

imagine

INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES



Necker

ENFANTS MALADES



HÔPITAL UNIVERSITAIRE

Quand évoquer un lupus monogénique?

Brigitte Bader-Meunier



Rencontres en Immunologie & Immunothérapie Pratiques

LES systémique pédiatrique

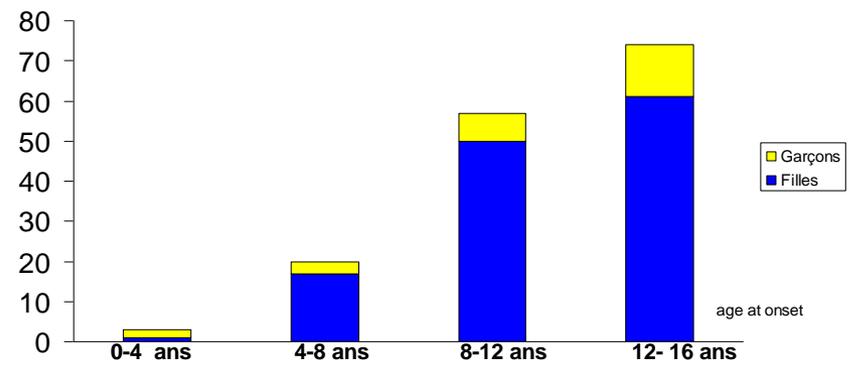
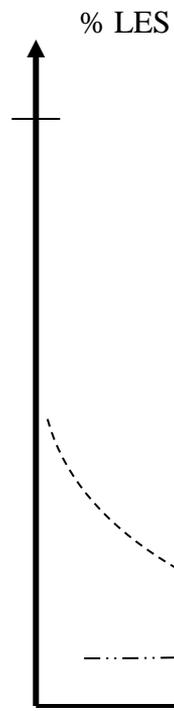
- Rare: 5 % LES
- Sexe ratio: 1/5 à 1/8
- Plus sévère que chez l'adulte :
 - atteintes rénales
 - atteintes neurologiques



LES systémique pédiatrique

- Génétique et lupus:
 - Jumeaux: risque LES x 10 homozygote/dizygote
 - LES familiaux: 10%
- **Implications plus forte de facteurs génétiques chez l'enfant ?**
 - Porteurs d'allèles de risque de développer un LES (19 SNPs): > 18 ans vs < 18 ans:
OR : 1,25 (1.02-1.54) (Afro-Américains)
(*Webb, Ann Rheum Dis 2011*)
 - LES syndromique monogénique





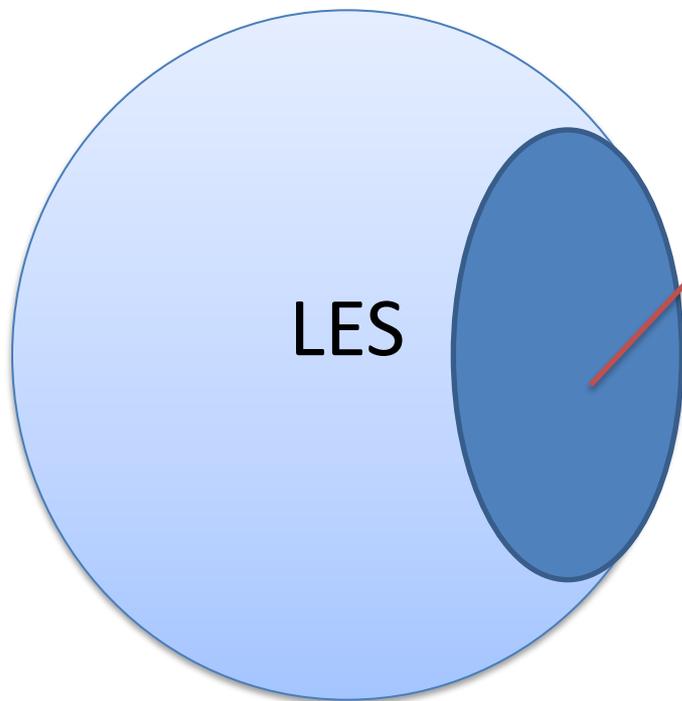
Implication de facteurs polygéniques/
environnementaux/hormonaux

Implication de la
mutation d'un seul
gène

puberté

âge





- LES monogéniques

- Début précoce

- Cas familiaux, consanguinité

- Sex ratio: 1:1

- Signes associés

LES monogénique

1. « Interferonopathies »

- ❖ Syndrome d' Aicardi-Goutières (AGS) (AR/AD)
- ❖ SPENCD: spondylenchodrodysplasie (AR)
- ❖ Mutation Dnase1L3 (AR)

2. Déficit apoptose lymphocytes B

- ❖ Mutation PKC δ (AR)

3. Défaut de clairance des corps apoptotiques

- ❖ Déficit en fraction du complément (AR)

4. Autres...

- ❖ CGD (AR, X)
- ❖ Rasopathies (AR)
- ❖



INTERFERONOPATHIES



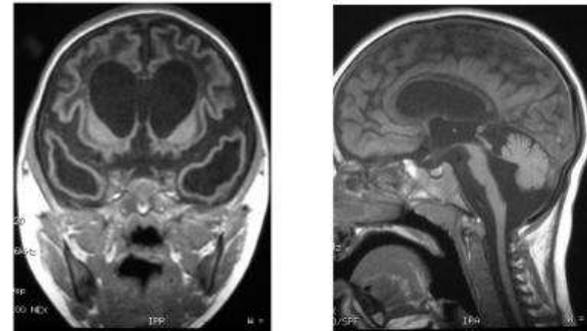
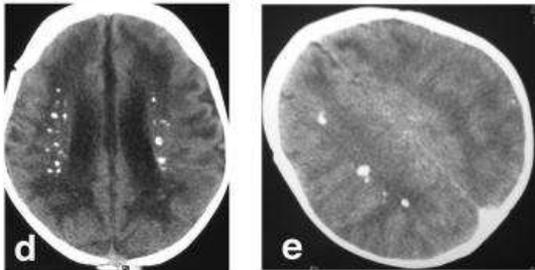
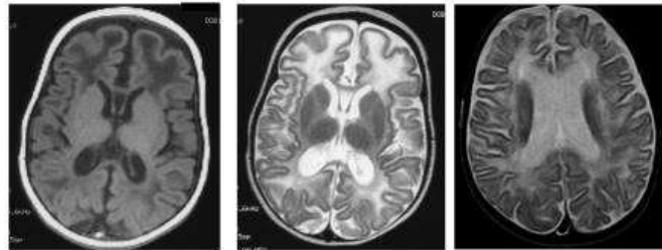
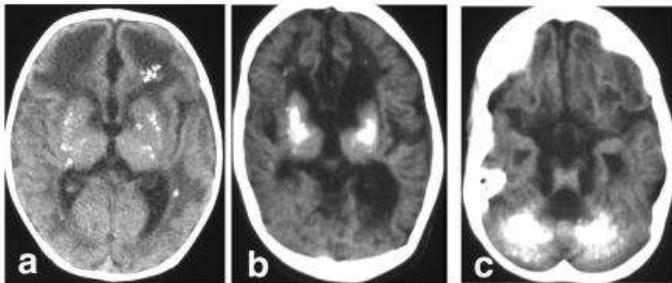
1 Syndrome d'Aicardi-Goutières

- AR essentiellement
- Hétérogénéité clinique
- Atteinte précoce (premiers mois):
 - atteinte neurologique
 - \pm fièvre hépatosplénomégalie, thrombopénie précoce
- Atteinte neurologique tardive possible
- Auto-immunité « lupique », lupus-engelure (40%)



Atteinte neurologique

- Encéphalopathie NN, microcéphalie progressive
- Rarement: atteinte tardive ou absente
- Spasticité
- Calcifications Nx gris centraux, atteinte SB



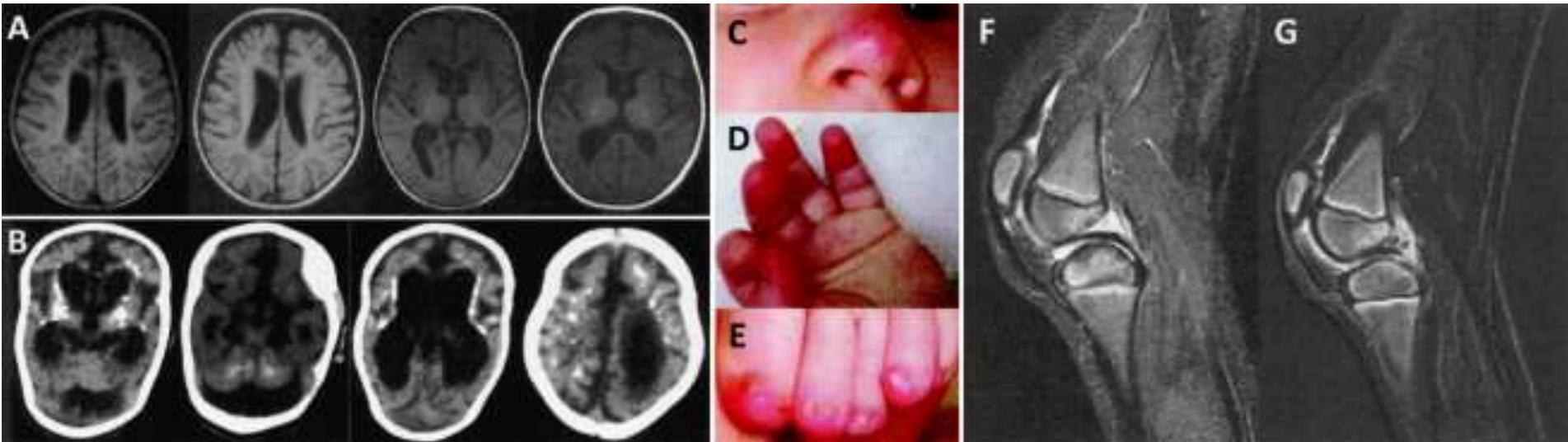
Mutations de TREX 1 (3'-repair DNA exonuclease 1)

- Syndrome d'Aicardi-Goutières

<i>AGS1</i>	<i>TREX1/DNaseIII</i>	35%
<i>AGS2</i>	<i>RNASEH2B</i>	45%
<i>AGS3</i>	<i>RNASEH2C</i>	15%
<i>AGS4</i>	<i>RNASEH2A</i>	<5%
<i>AGS5</i>	<i>SAMHD1/DCIP</i>	~10%
<i>ADAR 1</i>	<i>RNASE</i>	
<i>IFIH1</i>	<i>R du RNA</i>	

LES et syndrome d'Aicardi-Goutières

- *Ramantani, Arthr Rheum 2010*
20 patients, AGS



12/20: lésions érythémateuses, ulcérations buccales, arthrites, thrombopénie, leucopénie, FAN

2/20: LES (TREX1 hétérozygote, SAMDH1)

âge au diagnostic: 2 et 3 ans



- *Namjou, Genes Immun 2011*

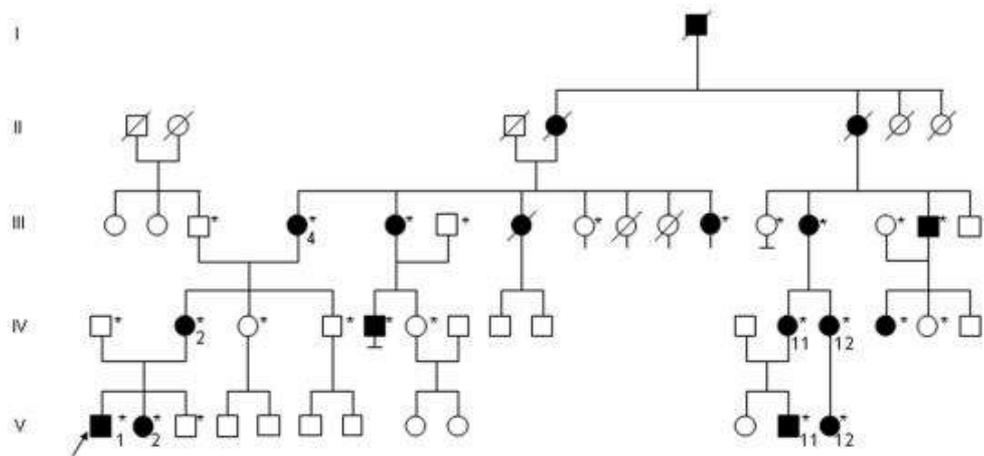
Fréquence du polymorphisme TREX1 dans une cohorte de 8000 patients LES (40 SNPs) TREX1: 0,5 % LES (contrôles:0)

- 9 mutations hétérozygotes

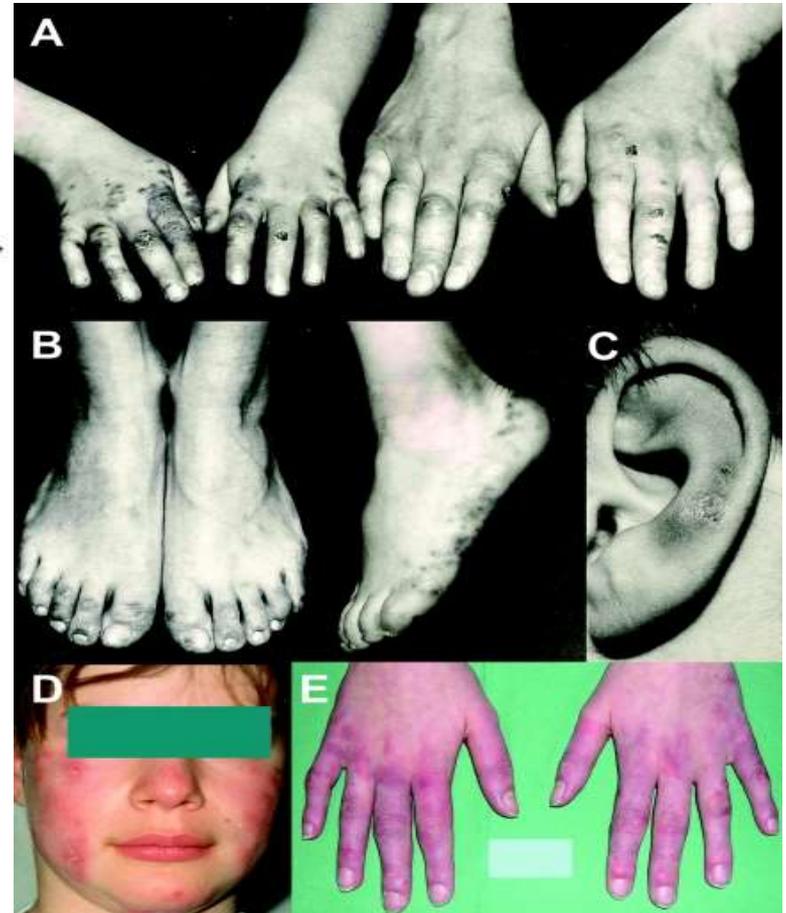
- R114H/R114H: LES pédiatrique sans atteinte neurologique



Mutations TREG1, SAMDH1 et lupus engelure



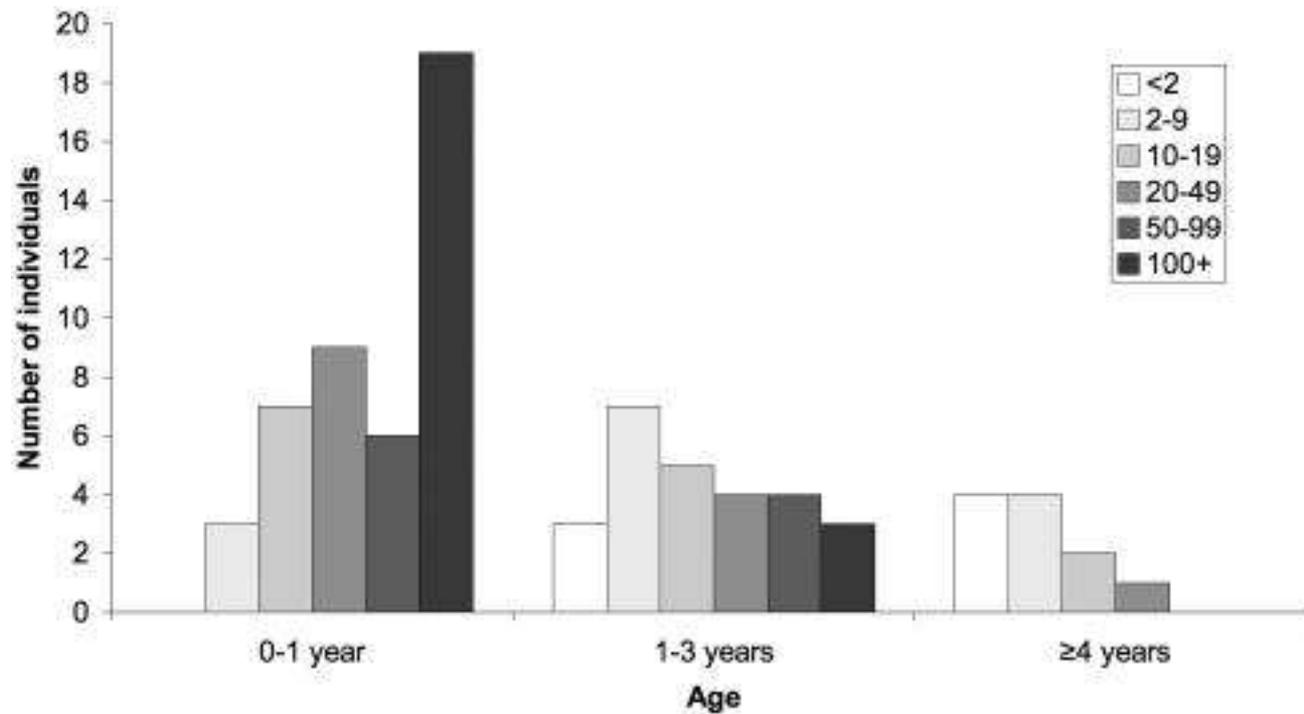
Crow, Am J Hum Genet. 2007

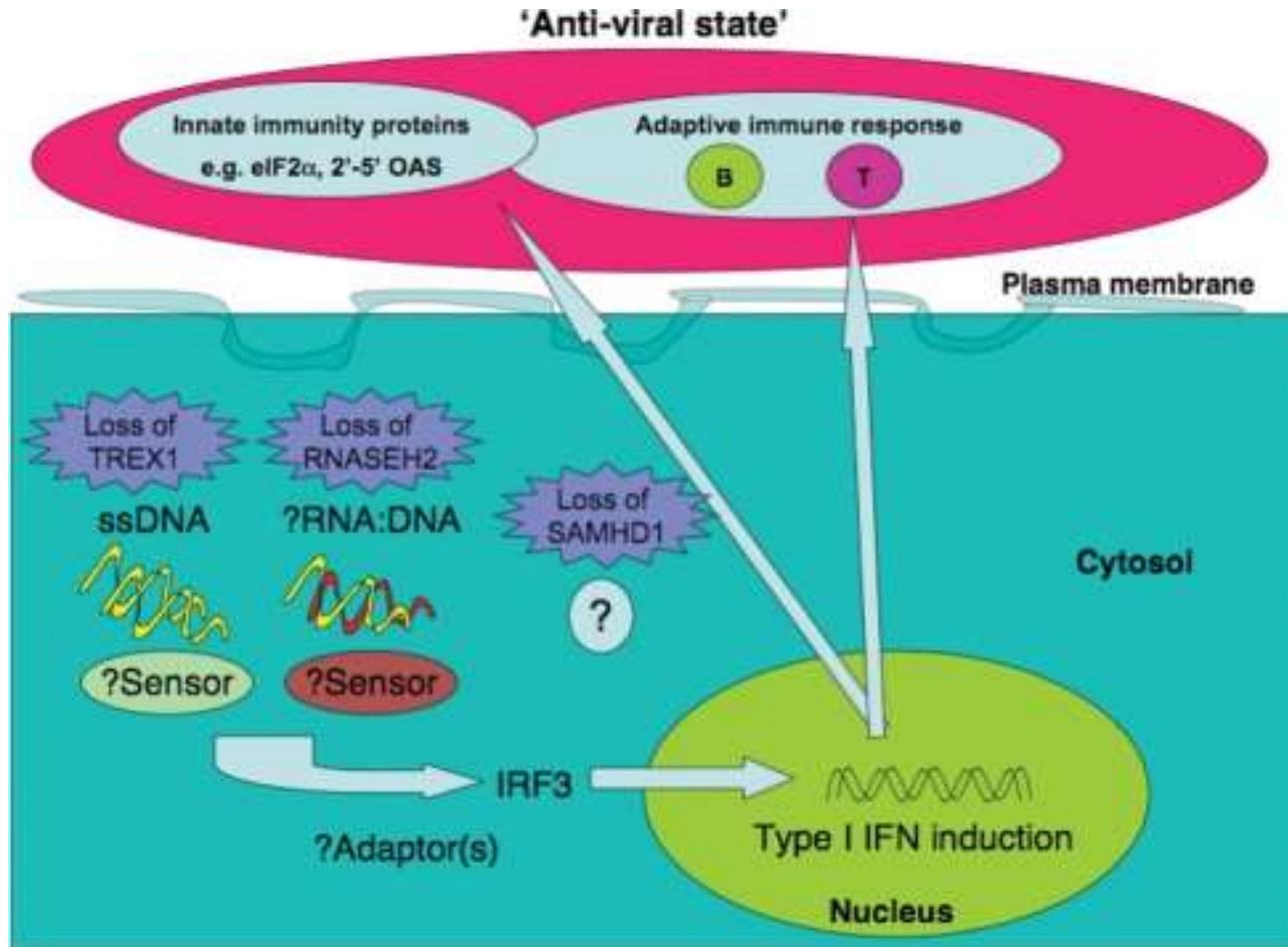


Evolution possible vers un LES



AGS et interféron α





2 LES et SPENCD

mutation TRAP

(Tartrate-resistant acid phosphatase)

Spondylenchondrodysplasie (SPENCD)

Dysplasie osseuse \pm auto-immunité \pm déficit immunitaire
 \pm signes neurologiques



Crow, Nat Genet 2011: 10 patients

Superti-Furga, Nat Genet 2011: 14 patients





case 10 - 4 1/2 yrs

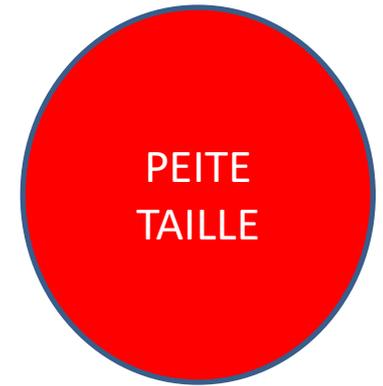
case 2 - 6 yrs

case 8 - 8 yrs

case 6 - 10 yrs

case 1 - 11 yrs

case 9 - 12 yrs



PEITE
TAILLE



case 8 - 3 1/2 yrs

case 10 - 4 1/2 yrs

case 2 - 6 yrs

case 9 - 12yrs

case 1 - 15 yrs



case 8 - 8 yrs

case 6 - 10 yrs

case 7 - 11 yrs

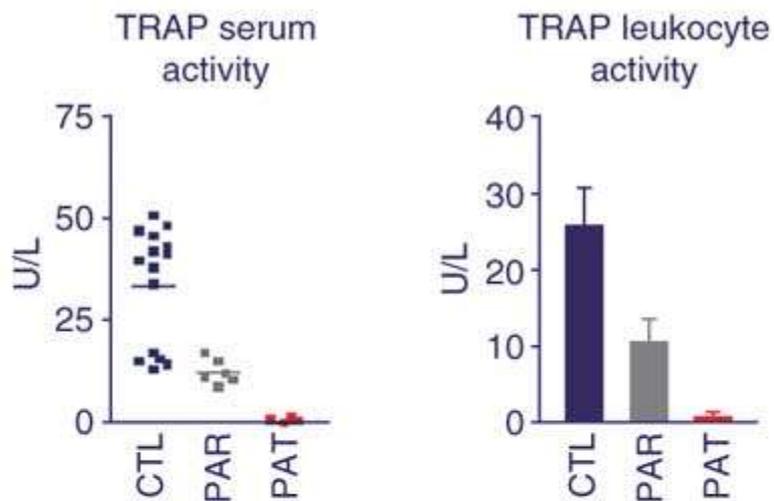
SPENCED

- Signes Neurologiques
 - Inconstants
 - Retard de développement PM, diplégie spastique,
 - calcifications NGS
- Déficit immunitaire
 - Déficit B mémoire
 - Hypogammaglobulinémie post RTX
- Auto-immunité: < 12 mois-14 A
 - LES : atteinte rénale, cytopénie(s) auto-immune(s)
 - Arthrite, PTIC, fièvre récurrente,
« Kawasaki » like, myosite, acrosyndrome,
Thyroidite

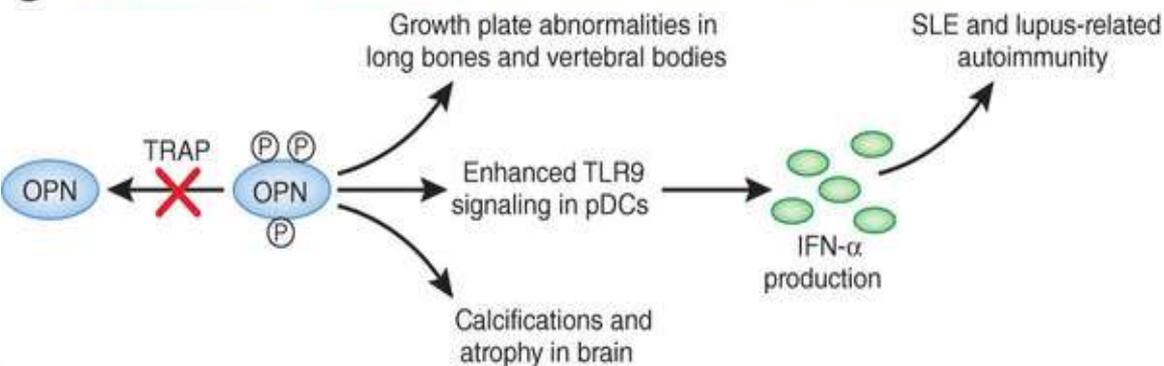


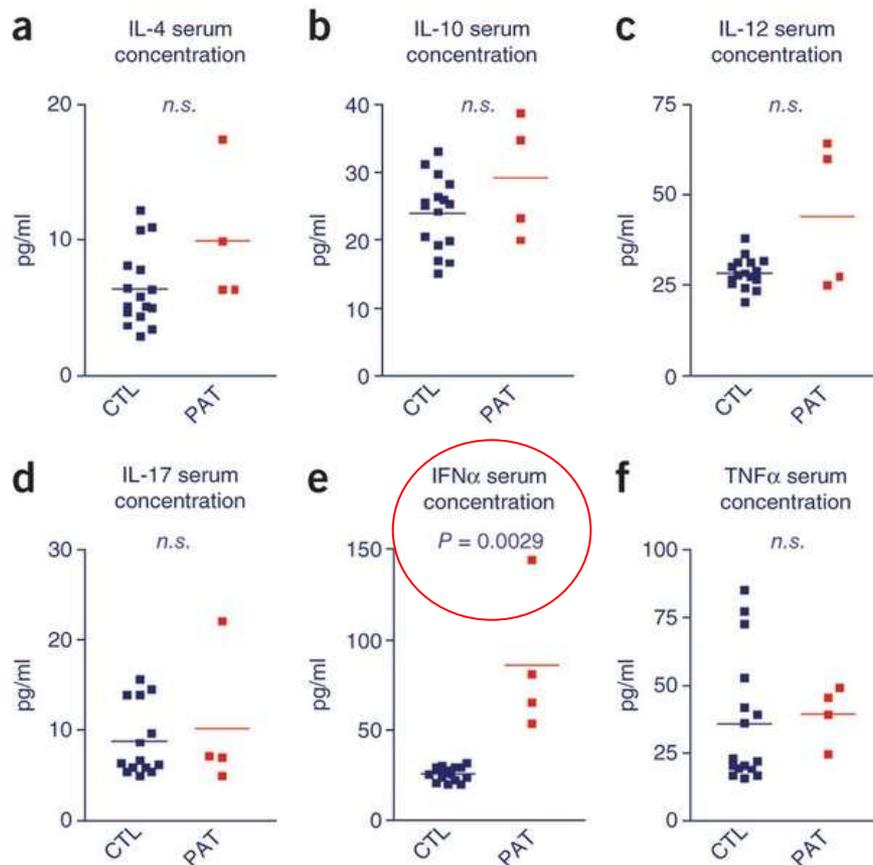
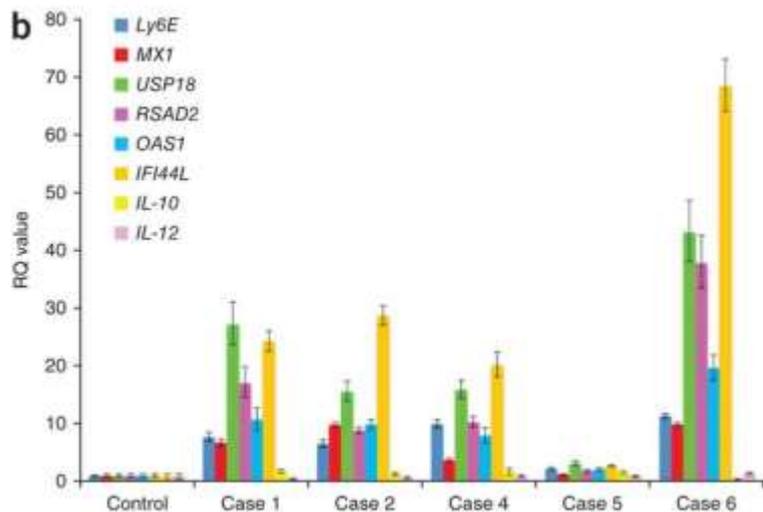
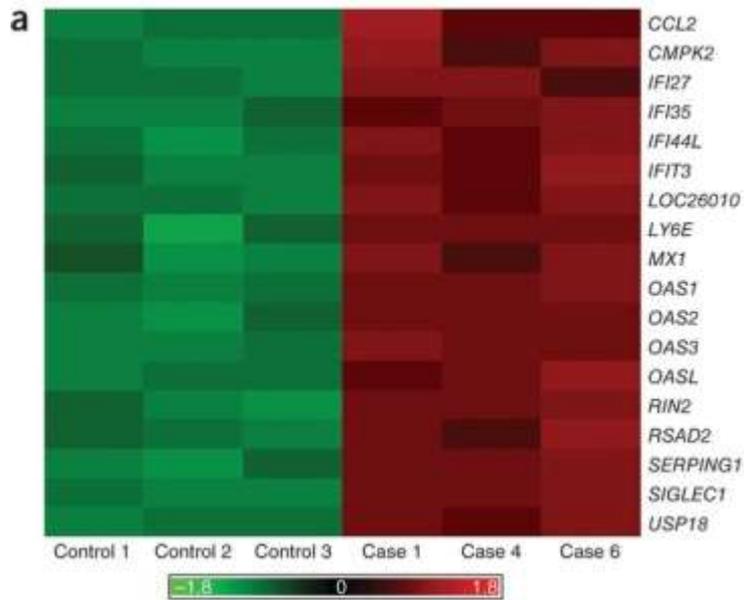
Mutation ACP5

b



c





Crow, 2011

Superti-Furga, 2011

Déficit de l'apoptose des lymphocytes B



Déficit en PKC δ

- Début précoce < 5 ans
- LES complet ou non
- Syndrome lymphoprolifératif +
- ± Infections ORL, respiratoires, digestives
- FAN, anti SSa, SSb, RNP



Défaut de clairance des corps apoptotiques



Déficit en fractions du complément

- Déficit C1 q (93%), C1 r/1s (60%), C4 (75%), C2 (10-30%), C3 (10%)
- Déficit C1q, C1r, C1s, C4: début fréquemment pédiatrique
- Infections récurrentes à germes encapsulés



Autres causes



LES et autres pathologies monogénétiques

- **Mutation DNase1L3 (Al Mayouf, Nat Genet 2011)**
 - 6 familles consanguines, 17 patients
 - LES < 11 ans (13/17 < 6 ans)
 - M/F: 11/6
 - présence fréquente de néphrite (11) et d'ANCA (11)
 - (présente aussi dans vascularite hypocomplémentée, Ozçakar , AR 2013)

- **Granulomatose septique: femmes conductrices , patients atteints de CGD (lupus discoïde, LES)**



LES et Rasopathies

- Syndromes neurodéveloppementaux (mutation germinale RAS/MAPK)
 - Syndrome de Noonan
 - Noonan-related syndromes
 - Dysmorphie faciale
 - Retard de croissance staturale
 - Malformations cardiaques
 - Retard de développement
 - Susceptibilité aux cancers (JMML)

Mutations de PTPN11, SOS1, RAF, KRAS, NRAS (NS) , SHOC2 (NSLAH).



- Autoimmune disease and multiple auto-antibodies in 42 patients with RASopathies. Quaió, AJMG, 2012
 - 52%: FAN, anti-DNA, ENA, Scl70, JO1, ACL, LKM, LC1, APC..
 - 14%: LES, thyroïdite AI, hépatite AI, SAPL, vitiligo
- Case-reports: 8 patients LES/NS. Bader-Meunier, 2013
 - M:F: 1
 - Syndrome lymphoprolifératif: 2
- Mutations somatiques KRAS, NRAS (Takagi, 2011): RALD
 - Syndrome lymphoprolifératif
 - Cytopénies auto-immunes
 - FAN, anti-DNA



Quand évoquer un LES monogénique?

- Cas familiaux, consanguinité
- Age de début précoce
- garçon
- Petite taille secondaire à une dysplasie osseuse (≠ corticoïdes)
- Spasticité, Retard DPM (≠ neurolupus)
- Lupus-engelure, Raynaud précoce
- Syndrome tumoral
- Infections répétées (≠ immunosuppresseurs)
- Anomalies constitutionnelles
- XXX.....



- Pathologie rare:

→ Physiopathologie pathologie plus commune

- Thérapeutique ciblée..

– Anticorps anti-interferon α

- Identification de nouvelles mutations

A. Belot, B.Bader-Meunier, F.Rieux-Laucat, Y.

Crow