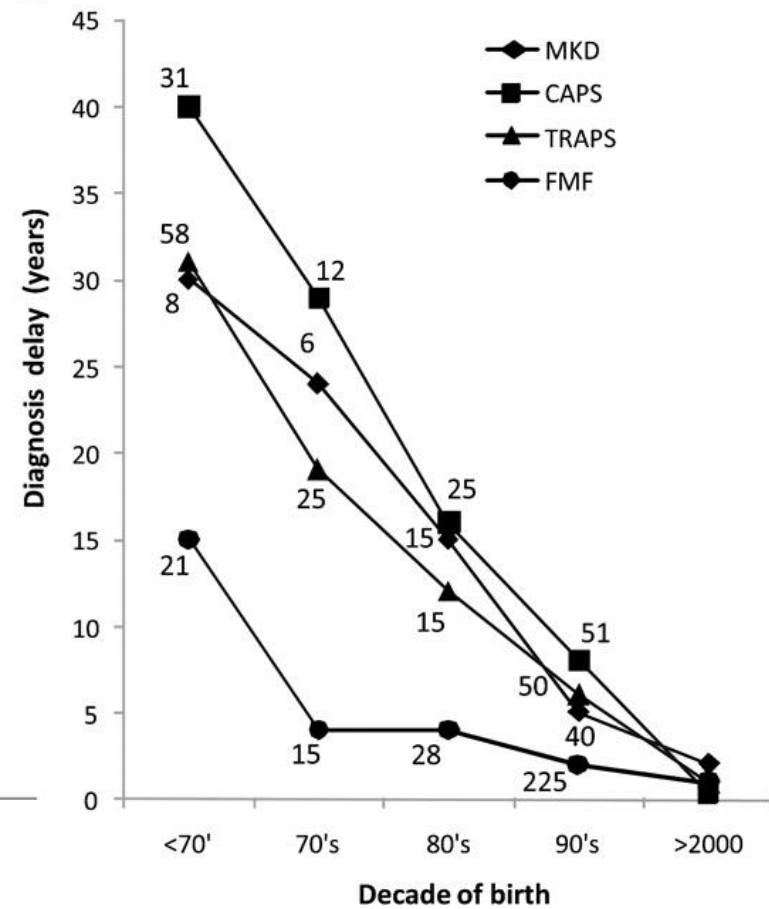
Majeed syndrome (AR) => *LPIN2*

Délai du diagnostic pour les MAI monogéniques EUROFEVER

A



B



Toplak N et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1177-1182

STRESS CELLULAIRE ET ASSEMBLAGE DE L'INFLAMMASOME

Fabio Martinon: SP0077, Curr Opin immunol2011 Feb;23(1):35-40.

- Le RetEnd: régulation de la synthèse de protéines destinées aux organelles intracellulaires ou destinées à la surface cellulaire: en cas de déséquilibre, programme UPR: unfolded protein response, signal de stress
- Conditions physiologiques provoquant UPR: stress oxydatif, glycosylation, flux de Ca^{++} , infection, inflammation
- Le Stress du RE stimule l'immunité innée et la réponse inflammatoire
 - Activation des TLR et des NLR
 - Assemblage de l'inflammasome

Nouvelles pistes pour l'autoinflammation

- Maladies auto-inflammatoires non liées directement à l'interleukine-1
- Autoimmunité et immunodéficience possibles
- Mutations avec gain de fonction
 - **DITRA**: psoriasis pustuleux inflammatoire familial: **IL36RN**
Marakchi et al, NEJM 2011
 - Lien entre PSORS2 et mutations de **CARD14** *Jordan CT, Am J Hum Genet 2012*
 - **PLAID** (PLCg2: facteur de croissance des cellules hématopoétiques) *Ombrello et al, NEJM 2012*
- Mutations avec perte de fonction
 - Exemple du **CANDLE: PMSB8 (immunoprotéasome)** *Torelo A, J Am Acad Dermatol 2001;62:489-95,*