Maladies auto-inflammatoires

CA 011

NEMO NDAS: 1er cas adulte au Maroc

Ghita, EL KIFANI, Résidente, Service de Médecine Interne et Immunologie clinique, CHU Ibn Sina, Rabat, MAROC
- Wafa, AMMOURI, Professeur, Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU Ibn Sina, Rabat, MAROC
- Ahmed, BOUHOUCHE, Professeur, Génétique Médicale, CHU Ibn Sina, Rabat, MAROC
- Omar, ASKANDER, Médecin Spécialiste, Génétique Médicale, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc
- Hajar, KHIBRI, Professeur, Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU Ibn Sina, Rabat, MAROC
- Mouna, MAAMAR, Professeur, Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Unité de Gériatrie Aiguë, CHU Ibn Sina, Rabat, MAROC
- Hicham, HARMOUCHE, Professeur, Service de Médecine Interne et Immunologie clinique, CHU Ibn Sina, Rabat, MAROC

Introduction
Découvert récemment, le **NEMO-Deleted Exon 5 Autoinflammatory Syndrome** est une maladie génétique liée à une délétion de l'exon 5 du gène IKBKG et fait partie des syndromes auto-inflammatoires liés à NEMO.
Entité extrêmement rare, la littérature formelle montre entre 10 et 20 patients décrits publiquement à ce jour.

Conflit d'intérêt: aucun conflit d'intérêt pour ce travail

Cas clinique
Une jeune femme de 19 ans présentant un tableau clinique évoluant depuis l'âge de 2 ans associant:
- Une **atteinte articulaire** faite de polyarthralgies inflammatoires diffuses touchant les grosses et petites articulations non déformantes évoluant par poussées ;
- Une **atteinte cutanée** faite d'éruptions d'allure urticarienne et de nodosités rouges douloureuses et profondes, d'une photosensibilité, d'une alopécie et d'une aphtose buccale ;
- Une **atteinte digestive** faite de crises de douleurs abdominales récidivantes compliquées d'un syndrome dysentérique ;
- Une **atteinte oculaire** faite d'une baisse de l'acuité visuelle avec rougeur oculaire et céphalées temporo-occipitales chroniques ;
- Le tout évoluant dans un contexte de **fièvre** et d'**altération de l'état général** avec un handicap sévère lors des poussées et un retentissement sur ses activités quotidiennes et sur sa scolarité.
- La patiente n'ayant pas répondu à la corticothérapie, ni à l'hydroxy chloroquine ou à la colchicine.

Lésions palmo-plantaires durant l'accès fébrile

Les explorations menées ont montré:
- Un syndrome inflammatoire biologique avec une VS à 90mm/h et une CRP à 12mg/l
- L'électrophorèse des protéines sériques était en faveur d'un syndrome inflammatoire
- Un bilan immunologique a révélé des anti-CCP élevés à 83.50 (contrôlés ultérieurement revenus négatifs), des AAN faiblement positifs à 1/100 à fluorescence mouchetée, le dosage des anti-DNA était négatif, le dosage des anti-transglutaminases IgG, IgA négatif, un taux de CH50 élevé à >60UI/ml, C3 C4 non consommés
- Le pourcentage de ferritine glycosylée était élevé à 98%
- Les dosages de l'acide mevalonique urinaire et de l'interleukine 6 et 1 β étaient également normaux
- Une IRM dédiée des mains n'a montré aucune anomalie spécifique
- Une colonoscopie a été réalisée revenant en faveur d'une iléite folliculaire en faveur d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin; la calprotectine était normale

Devant cette association disparate d'atteintes inflammatoires avec manifestations auto-immunes, la question d'un syndrome auto-inflammatoire a été soulevée. Le panel pour les gènes MVK, MEFV, CAPS NLRP3, NLRP4 est revenu négatif. Cependant, le séquençage de l'exome entier (WES) par technologie NGS a mis en évidence une **mutation du gène IKBKG par délétion de l'exon 5**.

La patiente a été mise sous anti TNF-alpha par Adalimumab. L'évolution est favorable sous traitement: on note une régression du syndrome inflammatoire biologique ainsi qu'une amélioration sur le plan clinique avec une nette régression des douleurs articulaires et abdominales.

Discussion
Dans le spectre des maladies auto-inflammatoires monogéniques, existent les pathologies liées à la voie du facteur nucléaire κB (NF- κB) notamment les maladies associées à la protéine NEMO, protéine indispensable à l'activation de cette dernière.

En effet, la voie du NF-κB est une voie de signalisation jouant un rôle fondamental dans divers processus cellulaires, notamment la survie, la prolifération, l'activation, la différenciation, le vieillissement et la mort cellulaire.

Elle est de ce fait une voie clé dans la réponse immunitaire innée et adaptative, l'inflammation contrôlée et la survie cellulaire.

Codée par le gène IKBKG, qui, lorsqu'il est muté, peut entraîner des degrés variables d'inactivation de la voie NF-kB, conduisant alors à différentes manifestations cliniques.

Une sous-activation engendrerait un déficit immunitaire tandis qu'une activation aberrante entraînerait une inflammation chronique. Il existe alors un déséquilibre dans la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-α), un défaut dans la survie et la maturation de certaines cellules immunitaires (lymphocytes B, cellules dendritiques).

Les sujets sont alors susceptibles aux infections bactériennes, mycobactériennes et virales récurrentes, et exposés à une auto-inflammation chronique provoquant des fièvres récurrentes, des atteintes cutanées (*ex :* panniculite), digestives (*ex :* maladie inflammatoire), hépatiques (*ex :* hépatite).

Emergence de nouveaux phénotypes: troubles de la coagulation (tendance aux hémorragies/thromboses veineuses profondes) ; manifestations SEP-like ; troubles des fonctions intestinales/vésicales d'origine neurogénique probable.

Conclusion
Ce cas met en évidence la nécessité d'élargir le raisonnement diagnostic aux syndromes auto-inflammatoires, en particulier lorsque la symptomatologie ne peut être expliquée par une pathologie unique reconnue. Ces entités rares constituent en effet une clé d'interprétation unificatrice de manifestations cliniques composites.

Bibliographie
J Clin Invest. 2022;132(6):e128808. https://doi.org/10.1172/JCI128808