

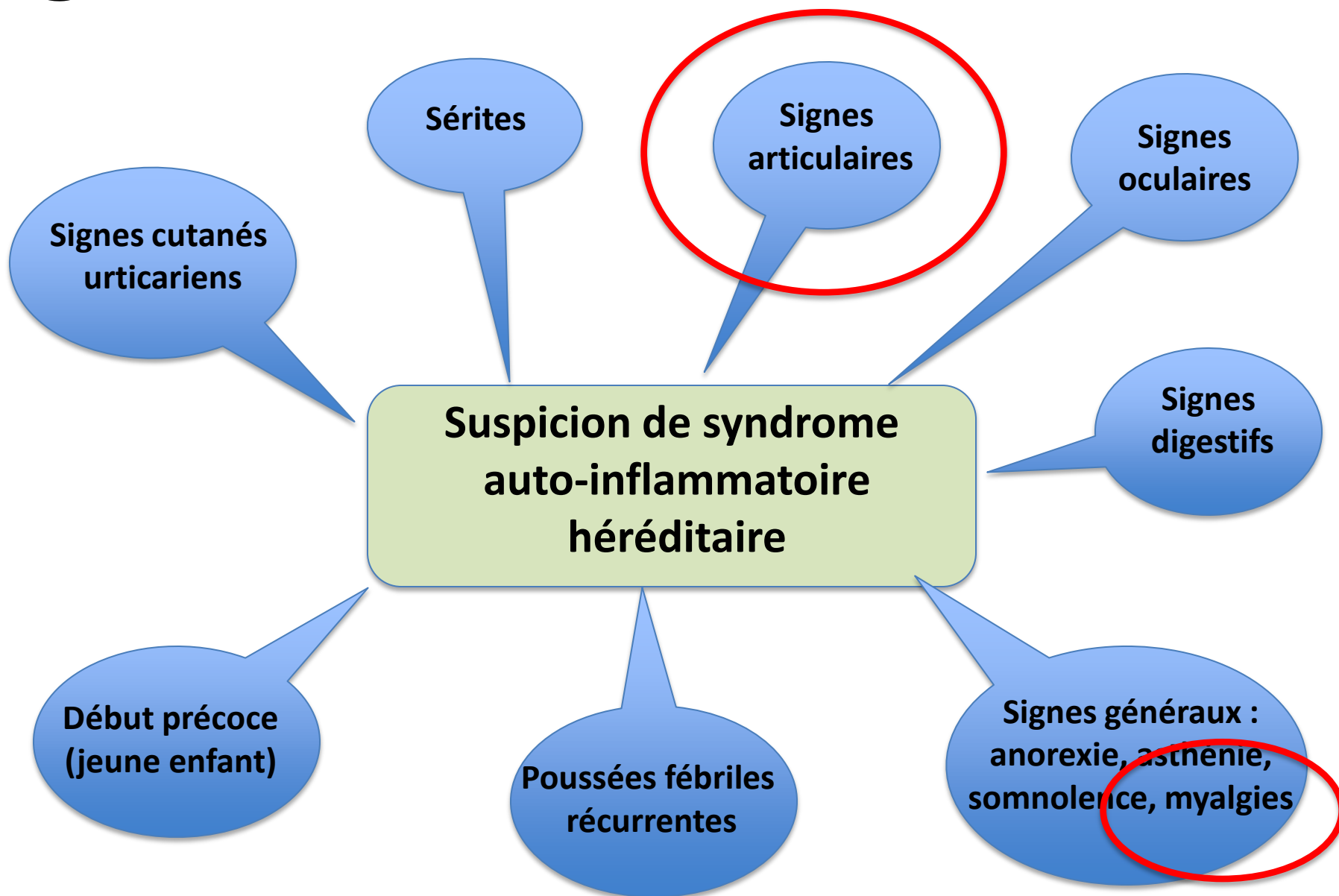
# Les Maladies Auto-Inflammatoires vues par le Rhumatologue (adulte)

Thierry Schaefferbeke  
CHU de Bordeaux  
Université Bordeaux Segalen

# Maladies auto-inflammatoires :

- Maladies génétiques rares se traduisant par :
  - des fièvres récurrentes
  - un syndrome inflammatoire biologique
  - ± d'autres manifestations
- Donc plutôt une maladie de sujets jeunes...
  - Pourquoi la Rhumatologie est-elle largement concernée ?

# 1 Fréquence des manifestations « rhumatologiques »



## 2

# Prise en charge à l'âge adulte de maladies diagnostiquées dans l'enfance

- MAI diagnostiquées dans l'enfance = double enjeu thérapeutique :
  - Réduire au maximum l'expression clinique
  - Prévenir les risques de complications tardives : essentiellement l'amylose
    - Surveillance régulière de l'inflammation biologique (CRP, SAA)
    - Adaptation thérapeutique en fonction de la prévalence des crises et de la persistance d'une inflammation biologique
- Rechute à l'âge adulte d'un « RAA » ou d'un « Still »

### 3 Certaines MAI peuvent débuter chez l'adulte (jeune le plus souvent)

#### Âge de début des symptômes

Période	Néonatale	Petite enfance	Enfance	Adolescence	Age adulte
FMF					< 20 ans
MKD					
CAPS					
TRAPS					< 30
PFAPA					

# 4

## Fréquences des formes frustes ou incomplètes à révélation $\pm$ tardive

- Certaines mutations sont responsables de formes atténuées
- Le portage d'une mutation à l'état hétérozygote dans les MAI récessives (FMF, MAPS) peut aboutir à des formes atténuées, atypiques, à révélation tardive
- Le début peut être favorisé par l'intrication avec une autre maladie, inflammatoire ou infectieuse

**Quelques exemples ...**

# Mr P. 42 ans

- Depuis environ 15 ans décrit des crises  $\approx$  annuelles constituées :
  - Fièvre  $> 40^\circ$
  - Éruption urticarienne
  - Œdème palpébral
  - Asthénie
  - Arthralgies intenses
- Peu sensibles aux AINS, aux corticoïdes
- Régressant spontanément en 3 à 4 semaines
- Bilan exhaustif à la recherche d'une infection, d'une maladie auto-immune, d'une hémopathie = 0
- Notion de phénomènes identiques chez son frère...

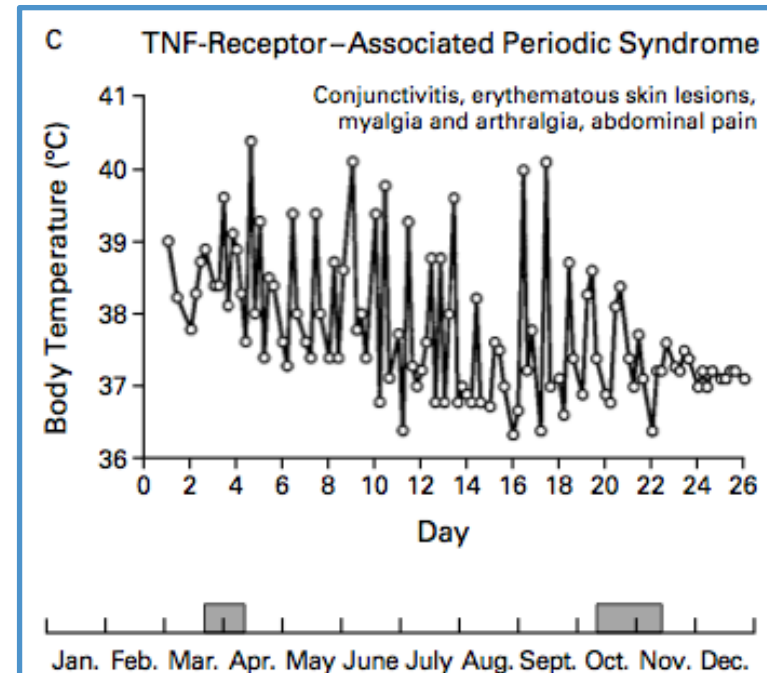
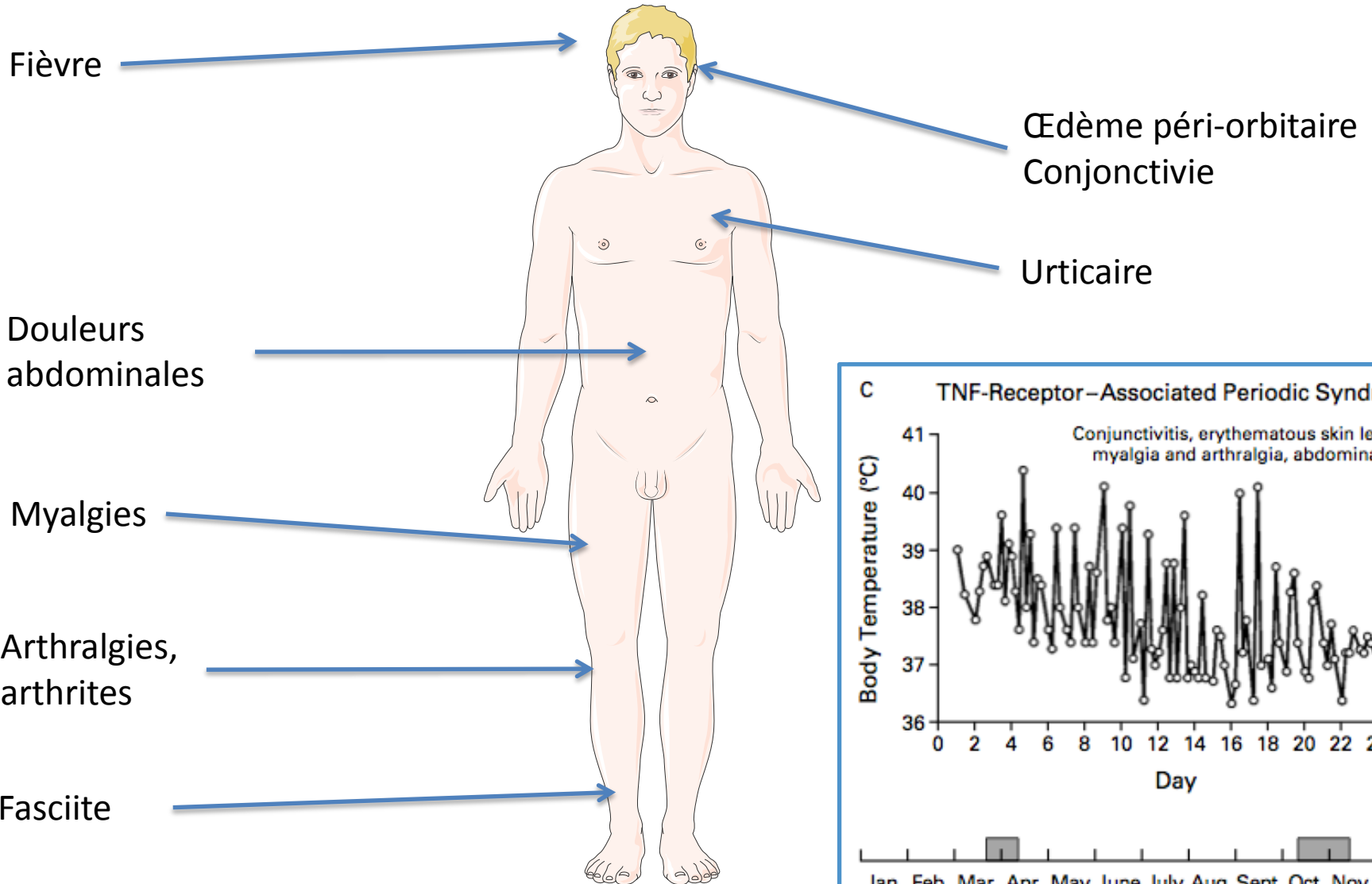






mutation R92Q

# TRAPS



# Mr O., 20 ans

- Adressé pour suspicion de spondylarthrite :
  - Douleurs thoraciques antérieures ou interscapulaires évoluant par crises brèves depuis 1 ans
  - Arthralgies genoux, hanches
  - Syndrome inflammatoire (CRP entre 40 et 60)
- Antécédents :
  - Origine algérienne
  - Amygdalectomie et otites fréquentes dans l'enfance
  - Son frère (34 ans) avait présenté un tableau équivalent à l'adolescence
- Imagerie strictement normale (dont poumons)
- Bilan immunologique négatif
- Insensibilité aux AINS
- 1 épisode particulièrement sévère : fièvre, arthralgies, CRP = 120 mg/l
  - Essai de colchicine 1 mg : résolution immédiate
  - Génétique : mutation MEFV (M694V) hétérozygote
  - Même mutation chez son frère

# Mr C., 34 ans

- Hospitalisé pour accès fébriles, toux, arthralgies
- Antécédent :
  - Périgourdin, marié, 3 enfants
  - Maladie de Still depuis l'âge de 6 ans :
    - Crises fébriles
    - Éruptions urticariennes
    - Arthrites
    - Multiples adénopathies, splénomégalie
    - Douleurs abdominales
    - Incomplètement maîtrisée par une corticothérapie poursuivie jusqu'à l'âge de 19 ans

# Mr C., 34 ans

- A sa première admission :
  - Fièvre 39°7, nue
  - VS = 35 mm/h, CRP 80 mg/l, leuco = 11.000/mm<sup>3</sup>
  - Bilans infectieux et immuno négatifs
  - Radio thorax normale, TDM TAP normal
  - Antibiothérapie probabiliste (rocephine tavanic) = 0
  - Puis prednisone + méthotrexate dans l'hypothèse d'une rechute du Still
- 2 rechutes dans les mois suivants :
  - VS = 105, CRP = 238, ferritine 890, ferritine glyquée N
  - IgD = 614 mg/l, pas de dosage ac. mévalonique
  - Homozygote pour 1 mutation « mild » gène MVK
- Tahor inefficace => anakinra

# Les problèmes diagnostiques

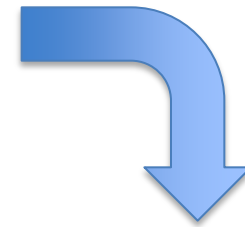
# Devant quels symptômes évoquer une maladie auto-inflammatoire ?

- Des épisodes récurrents d'inflammation systémique :
  - Fièvre
  - Syndrome inflammatoire biologique
  - Régression spontanée, partielle ou totale
- Des crises spontanées ou favorisées par :
  - L'exposition au froid
  - Le stress
  - Le cycle menstruel
  - Des épisodes infectieux intercurrents
- L'absence de tout auto-anticorps
- Souvent des manifestations équivalentes dans l'enfance



# Quels diagnostics différentiels discuter devant une fièvre récurrente ?

- **Des maladies tumorales :**
  - Cancers (rein...)
  - Lymphomes, hémopathies malignes
  - Myxome de l'oreillette
- **Des maladies infectieuses chroniques :**
  - Endocardite, anévrisme mycotique
  - Paludisme, douve
  - Brucellose
  - Foyer profond osseux ou ORL
  - Déficits immunitaires
  - VIH, EBV, CMV, PVB19
- **Des maladies inflammatoires :**
  - Maladies auto-immunes
  - Maladie de Still +++
  - Behcet
  - Sarcoidose
- Les fièvres factices



## Biologie :

- Hémogramme
- VS, CRP
- Électrophorèse des protéines
- Hémocultures si fièvre, ECBU
- ACAN

## Imagerie :

- Échographie cardiaque
- Panoramique dentaire, sinus
- TDM thorax-abdomino-pelvis

**Une fois les diagnostics différentiels  
éliminés...**

**3615 Isabelle  
Touitou !**

Voir les ateliers de demain...

**Comment expliquer les révélations  
tardives ?**



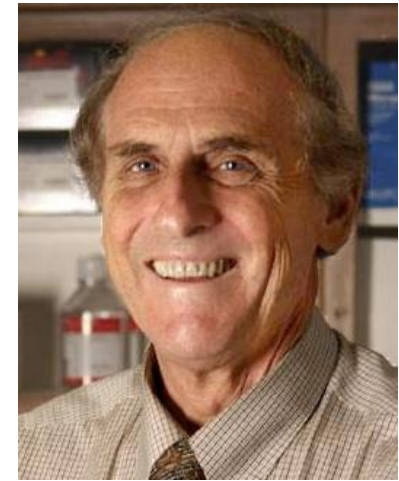
**Jules Hoffmann**

Identification  
du rôle des  
TLRs dans  
l'immunité de  
la drosophile



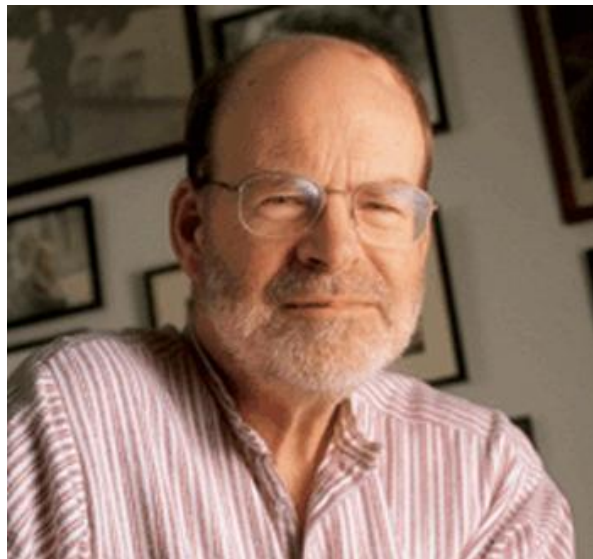
**Bruce Beutler**

Identification  
des TLRs chez  
la souris



**Ralph Steinman**

Identification et  
rôle des cellules  
dendritiques



**Charles Janeway**

L'immunité  
innée pilote  
l'activation du  
système  
immunitaire

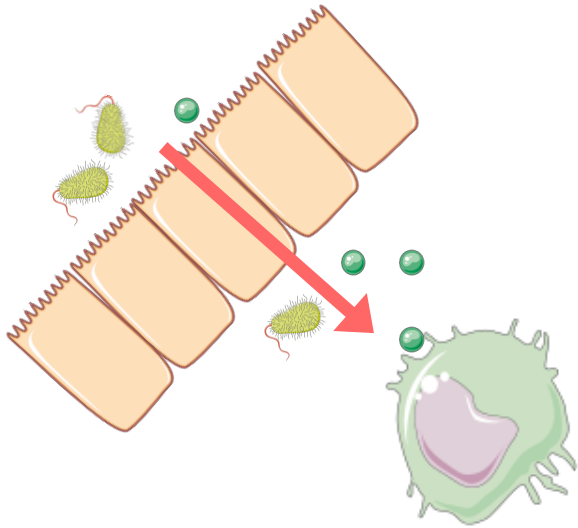


**Ruslan Medzhitov**

Identification  
des TLRs chez  
l'homme



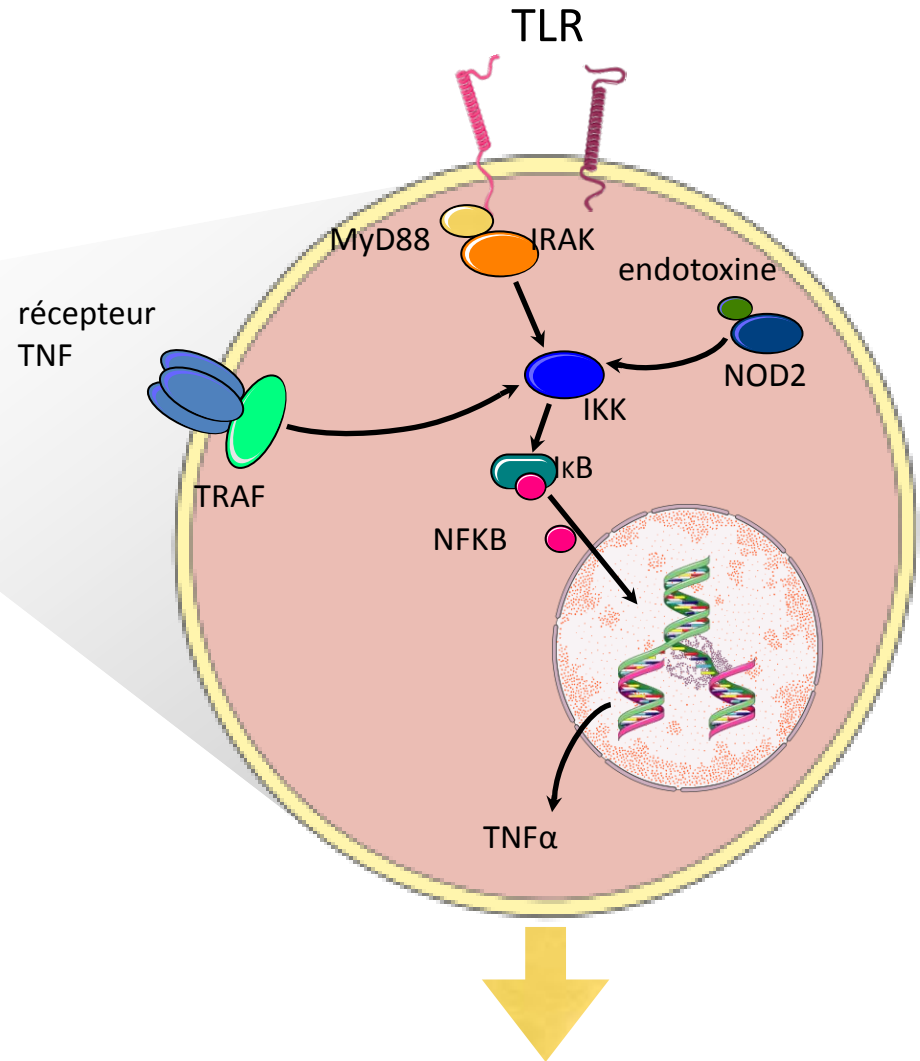
# Immunité innée



reconnaissance des LPS  
bactériens par les  
récepteurs TOLL

Réaction inflammatoire =  
première ligne de défense  
contre les infections

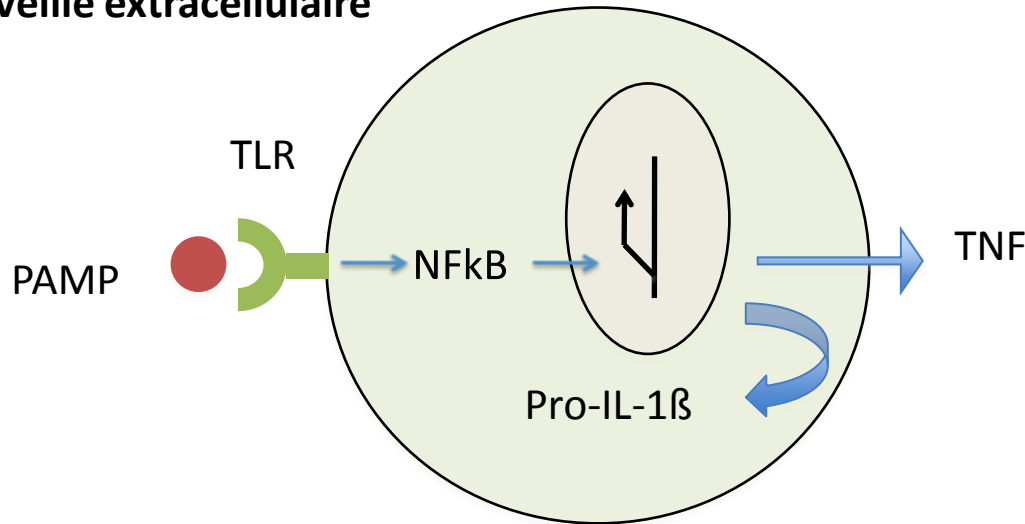
D'après Elson C. N Eng J Med 2002



Médiateurs de l'inflammation :  
cytokines, PGE2, NOSynthase...

# Rôle physiologique de l'inflammasome :

## Veille extracellulaire

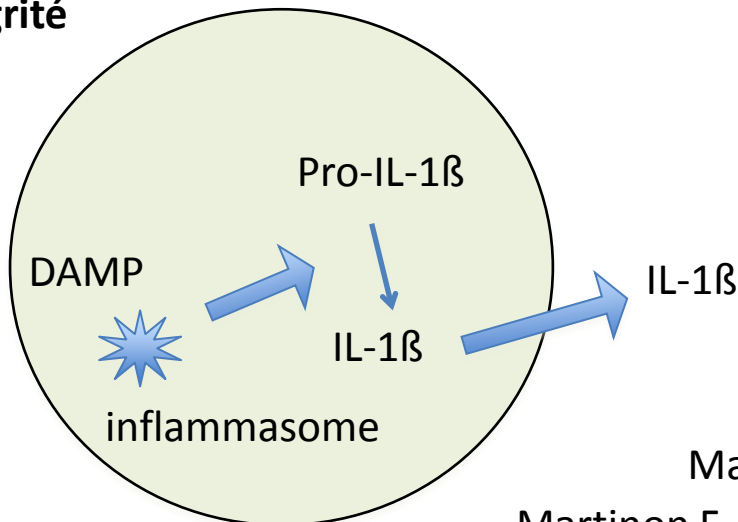


le promoteur du gène de la pro-IL-1 contient de multiples éléments de réponse de NFkB

l'activation d'un TLR arme la cellule dendritique

## Gardiens de l'intégrité intracellulaire

Identification de lésions cellulaires (ADNdb, urate...)



Induit la production de récepteur des cytokines proinflammatoires et de molécules de costimulation

Enclenche une réaction inflammatoire locale et/ou un processus de réparation

## Cran de sureté de l'immunité innée

Matzinger P. Science 2002;296(5566):301  
Martinon F. Annu. Rev. Immunol. 2009. 27:229-65

# Conclusion

- Le diagnostic de MAI peut être porté tardivement, chez l'adulte
- Le problème à cet âge est d'abord d'éliminer les diagnostics différentiels :
  - Pathologies tumorales
  - Infections chroniques
  - Maladies auto-immunes ou autres maladies inflammatoires
- Le diagnostic positif repose sur les tests génétiques
- Le traitement repose sur la colchicine et les inhibiteurs de l'IL-1
- Enfin, l'hétérozygotie pour les mutations associées à la FMF module l'expression de nombreuses maladies inflammatoires de l'adulte :
  - Polyarthrite rhumatoïde
  - Spondylarthrites
  - Maladies inflammatoires de l'intestin...