



Par le Docteur Caroline GALEOTTI (Mars 2018)

Résumé

HA20 (haploinsuffisance de A20) : phénotypes cliniques et évolution de la maladie chez des patients avec une nouvelle maladie autoinflammatoire médiée par NF-κB

Introduction

L'association entre des mutations de *TNFAIP3*, codant pour la protéine régulatrice de NF-κB, la protéine A20, et une nouvelle maladie autoinflammatoire a récemment été décrite. Les mutations diminuent l'activité déubiquitineuse de A20 et causent une augmentation de la voie de NF-κB. Les mutations de A20 ont été initialement décrites chez 6 familles avec de l'inflammation systémique débutant dans l'enfance et qui présentaient une maladie « Behçet-like ». Puis de nouveaux cas cliniques ont été décrits. Cette étude a pour but de décrire les phénotypes cliniques et l'évolution de la maladie des patients avec une haploinsuffisance A20 (HA20).

Méthodes

Les données de tous les cas de la publication initiale (Zhou et al, Nat Genet 2016) et des cas additionnels identifiés à travers des collaborations depuis, ont été collectées en utilisant des formulaires standardisés de recueil de données.

Résultats

16 patients (dont 3 femmes) de 7 familles avec un diagnostic génétique de HA20 ont été inclus. Cette maladie se manifeste habituellement dans la petite enfance (de la première semaine de vie à 29 ans). Les symptômes cliniques principaux sont des aphtes buccaux, génitaux et gastrointestinaux récurrents (16/16), musculosquelettiques (9/16), et des plaintes gastrointestinales (9/16), des lésions cutanées (8/16), des épisodes de fièvre (7/16) et des infections récurrentes (7/16) (tableau 1). Les phénotypes cliniques varient considérablement, même en intrafamilial. L'évolution avec des poussées et rémissions est la plus fréquente, et un patient est décédé. Les anomalies biologiques incluent les marqueurs biologiques de l'inflammation, et la présence fluctuante d'autoanticorps variés comme des FAN (4/10) et des anti-DNA (2/5). Les biopsies des différents sites révèlent des signes non spécifiques

d'inflammation chronique (6/12), un patient avait une néphrite lupique de stade 5. Tous les patients ont été traités : 4/16 ont reçu de la colchicine et 12/16 des agents immunosuppresseurs variés. Les inhibiteurs des cytokines (anti-TNF, anti-IL1, anti-IL6) ont supprimé efficacement l'inflammation systémique chez 7/9 patients.

Discussion

Les aphtes oraux, génitaux et/ou gastrointestinaux d'apparition précoce sont les symptômes caractéristiques de l'HA20. La fréquence et l'intensité des autres manifestations cliniques varient fortement. Malgré des similarités avec la maladie de Behçet, les auteurs ont néanmoins identifié des caractéristiques permettant de différencier l'HA20 de la maladie de Behçet (tableau 2). Les schémas thérapeutiques dépendent de la sévérité de la maladie. Les inhibiteurs des cytokines sont souvent utilisés pour contrôler les rechutes.

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques cliniques et biologiques observés chez les patients avec HA20

Symptômes	Patients, n (%)
Muqueuses	16 (100)
Musculosquelettiques	9 (56)
Arthrites	7 (44)
Gastrointestinaux	9 (56)
Diarrhée (sanglante)	5 (31)
Fièvre récurrente	8 (50)
Cutanés	8 (50)
Oculaires	3 (19)
Cardiovasculaires	3 (19)
Péricardite	2 (13)
Syndrome inflammatoire en crise	10/10
Test de Pathergy positif	3/10
Présence d'autoanticorps	8/14

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et biologiques qui sont utiles pour différencier l'HA20 de la maladie de Behçet

Symptômes	HA20	Maladie de Behçet
Début de la maladie	Principalement petite enfance	Jeune adulte
Transmission	Autosomique dominant	Transmission complexe, agrégation familiale (20%)
Fièvre	Récurrente	En général absente
Aphtes	Cicatrice	Pas de cicatrice des aphtes bucaux
Yeux	Maladie sévère -Uvéite antérieure -Vascularite rétinienne et choroïdite avec inflammation nécrotique	-postérieure ou panuvéite -infiltrats réiniens récurrents superficiels résolutifs en quelques jours, sans cicatrice -Périphlébite occlusive rétinienne périphérique
Gastrointestinaux	Diarrhée (sanglante)	Douleurs abdominales isolées
Musculosquelettiques	Essentiellement polyarthrite	Habituellement oligoarthrite
VS/CRP	Elevées, surtout en crise	Souvent normales
Autoanticorps	Titre faible présence fluctuante	Habituellement absents
Symptômes autoimmuns	Lupus-like et autres symptômes possibles	

Aeschlimann FA, Batu ED et al. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-kB-mediated autoinflammatory disease. Ann Rheum Dis. 2018 Jan 9. ([PubMed](#))