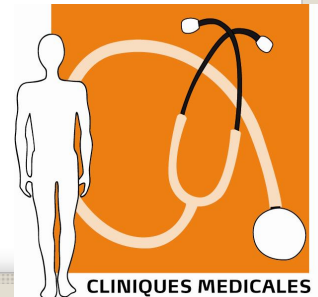


*Maladies auto-inflammatoires pratiques pour les francophones*  
*Montpellier, 4 septembre 2009*

# Quels signes cliniques généraux doivent faire penser à une maladie auto-inflammatoire ?

Pr Alain Le Quellec  
Service de Médecine Interne A  
CHU Saint-Eloi, Montpellier



# Les constituants cliniques du syndrome inflammatoire

- Traduisent l'impact de l'orage cytokinique (IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6) sur :
  - La région hypothalamo-hypophysaire
    - Centres de la thermo-régulation
    - Centres de la satiété
    - Centres du sommeil
  - Les tissus périphériques et l'appareil locomoteur
- Manquent de spécificité et doivent être confortés par les **perturbations biologiques** simultanées traduisant la synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë ou la stimulation de la granulopoïèse
- **Ne signent par eux-mêmes que le phénomène inflammatoire, et non son caractère auto-déclenché**

fièvre

anorexie

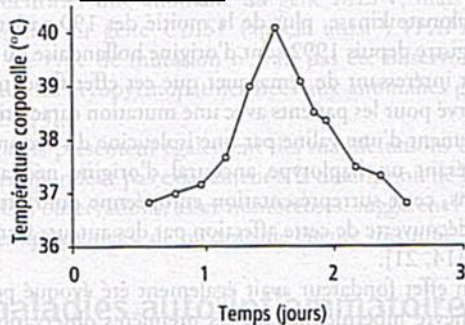
asthénie

somnolence

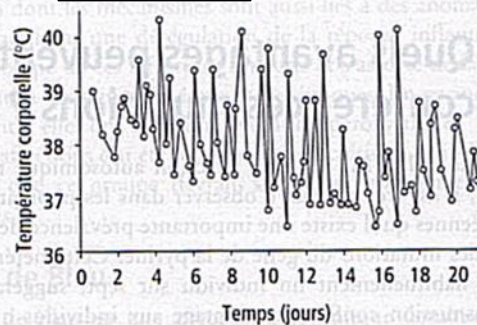
myalgies

# La courbe de température est rarement aussi explicite que souhaité

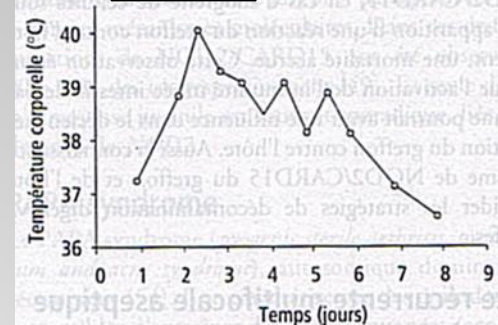
**FMF**



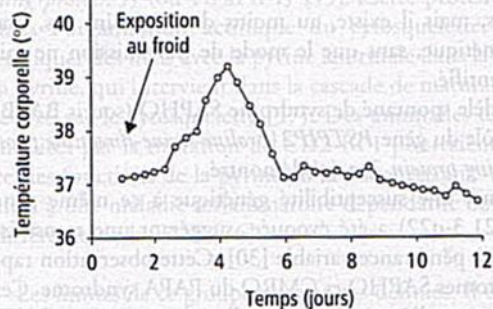
**TRAPS**



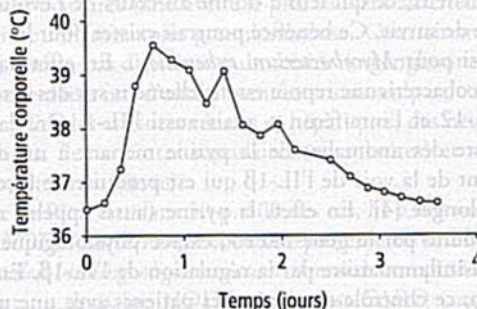
**MKD**



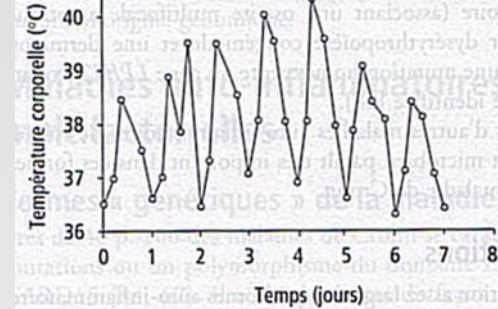
**FCAS**



**MWS**



**CINCA**



*J. Sibilia, G. Grateau. Syndromes auto-inflammatoires héréditaires in Traité des maladies et syndromes systémiques 5e ed pp 1106-15*

# Le clinicien est donc confronté à un défi paradoxal

Comment évoquer  
une maladie rare  
(FMF : 10 000 patients  
recensés, MKD 190 !)

...

devant des signes  
aussi triviaux ?

fièvre

anorexie

myalgies

asthénie

*retard diagnostique  
moyen : 7 ans*

# Les démarches intellectuelles dans l'élaboration du diagnostic : rappel

- Diagnostic instantané : mise en jeu d'heuristiques (raccourcis mentaux) soit devant une situation clinique triviale soit du fait de l'expérience du praticien
- Diagnostics élaborés, ou difficiles :
  - Procédure de reconnaissance de formes : en référence au corpus de connaissances académiques ou à des situations déjà rencontrées; démarche hypothético-déductive
  - Procédure à base physio-pathologique ou causale : identification de situations pathologiques complexes impliquant souvent plusieurs entités intriquées
  - Procédure probabiliste : inventaire systématique de groupes de pathologies faisant appel à la classification nosographique des maladies

# procédure probabiliste : évoquer systématiquement toutes les causes possibles de fièvre ???

Dinarellò CA, Gelfand JA Fièvre et hyperthermie  
In : Harrison TR  
Principes de Médecine Interne, 16e ed pp 104-8

## AFFECTIONS

Infections localisées à pyogènes  
 Abscès du cul-de-sac de Douglas  
 Abscès dentaire  
 Abscès du foie  
 Abscès pancréatique  
 Abscès périnéphrique/intrarénel  
 Abscès prostatique  
 Abscès sous-phrénique  
 Abscès tubo-ovarien  
 Adénite mésentérique  
 Appendicite  
 Cholangite  
 Cholécyстите  
 Diverticulite/abscès  
 Malacoplakie urinaire  
 Maladie des griffes de chat  
 Maladie inflammatoire pelvienne  
 Ostéomyélite  
 Sinusite  
 Thrombophlébite suppurée  
 Infections intravasculaires  
 Aortite bactérienne  
 Endocardite bactérienne  
 Infection d'un cathéter intravasculaire  
 Infections bactériennes systémiques  
 Bartonellose  
 Brucellose  
 Choléra  
 Fièvre typhoïde  
 Fièvres récurrentes (borrélioses)  
 Gonococcémie  
 Infection à *Campylobacter*  
 Infection à *Yersinia*  
 Légionellose  
 Leptospirose  
 Listériose  
 Maladie des griffes de chat/angiomatose bacillaire (*B. henselae*)  
 Maladie de Lyme  
 Mélioïdose  
 Méningococcémie  
 Salmonelloses  
 Sodoku  
 Syphilis  
 Tularémie  
 Infections mycobactériennes  
 Infections à *M. avium-intracellulare*  
 Infections à autres mycobactéries atypiques  
 Tuberculose  
 Infections fongiques  
 Aspergillose  
 Blastomycose  
 Candidose  
 Coccidioïdomycose  
 Cryptococcose  
 Histoplasmose  
 Mucormycose  
 Paracoccidioïdomycose  
 Sporotrichose

## Autres infections bactériennes

Actinomycose  
 Angiomatose bacillaire  
 Maladie de Whipple  
 Nocardiose  
 Rickettsioses  
 Anaplasmose  
 Ehrlichiose  
 Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses  
 Fièvre Q  
 Rickettsiose vésiculeuse  
 Typhus murin  
 Infections à *Chlamydia*  
 Infection par des souches TWAR de *C. psittaci* (*C. pneumoniae*)  
 Lymphogranulomatose vénérienne  
 Psittacose  
 Infections à mycoplasmes  
 Infections virales  
 Chorioméningite lymphocytaire  
 Dengue  
 Fièvre à tiques du Colorado  
 Hépatites A, B, C, D et E  
 Infection à cytomégalovirus  
 Infection à herpesvirus humain de type 6 (HHV-6)  
 Infection à parvovirus B19  
 Infection à virus Coxsackie du groupe B  
 Infection à virus d'Epstein-Barr  
 Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)  
 Infections parasitaires  
 Amibiase  
 Babésiose  
 Infection à *Pneumocystis*  
 Leishmanioses  
 Maladie de Chagas  
 Paludisme  
 Strongyloïdose  
 Toxocarose  
 Toxoplasmose  
 Trichinose  
 Infections présumées, agent non déterminé  
 Maladie de Kawasaki  
 (syndrome muco-cutanéoganglionnaire)  
 Maladie de Kikuchi (adénite nécrosante)

## NÉOPLASMES

Malins  
 Cancer du côlon  
 Cancer du pancréas  
 Cancer de la vésicule biliaire  
 Granulomatose lymphomatoïde  
 Hépatome  
 Histiocytose maligne  
 Leucémie  
 Lymphadénopathie immunoblastique  
 Lymphome de Hodgkin  
 Lymphome non hodgkinien  
 Néphrome  
 Sarcome  
 Bénins  
 Angiolirome rénal  
 Maladie de Castleman  
 Myxome de l'oreillette

## HYPERTHERMIE HABITUELLE

(Majoration des variations circadiennes de la température centrale)

## VASCULARITES SYSTÉMIQUES/MALADIES D'HYPERSSENSIBILITÉ

Aortite de Takayasu  
 Artérite à cellules géantes/pseudo-polyarthrite rhizomélique  
 Arthrite rhumatoïde  
 Connectivite mixte (NdT : syndrome de Sharp)  
 Érythème noueux  
 Érythème polymorphe  
 Granulomatose de Wegener  
 Lupus érythémateux systémique  
 Maladie de Behçet  
 Maladie de Still de l'adulte  
 Maladie de Weber-Christian  
 Périartérite noueuse  
 Pneumopathies d'hypersensibilité  
 Polyarthrite rhumatoïde  
 Polycondrite récidivante (atrophiante)  
 Rhumatisme articulaire aigu  
 Syndrome de Schnitzler  
 Vascularite d'hypersensibilité

## MALADIES GRANULOMATEUSES

Granulome malin centrofacial  
 Hépatite granulomateuse idiopathique  
 Maladie de Crohn  
 Sarcoidose

## AFFECTIONS DIVERSES

Cirrhose de Laennec  
 Dissection aortique  
 Embolies pulmonaires récidivantes  
 Fièvre médicamenteuse  
 Goutte  
 Hématomes  
 Hémoglobinopathies  
 Infarctus/nécrose tissulaires  
 Syndrome de PAPA : fièvre périodique, adénopathies cervicales, pharyngite, aphtes buccaux (NdT : syndrome de Marshall)  
 Syndrome post-infarctus du myocarde  
 Thyroïdite subaiguë (de De Quervain)

## MALADIES HÉRÉDITAIRES ET MÉTABOLIQUES

Hypertriglycéridémie de type V  
 Insuffisance surrénale  
 Maladie de Fabry  
 Maladie périodique (fièvre méditerranéenne familiale)  
 Neutropénie cyclique  
 Surdité, urticaire et amylose (NdT : syndrome de Muckle et Wells)  
 Syndrome d'hyper-IgD  
 Syndrome périodique associé au récepteur du TNF  
 Urticaire familiale due au froid

## TROUBLES DE LA THERMORÉGULATION

Centrale  
 Accident vasculaire cérébral  
 Dysfonctionnement hypothalamique  
 Encéphalite  
 Tumeur cérébrale  
 Périphérique  
 Hyperthyroïdie  
 Phéochromocytome

## FIÈVRES FACTICES

FOI « AFÉBRILE » (< 38,3 °C)

# Les grandes catégories susceptibles d'orienter le raisonnement probabiliste en situation d'incertitude

1

profil évolutif

caractère  
inflammatoire

2

présentation mono ou  
multi-viscérale

3

terrain

# Le caractère récurrent des symptômes

- Les accès paroxystiques de 12 à 71 heures sont en règle séparés par des **intervalles libres spontanés**, sauf dans le CINCA et dans quelques circonstances particulières :
  - FMF : formes compliquées d'arthropathie chronique (5 %) ou intriquées à une vascularite, une MICI, une connectivite
  - Syndrome familial associé au froid (FCAS) : asthénie, céphalées, myalgies possibles entre les crises
  - La surdité du MWS est permanente, croissante
  - Diagnostic tardif au stade d'amylose
- Trois accès au moins sont requis pour rendre pertinents les tests génétiques



# L'intégration de la fièvre à un tableau clinique multi-systémique

Les arthralgies ou arthrites sont constantes dans le CINCA, fréquentes dans la FMF (50-75 %), le TRAPS (66 %) et le MWS, possibles dans le MKD; elles s'inscrivent le plus souvent dans un riche contexte séméiologique accompagnant le syndrome inflammatoire



*Lachmann and Hawkins Arthritis Research & Therapy 2009;11:212*

FMF	MKD	TRAPS	MWS	CINCA
Douleurs thoraciques et/ou abdominales de série Douleurs scrotales Diarrhée, vomissements Éruption	Douleurs abdominales Diarrhée, vomissements ADP cervicales Hépatosplénomégalie Rash	Douleurs abdominales Œdème péri-orbitaire Fasciite	Douleurs abdominales Urticaire Conjonctivite Surdité permanente	Dysmorphie faciale Anomalies oculaires Surdité Méningite chronique Retard mental ADP érythème diffus

# Le terrain : contexte ethnique, âge de début, ATCD familiaux

## Fièvres périodiques héréditaires

- FMF\*\* : avant 20 ans (90 %), bassin méditerranéen
- TRAPS\* : début variable (vers 10 ans), non limité à l'Irlande et l'Ecosse
- MKD\*\* : avant 1 an, Pays-Bas et France notamment

## Cryopyrinopathies ou CAPS

- FCAS\* (ancienne urticaire au froid) : avant 6 mois, parfois très précoce; Europe, Amérique du Nord
- syndrome de Muckle-Wells\* : première enfance
- CINCA\* : premières semaines de la vie

transmission autosomique \*dominante \*\*récessive

# Les diagnostics différentiels : si vous entendez un bruit de sabots, pensez-vous d'abord à un zèbre ?

Principaux diagnostics devant des manifestations inflammatoires intermittentes chez l'adulte

- Maladies Infectieuses
  - Réactivation périodique d'un foyer infectieux limité
  - Evènements pluritopiques récurrents sustentés par un déficit immunitaire
- Affections dysimmunitaires : connectivites débutantes évoluant par poussées entrecoupées de phases de rémission spontanée (Still)
- Allergies : évènements inflammatoires saisonniers
- ou rythmés par des prises médicamenteuses, le plus souvent peu intenses (fébricule, CRP limite)
- Les manifestations auto-inflammatoires **spécifiques d'organes** (arthropathies micro-cristallines, péricardite récurrente idiopathique) constituent sans doute un cadre nosologiquement proche des MAI systémiques

En conclusion :

# Le cheminement raisonné vers le rare

fièvre

début précoce des troubles,  
contexte ethnique,  
antécédents familiaux :  
raisonnement accéléré

La fièvre  
est-elle  
inflammatoire ?

L'inflammation  
est-elle  
récurrente ?

Le tableau  
est-il  
systémique ?

*articulations, peau,  
séreuses, tube digestif,  
organes lymphoïdes, œil*

Les causes  
plus fréquentes  
sont-elles  
exclues ?

MAI

*Les tests génétiques ne sont pas  
des examens de débrouillage.  
Le test thérapeutique (colchicine)  
garde une place incontestable.*