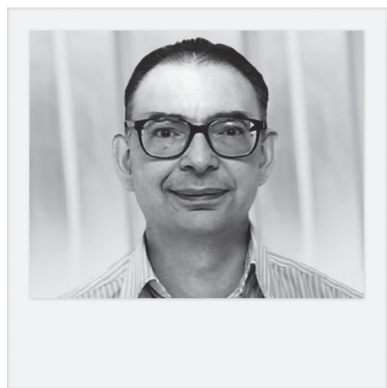


## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Syndromes auto-inflammatoires : maladie de l'immunité innée



## → G. GRATEAU

Service de Médecine interne, hôpital Tenon, AP-HP, université Pierre et Marie Curie, Centre national de référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale, PARIS.

La définition des maladies auto-inflammatoires est évolutive. La dernière version pourrait être la suivante : "maladie caractérisée par une inflammation excessive médiée principalement par des cellules et molécules de l'immunité innée et comportant une forte prédisposition génétique".

Le noyau de ces maladies, et dans le même temps son sous-groupe le plus homogène, est constitué des formes génétiques des fièvres héréditaires, qui s'expriment essentiellement par des accès inflammatoires intermittents.

La plus fréquente de ces maladies est la fièvre méditerranéenne familiale, maladie autosomique récessive, à laquelle on adjoint maintenant trois autres entités : la fièvre intermittente liée au récepteur de type 1A du *Tumor Necrosis Factor*

(*TNFRSF1A* pour *TNF receptor superfamily 1A*), dénommée TRAPS, pour *TNF Receptor Associated Periodic Syndrome*, de transmission autosomique dominante, le syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D ou *hyperimmunoglobulinemia D periodic fever syndrome* de transmission autosomique récessive, et un quatrième groupe de syndromes, de transmission autosomique dominante, maintenant rassemblés car liés à des mutations du même gène : le syndrome de Muckle-Wells, l'urticaire familiale au froid ou *Familial Cold Urticaria* (FCU) renommée *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome* et le syndrome CINCA (*Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular*), aussi dénommé NOMID (*Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease*). Encore plus rares sont les deux dernières formes, celle liée à des mutations de NLRP12, parfois appelée fièvre guadeloupéenne, et le déficit en antagoniste naturel du récepteur de l'interleukine 1 ou DIRA (*Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist*).

Par extension de ce groupe, on intègre maintenant dans les maladies auto-inflammatoires des maladies génétiques de l'inflammation où le caractère intermittent des symptômes est absent : les syndromes de Blau, de Majeed et le syndrome PAPA (*Pyogenic arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne*), et des maladies non mendéliennes, mais qui répondent à la définition sus-citée comme la maladie de Still de l'adulte ou les syndromes de Schnitzler et de Marshall.

Toutes ces maladies sont rares, exception faite de la fièvre méditerranéenne familiale, fréquente dans de nombreuses

populations originaires du pourtour méditerranéen.

L'amylose reste une complication de nombre de ces maladies inflammatoires.

## Quand évoquer une fièvre intermittente héréditaire ?

Quatre éléments doivent permettre d'établir ce diagnostic en présence d'accès fébriles inexpliqués survenus dès l'enfance ou l'adolescence :

1. L'accès fébrile s'accompagne de douleurs abdominales, signes articulaires ou musculaires, signes cutanés pour les plus fréquents.
2. Ces accès sont répétés et stéréotypés, mais sans réelle périodicité.
3. L'accès s'accompagne d'une inflammation sanguine, en pratique mesurée par le nombre de polynucléaires neutrophiles et la mesure de la CRP.
4. Il existe d'autres membres de la famille qui ont des signes qui ressemblent à ceux du propositus.

## FMF

L'accès de la fièvre méditerranéenne familiale dure de quelques heures à 72 heures. La fièvre est rarement isolée, sauf chez l'enfant, et le plus souvent il existe des signes d'inflammation aiguë d'une séreuse, par ordre de fréquence décroissante : le péritoine (90 %), la plèvre (40 %), la vaginale testiculaire (10 %) et le péricarde (1 %). Les autres

## MISES AU POINT INTERACTIVES

organes fréquemment touchés sont les articulations, la peau, notamment sous la forme d'un pseudo-érysipèle des membres inférieurs siègeant surtout en regard des chevilles, et de poussées de purpura vasculaire surtout chez l'enfant. L'atteinte de l'appareil locomoteur se résume essentiellement à des monoarthrites des grosses articulations. Les manifestations chroniques sont rares : ascite, arthrite chronique destructrice (hanche et genou dans 1 % des cas). Le traitement est la colchicine à la dose quotidienne de 1 à 2,5 mg. On estime que certains malades sont résistants à la colchicine. Mais cette résistance est difficile à définir avec précision. Une partie est liée à un défaut d'observance et à des effets secondaires rares de la colchicine, mais qui impliquent son arrêt (neuromyopathie par exemple). Dans ces formes, les biothérapies anti-inflammatoires peuvent être utiles. L'expérience acquise actuellement reste limitée.

### TRAPS

Les poussées inflammatoires du TRAPS se caractérisent classiquement par une durée supérieure à huit jours. Les douleurs abdominales sont au premier plan. Des lésions cutanées sont observées dans plus de trois quarts des cas. Les lésions de pseudo-cellulite sont les plus spécifiques du syndrome, touchant le tronc et les membres avec un caractère migrateur de la racine vers l'extrémité. Le caractère particulièrement douloureux de cette lésion est expliqué par l'atteinte du fascia musculaire. D'autres lésions, macules, plaques érythémateuses confluentes et serpigneuses existent. D'autres signes cliniques moins fréquents peuvent s'observer lors des poussées inflammatoires : douleur thoracique, arthralgie et arthrite, douleur rachidienne, adénopathies satellites des lésions cutanées, œdème périorbitaire, conjonctivite aseptique.

Le traitement fait appel aux AINS, corticoïdes qui sont utiles pour traiter

les accès. Des biothérapies peuvent se discuter comme traitement de fond. De façon surprenante, l'effet des inhibiteurs du TNF va d'une bonne réponse à l'exacerbation paradoxale de la maladie, reflet de mécanismes hétérogènes et incomplètement élucidés. Certains malades répondent au contraire très bien à l'inhibition de l'interleukine 1 par l'anakinra.

### Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D par déficit en mévalonate kinase

Les accès commencent dans l'enfance et durent cinq à sept jours. Ils sont relativement périodiques dans leur récurrence, toutes les deux à six semaines. Ils sont caractérisés par l'association de douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, arthralgies ou arthrites avec hépatosplénomégalie, adénopathies cervicales douloureuses, parfois aphtes. Les signes cutanés sont polymorphes dans leur expression clinique et histologique.

Le traitement est encore décevant malgré les corticoïdes, les anti-TNF et la simvastatine.

### Cryopyrinopathies

Les signes focaux du dernier groupe de syndromes inflammatoires ont en commun l'atteinte cutanée de type urticaire.

Le syndrome de Muckle-Wells est défini par l'association d'une urticaire, d'une amylose essentiellement rénale et d'une surdité neurosensorielle. Des signes oculaires à type de conjonctivite et de moins fréquentes arthrites peuvent exister au cours des accès.

L'urticaire appartient aussi à la définition de l'urticaire familiale au froid, qui est caractérisée par sa survenue retardée de quelques heures après une exposition

à une atmosphère froide, associée à des arthralgies, une conjonctivite et une fièvre modérée.

Le syndrome CINCA est une des maladies inflammatoires les plus graves de l'enfant, où le caractère intermittent des signes a pratiquement disparu. Il associe des signes cutanés à début néonatal, articulaires et neurologiques. L'atteinte du cartilage peut conduire à une arthropathie grave dès l'enfance. Une dysmorphie faciale, d'importance variable, est quasi constante et donne à ces enfants une ressemblance frappante.

Ces trois syndromes décrits indépendamment ont été réunis par la génétique qui a montré qu'ils étaient associés à des mutations du même gène CIAS1/NLRP3. Ce gène code une protéine appelée cryopyrine qui est une des pièces de l'inflammasome (NLRP3) qui contribue à l'activation de l'interleukine 1 bêta. Les mutations de NLRP3, au même titre que des molécules exogènes ou endogènes, augmentent la production d'interleukine 1 active, qui est, dans ces maladies, le médiateur principal de l'inflammation. Ce caractère électif du rôle de l'interleukine 1 explique la sensibilité spectaculaire de l'inflammation des cryopyrinopathies à l'inhibition de cette cytokine, d'abord par l'anakinra, puis par le riloncept et par le canakinumab.

### Les autres variétés de syndrome auto-inflammatoires

D'autres maladies génétiques mendéliennes sont maintenant classées dans la catégorie des maladies auto-inflammatoires :

1) Le syndrome de Blau qui associe : arthrite granulomateuse avec kyste géant, uvéite, lésions cutanées, camptodactylie, et qui ne comporte pas d'atteinte respiratoire. Le syndrome de Blau est déter-

miné par la présence de mutations dans le domaine NBD du gène NOD2/CARD15;

2) Le syndrome de Majeed, qui associe ostéomyélite chronique multifocale récurrente et dysérythroïse congénitale, et qui est déterminé par des mutations du gène LPIN2, découvert à cette occasion;

3) Le syndrome PAPA qui regroupe des arthrites aseptiques et des lésions cutanées : acné et *pyoderma gangrenosum*, et qui est lié à des mutations du gène CD2BP1.

Des maladies non génétiques entrent dans cette catégorie, comme le syndrome

de Schnitzler défini par l'association d'une urticaire et d'une immunoglobuline monoclonale de type IgM, et qui peut comporter des atteintes de type auto-inflammatoire (fièvre, arthrite, ostéite). La biopsie des lésions montre des lésions d'urticaire neutrophilique proches de celles observées dans la maladie de Still de l'adulte et les cryopyrinopathies.

Le syndrome de Marshall, ou syndrome PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis*), associe des épisodes fébriles de trois à six jours, typiquement accompagnés des signes suivants (aphtes buccaux, adénopathies cervicales, pharyngite). Le début est précoce (avant 5 ans) et les accès ont

un caractère très périodique (la période est de quelques semaines). Les accès sont très atténués par la prise d'une seule dose de corticoïdes *per os*.

Le syndrome de Marshall illustre bien la question de la définition d'un syndrome auto-inflammatoire, qui est tout à la fois fondée sur la ressemblance clinique, l'exclusion des autres maladies mieux caractérisées et plus récemment par la mise en évidence d'une signature moléculaire (activation de la voie de l'interleukine 1 pendant les accès).

---

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.