

SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX DE PARIS

Association reconnue d'utilité publique - FMC n° 11752573775

Hôpital Hôtel Dieu - Service de Médecine Interne
1, place du Parvis Notre-Dame - 75181 PARIS Cedex 4

61^e JOURNEE FRANÇAISE DE MEDECINE

Sous la présidence du Professeur Daniel SERENI

LES MALADIES AUTO- INFLAMMATOIRES

Organisateur :

Pr Gilles GRATEAU

Vendredi 13 Mars 2009

9 h 30 – 16 h 30

**Amphithéâtre Rouvillois
Ecole d'Application du Service de Santé des Armées
1, Place Alphonse Laveran – 75005 Paris**

MATINEE

- 8 h 30 Accueil
- 9 h 30 **Le concept de maladie auto-inflammatoire**
Pr Gilles Grateau (Paris)
- 10 h 00 **L'inflammasome et l'interleukine 1**
Dr Isabelle Jéru (Paris)
- 10 h 30 **Fièvre récurrente chez l'enfant : infection ou inflammation**
Dr Véronique Hentgen (Créteil)
- 11 h 00 **PAUSE**
- 11 h 30 **Les cryopyrinopathies**
Dr Katia Stankovic (Paris)
- 12 h 00 **Fièvre méditerranéenne familiale**
Dr Bénédicte Neven (Paris)
- 12 h 00 **BUFFET AVEC PARTICIPATION DE 10 €**

APRES-MIDI

- 14 h 00 **Le déficit en mévalonate kinase**
Dr Laurence Cuisset (Paris)
- 14 h 30 **TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS)**
Pr Thomas Papo (Paris)
- 15 h 00 **La maladie de Crohn, une origine auto-immune ou auto-inflammatoire ?**
Dr Mathias Chamaillard, Lille
- 15 h 30 **Les maladies auto-inflammatoires : diagnostic clinique ou génétique ?**
Pr Serge Amselem (Paris)
- 16 h 00 **Conclusion - Appel à communications libres**

LE CONCEPT DE MALADIE AUTO-INFLAMMATOIRE

Pr Gilles Grateau (Paris)

Le terme d'auto-inflammation a initialement été créé pour définir le groupe des maladies génétiques mendéliennes caractérisées par des signes inflammatoires récurrents. Ce groupe est constitué des 4 maladies suivantes : la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), la fièvre héréditaire périodique liée au récepteur du TNF (TRAPS pour *Tumor necrosis factor (TNF) receptor periodic syndrome*), le déficit partiel en mévalonate kinase ou syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D (HIDS pour *Hyperimmunoglobulinemia D syndrome*), et les maladies liées à des mutations du gène *CIAS1 (Cold Induced Auto-inflammatory syndrome 1)* dont le syndrome de Muckle-Wells, l'urticaire familiale au froid et le syndrome CINCA/NOMID (*Chronic infantile neurological cutaneous and articular/Neonatal onset multisystemic inflammatory disease*). Ce groupe s'est maintenant élargi à d'autres maladies inflammatoires héréditaires de type mendélien mais aussi à d'autres maladies dont la composante génétique porte sur le domaine de l'immunité innée.

Il est en fait paradoxalement ainsi plus difficile de définir une maladie auto-inflammatoire. Certaines maladies sont considérées comme auto-inflammatoires ou à composante auto-inflammatoire en raison de ressemblance clinique ou fonctionnelle. Ainsi la maladie de Still dans sa forme récurrente fébrile offre des similitudes avec les fièvres récurrentes héréditaires. Un des mécanismes prédominants des maladies auto-inflammatoires fait intervenir l'interleukine (IL)-1, une des 3 cytokines majeures de l'inflammation avec le tumor necrosis factor et l'IL-6.

La mise en évidence que la cryopyrine, produit du gène *CIAS1/PYPPAF1/NALP3/NLRP3* est un des facteurs majeurs de la régulation de la production de l'interleukine 1 au sein d'un complexe multiprotéique appelé inflammasome, permet de considérer comme auto-inflammatoire des maladies où l'IL-1 est fortement impliquée. Au bout de ce raisonnement la définition du caractère auto-inflammatoire d'une maladie reposerait sur sa sensibilité à l'inhibition thérapeutique de l'IL-1.

La part croissante et la meilleure compréhension des mécanismes liés à l'immunité au sein des maladies inflammatoires invitent aussi à reconsidérer la nosologie de ce vaste groupe en distinguant deux pôles : un pôle où prédominent les mécanismes auto-immuns et un pôle où les mécanismes auto-inflammatoires jouent le plus grand rôle.

L'INFLAMMASOME ET L'INTERLEUKINE 1

Dr Isabelle Jéru (Paris)

Il a récemment été mis en évidence qu'une caractéristique commune des maladies auto-inflammatoires est la sécrétion exacerbée d'IL-1 β par les cellules myélo-monocytaires de patients. L'interleukine-1 β (IL-1 β) est une cytokine pro-inflammatoire majeure car elle agit à très faible dose sur de nombreux organes (hypothalamus, moelle osseuse, cellules endothéliales...) et induit l'expression de nombreux gènes impliqués dans la réponse inflammatoire. C'est probablement la raison pour laquelle sa sécrétion et son activité sont des processus très contrôlés. La sécrétion d'IL-1 β nécessite en particulier la formation et l'activation préalable d'un complexe multiprotéique appelé « inflammasome » ; celui-ci permet la maturation de la pro-caspase-1 en caspase-1, cette enzyme conduisant à son tour à l'activation de la pro-IL-1 β en IL-1 β . Il a récemment été montré que les patients présentant certaines maladies auto-inflammatoires portent des mutations dans des gènes qui codent des protéines de l'inflammasome conduisant à son auto-activation et à la sécrétion spontanée d'IL-1 β . Les traitements anti-IL1, en particulier l'anakinra (Kineret®), ont montré leur efficacité chez de nombreux patients. Ces différents éléments ont conduit à redéfinir les maladies auto-inflammatoires comme étant des maladies dont les manifestations cliniques et biologiques sont améliorées par les traitements anti-IL1.

**FIEVRE RECURRENTE CHEZ L'ENFANT :
INFECTION OU INFLAMMATION**

Dr Véronique Hentgen (Créteil)

LES CRYOPYRINOPATHIES

*Dr Katia Stankovic
Centre de référence des amyloses d'origine inflammatoire
et de la fièvre méditerranéenne familiale
Service de médecine interne
Hôpital Tenon (Paris)*

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF), également appelée maladie périodique, est une maladie auto-inflammatoire d'origine génétique, atteignant des populations du pourtour méditerranéen, caractérisée par la récurrence d'accès de fièvre accompagnée d'une polysérite à l'origine des symptômes. La colchicine reste le traitement de fond de référence, visant à diminuer les accès inflammatoires et à prévenir l'amylose inflammatoire (« AA »), qui est la complication la plus grave de la FMF. La compréhension des mécanismes physiopathologiques ouvrent les perspectives thérapeutiques d'utilisation de nouvelles molécules, notamment les antagonistes de l'IL1, dont les modalités ne sont pas encore définies dans la FMF, et dont l'administration ne doit être réservée qu'aux rares patients qui malgré une observance parfaite et à dose optimale de colchicine restent inflammatoires cliniquement et/ou sur les paramètres sanguins (les « non-répondeurs »).

Cette maladie évoluant depuis la petite enfance et les traitements étant pris au long cours, la question de la fertilité aussi bien chez l'homme que chez la femme doit être discutée. Les études montrent que la fertilité est globalement normale, les rares cas de stérilité étant décrits chez des patients mal contrôlés par les traitements ou non-observants. Les accès inflammatoires étant délétères pour la grossesse d'une part, et l'absence de conséquence tératogène démontré de la colchicine d'autre part, le traitement par colchicine doit être poursuivi pendant toute la durée de la grossesse ainsi que pendant l'allaitement puisque son passage dans le lait maternel est très faible.

Enfin, la découverte de l'imputabilité du gène *MEFV* dans la FMF permet maintenant d'avoir un outil biologique permettant de confirmer le diagnostic devant un tableau clinique évocateur. Cependant, de nombreuses inconnues persistent et les résultats de la biologie moléculaire doivent être interprétés avec prudence.

FIEVRE MEDITERRANEENNE FAMILIALE

Dr Bénédicte Neven (Paris)

LE DEFICIT EN MEVALONATE KINASE

*Dr Laurence Cuisset
Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire
Hôpital Cochin, Paris*

Un déficit en mévalonate kinase peut être partiel (environ 10 % d'activité résiduelle) ou complet (activité résiduelle quasi nulle). Dans le premier cas il donnera un **syndrome de fièvre avec hyperimmunoglobulinémie D ou HIDS** (OMIM 260920), et dans le second une maladie grave du développement appelée **acidurie mévalonique ou MA** (OMIM 610377). Le rapprochement entre ces deux maladies de sévérité très différente a été opéré lorsque l'on s'est aperçu, en 1999, que les mutations se trouvaient au sein du même gène.

Le HIDS se caractérise par une fièvre élevée > 39°C pendant 3 à 7 jours toutes les 4 à 8 semaines, et un syndrome inflammatoire biologique (CRP augmentée) accompagnés le plus souvent de : adénopathies, douleur abdominales, diarrhée, arthralgies, hépatomégalie, rash cutané. Des vomissements, aphtes, céphalées et pharyngites peuvent aussi être associés. La maladie débute dans l'enfance, généralement avant l'âge de 10 ans. Une élévation importante de la concentration d'IgD sériques a été rapportée de manière systématique dans les descriptions initiales, mais on sait aujourd'hui que de nombreux patients ont été décrits avec un taux normal, même pendant les crises. C'est pourquoi **le meilleur critère diagnostique actuel n'est pas le dosage des IgD** mais ; soit celui de l'activité enzymatique (effondré pendant et en dehors des crises) ; soit celui du substrat de l'enzyme (le mévalonate) retrouvé anormalement élevé dans l'urine de patients HIDS pendant les crises (mais strictement normal en dehors).

Sur le plan génétique, la maladie se transmet sur le mode autosomique récessif. En France, on la trouve majoritairement dans des populations caucasiennes et maghrébines. Malgré la présence de signes communs entre le HIDS et la MA, ces deux syndromes sont un nouvel exemple d'hétérogénéité génétique. La majorité des mutations retrouvées dans ces deux syndromes sont différentes, et la mutation V377I très fréquente dans le HIDS semble lui être spécifique.

TNF RECEPTOR ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME (TRAPS)

Pr Thomas Papo (Paris)

LA MALADIE DE CROHN, UNE ORIGINE AUTO-IMMUNE OU AUTO-INFLAMMATOIRE ?

Dr Mathias Chamailard, Inserm U801, Lille

D'étiologie inconnue, la maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, où interviennent des facteurs génétiques et environnementaux. Avec une prévalence estimée à plus de un sujet pour 500 dans la population occidentale, la MC représente un problème majeur de santé publique pour lequel aucun traitement curatif n'est disponible. Les multiples étapes physiopathologiques reliant l'exposition environnementale à l'expression clinique de la MC restent peu connues et imprévisibles. Plusieurs équipes, dont la nôtre, ont récemment mis en évidence le rôle essentiel de NOD2 dans l'immunité innée antibactérienne et la pathogenèse de la MC. Cependant, aucune infection bactérienne sévère n'a été révélée chez les patients mutés pour NOD2 et aucun agent infectieux ne semble être responsable de la MC. Plusieurs questions fondamentales restent donc en suspens. Est-ce que les mutations de NOD2 rendent vulnérable la muqueuse intestinale à une inflammation intestinale chronique par l'induction d'une réponse auto-immune et/ou par une rupture de tolérance vis-à-vis de la flore digestive ? Des travaux récents ayant révélé une association génétique entre des variants de molécules apparentées à NOD2 et des maladies auto-immunes, comme le psoriasis, et auto-inflammatoires, comme les fièvres périodiques héréditaires, seront discutés.

**LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES :
DIAGNOSTIC CLINIQUE OU GENETIQUE ?**

Pr Serge Amselem (Paris)

Nous vous informons que notre

62^e SÉANCE

LES PATHOLOGIES DU SOMMEIL

organisé par

Professeur Damien LÉGER (Hôtel Dieu)

aura lieu le

Vendredi 15 mai 2009 à 9 h 00

Ecole du Val de Grâce - Amphithéâtre Rouvillois - 1, Place Laveran 75005 Paris

Programme

**Le sommeil et ses troubles : aspects épidémiologiques et évolutifs.
Modérateurs Damien Léger et Francois Beck.**

Introduction. Epidémiologie des Troubles du Sommeil : évolution - Pr Damien Léger

Quantité et qualité : le besoin de sommeil - Joel Pâquereau. Poitiers.

Evolution du sommeil avec l'âge - Marie Françoise Vecchierini. Hôtel Dieu

Les troubles du sommeil et leurs corrélations dans la population française. Le baromètre Santé - Francois Beck INPES.

La privation de sommeil chez les 25-45 ans - Enguerrand du Roscoat INPES

Insomnie diagnostic et prise en charge. Modérateurs Arnaud Metlaine et Maria Antonia Quera-Salva.

Insomnie : diagnostic et conséquences - Arnaud Metlaine. Hôtel Dieu

Prise en charge médicamenteuse de l'insomnie. Les nouveaux traitements - Maria Antonia Quera Salva. Raymond Poincaré Garches.

Recommandations HAS pour la pratique clinique pour la prise en charge de l'insomnie en médecine générale : les outils pour le diagnostic - Yves Gervais. Paris

Prise en charge comportementale du sommeil des personnes âgées - Bruno Corman. Successful Aging Boulogne.

Le Réseau Morphée - Sylvie Royan-Parola. Garches et Antoine Béclère.

Syndrome d'apnées du sommeil et somnolence : Modérateurs Marie Françoise Vecchierini, Jean Pierre Laaban. et Marie Pia d'Ortho.

Le syndrome d'apnées du sommeil : diagnostic et conséquences cardiovasculaires - JP Laaban Hôtel Dieu
Somnolence et risque accidentel - Virginie Bayon. Hôtel Dieu