

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 21 octobre 2016 à Poitiers
par Monsieur Glory Dingulu

Titre

Description clinique et biologique du TRAPS, à propos d'une famille

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Lecron Jean-Claude

Membres :

Monsieur le Docteur De Luca Arnaud
Madame le Docteur Durand Géraldine

Directeur de thèse : Madame le Professeur Solau-Gervais Elisabeth

TABLE DES MATIERES

PREREQUIS et GENERALITES.....	3
Fièvre.....	4
Traps.....	4
Cellules immunitaires.....	6
1. Immunité Innée.....	6
1) Acteurs cellulaires.....	6
2) Cytokines de l'immunité innée.....	8
2. Immunité acquise ou adaptative.....	9
1) Immunité humorale.....	10
2) Focus IgD.....	11
3) Immunité cellulaire.....	11
Historique poitevin : cas index O.B., né en 1972.....	12
1. 1 ^{ère} décennie.....	12
2. 2 ^{ème} décennie de vie.....	13
3. Diagnostic positif.....	14
4. Prise en charge thérapeutique.....	15
ARTICLE.....	16
Introduction.....	17
Matériels et Méthodes.....	18
1. Contexte de l'étude.....	18
2. Patients.....	18
1) Membres de famille.....	18
2) Patients suivis pour SA.....	18
3. Etude biologique : Phénotype biologique, génotype, profil cytokinique.....	18
1) Phénotype biologique :.....	18
2) Profil cytokinique :.....	19
3) Génotype :.....	19
4. Analyse statistique.....	19
Résultats.....	20
1. Etude familiale.....	20
1) Arbre généalogique.....	20
2) Caractéristiques phénotypiques cliniques et biologiques de la famille et du groupe spondyloarthrite.....	20

2. Patients suivis pour spondyloarthrite	23
3. Etude du profil cytokinique	23
1) Cytokines pro-inflammatoires.....	23
2) Cytokines anti-inflammatoires	25
4. Analyse des taux IgD.....	25
1) Comparaison taux d'IgD	25
2) Etude corrélation entre les taux d'IgD et les valeurs de CRP	26
Discussion :	27
BIBLIOGRAPHIE.....	30
ANNEXES.....	34
Annexe 1 : Arbre Généalogique	35
Annexe 2 Valeurs brutes dosage cytokinique CMN	36

PREREQUIS ET GENERALITES

FIEVRE

La fièvre est définie par une élévation de la température centrale au-delà de 38°C (1). Une fièvre est généralement présente en cas d'infection, d'inflammation ou de traumatisme(1). La physiopathologie de la fièvre est le résultat de l'état d'activation ou d'inhibition du circuit de la thermorégulation. La région pré-optique de l'hypothalamus antérieur est considérée comme le principal centre d'activation du système nerveux central (1).

La population pédiatrique présente la caractéristique d'expérimenter des accès de fièvre plus fréquents, avec des pics plus élevés, des fluctuations de température plus rapides et plus importantes (1). La fièvre prolongée chez l'enfant est définie par une fièvre évoluant plus de 5 jours.

Parmi les causes des fièvres prolongées, de nombreuses causes non infectieuses ont été mises en évidence. Parmi celles-ci, on peut citer les fièvres néoplasiques, les fièvres centrales, les fièvres auto-immunes, les fièvres auto-inflammatoires et les fièvres prolongées inexplicables (1,2).

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) forment un groupe de maladies caractérisées par des accès inflammatoires auto-déclenchés récurrents. Ces pathologies sont dues à des dérégulations de l'immunité innée et non adaptative (3). Ainsi, on ne retrouve pas dans ces pathologies de lymphocyte T activé et d'auto-anticorps (4). Dans les MAI, la fièvre est un symptôme clé. Mais les caractéristiques de la fièvre de chaque maladie permettent de distinguer les MAI les unes des autres. De plus, d'autres symptômes et une mutation génétique précise finissent de distinguer les MAI entre elles (4).

Les MAI comptent la Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF), Tumor Necrosis Receptor Alpha Periodic Syndrom (TRAPS), le Déficit en Mévalonate Kinase (MKD), les Cryopyrinopathies (4).

TRAPS

Le TRAPS est une maladie génétique autosomique dominante touchant le gène TNFRSF1A. Le gène TNFRSF1A est localisé sur le chromosome 12, situé sur le locus 12p13 (5,6). Le gène TNFRSF1A code l'expression de la protéine TNFRSF1A, récepteur cellulaire, membre de la superfamille des récepteurs au TNF alpha (7). Le TRAPS est une pathologie de distribution géographique ubiquitaire. Il n'y a pas de prédominance de sexe (7).

Plus de 70 mutations ont été mises en évidence (7). Ce sont principalement des mutations faux sens touchant les exons codant pour les domaines riches en cystéine de l'extrémité N Terminale de la protéine. 50% sont structurales. Le reste des mutations touche la structure secondaire de la protéine ou sont des mutations non structurales (5,7).

La protéine TNFRSF1A active différentes voies de signalisation cellulaire activant les facteurs de transcription NFkB et C-Jun, ou l'apoptose. Le TNF Alpha est majoritairement produit par les monocytes et macrophages. Après liaison avec son récepteur TNFRSF1A, le TNF Alpha conduit à l'activation de cytokines pro inflammatoires via la voie NFkB ou à l'apoptose via la voie des Caspases. Après liaison avec son récepteur, le TNF Alpha est clivé. Le TNFRSF1A est lui relargué dans le domaine extracellulaire pour se lier au TNF Alpha encore présent. Ce processus permet de contrôler la réponse inflammatoire (7).

Le TRAPS est caractérisé par des accès de fièvre périodique durant entre une à trois semaines. La fièvre, symptôme le plus fréquent, est généralement précédée par des crampes ou myalgies d'évolution centrifuge (8). Une cohorte européenne de patients suivis pour TRAPS a été constituée entre 2009 et 2012. La fièvre était présente chez les patients dans 83,5 % des cas. Des manifestations cutanées, articulaires, abdominales et oculaires sont également présentes. Les manifestations cutanées, 63% dans la cohorte EUROTRAPS, sont des éruptions érythémateuses chaudes et douloureuses dans la région musculaire atteinte. Ces lésions peuvent également être érysipéloïdes, des plaques œdémateuses ou des lésions urticariennes. Les manifestations oculaires sont des conjonctivites, des uvéites ou un œdème périorbitaire chez 20% des patients de la cohorte EUROTRAPS. Les manifestations abdominales, 74% dans la cohorte EUROTRAPS, sont secondaires à l'atteinte péritonéale et des muscles abdominaux. Les manifestations articulaires sont généralement des arthralgies touchant une grosse articulation (8).

L'âge de début habituel est de 3 ans (7). De façon atypique, il existe quelques formes de début à l'âge adulte, 9,1% des patients de la cohorte EUROTRAPS ont présenté des formes débutant après l'âge de 30 ans. Ces formes débutant à l'âge adulte n'étaient pas associées à un génotype particulier (8). Le retentissement sur la qualité de vie de ces patients est important, mais la complication majeure est l'atteinte rénale de type amylose AA (9–11).

Le syndrome TRAPS découvert, grâce aux avancées de la génétique, en 1998 a permis de classer un certain nombre de patients, qui jusqu'alors présentaient des accès de fièvre récurrents non ou incorrectement étiquetés (6). Cette caractérisation a logiquement débouché sur l'utilisation de traitements biologiques par Anti TNF Alpha, mais ceux-ci se sont révélés décevants (7).

En plus de l'échec des Anti TNF Alpha, les patients atteints de TRAPS présentent une expressivité variable soulignant ainsi la complexité du mécanisme d'action du TRAPS.

Nowlan et al ont mis en évidence une élévation du niveau plasmatique d'IL-6 et d'IL-8 dans une cohorte de patients TRAPS non apparentés présentant la mutation C33Y lors d'accès inflammatoires (12). Simon et al ont confirmé cette élévation systémique d'IL-6 et d'IL-8 ainsi que de TNF-Alpha dans une cohorte de patients hors crise (13). La stimulation des Cellules Mononuclées Sanguines (PBMC) par le LPS PBMC de patients TRAPS et de témoins ne montrait pas de différence de production cytokinique pour des stimulations avec des doses de LPS de 0,1 et 10 ng/ml. A l'inverse, une stimulation avec une dose de 0,01 ng/ml de LPS montrait une sécrétion accrue d'IL-1B, IL-6 et TNF-Alpha par les PBMC des patients TRAPS. Ces différentes études s'intéressaient à des patients TRAPS suivis et traités de façon homogène. Or le TRAPS est une maladie à expressivité variable. Ainsi, nous faisons l'hypothèse, qu'à l'échelle d'une famille, la variabilité de la symptomatologie clinique s'accompagne d'une variabilité du profil cytokinique.

CELLULES IMMUNITAIRES

Le système immunitaire est l'ensemble des cellules, tissus et molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections. Les cellules du système immunitaire sont les leucocytes. Les leucocytes comprennent plusieurs types cellulaires, dont les cellules mononuclées phagocytaires et les lymphocytes.

1. IMMUNITE INNEE

L'immunité innée est responsable de la protection initiale contre les infections. Ce terme fait référence au fait que ce type de défense développé par l'hôte est toujours présent chez les individus sains. Son but est de bloquer l'entrée des microbes dans l'organisme et d'éliminer rapidement ceux qui ont réussi à pénétrer.

L'immunité innée est constituée par les barrières épithéliales, des cellules spécialisées, des antibiotiques naturellement présents dans les épithéliums et plusieurs protéines plasmatiques (notamment les protéines du système du complément).

1) Acteurs cellulaires

Les acteurs cellulaires de l'immunité sont constitués par :

- Polynucléaires neutrophiles
- Monocytes/Macrophages
- Cellules Natural Killer
- Cellules dendritiques.

POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES

Leucocytes les plus nombreux du sang, les polynucléaires neutrophiles constituent le premier type cellulaire à répondre aux infections. Ces cellules multinuclées ingèrent les microbes dans la circulation et pénètrent rapidement dans les tissus extravasculaires au niveau des sites d'infection où ils ingèrent également les microbes et meurent après quelques heures.

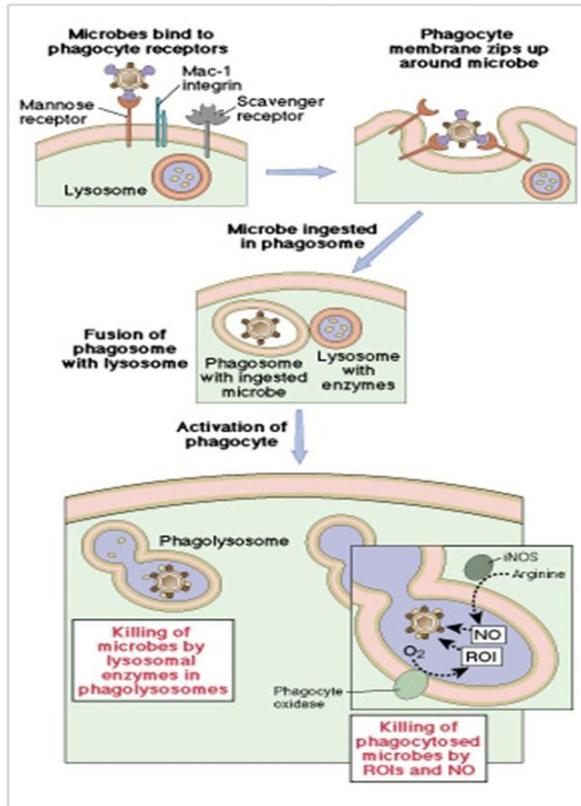
Les microbes sont détruits après internalisation. Le microbe est ingéré dans un phagosome. Ce processus est appelé phagocytose. Après la phagocytose, il existe une fusion du phagosome et du lysosome. Les enzymes lysosomiales tuent les microbes dans les phagolysosomes.

MONOCYTES/MACROPHAGES : Système phagocytes mononucléaires

Les monocytes ingèrent également les microbes dans le sang et tissus, mais survivent dans ces sites pendant des périodes prolongées. Dans les tissus, les monocytes se différencient en macrophages. Les macrophages résident dans les tissus et dans l'organisme où ils exercent leur fonction phagocytaire, selon les mêmes modalités que les polynucléaires neutrophiles.

Outre, la capacité d'éliminer les microbes phagocytés, les macrophages produisent des cytokines qui recrutent et activent des leucocytes.

Phagocytosis and intracellular killing of microbes.



W.B. Saunders Company items and derived items copyright © 2002 by W.B. Saunders Company.

CELLULES DENDRITIQUES : Cellules Présentatrices d'antigènes

Les cellules dendritiques (CD) répondent aux microbes en produisant des cytokines qui recrutent des leucocytes et déclenchent les réponses de l'immunité adaptative. Ainsi, ces cellules constituent un pont important entre l'immunité innée et adaptative.

Les cellules dendritiques induisent les réponses immunitaires dirigées contre des antigènes protéiques microbiens. Les CD, également appelées cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles capturent les antigènes et assurent la présentation de ces antigènes afin qu'ils soient reconnus par les lymphocytes T.

Les antigènes ingérés sont dégradés dans les phagosomes, puis transférés vers le réticulum endoplasmique, d'où elles vont être adressées vers la membrane plasmique après assemblage avec une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ce complexe CMH-Peptide, une fois adressé au niveau de la membrane cellulaire de la cellule dendritique, pourra être reconnu par les lymphocytes T. Il existe deux types de CMH : les CMH de type 1 et les CMH de type 2. Les molécules du CMH entraînent une restriction de reconnaissance des lymphocytes T aux antigènes microbiens peptidiques. Cette restriction est assurée par le CMH et permet la réponse de la sous population lymphocytaire T adéquate.

CELLULES NK

Les cellules NK appartiennent à la population des lymphocytes et constituent 10% des lymphocytes circulants. Les cellules NK reconnaissent les cellules infectées ou stressées et répondent en tuant ces cellules infectées. Les cellules NK produisent une cytokine activatrice des macrophages, l'Interféron Gamma.

Les cellules mononuclées phagocytaires constituées par les cellules dendritiques et les monocytes/macrophages constituent une partie des cellules mononuclées du sang périphériques ou peripheral blood mononuclear cells (PBMC) en anglais.

2) Cytokines de l'immunité innée

En réponse à la présence de microbes, les cellules dendritiques, les macrophages sécrètent des cytokines qui servent de médiateurs dans de nombreuses réactions cellulaires de l'immunité innée.

Les cytokines sont des protéines solubles qui servent de médiateurs dans les réactions immunitaires et inflammatoires. Les cytokines permettent les communications entre leucocytes et entre leucocytes et d'autres cellules.

Toutes les cytokines sont sécrétées en petite quantité en réponse à un stimulus externe et se lient à des récepteurs de haute affinité sur les cellules cibles. La plupart agissent sur les cellules qui les produisent ou sur les cellules adjacentes.

Les principales cytokines de l'immunité innée sont : Facteur de nécrose des tumeurs (TNF), Interleukine 1 (IL-1), Interleukine 6 (IL-6). On note également l'Interféron Gamma (IFN), l'Interleukine-12 (IL-12), l'Interleukine-15 (IL-15), l'Interleukine-18 (IL-18).

Cytokines of innate immunity.

Cytokine	Principal cell source(s)	Principal cellular targets and biologic effects
Tumor necrosis factor (TNF)	Macrophages, T cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils: activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins Muscle, fat: catabolism (cachexia) Many cell types: apoptosis
Interleukin (IL-1)	Macrophages, endothelial cells, some epithelial cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins
Chemokines	Macrophages, endothelial cells, T cells, fibroblasts, platelets	Leukocytes: chemotaxis, activation
Interleukin-12 (IL-12)	Macrophages, dendritic cells	NK cells and T cells: IFN- γ synthesis, increased cytolytic activity T cells: T _H 1 differentiation
Interferon- γ (IFN- γ)	NK cells, T lymphocytes	Activation of macrophages Stimulation of some antibody responses
Type I IFNs (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : Macrophages IFN- β : Fibroblasts	All cells: anti-viral state, increased class I MHC expression NK cells: activation
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, T cells (mainly T _H 2)	Macrophages: inhibition of IL-12 production, reduced expression of costimulators and class II MHC molecules
Interleukin-6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells, T cells	Liver: synthesis of acute phase proteins B cells: proliferation of antibody-producing cells
Interleukin-15 (IL-15)	Macrophages, others	NK cells: proliferation T cells: proliferation
Interleukin-18 (IL-18)	Macrophages	NK cells and T cells: IFN- γ synthesis

W.B. Saunders Company items and derived items copyright © 2002 by W.B. Saunders Company.

2. IMMUNITE ACQUISE OU ADAPTATIVE

L'immunité acquise ou adaptative est une immunité qui se développe plus lentement et met en place une défense tardive et plus efficace contre les infections. Cette défense est stimulée par les microbes qui envahissent les tissus.

Le système immunitaire adaptatif se compose des lymphocytes et de leurs produits, en particulier les anticorps. Il existe deux types d'immunité adaptative : l'immunité humorale dirigée contre les microbes extracellulaires et l'immunité cellulaire dirigée contre les microbes intracellulaires.

Les réponses immunitaires adaptatives sont spécifiques, diversifiées. Il existe une mémoire adaptative (amplification de la réponse lors de contacts répétés avec un même antigène) et une expansion clonale (augmentation du nombre de lymphocytes spécifiques d'un antigène pour faire face aux microbes). L'immunité adaptative se caractérise également par une absence de réactivité contre le soi, ainsi qu'une atténuation et homéostasie de la réponse après avoir combattu un microbe.

Les lymphocytes, cellules mononuclées, sont les acteurs cellulaires de l'immunité adaptative. La spécificité des lymphocytes contre un nombre considérable d'antigènes différents, appelé répertoire, est extrêmement variée. Ainsi, les lymphocytes sont porteurs de récepteurs spécifiques d'antigènes.

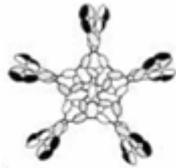
Il existe 3 types de lymphocytes : lymphocytes B, lymphocytes T et lymphocytes NK (acteurs de l'immunité innée abordés précédemment).

Les cellules mononuclées du sang périphérique sont donc constituées des cellules mononuclées phagocytaires (cellules dendritiques, monocytes/macrophages) et des lymphocytes.

1) Immunité humorale

Les lymphocytes B sécrètent des anticorps et expriment des formes membranaires d'anticorps. Les lymphocytes B naïfs sont porteurs d'immunoglobulines M (IgM) et immunoglobulines D (IgD) associés à leur membrane. Ces formes naïves sont dotées d'une affinité faible pour l'antigène.

Après contact avec l'antigène, les lymphocytes B vont maturer et devenir des cellules effectrices appelées plasmocytes. Le plasmocyte est sécréteur d'anticorps. Ces anticorps sont des IgM, immunoglobulines G (IgG), Immunoglobulines A (IgA), Immunoglobulines E (IgE).

	IgA	IgG	IgM	IgD	IgE
Structure					
Poids moléculaire (KDa)	160 (340)	146-170	160 (970)	184	188
% des Ig sériques	7-15	85	5	0,3	0,02
Taux sérique (mg/mL)	3,5	13,5	1,5	0,03	5x10 ⁻⁵
Demi-vie (jours)	6	7-21	10	3	2,5
Activation du complément (voie classique)	-	+	+	-	-
Transfert placentaire	-	+	-	-	-
Liaison aux phagocytes	+	+	-	-	+

Les IgA participent à l'immunité des muqueuses. Les IgE activent les mastocytes (réaction d'hypersensibilité immédiate) et participent à la défense contre les parasites helminthiques. Les IgG réalisent l'opsonisation, l'activation du complément, la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps, l'immunité néonatale, l'inhibition rétroactive des lymphocytes B. Les IgM sont les récepteurs d'antigènes des lymphocytes B naïfs et des activateurs du complément. Les IgD sont des monomères récepteurs d'antigènes des lymphocytes B naïfs, leur rôle est mal connu.

2) Focus IgD

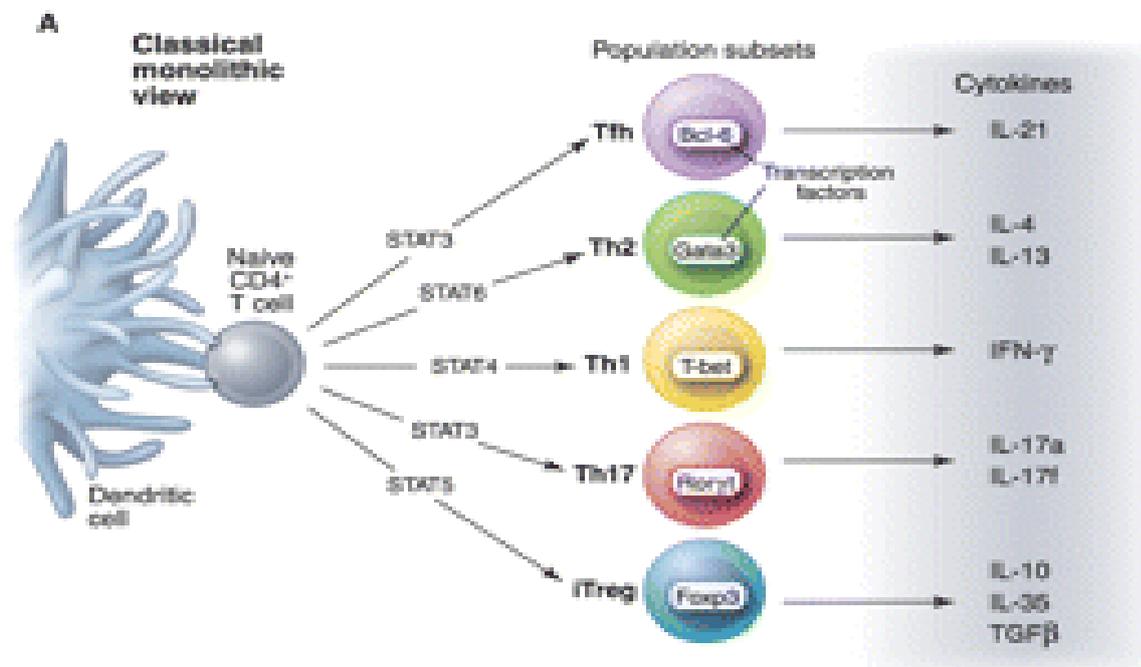
L'IgD est le premier type d'anticorps exprimé par le lymphocyte B durant l'ontogénèse, au même titre que l'IgM. Les lymphocytes B naïfs expriment l'IgD et l'IgM en surface. Le nombre d'IgD de surface diminue après la rencontre de l'antigène.

A l'inverse, après la rencontre de l'antigène, certains lymphocytes B vont modifier leurs IgM en IgD, car cela confère un avantage sélectif à ces lymphocytes B. Il s'agit des lymphocytes B des muqueuses des voies aérodigestives supérieures. (14) Le taux d'IgD sérique normal médian retrouvé dans une étude de 72 individus sains était de 30mg/l. (14) Le rôle exact et l'action de l'IgD reste indéterminé. L'IgD aurait un rôle immunomodulateur. Des taux élevés d'IgD ont été rapportés dans certaines formes de myélomes multiples et dans certains fièvre récurrentes héréditaires.(14)

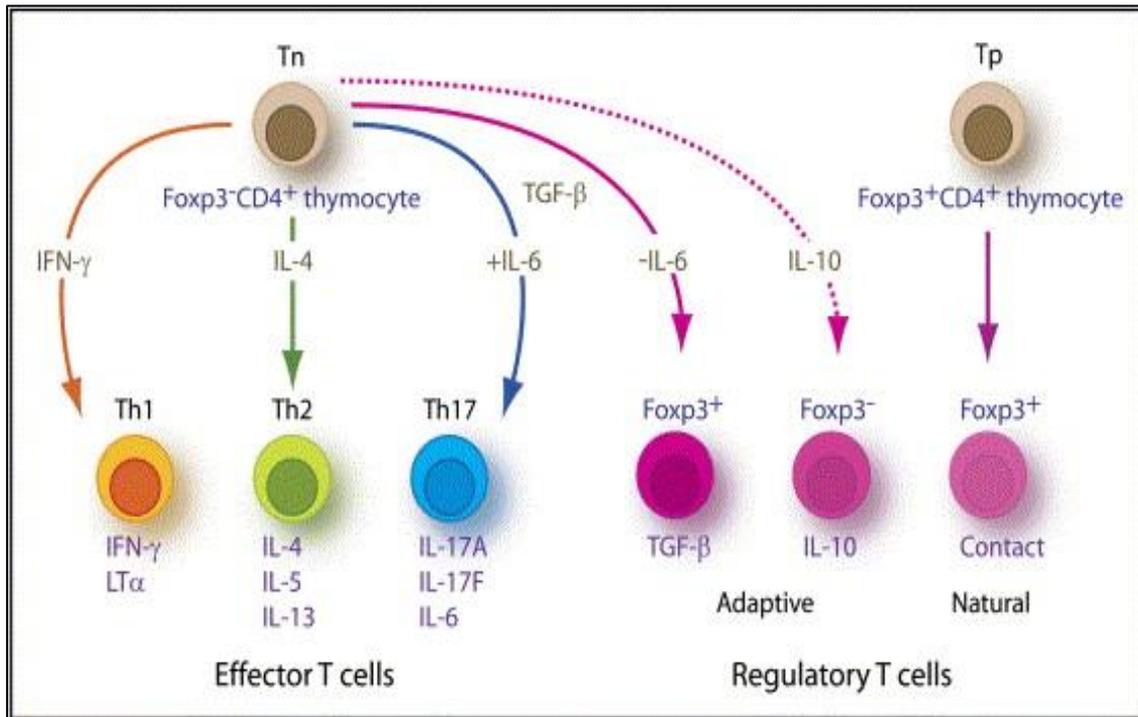
3) Immunité cellulaire

Les lymphocytes T sont les acteurs de l'immunité cellulaire. Il existe deux types de lymphocytes T : lymphocytes T CD4 et lymphocytes T CD8.

Les lymphocytes T CD4, après reconnaissance de l'antigène peuvent se différencier en sous-populations de lymphocytes T effecteurs qui produisent des ensembles limités de cytokines et exercent différentes fonctions.



D'après O'Shea and Paul, Science 2010 (15)



D'après Weaver et al, Immunity 2010 (16)

Les lymphocytes T CD8 reconnaissent les peptides d'antigènes protéiques intracellulaires. Après une collaboration avec les lymphocytes T CD4, les lymphocytes T CD8 se différencient en lymphocytes T cytotoxiques. Les lymphocytes cytotoxiques vont détruire les cellules produisant des antigènes microbiens cytoplasmiques.

HISTORIQUE POITEVIN : CAS INDEX O.B., NE EN 1972

1. 1^{ERE} DECENNIE

Dès 8-9 mois, O.B. présentait des accès fébriles atypiques. La fièvre s'élevait jusqu'à 40°, avec une évolution désarticulée. Cette fièvre était associée à des gonflements articulaires des mains, poignets et pieds. La durée d'évolution était d'environ 15 jours. La récurrence des accès était de 3 à 5 par an. O.B. était alors sous traitement symptomatique, sans hypothèse diagnostique particulière.

A partir de l'âge de 5 ans, en 1977, O.B. présentait des épisodes récurrents de fièvre et douleurs abdominales. Les douleurs abdominales intenses péri-ombilicales irradiaient dans les lombes et étaient associées à une diarrhée. La fièvre, malgré des pics à 40°C est au second plan à l'anamnèse.

La durée des douleurs abdominales était d'environ 24-48 heures. La durée d'évolution de l'ensemble des symptômes était d'environ 15 jours. La fréquence de ces crises était initialement de 3 à 5 par an.

A cette époque, les explorations complémentaires réalisés retrouvaient un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles et thrombocytose. A titre d'exemple, en 1982, à Bordeaux, dans le service du Pr Guillard : La vitesse de sédimentation (VS) était à 110 millimètres (mm). La numération formule sanguine (NFS) retrouvait 20 000 globules blancs par millimètre cube (GB/mm³) dont 18 000 polynucléaires neutrophiles par millimètre cube (PNN/mm³), 700 000 plaquettes par millimètre cube (PQ/mm³). Les explorations infectieuses retrouvaient des hémocultures négatives, explorations parasitologiques négatives, brucellose négative (test de Wright négatif), fièvre typhoïde négative (test de Widal négatif). Les explorations inflammatoires retrouvaient : une hypergammaglobulinémie polyclonale, une augmentation de la fraction CH50 du complément avec une négativité des Anticorps Anti Nucléaires (AAN). Sur le plan génétique, la recherche de l'antigène HLA B27 était négatif. Sur le plan digestif, le transit du grêle était normal.

L'hypothèse diagnostique évoquée était celle d'une maladie périodique, i.e. Fièvre Méditerranéenne Familiale, malgré la non appartenance ethnique du patient O.B. au pourtour méditerranéen. Un traitement curatif par colchicine a été mise en place pendant 5 mois, mais arrêté après 2 crises, sous traitement bien conduit.

2. 2^{EME} DECENNIE DE VIE

A partir de 1984, soit à l'âge de 12 ans, la symptomatologie digestive est passée au premier plan.

O.B. présentait des crises douloureuses abdominales tous les 15 jours. Ses douleurs abdominales étaient partiellement calmées par antispasmodiques. Les signes d'accompagnement étaient vomissements, météorisme abdominal, sans rectorragie ou méléna. O.B. présentait également de la fièvre. Sur le plan articulaire, on ne retrouvait pas de plainte associée. La croissance était d'ailleurs normale. O.B. a été hospitalisé dans le service de gastro-entérologie du CHU de Poitiers en juillet 1985. A cette occasion, une duodéoscopie avec biopsie a été réalisée. L'histologie retrouvant de discrètes lésions purpuriques au sommet de certains axes villositaires avait été interprétée comme normale. L'immunofluorescence était également normale. Les hypothèses d'entéropathie exsudative et de purpura rhumatoïde sont évoquées. Le dosage des ASLO est réalisé en parallèle : Devant un taux à 800 UI/L, un traitement par extencilline avait été réalisé.

En septembre 1985, O.B. présentait une crise, malgré le traitement par extencilline. Cette crise se caractérisait par une douleur hyperalgique scapulaire gauche, une hyperthermie à 39°C et des douleurs péri-ombilicales, pendant 8 jours. Il existait à nouveau un syndrome inflammatoire modéré, avec une VS à 35 mm et une hyperleucocytose à 12 000/mm³. Le dosage des ASLO était à 500 UI/L, la sérologie streptocoque était positive. Un nouveau traitement par extencilline était réalisé. Ce traitement a été suivi de nouveaux symptômes. De la même manière, le taux des ASLO demeurait élevé. De nouvelles explorations complémentaires étaient réalisées. Celles-ci comprenant, un lavage broncho-alvéolaire, une échographie abdominale qui s'étaient révélées normales. Une nouvelle duodéoscopie retrouvait un aspect inflammatoire des premières anses jéjunales.

Le diagnostic le plus probable était alors celui d'une streptococcie, pour laquelle des antibiothérapies répétées par extencilline ont été initiées, sans succès.

De septembre 1985 à mars 1986, O.B. présentait des douleurs abdominales permanentes, Puis paroxystiques de 1986 à 1989.

Ces douleurs abdominales étaient associées à des douleurs articulaires, principalement des scapulalgies. Accompagnant ces épisodes douloureux, O.B. présentait une fièvre. Ces crises variaient en termes d'intensité, de légère à importante et en termes de durée, de quelques jours à 3 semaines. Sur le plan biologique, on retrouvait un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose : VS à 88mm, GB 17 000/mm³. Sur cette période, des radiographies des sinus, thoracique, panoramique dentaire ont été réalisées et étaient normales. Une duodénoscopie et une échographie avaient également été réalisées et étaient normales.

De nouvelles explorations infectieuses ont été entreprises : sérologies virales et hémoculture. Celles-ci étaient négatives. La recherche d'un foyer infectieux profond était également négative : L'échographie cardiaque et les doppler des vaisseaux du cou, la coloscopie, l'examen ophtalmologique étaient normaux. Les ASLO restaient élevés.

De nouvelles explorations inflammatoires et immunologiques ont été réalisées : l'exploration du complément était normale. Le dosage des immunoglobulines était normal.

De nouvelles explorations digestives ont été réalisées : le scanner abdominal était normal. Le transit du grêle retrouvait un œdème du grêle. Les biopsies gastrique et duodénale étaient normales, malgré la présence de quelques micro îlots lymphocytaires en profondeur. Les biopsies coliques étaient normales.

Au terme de cette période, en mai 1989, soit à l'âge de 17 ans, bien que le diagnostic de FMF semblait peu vraisemblable, un traitement d'épreuve par colchicine 1mg était repris. Le principal diagnostic différentiel évoqué était celui d'une maladie de Still, au vu de l'histoire évolutive et ce malgré, l'absence de destruction articulaire. D'autres hypothèses diagnostiques, tels que le Muckle Wells et l'œdème angioneurotique terminal du grêle avaient été évoqués, mais abandonnées.

Malgré la reprise de la colchicine, O.B. continuait à présenter des crises fébriles douloureuses.

Ces épisodes duraient de 2 à 8 jours. La fièvre s'élevait à 41°C. Associée à la fièvre, O.B. se plaignait de gonalgies, scapulalgies et de dorsalgies ainsi que de myalgies des membres inférieurs. En plus de la colchicine, des cures de corticothérapie par prednisone de 10 à 60mg/j étaient entreprises. Les cures de corticothérapies se montrant efficaces, la colchicine fut arrêtée. De plus, le diagnostic de maladie de Still avec hyperthermie, douleurs abdominales et douleurs articulaires sans éruption cutanée était alors retenu.

3. DIAGNOSTIC POSITIF

En 1992, le diagnostic de maladie périodique avec hyper-IgD était retenu, devant l'association de fièvres récurrentes et d'une augmentation du taux sérique d'IgD réalisé à l'occasion d'un bilan.

En 2000, la réalisation d'un génotypage à la recherche d'un HIDS était négative. Néanmoins, le génotypage du gène codant pour la protéine TNFRSF1A retrouvait une mutation T50M, mutation compatible avec le syndrome TRAPS.

4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Suite à l'identification du syndrome TRAPS, chez O.B., des adaptations thérapeutiques ont été réalisées de façon concomitante aux avancées scientifiques.

Ainsi, un traitement par Etanercept était introduit, initialement à 25mg tous les 15 jours, puis 2mg tous les 10 jours, puis 25mg toutes les semaines. En août 2004, O.B. présentait une crise importante, avec notamment une CRP à 80mg/L et une VS à 41mm. En juillet 2005, O.B. présentait une nouvelle crise. La posologie était augmentée à 50mg par semaine en août 2006, devant un syndrome inflammatoire persistant. L'évolution fut marquée par la persistance d'un syndrome inflammatoire, ainsi que de nouvelles crises (1 par an), cédant sous corticothérapie. L'efficacité initiale s'était manifestée par une résolution complète entre les crises et une fréquence des crises plus faible. Mais dès 2007, on observait une augmentation du nombre de crises ainsi que la majoration du syndrome inflammatoire.

Ensuite, un traitement par adalimumab était essayé, qui a montré un effet paradoxal, avec une exacerbation de la symptomatologie.

Un traitement par anti-IL-1, Anakinra, a alors été introduit. L'anakinra a permis une rémission clinique et une normalisation du syndrome inflammatoire biologique.

Depuis, O.B. est asymptomatique et ne présente plus de syndrome inflammatoire biologique actif.

ARTICLE

INTRODUCTION

Le syndrome TRAPS est défini comme une maladie génétique liée à une mutation du TNFRS1A sur le chromosome 12 (8). Cette mutation classe le syndrome TRAPS dans le groupe des maladies auto-inflammatoires (MAI). Le groupe des MAI est un groupe de pathologies liées à des dérégulations de l'immunité innée (8). Les premières descriptions de TRAPS ont été réalisées au sein d'une famille Irlandaise en 1982, puis en 1997 (17). L'étude génétique de cette famille a permis de mettre en évidence la mutation du gène TNFRS1A un an après en 1998 (6).

Le TNF alpha est une cytokine inflammatoire, produite principalement par les monocytes et les macrophages. Le TNF alpha transmet son signal par la liaison à un de ces deux récepteurs : TNFRS1A et TNFRS1B. Ces récepteurs sont en amont de voie de signalisation intracellulaire conduisant à l'activation de facteurs de transcription tels que NFkB, C-Jun, AP-1. Ces récepteurs conduisent également à l'apoptose et à l'activation de différentes protéines kinases (7).

La physiopathologie exacte du syndrome TRAPS est mal connue (7). De nombreuses hypothèses ont été évoquées : anomalies de la conformation du TNFRS1A soluble, anomalies de liaison au TNF alpha, anomalies de l'apoptose, altération de la voie de signalisation NFkB, anomalie du trafic du TNFR vers la membrane cellulaire (4).

Le syndrome TRAPS présente une grande hétérogénéité clinique. Par définition, la fièvre dure entre 1 à 3 semaines (7). Néanmoins, ces accès de fièvre peuvent être de durée variable avec des accès de fièvre parfois mineurs, ou à l'inverse prolongés voire continus (8). A ces accès de fièvre, peuvent s'ajouter un certain nombre de caractéristiques cliniques : douleurs abdominales, symptomatologie cutanée, myalgies, symptomatologie articulaire, manifestations oculaires, céphalées (8).

Vingt ans après la découverte de la mutation du gène TNFRS1A., Lachman et al ont repris en 2013 une cohorte européenne de 158 patients issus de la cohorte Eurofever entre 2009 et 2012 avec une clinique évocatrice d'une pathologie inflammatoire associée à une mutation du gène codant pour le TNFRS1A. Le diagnostic était confirmé par les investigateurs experts.(8) L'analyse des données de cette cohorte montre une très grande hétérogénéité clinique du TRAPS qui conduit à changer de paradigme. Différents membres d'une famille du Poitou-Charentes sont suivis pour un syndrome TRAPS. Un diagnostic de spondyloarthrite (SA) a été posé chez un des membres de cette famille, âgée de 33 ans. L'objectif de ce travail était de réaliser l'étude de cette famille en caractérisant le phénotype clinique et biologique, le génotype et le profil cytokinique.

MATERIELS ET METHODES

1. CONTEXTE DE L'ETUDE

Cette étude est une étude comparative rétrospective et analytique. L'étude s'est déroulée du mois d'avril 2014 au mois d'octobre 2014 au CHU de Poitiers.

2. PATIENTS

1) Membres de famille

Les sujets inclus dans cette étude étaient âgés de 6 mois à 69 ans et étaient membres d'une même famille. Cette étude a inclus 13 membres de cette famille sur 3 générations. Initialement, trois membres de cette famille avaient un diagnostic de TRAPS étayé par une clinique et un génotypage du gène TNFRS1A compatibles. Parmi les autres membres, quatre sujets présentaient des symptômes évocateurs. Un cinquième membre, porteur de la mutation n'avait que de discrets symptômes. Les autres membres étaient sains.

Le diagnostic de TRAPS était défini par l'existence d'une symptomatologie compatible et la mise en évidence d'une mutation décrite comme mutation TRAPS (7).

Les données cliniques ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire reprenant les items de TRAPS, au cours de consultations.

2) Patients suivis pour SA

13 patients suivis pour SA au CHU de Poitiers ont été inclus de façon rétrospective. Le diagnostic de SA chez ces patients répondait aux critères ASAS (18). Le phénotype de ces patients était homogène avec des formes axiales typiques pures et l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique initial et/ou au cours du suivi de la SA.

3. Etude biologique : Phénotype biologique, génotype, PROFIL CYTOKINIQUE.

1) Phénotype biologique :

Pour chaque patient, numération formule sanguine, protéine C réactive, sérum amyloïde A, dosage IgD et analyse génétique du gène codant pour la protéine TNFRS1A ont été réalisés. Dix millilitres de sang ont été prélevés dans des tubes Vacutainer® contenant de l'héparine ou des activateurs de coagulation pour l'isolation du sérum. Les sérums ont été obtenus par centrifugation et stockés à -80°C jusqu'à analyse.

La NFS, CRP, SAA et le dosage IgD ont été étudiés pour chaque membre de famille. La CRP, SAA et le taux d'IgD ont été déterminés dans des échantillons de sérum par Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Immunology Consultant Laboratory and R&D systems, respectivement).

De façon rétrospective, le taux d'IgD anciennement réalisé a été collecté dans un groupe de 13 patients suivis pour spondyloarthrite. Le seuil supérieur retenu pour le taux d'IgD était de 150mg/l.

2) Profil cytokinique :

Pour chaque patient, les cellules mononuclées sanguines (CMN) ont été isolées. Les CMN humains ont été isolés à partir de sang périphérique hépariné, par gradient de densité et centrifugation utilisant Ficoll-Paque (GE Healthcare), et comptées.

Les CMN isolées ont été cultivées dans du RPMI 1640 contenant 2mM de glutamine, 100 U/ml de pénicilline-streptomycine (Invitrogen Life Technologies), and 10% sérum de veau fœtal inactivé par la chaleur (Gibco Life Technologies). Les cellules ont été réparties à 1×10^6 cellules/ml dans une plaque 24 puits. Les plaques ont été mises en incubation 24 h à 37°C dans un milieu humidifié contenant 5% CO₂. Les cultures ont été, soit non stimulées, soit stimulées avec *E. coli* LPS (Lipopolysaccharide) (1 µg/ml) ou des billes anti-CD3/CD28 (2.5×10^4 beads/ 10^6 cellules/ml) (Invitrogen Life Technologies). Après incubation, les plaques ont été mises à centrifuger et les surnageant ont été stockés à -80°C jusqu'à analyse.

La concentration des cytokines de la famille IL-1 (IL1-β, IL-1α, IL-1ra), pro-inflammatoires (IL-4, IL-17, IFN-γ, TNF-α et IL-6) et anti-inflammatoires (IL-10) ont été déterminée dans les surnageant de CMN à l'aide de MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine magnetic bead panel kit (Millipore) couplée au logiciel Luminex 200™ xPONENT™. Tous les (19,20) échantillons ont été analysés en doublons. Le groupe contrôle était constitué de 24 volontaires sains (32 ± 10 ans), 11 hommes et 13 femmes. Les concentrations inférieures au seuil de détection ont été considérées indétectables.

3) Génotype :

Concernant les membres non diagnostiqués, une étude des mutations majeures du gène codant pour TNFRS1A a été réalisée dans le laboratoire de Génétique du Centre Hospitalier Universitaire de Cochin à Paris. Ces analyses ont été réalisées après recueil du consentement libre et éclairé de chaque patient ou des responsables légaux pour les mineurs. Ces analyses s'inscrivant dans le cadre d'un dépistage familial, le CPP n'a pas jugé utile la réalisation d'un dossier.

4. ANALYSE STATISTIQUE.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant Graph Pad Prism 5 (Graph Pad Software, Inc.). Les statistiques descriptives ont été présentées comme des moyenne \pm erreur standard (SEM). Le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé pour évaluer les différences entre les patients TRAPS, le groupe contrôle et les individus asymptomatiques. Les valeurs de p inférieures à 0.05 ont été considérées statistiquement significatives. Les études de corrélation ont été réalisées à partir du test de Pearson.

RESULTATS

1. ETUDE FAMILIALE

1) Arbre généalogique

Arbre généalogique (Annexe 1)

L'étude de l'arbre généalogique, permet d'identifier 7 membres symptomatiques. On ne retrouve pas de consanguinité à l'échelle de 4 générations consécutives. Les informations relatives aux patients de la 1^{ère} génération n'ont pu être collectées, pour cause de décès antérieur au début de l'étude.

Les porteurs de la mutation T50M du gène codent pour la protéine TNFRS1A. La prévalence de la mutation dans cette famille est de 69%. Le schéma de transmission illustre une transmission de pathologie autosomique dominante. Parmi les patients symptomatiques, la prévalence de la mutation est de 100%. A l'inverse, 33% des membres sont porteurs de la mutation sont asymptomatiques.

2) Caractéristiques phénotypiques cliniques et biologiques de la famille et du groupe spondyloarthrite

	Symptomatic patients								Non symptomatic family members						
	All	N.P	N.C.	A.C.	M.P.	O.B.	B.B.	JP.B.	All	J.C	J.B	M.B	E.D.	C.D	C.B.
Age (years)	37	5	29	30	33	42	57	69	12.41	0.5	5	8	8	14	39
Sex		M	M	F	F	M	F	M		F	M	M	M	F	F
Fever	57%	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	No	0%	No	No	No	No	No	No
Abdominal Pain	85%	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0%	No	No	No	No	No	No
Skin rash	42%	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	0%	No	No	No	No	No	No
Myalgia	71%	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	0%	No	No	No	No	No	No
Arthralgia	57%	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	0%	No	No	No	No	No	No
CRP mg/l	28%	<1	<1	67	42	<1	21	<1	0%	<1	4.4	1.2	0.6	<1	3.1
SAA mg/l	28%	<4.0	<4.0	<4.0	<4.0	<4.0	23.9	22.4	0%	<4.0	<4.0	<4.0	9.26	23.5	<4.0
IgD mg/l	42%	160	35	35	371	194	142	73	0%	4.5	51	41	42	6	4
Mutation	100%	T50M	33%	T50M	No	T50M	No	No	No						
Corticosteroids	42%	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No	0%	No	No	No	No	No	No
Biologics	28%	No	No	Yes	No	Yes	No	No	0%	No	No	No	No	No	No

Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques phénotypiques clinico-biologique et génotypiques des membres de la famille.

■ 1ère génération ■ 2ème génération ■ 3ème génération ■ Cas Index

1. Patients symptomatiques

Le sexe ratio était de 4 :3 et les patients étaient âgés de 5 à 69 ans. Le mode d'évolution de la pathologie était la survenue de poussées durant d'1 à 8 semaines. Ces poussées étaient caractérisées par les symptômes suivants : fièvre, douleur abdominale, éruption cutanée, myalgies, arthralgies.

Le symptôme, le plus fréquent était la douleur abdominale chez 85% des patients, suivi par les myalgies et arthralgies chez 71% des patients. La fièvre était présente chez 57% de ces patients. Les éruptions cutanées, à type d'éruption érysipéloïdes étaient retrouvées chez 43% des patients. Les

patients décrivaient de façon aspécifique des céphalées lors des crises fébriles, mais pas d'autre plainte fonctionnelle.

1. Patients anciennement symptomatiques

Les deux patients les plus âgés, respectivement âgés de 57 et 69 ans, ne présentaient plus de manifestations cliniques depuis de nombreuses années.

B.B. âgée de 57 ans avait présenté sa première crise à l'âge de 14 ans. Elle avait présenté une fièvre à 40°C en plateau, des arthralgies touchant les grosses articulations et des douleurs abdominales. Elle avait également présenté des myalgies et une éruption cutanée sur le membre douloureux. Ce premier épisode, étiquetée septicémie puis rhumatisme articulaire aigu avait duré 8 semaines. La patiente avait été traitée par antibiothérapie (extencilline). Les prélèvements infectieux étaient négatifs. Par la suite, B.B. a présenté 3 crises stéréotypées par an. Ces crises duraient 8 semaines et étaient extrêmement invalidantes. Ces crises stéréotypées entraînaient une impotence fonctionnelle totale, avec un absentéisme scolaire important, puis une gêne dans les activités quotidiennes au sein de son foyer à l'âge adulte. Les 2 grossesses de B.B. ont été marquées par des crises plus importantes, en termes de retentissement fonctionnel. A l'inverse en per-partum, B.B. restait indemne et ne présentait pas de crise. Depuis son second accouchement, en 1989, soit à l'âge de 32 ans, B.B. n'a plus présenté de symptômes cliniques évocateurs de poussées de TRAPS. Sur le plan biologique, B.B. présente une augmentation des marqueurs de l'inflammation avec une CRP à 21mg/L, un taux de protéine SAA à 23,9 mg/L et un taux d'IgD à 142 mg/L.

J.B. âgé de 69 ans, n'a pas présenté de crise depuis plusieurs décennies. L'interrogatoire retrouvait des crises légères et peu invalidantes, survenant sans fièvre, se présentant de façon atypique, avec uniquement des douleurs abdominales. J.B. n'était pas en mesure de dater l'âge d'apparition des symptômes. Néanmoins, des explorations digestives ont été réalisées à 30 ans. Les examens réalisés à l'époque (échographie abdominale, transit oeso-gastro-duodéal, fibroscopie) n'avaient retrouvé aucune anomalie. Sur le plan biologique, J.B. présentait une augmentation du taux de protéine SAA à 22 mg/L, un taux d'IgD à 73 mg/L, mais une CRP négative.

Les patients âgés, malgré un phénotype clinique différent sont devenus asymptomatiques avec l'âge. Ils conservent néanmoins, des anomalies biologiques en faveur d'un syndrome inflammatoire ancien, avec un taux de protéine SAA augmenté.

2. Patients actuellement symptomatiques

1. Manifestations complètes et typiques de TRAPS.

N.P. a présenté sa première crise autour de 4 ans. Ses crises associant une fièvre en plateau en 40°-41°C pendant 10 à 15 jours, des douleurs abdominales paroxystiques. Les douleurs abdominales pouvaient être le 1^{er} symptôme des crises. Des lésions cutanées non prurigineuses étaient également présentes lors des crises. A moindre échelle, N.P. présentait des myalgies et arthralgies. Les crises évoluaient en poussées toutes les 6 semaines. Les crises étaient déclenchées par l'asthénie, le stress ou des infections bénignes. Un traitement par corticothérapie à la demande a été instauré dès la confirmation génétique du diagnostic.

A.C. était suivie pour une symptomatologie ayant débuté dans la troisième décennie, avec des accès de fièvre en plateau, de douleurs abdominales, des arthralgies, des myalgies, sans éruption cutanée. Devant le retentissement fonctionnel important lié à des crises évoluant toutes les 6 à 8 semaines, malgré un traitement à la demande, un traitement par etanercept avait été débuté, avec une rémission clinique. Malgré ce traitement par etanercept, A.C. conservait un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP à 40mg/L. Dans le cadre d'un projet de grossesse, le traitement par

etanercept avait été interrompu au moment de l'étude, avec la mise en place d'une corticothérapie orale en cas de crise. A.C. est restée asymptomatique tout au long de sa grossesse et en post-partum.

Sur le plan biologique, le taux d'IgD et la CRP étaient augmentés chez les 2 patients (CRP élevée en période de crise à 50mg/L pour N.C.). Le taux de protéine SAA n'était pas augmenté.

2. Manifestations incomplètes de TRAPS

M.P. présentait des douleurs abdominales et articulaires, sans accès fébrile associé. Les douleurs abdominales étaient peu invalidantes et calmées par des antalgiques et antispasmodiques simples. Ces accès douloureux survenaient environ 1 fois par mois et évoluaient pendant moins d'une semaine. L'atypie était plus accentuée par le profil de ses douleurs articulaires. Ces douleurs articulaires, étaient des douleurs fortement évocatrices d'une spondyloarthropathie, étaient soulagées par AINS. L'IRM réalisée retrouvait une sacro-illite. L'étude du HLA n'a pas mis en évidence la présence de l'antigène HLA B27. M.P. remplissait les critères récents ASAS de spondyloarthrite. Son syndrome inflammatoire (CRP initiale à 40mg/l) a disparu spontanément, et son taux d'IgD était le plus élevé à 371mg/L.

N.C. présentait depuis la fin de la deuxième décennie uniquement des accès de myalgies d'horaire inflammatoire associés à une éruption cutanée homo-régionale. La durée de ces accès était difficile à préciser, en effet, la symptomatologie était rapidement résolutive par une automédication par corticothérapie orale. N.C. n'a jamais présenté de fièvre, de douleurs abdominales ou d'arthralgies. N.C. ne présentait aucune anomalie biologique au moment de la consultation. Aucun prélèvement en crise n'avait pu être réalisé.

2. Membres asymptomatiques

Six patients étaient asymptomatiques. Le sexe ratio était de 1 :1, avec une moyenne d'âge de 12,41 ans. On retrouvait la mutation T50M du gène codant pour la protéine TNFRS1A chez 33% des sujets.

On ne notait aucune plainte clinique. Aucun de ces individus ne présentait de syndrome inflammatoire ou d'augmentation significative du taux d'IgD.

Les patients asymptomatiques semblent plus jeunes que les membres atteints, mais sont porteurs de la mutation dans 33% des cas. La moyenne d'âge est plus basse de 2,75 ans chez les porteurs sains de la mutation.

3. Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et génotypiques entre les 2 groupes

La prévalence de la mutation T50M du gène codant pour la protéine TNFRS1A n'est pas significativement différente entre les 2 groupes, $p=0,7512$ d'après le test du Chi-Deux. Les taux des marqueurs de l'inflammation CRP et SAA ne différaient pas entre les 2 groupes, avec des p respectivement évalués à 0.1005 et 0.2116 d'après des tests de Mann Whitney. A l'inverse, le taux d'IgD était significativement plus élevé dans le groupe symptomatique versus le groupe asymptomatique, $p=0.03$ d'après le test de Mann-Whitney (figure).

2. PATIENTS SUIVIS POUR SPONDYLOARTHRITE

Patients	B.P.	B.E.	C.A.	C.D.	D.J.	G.V.	G.B.	G.L.	H.S.	J.F.	L.D.	P.P.	P.M.	Moyenne
Sexe	M	M	M	M	M	F	M	F	M	F	M	M	M	0,23
Age (ans)	60	36	28	69	57	51	61	19	50	29	54	53	45	47,08
IgD (mg/l)	1,2	83,3	111	77,2	11,8	23,6	6	12,3	8,6	48,6	8	64	125	44,66
CRP (mg/l)	1	0	2	7	14	0	16	0	9	3	4	16	34	11,66
Anti TNF Alpha	Oui	1												

Tableau 2 : Récapitulatif des caractéristiques phénotypiques clinico-biologique et génotypiques des patients suivis pour spondyloarthrite.

Le sexe ratio F:H était de 2:10 et la moyenne d'âge était de 47,08 ans. Les patients étaient tous en échec d'un traitement par AINS et le sérum utilisé pour le dosage de l'IgD avait été conservé au moment d'un bilan avant la mise en route des anti-TNF. Le syndrome inflammatoire était présent chez 9 patients avec un taux de CRP moyen de 11.66 mg/l. Aucun patient n'avait un taux d'IgD supérieur à 150 mg/l. Le taux moyen d'IgD était de 44,66 mg/l.

3. ETUDE DU PROFIL CYTOKINIQUE

1) Cytokines pro-inflammatoires

1. Cytokines famille IL-1

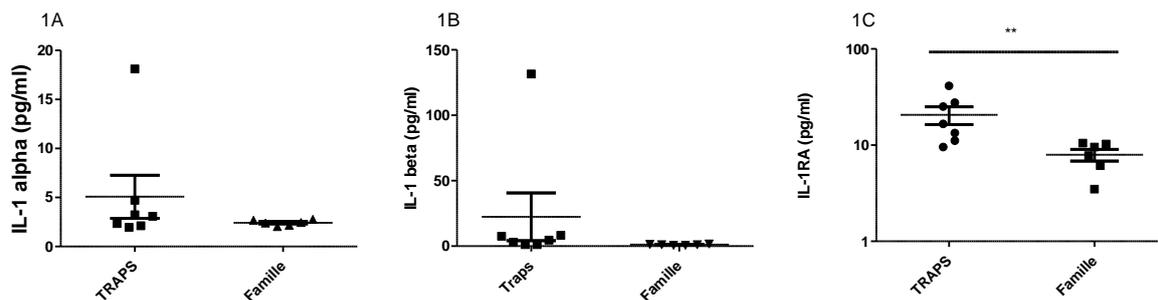


Figure 1 : Production cytokinique après 24 heures de cultures des PBMC, sans stimulation de patients TRAPS et de membres de famille asymptomatiques ; Test de Mann Whitney

1A Niveau d'IL-1 alpha (pg/ml)

1B Niveau d'IL-1 bêta (pg/ml)

1C Niveau d'IL-1RA (pg/ml)

** : $p < 0,01$

Le niveau d'excrétion des CMN en IL-1 alpha ne différait pas entre les patients TRAPS et les membres de famille asymptomatiques, $p=0,45$.

Le niveau d'expression en IL-1 beta ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative. Toutefois, une tendance à la différence se dégage avec un taux moyen de 22,4 pg/ml chez les patients TRAPS Vs 1,1 pg/ml chez les membres de famille asymptomatiques avec $p=0,07$.

Le taux d'IL-1 beta le plus élevé était celui de M.P., patiente du groupe TRAPS (Annexe 2).

A l'inverse, le niveau d'excrétion des CMN des patients TRAPS en IL-1RA était plus élevé que celui des membres de famille asymptomatiques. Le niveau d'expression en IL-1RA était de 20,7pg/ml chez les patients TRAPS Vs 8,0pg/ml et $p=0,0021$.

La culture des CMN a principalement mis en évidence une sécrétion accrue d'IL-1RA, antagoniste naturel de l'IL-1 beta, dans le groupe de patients TRAPS. Il existait également une tendance à la surproduction d'IL-1 beta chez les patients TRAPS.

2. Cytokines pro-inflammatoires ubiquitaires et IL-17

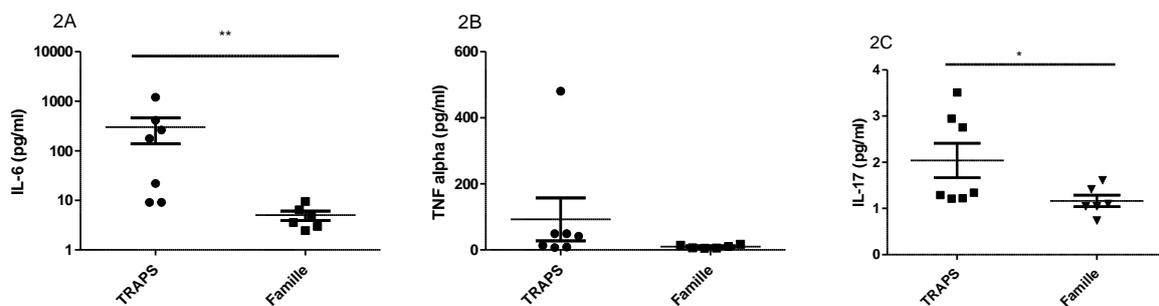


Figure 2 : Production cytokinique après 24 heures de cultures des PBMC, sans stimulation de patients TRAPS et de membres de famille asymptomatiques ; Test de Mann Whitney

2A Niveau d'IL-6 (pg/ml)

2B Niveau de TNF Alpha (pg/ml)

2C Niveau d'IL-17 (pg/ml)

* $p<0,05$; ** $p<0,01$

Le niveau d'expression des cytokines pro-inflammatoire ubiquitaires à savoir IL-6 et TNF-alpha était respectivement plus important dans les CMN du groupe TRAPS que dans celles du groupe asymptomatique. Concernant l'IL-6, Le niveau d'expression était de 301 pg/ml dans le groupe TRAPS et de 5 pg/ml dans le groupe asymptomatique, $p=0,0047$. Concernant le TNF-alpha, Le niveau d'expression était de 98 pg/ml dans le groupe des patients TRAPS et de 10 pg/ml dans le groupe des membres de famille asymptomatique, $p=0,0734$.

Les taux d'IL-6 et de TNF-alpha les plus élevés étaient ceux de M.P., patiente du groupe TRAPS (Annexe 2).

Le niveau d'expression d'IL-17, cytokine clé dans la voie Th17 était plus important dans le groupe des patients TRAPS que dans le groupe asymptomatique= $0,0291$.(21)

L'expression des CMN en cytokine issues des lymphocytes Th1 et Th2, à savoir IFN-gamma et IL-4 n'était pas différente dans le groupe TRAPS par rapport au groupe asymptomatique, respectivement $p=0,2086$ et $p=0,2593$ (22).

2) Cytokines anti-inflammatoires

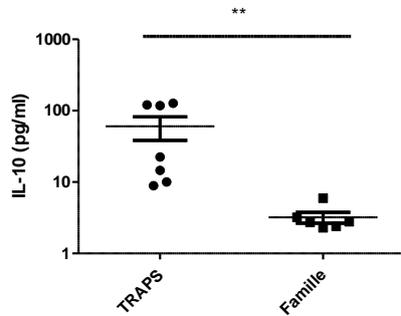


Figure 3 : Production cytokinique après 24 heures de cultures des PBMC, sans stimulation de patients TRAPS et de membres de famille asymptotiques. Niveau d'IL-10 (pg/ml). Test de Mann Whitney ** : $p<0,01$

L'expression des CMN en IL-10 était plus importante dans le groupe des patients TRAPS que dans le groupe asymptomatique ($p=0,0012$) (23).

4. ANALYSE DES TAUX IGD

1) Comparaison taux d'IgD

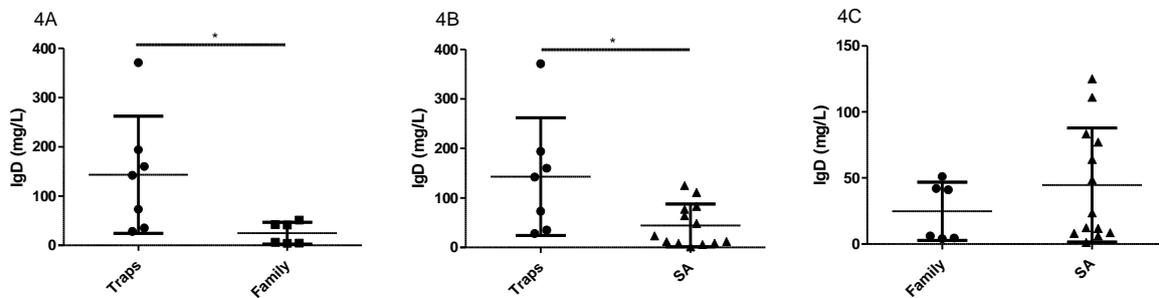


Figure 4 : Taux d'IgD sérique par groupe de patients. Test de Mann Whitney

4A Comparaison TRAPS et membres de famille asymptotiques (mg/L)

4B Comparaison TRAPS et patients SA (mg/L)

4C Comparaison Membres de famille asymptotiques et patients SA (mg/L)

** : $p<0,01$

Le taux d'IgD sérique moyen dans le groupe TRAPS était $143,3$ mg/L, pour un seuil de laboratoire entre 100 et 150mg/L. Le taux moyen d'IgD sérique dans groupe des membres de famille

asymptomatiques était de 24,75. La différence était statistiquement significative $p=0,0350$. La distribution des taux d'IgD dans le groupe TRAPS avec une médiane à 142 était supérieure à 142mg/L chez la moitié des patients TRAPS. Le taux maximum d'IgD était le taux de M.P. La distribution des taux d'IgD retrouvait un maximum à 51 mg/L dans le groupe des membres de famille asymptomatique, à savoir strictement inférieur aux normes de laboratoire.

Le taux d'IgD sérique moyen dans le groupe TRAPS (143,3 mg/l) était également significativement plus élevé que le taux d'IgD sérique dans le groupe des patients SA(44,66mg/), $p=0,0216$. La distribution des taux d'IgD dans le groupe SA montrait un maximum à 125 mg/l, en comparaison du taux de M.P. dans le groupe TRAPS, et présentant une sacro-iliite.

Il n'y avait pas de différence entre le taux d'IgD sérique moyen dans le groupe asymptomatique et le groupe des patients SA.

Le taux d'IgD sérique moyen était donc significativement plus élevé dans le groupe des patients TRAPS que dans les autres groupes. Les membres de famille asymptomatiques et les patients suivis pour SA ne présentaient jamais de taux d'IgD sérique supérieur au seuil de laboratoire.

2) Etude corrélation entre les taux d'IgD et les valeurs de CRP

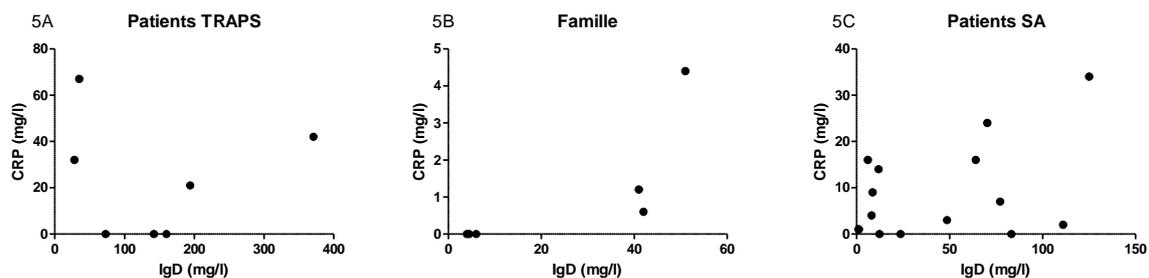


Figure 5 : Etude de corrélation entre les taux d'IgD et les CRP au sein de chaque groupe de patients. Test de Pearson.

5A Etude de corrélation IgD CRP chez les patients TRAPS

5B Etude de corrélation IgD CRP chez les membres asymptomatiques

5C Etude de corrélation IgD CRP chez les patients SA

La recherche de corrélation au sein de chaque groupe n'a pas mis en évidence de corrélation entre le taux d'IgD et les taux de CRP. Les indices de corrélation étaient respectivement de $-0,017$ ($p=0,97$) dans le groupe TRAPS, $0,7656$ ($p=0,0760$) dans le groupe des membres de famille asymptomatiques, de $0,4229$ ($p=0,1163$) dans le groupe des patients SA.

On observait uniquement une tendance en faveur d'une corrélation dans le groupe des membres de famille asymptomatiques, qui avaient la particularité d'avoir de très faibles valeurs d'IgD et de CRP en relation avec leur statut asymptomatique.

DISCUSSION :

Cette étude du phénotype clinique, biologique et cytokinique a mis en évidence une hétérogénéité phénotypique clinique, mais une homogénéité biologique et cytokinique dans cette famille présentant une mutation T50M du gène codant pour la protéine TNFRS1A.

La présentation clinique des TRAPS dans cette famille était originale, puisqu'en effet, le signe clinique le plus représenté n'était pas la fièvre, mais les douleurs abdominales. Des phénotypes cliniques de TRAPS ne présentant pas de fièvre ont été décrits dans la littérature, mais la fièvre était toujours le symptôme clinique le plus fréquent. La fréquence des autres caractéristiques cliniques était comparable aux données de la littérature (7,8).

Ce travail a également mis en évidence, la rémission clinique spontanée chez 2 patients, au fil du temps. Cette notion d'évolution phénotypique avec l'âge avait été décrite.(8,24) Lachman et al avaient rapporté dans la cohorte EUROTRAPS des rémissions chez un certain nombre de patients suivis pour TRAPS, mais la proportion n'était pas précisée. Cette notion de rémission clinique semble être présente dans l'ensemble de la population des patients TRAPS porteurs de variants génétiques associés à un phénotype clinique tels que R92Q dont la pathogénie est largement débattue.(25) A l'inverse, avec la mutation T50M de la famille étudiée, considérée comme une mutation à forte pénétrance, on notait dans cette étude 2 rémissions cliniques sur 7 patients symptomatiques. Etant donné leurs âges avancés, ces 2 patients n'avaient eu aucun traitement au long cours. Les déterminants de la rémission clinique restent inconnus.

Au niveau cytokinique, Gattorno et al avaient mis en évidence un défaut de l'autophagie et une sécrétion accrue d'IL-1Beta à partir de CMN de patients TRAPS (26). Le profil cytokinique des CMN des patients TRAPS de notre étude est en accord avec ces données. En effet, la mise en évidence d'un excès de sécrétion d'IL-1RA est liée à un excès de sécrétion en IL-1 Beta (27). Notre étude n'a pas pu démontrer de sécrétion accrue d'IL-1 Beta. L'état de rémission clinique de certains chez nos patients, soit spontané, soit lié à l'utilisation de traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur sont des facteurs expliquant l'absence de différence significative d'excrétion d'IL-1 Beta. En effet, la mise en évidence d'IL-1 Beta est limitée par son activité à faible concentration, sa sécrétion fugace et sa dégradation rapide (27). Les autres cytokines sécrétées en excès dans le groupe de patients TRAPS déjà décrites dans la littérature était l'IL-6 (28). Nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation de sécrétion du TNF alpha, bien que celle-ci ait été décrite dans la littérature et n'avons pas étudié le TNFR. La mise en évidence de l'augmentation de la sécrétion des cytokines IL-10, IL-17 est une donnée originale.

Les patients symptomatiques ont présenté une ou plusieurs anomalies du bilan inflammatoire. Ces anomalies étaient retrouvées en période de crise et/ou en dehors. Les patients anciennement symptomatiques conservaient des anomalies du taux d'IgD ou de la protéine SAA. La protéine SAA est une protéine de la phase aigüe de la réponse inflammatoire (29–31). Elle est principalement produite par le foie en réponse aux stimuli des cytokines pro-inflammatoires IL-1 et IL-6. Le taux de la protéine SAA s'élève de façon importante et augmente jusqu'à des taux de 1000mg/l en réponse aux stimuli. La protéine SAA va, à son tour, activer la réponse inflammatoire en activant l'inflammasome NLRP3, par le biais de la cathepsine B et de P2X7. La durée de survie de la protéine SAA dans le sang est extrêmement prolongée et excède la décade (29,31). En cas de persistance du stimulus inflammatoire, la protéine SAA peut atteindre un seuil à partir duquel elle devient nocive, avec le risque de développement d'amylose (5,8,32).

L'augmentation du taux d'IgD, caractéristique du déficit en mévalonate kinase, autre pathologie du groupe des MAI, a également été rapportée dans le TRAPS, mais aussi la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) (33,34). Le rôle de l'IgD ainsi que son implication physiopathologique dans les différentes MAI, n'est pas connu (14). Dans notre étude, le taux d'IgD était significativement élevé chez les patients du groupe TRAPS, alors qu'il était normal dans le groupe asymptomatique. Dans notre étude il n'y avait pas de corrélation entre le taux d'IgD et la CRP

Il est à noter que le seuil supérieur du kit utilisé dans le laboratoire était de 150mg/l. Ce seuil est supérieur au seuil, de 100mg/L, classiquement utilisé pour définir l'hyperIgD dans les MKD (35,36).

La patiente présentant une spondyloarthrite avec la mutation T50M avait le taux d'IgD le plus élevé alors que le groupe spondyloarthrite avait un taux d'IgD normal. Une augmentation du taux d'IgD n'a jamais été recherchée chez des patients dans la spondyloarthrite, considérée comme une maladie auto-inflammatoire polygénique (37).

Ces données suggèrent que l'augmentation du taux d'IgD chez notre patiente est liée à son génotype muté T50M pour le gène TNFRS1A. et non à sa pathologie inflammatoire qu'est la spondyloarthrite. Cette patiente avait un syndrome inflammatoire pendant les périodes douloureuses avec une augmentation des cytokines pro-inflammatoires IL6 et TNF alpha dans le contexte d'une poussée de spondyloarthrite. Mais la définition et la genèse de la spondyloarthrite dans cette pathologie reste à préciser. En effet différents travaux ont identifié une prévalence élevée de sacro-iliite dans une autre MAI plus fréquente, la FMF (38–40). Et plutôt qu'une association entre MAI et SA, certains pensent que la sacro-iliite serait l'un des symptômes de la FMF. Ainsi, récemment, Georgin-Lavialle ont rapporté l'utilisation d'un traitement par l'anakinra (récepteur antagoniste de l'IL-1) avec une efficacité chez un de leurs patients suivi pour FMF et spondyloarthrite, alors que l'anakinra a été démontré comme efficace dans la FMF, mais pas dans les SA (41,42). L'efficacité importante de l'anakinra sur la symptomatologie axiale de ce patient, laisse à penser que la sacro-iliite était satellite de la FMF et non le signe d'une SA associée.

Dans le TRAPS, trois cas de sacro-iliite ont été rapportés dans la littérature. Le premier cas a été rapporté chez un garçon afro-américain de 9 ans, porteur de la mutation P46L, sans portage de l'antigène HLA B27 (43). La sacro-iliite a été résolutive après un bolus de méthylprednisolone chez ce garçon. Le deuxième cas rapporté était celui d'une femme caucasienne de 27 ans, porteuse de la mutation R92Q, sans portage de l'antigène HLA B27, sans mutation associée dans le gène MEFV. La sacro-iliite chez cette patiente a été résolutive sous anti-TNF Alpha (43). Le troisième cas était celui d'un homme caucasien de 28 ans, porteur de la mutation R92Q, associée au portage de l'antigène HLA B27 (44). La caractéristique commune de ces trois cas est le type de mutation génétique associée. En effet, le génotype P46L et le génotype R92Q sont deux variants du gène TNFRS1A fréquemment retrouvés dans la population générale. Le variant P46L est retrouvé chez 10% des Africains de l'Ouest et le variant R92Q chez 2% des Caucasiens. La grande majorité de la population porteuse de ces génotypes est asymptomatique, mais dans certains cas, une symptomatologie modérée de TRAPS peut exister (8). Concernant notre étude, nous décrivons pour la première fois une sacro-iliite chez une patiente porteuse d'une mutation à forte pénétrance. La pathogénie de cette sacro-iliite est difficilement caractérisable. Toutefois, on note chez cette patiente une symptomatologie clinique de TRAPS et un syndrome inflammatoire biologique de TRAPS (avec une augmentation du taux d'IgD). Sur le plan cytokinique, elle présente un profil inflammatoire marqué avec les taux les plus importants du groupe pour les cytokines IL-1 Beta, IL-6 et TNF Alpha. Ses taux d'IL-1RA et d'IL-10 sont également particulièrement élevés. Au total, l'association du génotype, du phénotype clinique, du phénotype biologique (CRP, SAA, IgD) et du profil cytokinique orientent vers une pathogénie de sacro-iliite liée au TRAPS chez cette patiente.

Afin de valider cette hypothèse, un complément d'étude du groupe de patients SA avec détermination du taux de SAA et du profil cytokinique seraient nécessaires. Ce complément d'étude renforcerait les arguments pour classer la sacro-iliite chez la patiente MP, comme manifestation atypique de TRAPS.

En conclusion : Notre étude est la première étude exhaustive d'une famille de TRAPS avec analyse clinique, génétique et profil cytokinique montrant que si les paramètres d'inflammation classique sont présents lors des poussées de la maladie, l'hyper IgD ou l'augmentation de la SAA peut perdurer chez des patients devenus asymptomatiques. Notre étude décrit également pour la première fois l'existence d'une sacro-iliite chez une patiente porteuse d'un TRAPS avec une mutation à forte pénétrance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ogoina D. Fever , fever patterns and diseases called “ fever ” — A review. *J Infect Public Health* [Internet]. King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences; 2011;4(3):108–24.
2. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;68:S83–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.017>
3. Mcgonagle D, Mcdermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):1242–8.
4. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Costa L, Attenu M, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: State of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol*. 2013;2013 : 513.
5. Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, O’Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*. 2000;12:479–86.
6. Mcdermott MF, Ogunkolade BW, Mcdermott EM, Jones LC, Wan Y, Quane KA, et al. Linkage of Familial Hibernian Fever to Chromosome 12p13. *Am J Hum Genet*. 1998;62:1446–51.
7. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, Frediani B, Galeazzi M, Brizi MG, et al. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): State of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;12(1):38–43.
8. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013;Published Online First : [21 08 2013]. doi:10.1136/annrheumdis- 2013-204184.
9. Dodé C, André M, Bienvenu T, Hausfater P, Pêcheux C, Bienvenu J, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2181–8.
10. Normand S, Massonnet B, Delwail A, Favot L, Cuisset L, Grateau G, et al. Specific increase in caspase-1 activity and secretion of IL-1 family cytokines: A putative link between mevalonate kinase deficiency and inflammation. *Eur Cytokine Netw*. 2009;20(September):101–7.
11. Grateau G, Granel B, Dodé C, Cuisset L, Delpech M. Fièvres intermittentes héréditaires. *Press Med*. 2004;33:1195–206.
12. Nowlan ML, Drewe E, Bulara H, Esposito N, Robins R a., Tighe PJ, et al. Systemic cytokine levels and the effects of etanercept in TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) involving a C33Y mutation in TNFRSF1A. *Rheumatology*. 2006;45(August 2005):31–7.
13. Simon a., Park H, Maddipati R, Lobito a. a., Bulua a. C, Jackson a. J, et al. Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2010;107(21):9801–6.
14. Chen K, Cerutti A. New Insights into the Enigma of Immunoglobulin D. *Immunol Rev*. 2011;237(1):160–79.
15. Shea JJO, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science* (80-). 2010;327(5969):1098–102.

16. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: An Effector CD4 T Cell Lineage with Regulatory T Cell Ties. *Immunity*. 2006;24(6):677–88.
17. Mcdermott EM, Smillie DM, Sc B, Ph D. Clinical Spectrum of Familial Hibernian Fever : A 14-Year Follow-Up Study of the Index Case and Extended Family. *Mayo Clin Proc [Internet]*. Mayo Foundation for Medical Education and Research; 1997;72(9):806–17.
18. Van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol [Internet]*. Nature Publishing Group; 2014;11(2):110–8.
19. Dinarello C a. Interleukin-1, Interleukin-1 Receptors and Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Int Rev Immunol [Internet]*. 1998;16(5–6):457–99.
20. Apte RN, Voronov E. Is interleukin-1 a good or bad “guy” in tumor immunobiology and immunotherapy? *Immunol Rev [Internet]*. 2008;222:222–41.
21. Ibrahim JN, Jounblat R, Delwail A, Abou-Ghoch J, Salem N, Chouery E, et al. Ex vivo PBMC cytokine profile in familial Mediterranean fever patients: Involvement of IL-1 β , IL-1 α and Th17-associated cytokines and decrease of Th1 and Th2 cytokines. *Cytokine*. 2014;69(2):248–54.
22. Del Prete G. The Concept of Type-1 and Type-2 Helper T Cells and Their Cytokines in Humans. *Int Rev Immunol [Internet]*. 1998;16(3–4):427–55.
23. Groux H, Cottrez F. The complex role of interleukin-10 in autoimmunity. *J Autoimmun [Internet]*. 2003;20(4):281–5.
24. Cantarini L, Lucherini OM, Vitale a, Sabadini L, Brizi MG, Frediani B, et al. Expanding spectrum of TNFRSF1A gene mutations among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis. *InternMedJ*. 2013;43:725–7.
25. Pelagatti M a., Meini a., Caorsi R, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Long-term clinical Profile of children with the low-penetrance R92Q mutation of the tNFRSF1A gene. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):1141–50.
26. Bachetti T, Chiesa S, Castagnola P, Bani D, Zanni E Di, Omenetti A, et al. Autophagy contributes to in fl ammation in patients with TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1044–52.
27. Jéru I, Amselem S. Inflammasome et interleukine 1. *Rev Med Interne*. 2011;32:218–24.
28. Vaitla PM, Radford PM, Tighe PJ, Powell RJ, McDermott EM, Todd I, et al. Role of interleukin-6 in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):1151–5.
29. Van Der Hilst JCH, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med*. 2005;5(3):87–98.
30. Gallimore JR, Sc B, Sabin CA, Ph D, Gillmore JD, Ph D, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361–71.
31. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V. Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage. *World J Nephrol [Internet]*. 2016;5(1):66–75.
32. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson J a., Bybee A, Russell TL, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):1116–21.

33. Medlej-Hashim M, Petit I, Adib S, Chouery E, Salem N, Delague V, et al. Familial Mediterranean Fever: association of elevated IgD plasma levels with specific MEFV mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(May):849–54.
34. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology.* 2007;46(September):1597–600.
35. Drenth JPH, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, Velde-visser SD Van De, Jong JGN De, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet.* 1999;22(june):6–9.
36. Houten SM, Kuis W, Duran M, Koning TJ De, Royen-kerkhof A Van, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK , encoding mevalonate kinase , cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet.* 1999;22(june):175–7.
37. Stankovic K, Grateau G. What’s new in autoinflammatory diseases? *Rev Med Interne.* 2008;29(12):994–9.
38. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu DÜ, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:41–6.
39. Akar S, Soysal O, Balci A, Solmaz D, Gerdan V, Onen F, et al. High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection. *Arthritis Res Ther [Internet]. BioMed Central Ltd;* 2013;15(1):R21.
40. Cosan F, Āstek D, Oku B, Duymaz-Tozkir J, Cakiris A, Abaci N, et al. Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3232–6.
41. Sophie Georgin-Lavialle, Katia Stankovic Stojanovic, Claude Bachmeyer, Jeremie Sellam, Salam Abbara, Fawaz Awad, Anne Miquel, Serge Amselem GG, M’Bappe´ and P. Spondyloarthritis associated with familial Mediterranean fever: successful treatment with anakinra. *Rheumatology (Oxford).* 2016;1–2.
42. Jeroen CH van der Hilst, Michel Moutschen, Peter E Messiaen BRL, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biol Targets Ther.* 2016;10:75–80.
43. Cantarini L, MD, Lucherini OM, PhD, Cimaz R, MD, et al. Sacroileitis and pericarditis: atypical presentation of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and response to etanercept therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(2):290–1.
44. Amigues I, Stojanovic KS, Bansal A, Gagnard A, Tebib JG. Ankylosing spondylitis associated with auto-inflammatory syndrome mutation. *Jt Bone Spine [Internet]. Elsevier Masson SAS;* 2011;78(5):528–37.

ANNEXES

ANNEXE 2 VALEURS BRUTES DOSAGE CYTOKINIQUE CMN

	IFN-gamma	IL-10	IL-17	IL-1RA	IL-1 alpha	IL-1 beta	IL-4	IL-6	TNF-alpha
N.P.	7,24	118,03	2,75	27,75	2,35	7,58	1,88	265,03	49,11
N.C.	2,24	14,57	3,51	11,10	3,23	2,95	2,10	22,02	13,02
A.C.	1,75	22,42	1,21	16,64	4,73	4,53	1,09	176,72	41,59
M.P.	2,51	127,15	2,94	25,16	18,10	131,52	2,22	1210,55	480,96
O.B.	1,05	10,05	1,34	9,58	2,11	1,07	2,69	9,17	7,33
B.B.	1,53	120,76	1,29	41,23	3,07	8,21	3,69	414,29	49,14
JP.B.	1,16	8,89	1,22	13,34	1,96	1,09	1,35	9,08	8,54

Tableau 3 : Résultats bruts du dosage cytokinique des CMN après 24 heures de culture sans stimulation dans le groupe de patients TRAPS. Valeurs IFN-gamma, IL-10, IL-17, IL-1RA, IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-4, IL-6, TNF-alpha exprimées en pg/ml.

	IFN-gamma	IL-10	IL-17	IL-1RA	IL-1 alpha	IL-1 beta	IL-4	IL-6	TNF-alpha
J.C.	1,32	2,29	1,61	7,79	2,69	1,22	2,87	6,42	17,43
J.B.	0,85	3,20	1,05	10,27	2,18	0,68	2,03	2,99	5,03
M.B.	0,90	5,93	1,05	9,57	2,05	1,44	0,87	9,51	14,49
E.D.	0,96	2,78	1,42	6,12	2,46	1,63	1,76	5,11	10,70
C.B.	0,79	2,71	0,74	10,48	2,77	1,18	0,66	2,46	5,97
C.D.	1,16	2,39	1,10	3,49	2,39	0,68	1,09	3,60	6,44

Tableau 4 : Résultats bruts du dosage cytokinique des CMN après 24 heures de culture sans stimulation dans le groupe de patients TRAPS. Valeurs IFN-gamma, IL-10, IL-17, IL-1RA, IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-4, IL-6, TNF-alpha exprimées en pg/ml.

Hyper IgD in TRAPS : a disease activity marker or an epiphenomenon in the auto-inflammatory cascade?

The story began with the case of a 33 years old woman seen in outpatient clinic in 2014 for spondyloarthritis (SA). Personal history revealed recurrent abdominal pain since the age of 8 years old, without fever, arthralgia nor cutaneous symptom. Inflammatory back pain started at 28 years old and was relieved by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Clinical examination showed pain on right sacroiliac and gluteal mediusenthesitis. Biology revealed the absence of the HLA B27 antigen but elevated CRP at 42 mg/l and on magnetic resonance imaging a sacroiliitis (SI) ¹.

Interestingly, the patient familial history did not include spondyloarthritis but a TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS). In this context, a study of the entire family (n=13) and 13 SA patients with SI was conducted. Clinical phenotype, biology including inflammatory syndrome (CRP, SAA) seric IgD and TNFRSF1A mutations screening have been done. Characterization of the T lymphocytes and the myeloid derived pro-inflammatory cytokines (IL1- β , IL-1 α , IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-17, IFN- γ , TNF- α , IL-6) was done only in TRAPS family as described previously ².

Clinical and biological characteristics of TRAPS family have been resumed in table 1. Nine of the family members displayed T50M mutation ; two of them aged of 6 months and 8 years never had symptoms, according to the TRAPS natural history². Seven are symptomatic, establishing a 77% penetrance. Four of them have a typical disease with fever, abdominal pain, myalgia, an increased CRP during evolution. Increased IgD occurred for 3 of these 4 typical TRAPS³. Two others display mild and few TRAPS symptoms without fever nor inflammatory syndrome. Their IgD serum level is normal. The 33 years old woman with SA is the daughter and the sister of 2 typical TRAPS but present a typical axial spondyloarthritis with increased CRP but T50M mutation and the highest level of IgD. Sixty six percent of the patients with SA had increased CRP.

There is a significant increase of seric IgD level and TNF α , IL-6, IL1-0 and IL-1RA production by PBMC (figure) in patients with symptomatic TRAPS compared to asymptomatic family members⁵. As attending there is a correlation between IL-6, TNF production and CRP (data not shown) but no correlation between inflammatory parameters (CRP, IL6 nor TNF α and IgD. None of the 13 SA patients have increased IgD (data not shown).

IgD is a common biological feature of Mevalonate Kinase Deficiency but it has also been described in FMF or TRAPS⁶⁻⁸ but not in spondyloarthritis, classified as a polygenic auto-inflammatory disease⁹. Our study shows elevated IgD levels in TRAPS symptomatic members compared to the asymptomatic and to active SA patients. No correlation has been identified between IgD and inflammatory parameters. Taken together, we hypothesize that IgD increase is due to the T50M mutation.