



88^e Réunion • 13 avril 2024

Business Village Ecolys • Namur

Devenez un pro de la rhumato

Inscriptions et
détails de la journée
sur www.gbpf.be

Renseignements :

- Secrétariat scientifique :
Dr F. Mascart - francoise.mascart@chc.be
- Secrétariat administratif :
Dr F. Kanen - kanen.francois@hotmail.be
- Act-Wise - christophe@act-wise.be

Avec le soutien de



9h → 13h

Matinée

9h

Plantons le décor inflammatoire

- Que recouvre la rhumato ? Quand envoyer chez le rhumatologue ?
- L'inflammasome ?
- L'amyloïdose ?
- FLASH: le syndrome de Raynaud.

11h20

Nébulosités : les outils pour avoir une éclaircie

- Apports de la radiologie et de la médecine nucléaire.
- Quizz biologique : que cocher ?
- Les maladies génétiques ostéo-articulaires.

13h

Lunch – visite des stands

14h → 18h

Après-midi

14h

Session GBPF

- « *Pediavox : les actualités pédiatriques belges* »

14h20

Entités inflammatoires

- Arthrite idiopathique juvénile.
- Maladie de Still, syndrome d'activation macrophagique.
- Fièvre récurrente et maladies auto-inflammatoires.
- FLASH: les aphtes.

16h20

Manifestations extra-articulaires

- Manifestation ophtalmologiques.
- Manifestations osseuses.
- Manifestations cutanées
- FLASH: le lupus.

18h

- Fin de la réunion scientifique.



En fin de programme :

Benjamin Ghislain

GROUPEMENT BELGE DES PEDIATRES DE LANGUE FRANÇAISE
88^{ème} réunion – 13 avril 2024 – Namur, Business Village Ecolys

« Devenez un pro de la rhumato »

| | |
|-------|--|
| 08H00 | <i>Accueil – Visite des stands</i> |
| 08H30 | <i>Ouverture des secrétariats</i> |
| 08H55 | <i>Ouverture de la réunion scientifique – L. Rouffiange</i> |
| | <u>MATINEE</u> |
| | <u>1^{ère} session : plantons le décor inflammatoire</u> Modérateurs : L. Goffin – C. Van Durme |
| 09H00 | Que recouvre la rhumato ? Quand envoyer chez le rhumatologue ? P. Philippet |
| 09H30 | L'inflammasome ? P. Dusser |
| 09H50 | L'amyloïdose ? C. Triaille |
| 10H10 | FLASH : le syndrome de Raynaud : L. Gilis |
| | |
| 10H20 | <i>Discussion</i> |
| | |
| 10h50 | PAUSE Café – Visite des stands |
| | <u>2^{ème} session : nébulosités : les outils pour avoir une éclaircie</u> Modérateurs : O. Gilliaux – B. Vande Berg |
| 11H20 | Apports de la radiologie : M-L. Denis |
| 11H50 | Quizz biologique : que cocher ? : L. De Somer |
| 12H10 | Les maladies génétiques ostéo-articulaires : J. Harvengt |
| | |
| 12H40 | <i>Discussion</i> |
| | |
| 13H00 | PAUSE Lunch – Visite des stands |
| | <u>APRES-MIDI</u> |
| | 14H00 : SESSION GBPF "Pediavox : les actualités pédiatriques belges" – P. Philippet (président) |
| | <u>3^{ème} session : entités inflammatoires</u> Modérateurs : R. Joos – G. Thonon |
| 14H20 | Arthrite idiopathique juvénile : J-J. De Bruycker |
| 14H50 | Maladie de Still, syndrome d'activation macrophagique : B. Florkin |
| 15H10 | Fièvre récurrente et maladies auto-inflammatoires : P. Dusser |
| 15H40 | FLASH : les aphtes : L. Goffin |
| | |
| 15H50 | <i>Discussion</i> |
| | |
| 16H00 | PAUSE Café |
| | <u>4^{ème} session : manifestations extra-articulaires</u> Modérateurs : B. Basseur – B. Florkin |
| 16H20 | Manifestations ophtalmologiques : S. Rigo |
| 16H40 | Manifestations osseuses : L. Goffin |
| 17H00 | Manifestations cutanées : B. Basseur |
| 17H20 | FLASH : le lupus : P. Philippet |
| | |
| 17H30 | <i>Discussion</i> |
| | |
| 18H00 | Fin de la réunion scientifique |

Liste des orateurs

Docteur BRASSEUR Benoit, Clinique Saint-Pierre Ottignies
Professeur DE BRUYCKER Jean-Jacques, CHU Sainte-Justine Montréal
Professeur DE SOMER Lien, KU Leuven
Docteur DENIS Marie-Laurence, CHC MontLégia Liège
Docteur DUSSE Perrine, Le Kremlin-Bicêtre Paris
Docteur FLORKIN Benoît, CHR Liège
Docteur GILIS Laure, CHC MontLégia Liège
Docteur GOFFIN Laurence, CHIREC, HUDERF Bruxelles
Docteur HARVENGT Julie, CHU Liège
Docteur PHILIPPET Pierre, CHC MontLégia Liège
Docteur RIGO Sabrina, CHR Liège
Docteur TRIAILLE Clément, CHU Sainte-Justine Montréal

Liste des modérateurs

Docteur BRASSEUR Benoit, Clinique Saint-Pierre Ottignies
Docteur FLORKIN Benoît, CHR Liège
Docteur GILLIAUX Olivier, CNDG Gosselies
Docteur GOFFIN Laurence, CHIREC, HUDERF Bruxelles
Docteur JOOS Rik, UZ Gent, UZ Antwerpen
Docteur THONON Geneviève, Nivelles
Docteur VANDE BERG Bruno, CHC MontLégia Liège
Docteur VAN DURME Caroline, CHC, Liège



Que recouvre la rhumatologie ? Quand envoyer chez le rhumatopédiatre ?



Avec les Nuls, tout devient facile!

Rhumatologie pédiatrique POUR LES NULS



CHC
GROUPE SANTÉ

Dr Pierre Philippet

En pratique : plaintes

- Douleurs articulaires, musculaires, inexpliquées, ...
- Fièvre récurrente, inexpliquée
- Gonflement (swelling)
- Raideur (stiffness), boiterie (limping)
- Hyperlaxité
- Eruption cutanée
- Aphtes
- Raynaud
- Uvéite
- Suspicion de maladie auto-immune ou de « maladie de système »
- Ostéoporose, dysplasies squelettiques
-

En pratique : champs d'action

- Arthrite septique ou ostéomyélite
- Arthrite idiopathique juvénile
- Maladies auto-inflammatoires
- Maladies autoimmunes / du tissu conjonctif :
 - Lupus
 - Dermatomyosite juvénile
 - Sarcoidose
 - Sclérodermie
 - Ehlers-Danlos
 - Behçet
 - ...
- Vasculites
- Troubles du métabolisme osseux
- Fibromyalgie, syndrome douloureux régional complexe, ...
- Problèmes fonctionnels (douleurs de croissance, ...)

Algologie

Au croisement de

Médecine/pédiatrie
générale

Hémato-oncologie

Immunologie

Néphrologie

Endocrinologie

Infectiologie

Dermatologie

Ophthalmologie

Rhumatologie

Orthopédie
Traumatologie

Médecine physique
Médecine du sport

« Docteur, mon enfant boite; il a mal à « son » genou »

- Problème mécanique :
 - Fracture
 - Legg-Calvé-Perthès, épiphysiolyse, Osgood-Schlatter, ostéonécrose
 - Lésion cartilagineuse
 - Lésion ligamentaire
- **!!! Tumeur :**
 - **Leucémie**
 - Lymphome
 - Osteosarcome, sarcome d'Ewing
 - Histiocytose
 - Métastase
 - ...
- Maladie musculaire : myosite virale, dermatomyosite, ...
- Maladie "de système" : FMF, lupus, sarcoïdose, ...
- Arthrite :
 - Septique
 - Inflammatoire : JIA
 - Réactive : synovite transitoire
 - RAA
 - ...
- Divers :
 - Douleurs de croissance
 - Erythème polymorphe, purpura rhumatoïde
 - ...

Douleur articulaire : démarche

- Histoire
- Localisation
- Contexte
- Signes associés



Douleur articulaire : démarche

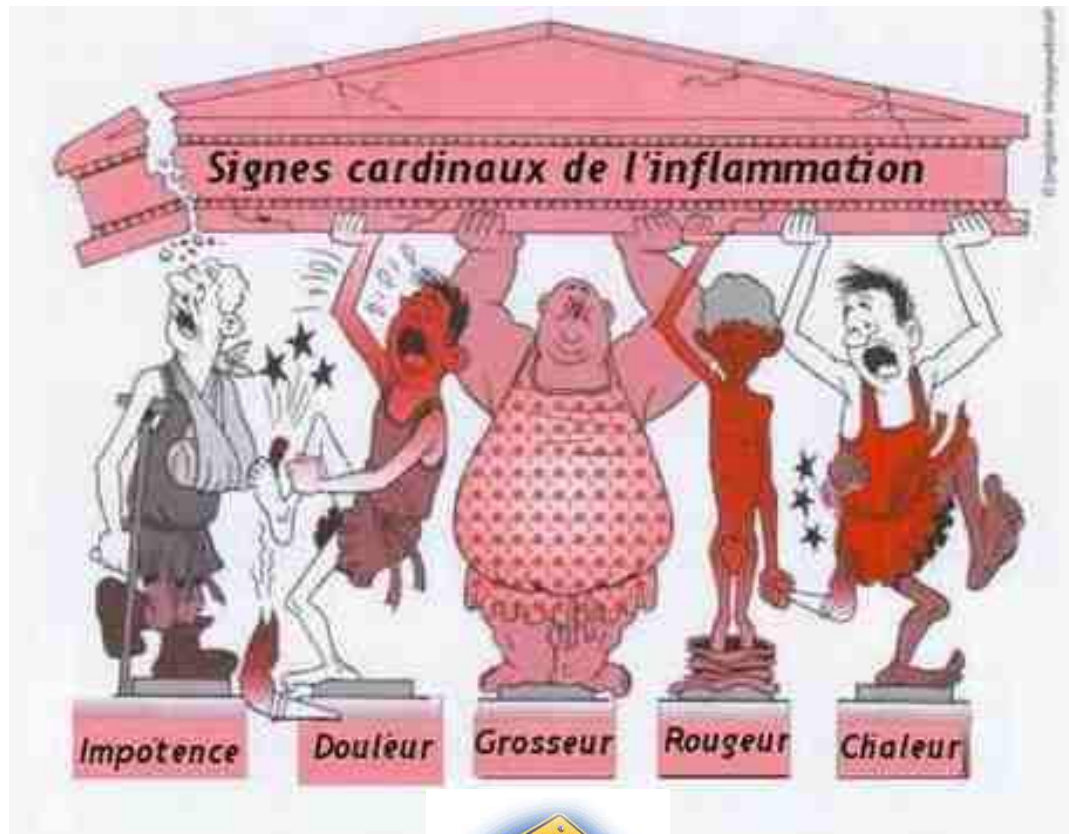
- Histoire :
 - Aigüe / sub-aigüe / chronique / récidivante
 - Douleur “**Mécanique**” : aux mouvements
↔
Douleur “**Inflammatoire**” : au repos, dérouillage matinal



En cas de réveils nocturnes



L'inflammation



Diagnostic différentiel

- Douleur “**mécanique**” :
 - Os, cartilage, ligament, tendon, muscle ?
 - Lésion traumatique, ostéochondrite, Osgood-Schlatter, Sever, Legg-Calvé-Perthes, tendinite, ...
 - Maladie du tissu conjonctif (Ehlers-Danlos, Marfan, ...)



- Tumeur : leucémie, ostéosarcome, Ewing, histiocytose, métastase (neuroblastome, ...)

Diagnostic différentiel

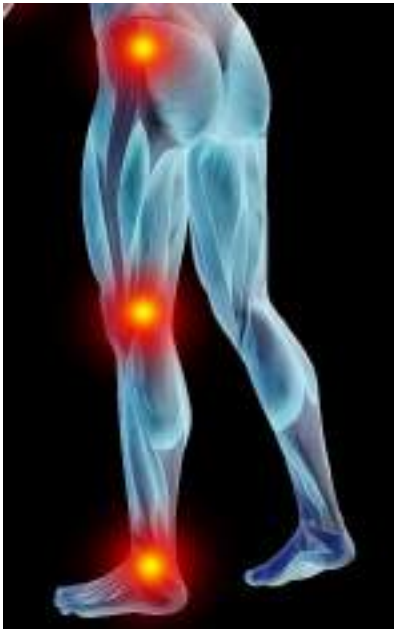
- Douleur “**inflammatoire**” :
 - Arthrites réactionnelles (rhume de hanche, post-infectieuse, RAA, ...)
 - **Arthrite idiopathique juvénile**
 - Maladie auto-inflammatoire (FMF, ...)
 - Maladie auto-immune (Lupus, JDM, ...)

Diagnostic différentiel

- **Douleur “mixte” :**
 - CRMO = ostéomyélite multifocale récurrente chronique / Ostéomyélite chronique non bactérienne
 - Fibromyalgie
 - Syndrome douloureux régional complexe (algoneurodystrophie)
 - Maladie métabolique (Gaucher, Fabry, ...)
- **Diagnostic d'exclusion :**
 - Douleurs “de croissance”

Douleur articulaire : démarche

- Localisation :
 - Douleur rapportée :
Genou → hanche

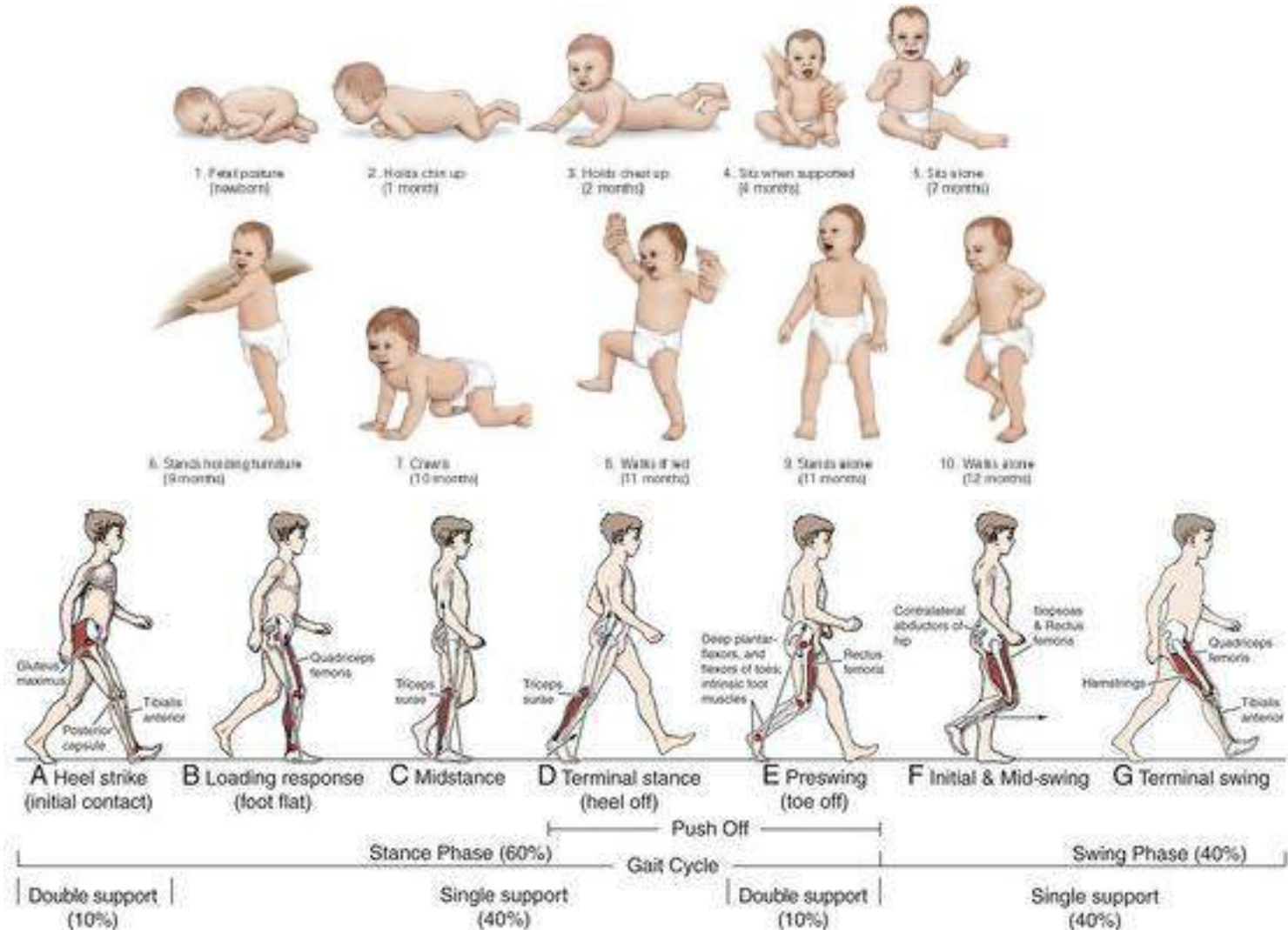


Douleur articulaire : démarche

- Contexte :
 - Age
 - Fièvre
 - Episode infectieux
 - Traumatisme
 - Morsure de tique
 - ...
- Signes associés :
 - Rash/éruption cutanée
 - Etat général



Age : Développement de la marche



Age : Pathologies en fonction de l'âge

TABLE 1. Age-specific Diagnosis in Patients Presenting With a Limp

| TODDLER (<3 YEARS) | CHILD (3–10 YEARS) | ADOLESCENT (> 10 YEARS) |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Developmental dysplasia of the hip | Legg-Calvé-Perthes disease | Slipped capital femoral epiphysis |
| Congenital limb deficiencies | Stress fractures | Legg-Calvé-Perthes disease |
| Neuromuscular abnormalities | Tumors | Juvenile idiopathic arthritis |
| Painful gait | Osteochondrosis | Overuse syndromes |
| Toddler fracture | Kohler disease | Osteochondrosis |
| Septic arthritis | Osteochondritis dissecans | Tumors |
| Reactive arthritis | Osgood-Schlatter disease | Osteochondritis dissecans |
| Transient synovitis | Transient synovitis | Stress fractures |
| Osteomyelitis | Osteomyelitis | Tarsal coalition |
| Foreign object in knee or foot | Leg-length discrepancy | Discoid meniscus |

The Limping Child. M.J. Herman - Pediatrics in Review 2015-184-97

Fièvre, signes associés

- Synovite transitoire ↔ Arthrite septique

Critères de Kocher :

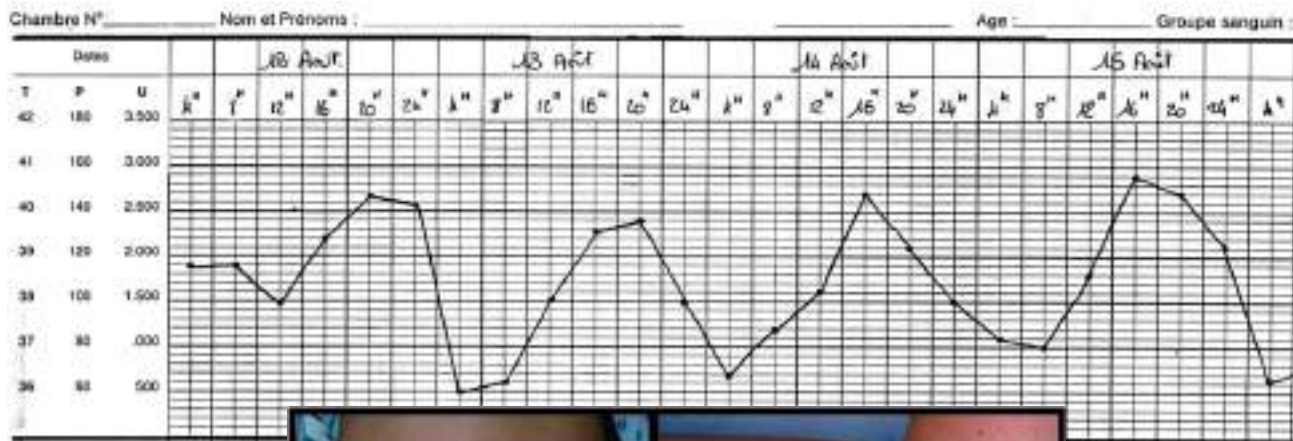
- Non appui du côté affecté
- VS > 40 mm OU CRP > 20 mg/dl
- Fièvre > 38°5
- GB > 12000 / mm³

| Score | Probabilité d'arthrite septique |
|-------|---------------------------------|
| 1 | 3% |
| 2 | 40% |
| 3 | 93% |
| 4 | 99% |

Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm [M S Kocher](#), [D Zurakowski](#), [J R Kasser](#) *J Bone Joint Surg Am.* 1999 Dec;81(12):1662-70.

Fièvre, signes associés

Maladie de Still : forme systémique de JIA



Fièvre récurrente / inexpliquée

- Infections à répétition ? Déficit immunitaire ?
- Maladie auto-inflammatoire ?
 - Poussées spontanées d'inflammation systémique sans étiologie infectieuse, auto-immune ou néoplasique apparente

Maladies auto-inflammatoires

- **Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)**
- Syndrome hyper-IgD (HIDS)
- TRAPS
- Cryopyrinopathies (CAPS) :
 - Urticaire familial au froid = Familial Cold Auto-inflammatory Syndrome (FCAS)
 - Muckle-Wells syndrome (MWS)
 - CINCA
- **PFAPA**
- PAPA
- ...
- sJIA

Maladies auto-immunes

- Lupus
- Dermatomyosite juvénile
- Sclérodermie
- ...



Vascul(ar)ites

- Purpura rhumatoïde Henoch-Schönlein
- Kawasaki
- Takayasu
- Wegener
- Behçet
- ...



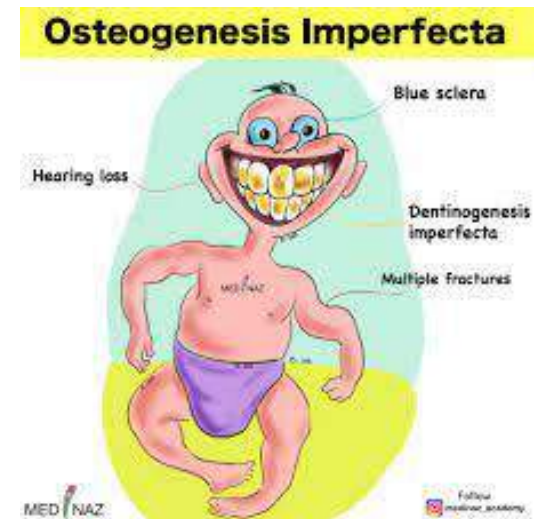
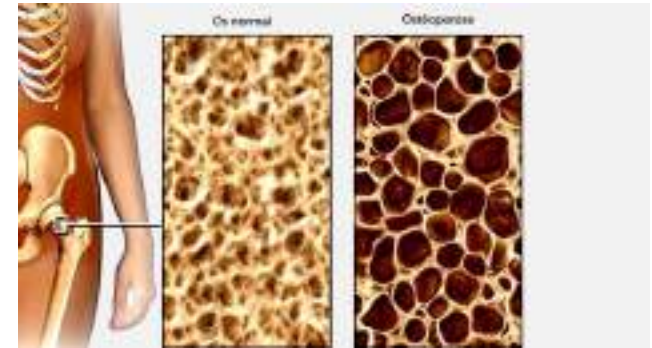
Maladies du tissu conjonctif

- Ehlers-Danlos
- Cutis laxa
- Marfan
- ...

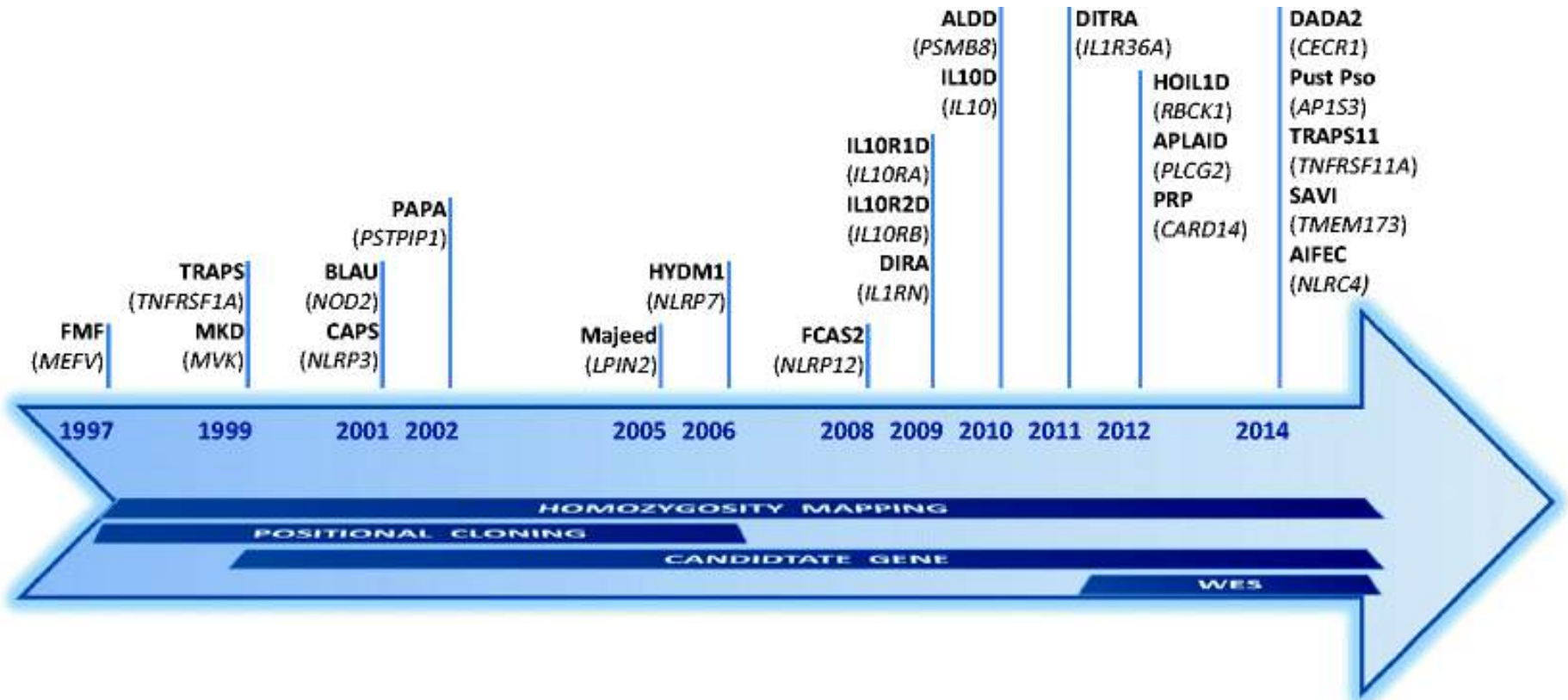


Troubles du métabolisme osseux

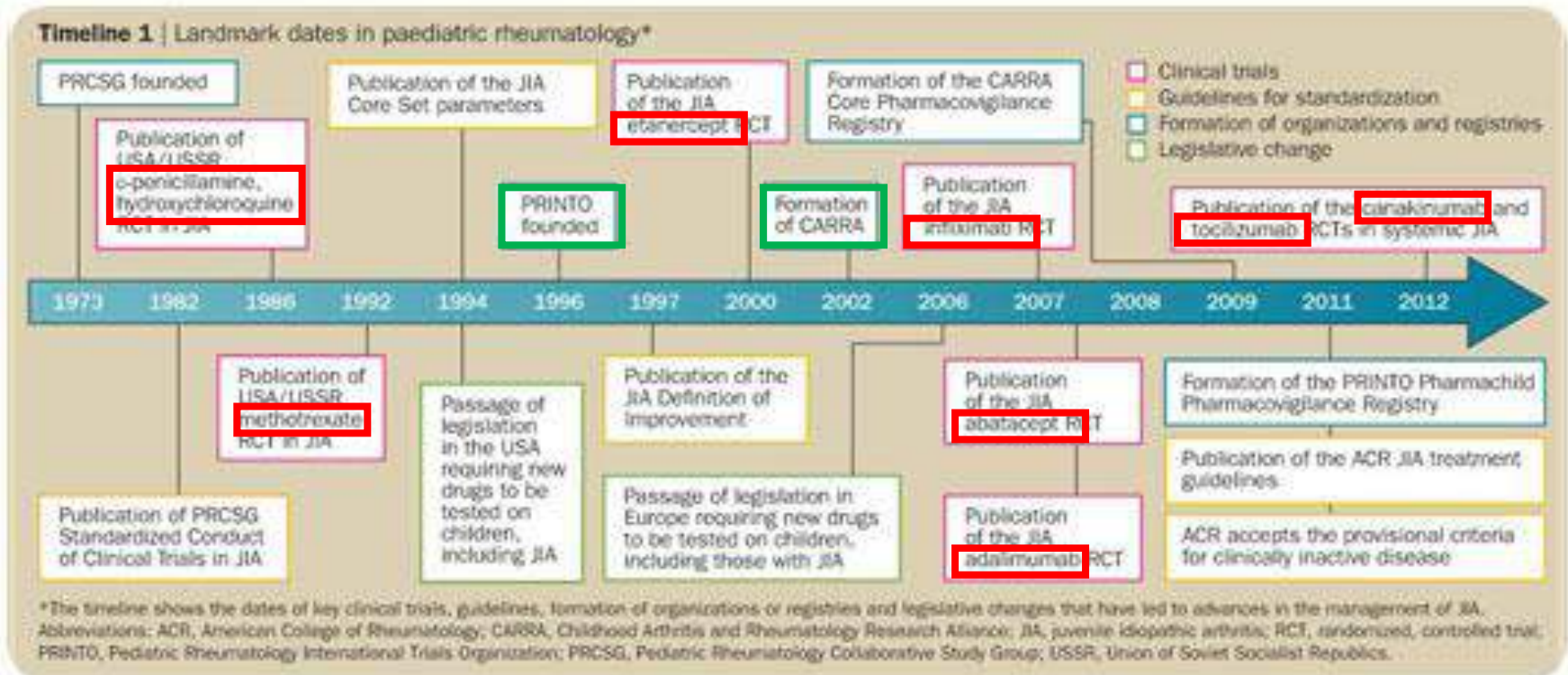
- Ostéoporose
- Rachitisme
- Ostéogénèse imparfaite
- Dysplasies osseuses
- Maladie exostosante
- Achondroplasie
- ...



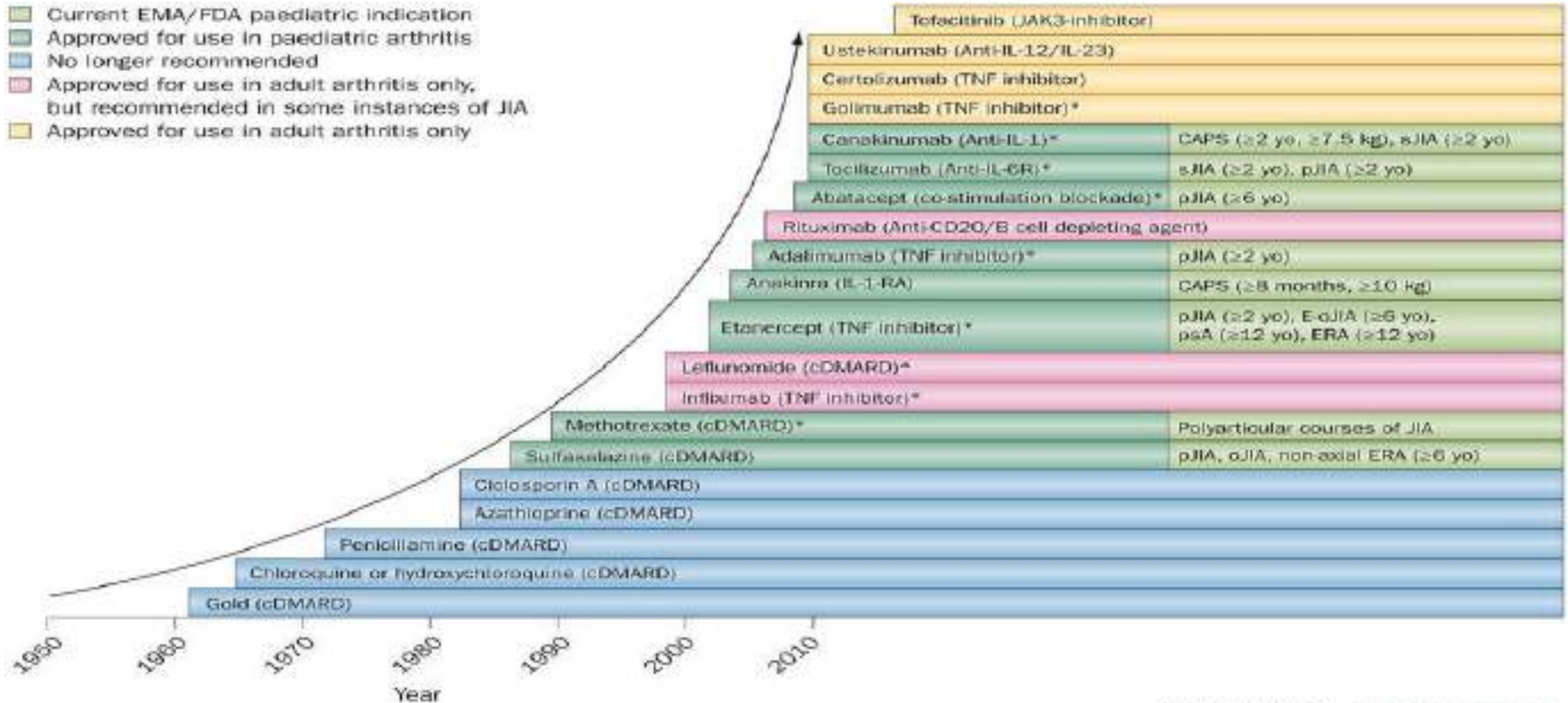
Avancées diagnostiques



Avancées thérapeutiques

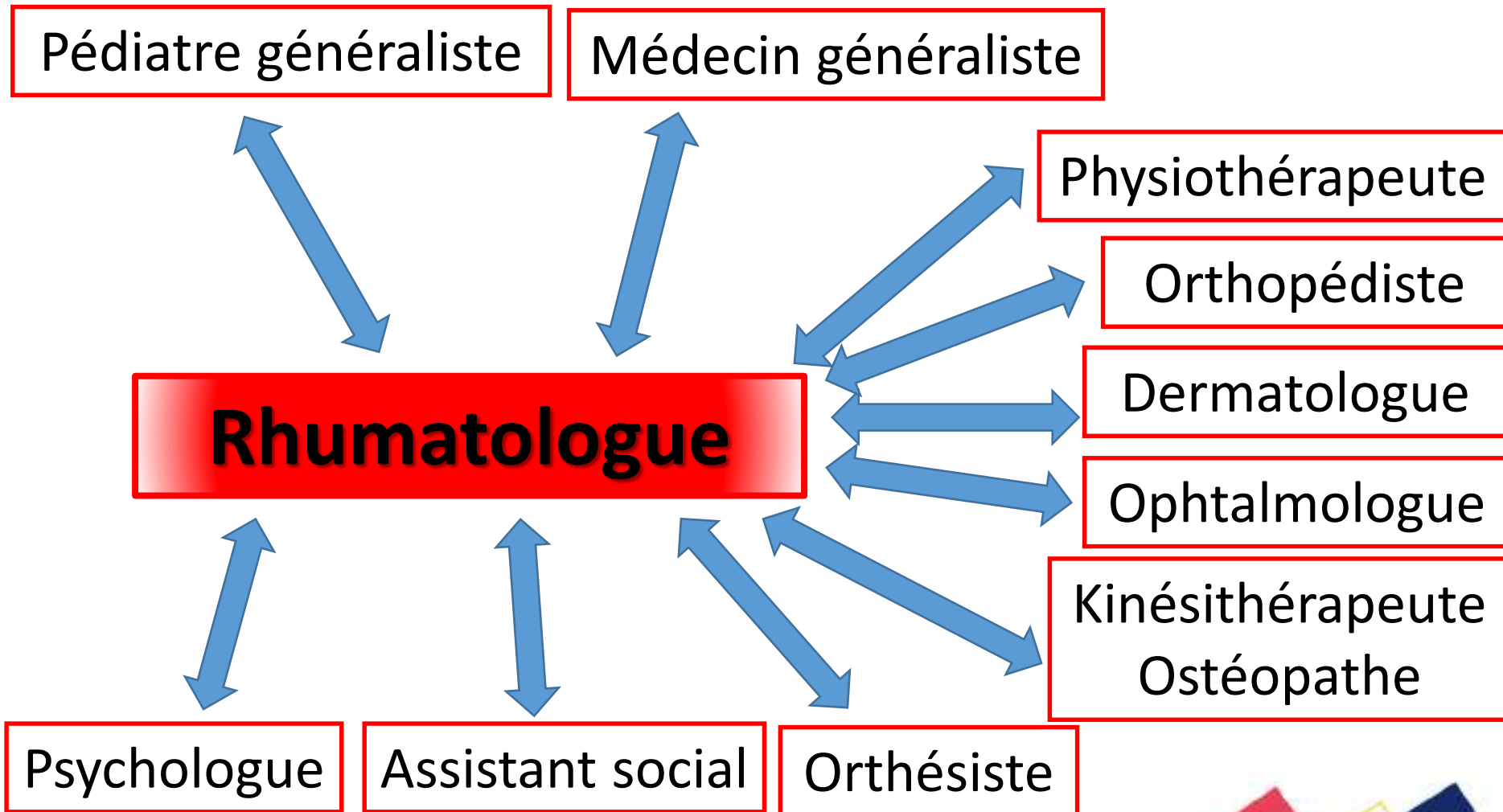


Avancées thérapeutiques



Nature Reviews | Rheumatology

Quand (ne pas) envoyer chez le rhumato-pédiatre ?



Inflammasome

Dr Perrine Dusser-Benesty

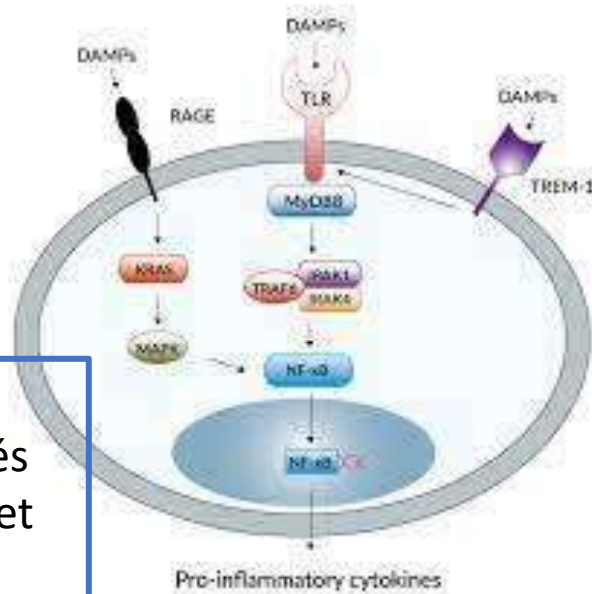
Pédiatre rhumatologue

CHU Kremlin Bicêtre

Complexe protéique impliqué dans l'immunité innée



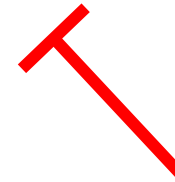
shutterstock.com · 1679436493



récepteurs qui reconnaissent des unités moléculaires exogènes et endogènes

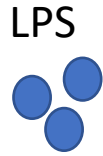


Cytokines pro-inflammatoires

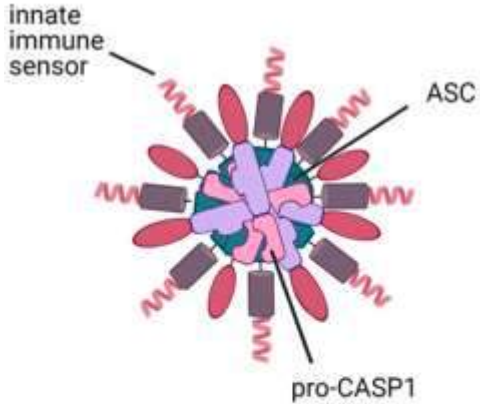


Chémokines pro-inflammatoires

Inflammasome : complexe de l'immunité innée s'active en réponse à la détection de motifs microbiens



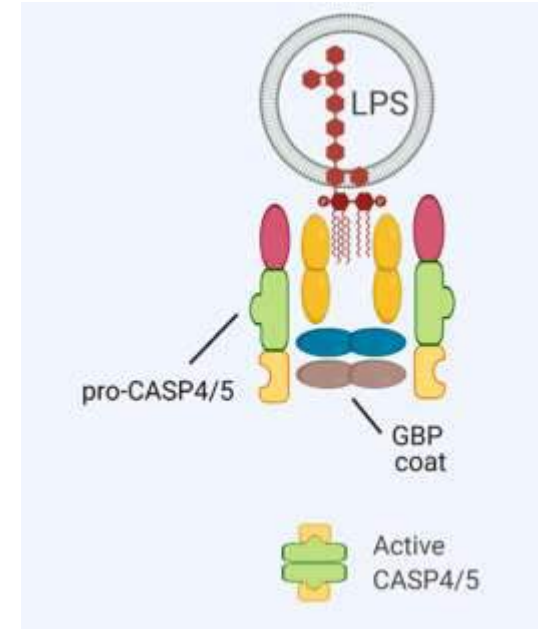
**Reconnaissance par des PRRs
(pattern recognition receptors)
Dans les cellules myéloïdes, muqueuses**



TLR, NLR, ALR, RLR
etc..

complexes multiprotéiques
INFLAMMASOME

- Activation de caspases inflammatoires
- Caspase 1 (voie canonique)
 - Caspase 4, 5 (voie non canonique)

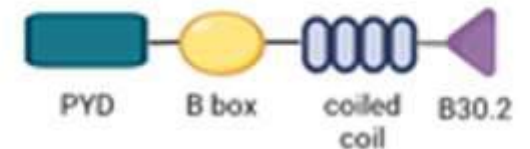


PYROPTOSE

**CYTOKINES PRO-
INFLAMMATOIRE
IL-1/IL-18**

Plusieurs capteurs de la voie canonique de l'inflammasome

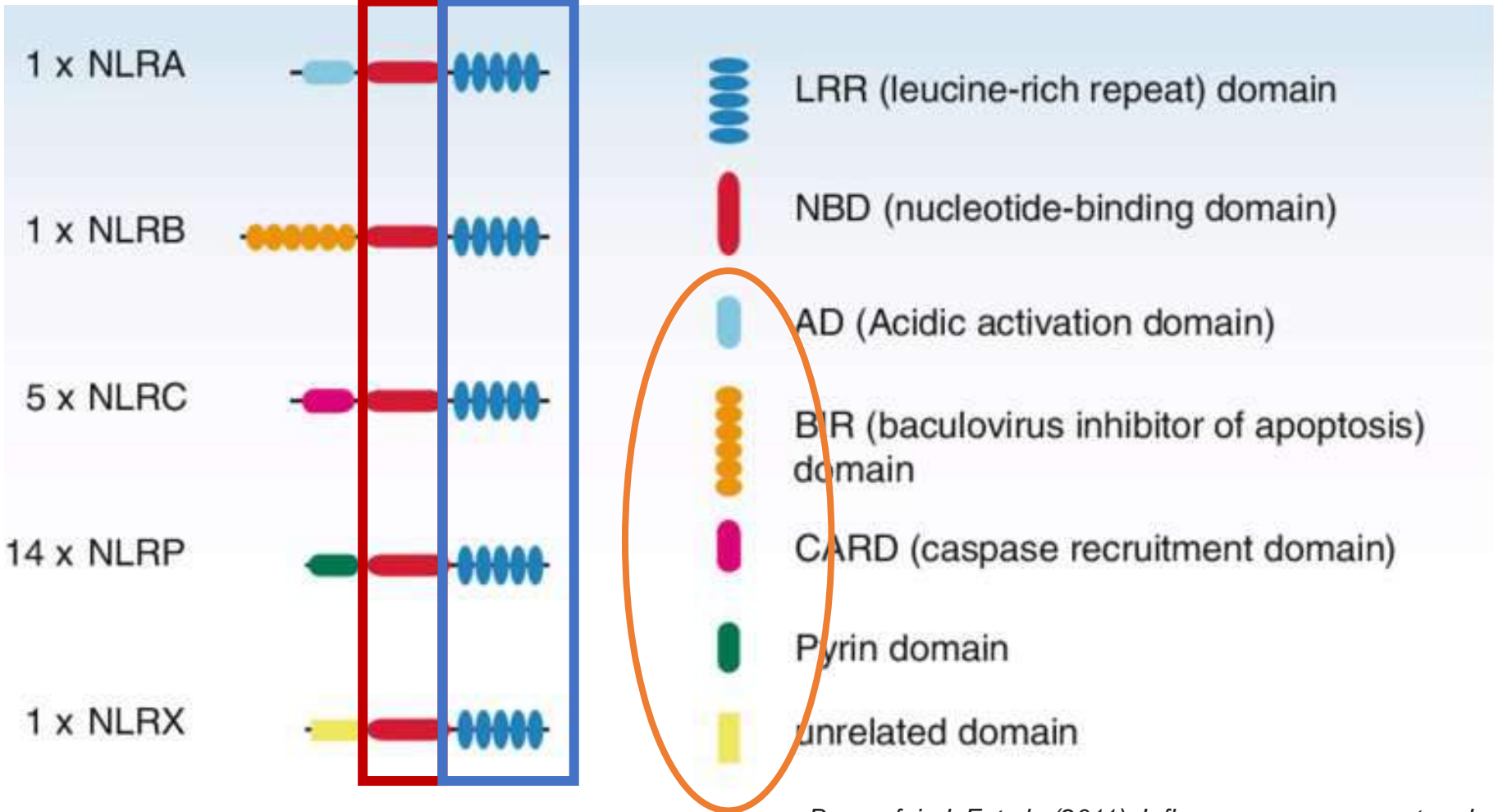
- NLR
- CARD8
- AIM2 (Absent in Melanoma)
- Pypin



Les NLRs

Certains NLRs: NLRP1, NLRP3, NLRC4
 → complexe oligomérique = inflammasomes

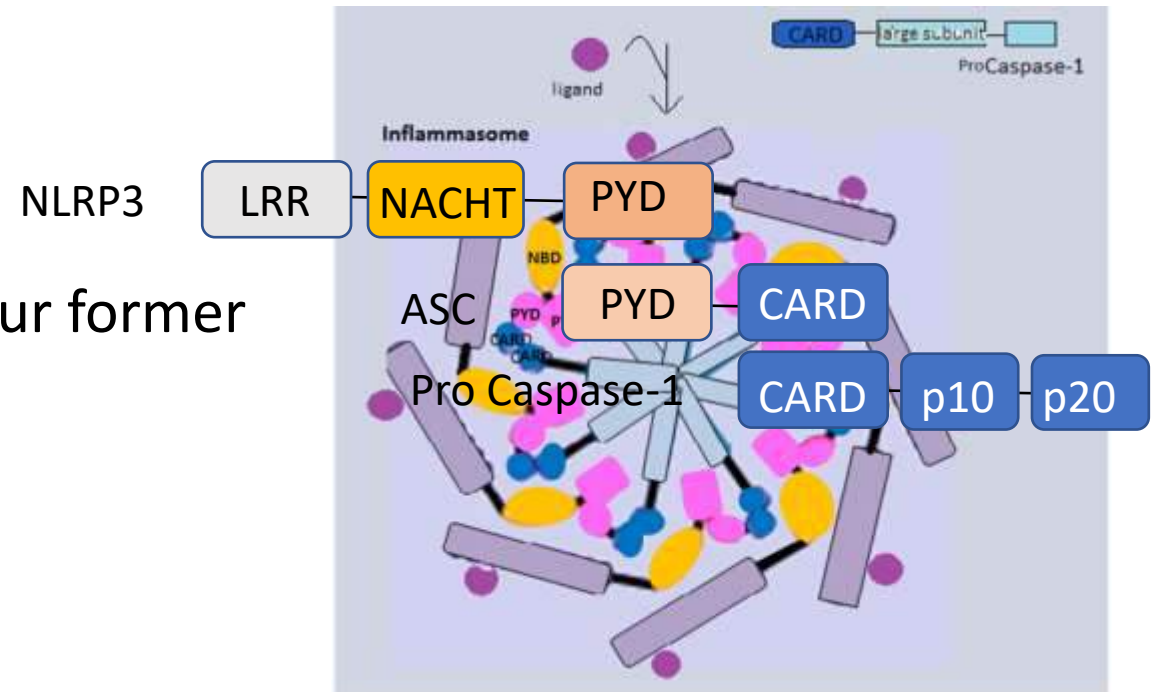
Domaine NACHT Centre Domaine LRR et C-terminal



Bauernfeind, Fet al. (2011). Inflammasomes: current understanding and open questions. Cellular and Molecular Life Sciences

NLRP3: l'inflammasome le plus étudié

- Répond à beaucoup de stimuli
 - endogène, environnemental et microbien
- Rôle dans la survenue de maladies +++
 - inflammatoires, métabolique, cancer, auto-immune et auto-inflammatoires..
- Exprimé dans les cellules myéloïdes
- Domaine PYD en N-terminale
- Après activation NLRP3 s'oligomérisse pour former l'inflammasome pyrine
 - La protéine NLRP3
 - Protéine adaptatrice = ASC
 - La pro-caspase 1



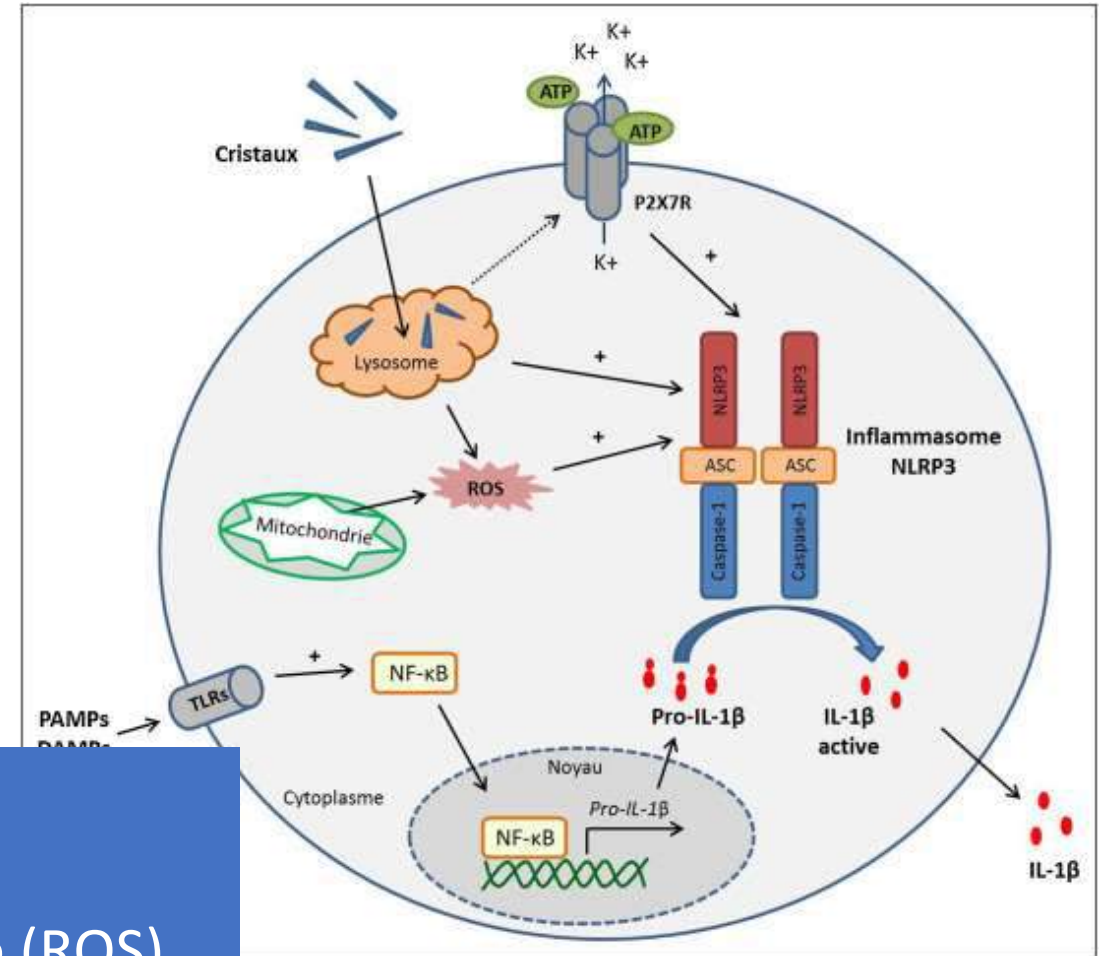
Activation de l'inflammasome NLRP3

- DAMPS
 - Libérés suite à une infection
 - Stress métabolique
 - Lésion tissulaire
- PAMPs
- Signaux de danger

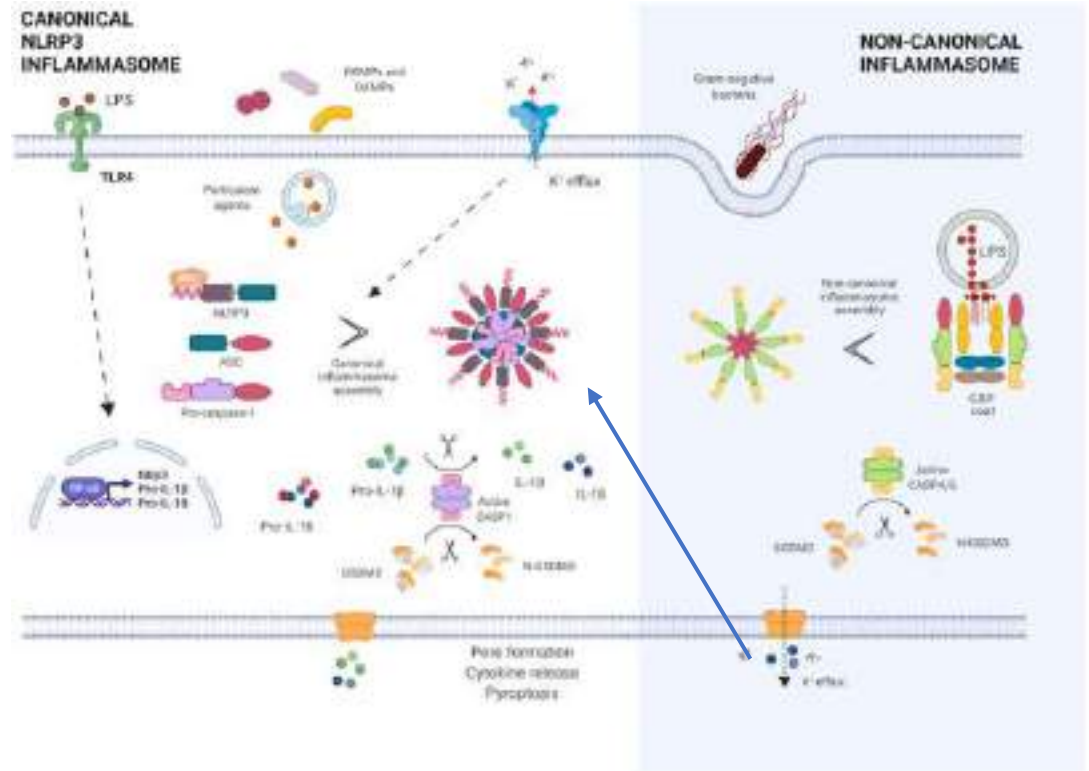
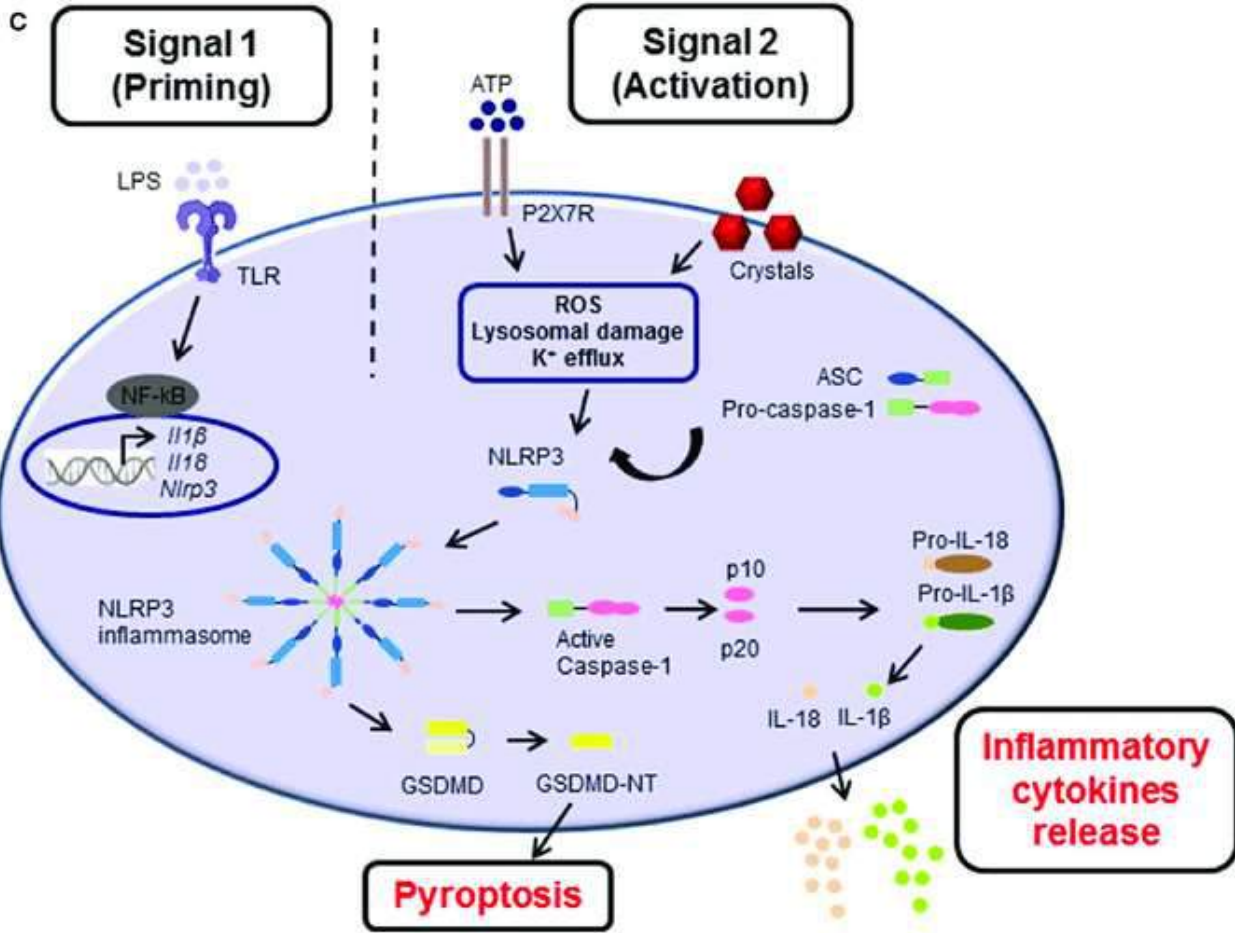


Activation indirect: 3 signaux

- Efflux potassique (K⁺)
- Espèces réactives de l'oxygène (ROS)
- Rupture des lysosomes



Deux voies d'activation pour NLRP3



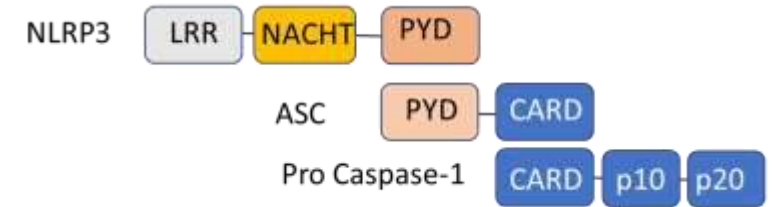
Hamarsheh, S., & Zeiser, R. (2020). NLRP3 inflammasome activation in cancer: a double-edged sword. *Frontiers in immunology*, 11, 538030.

CAPS syndrome: mutation NLRP3

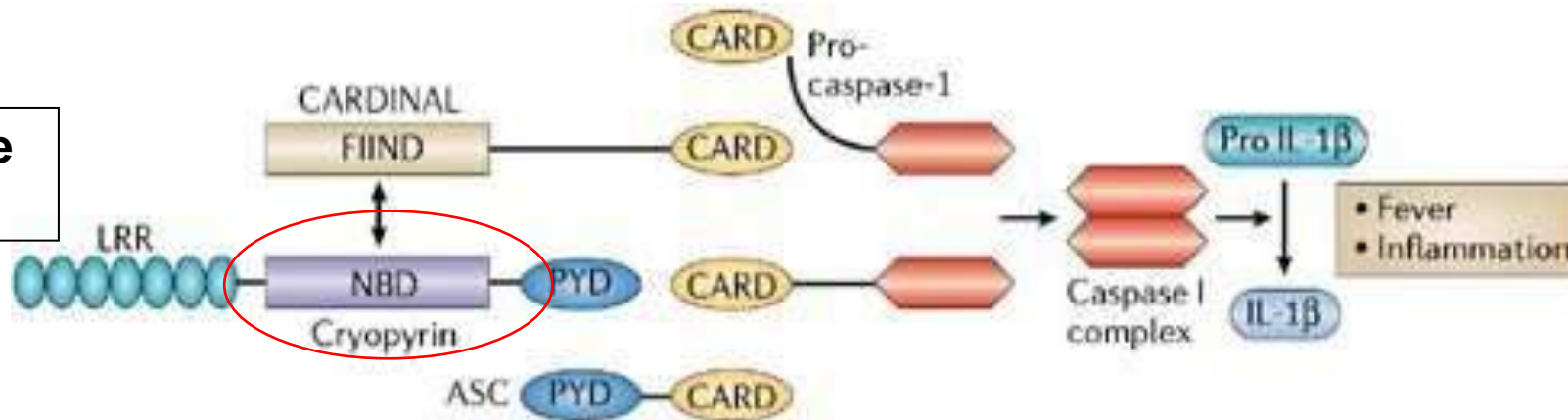


NLRP3 humaine pleine longueur auto-inhibée existe

- Anneau pré-assemblé de cinq dimères NLRP3
- Les domaines PYD protégés à l'intérieur
 - empêcher le recrutement accidentel d'ASC
- Cette conformation est maintenue par la liaison avec CRID3 dans une poche hydrophobe à l'interface avec les sous-unités NACHT

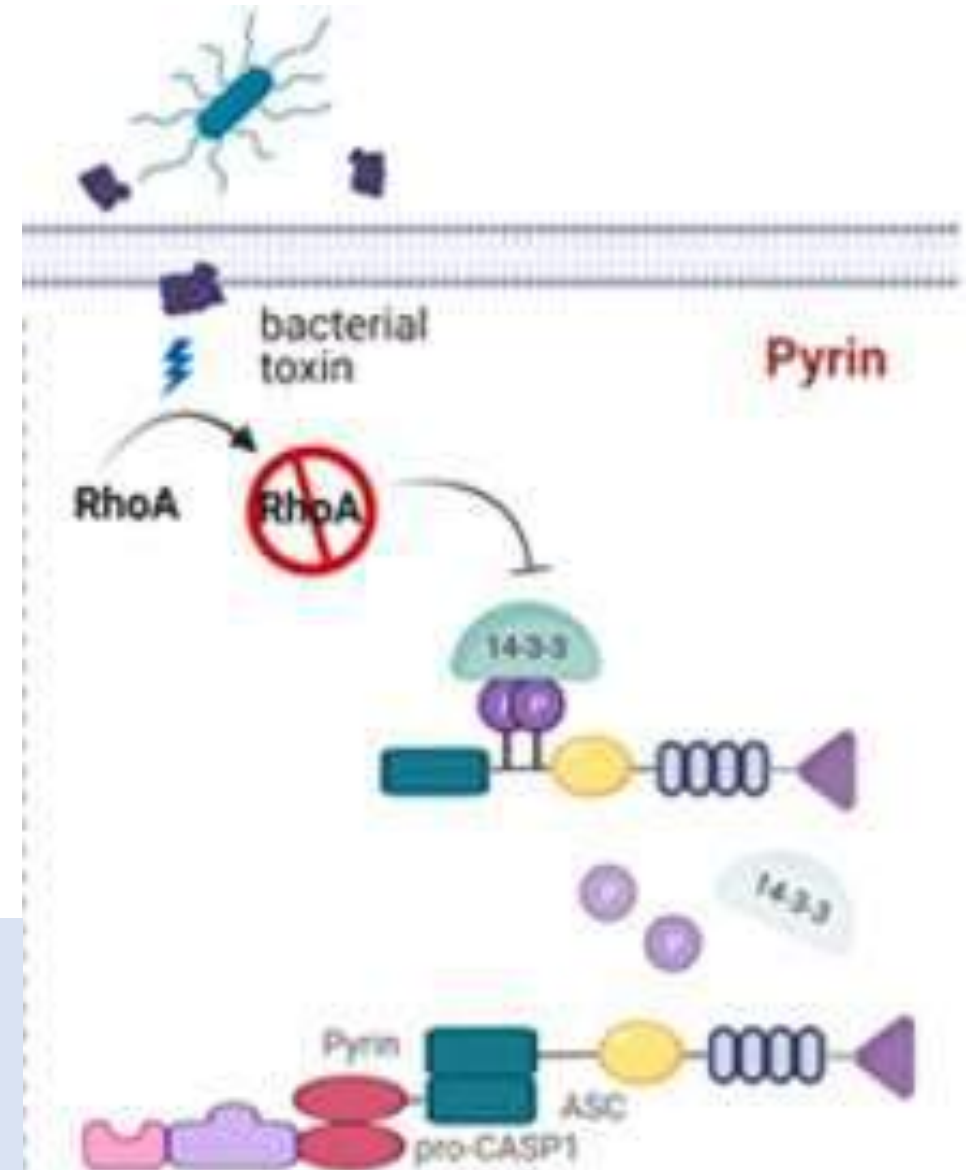


Mutation domaine NATCH/NBD



Inflammasome Pyrin

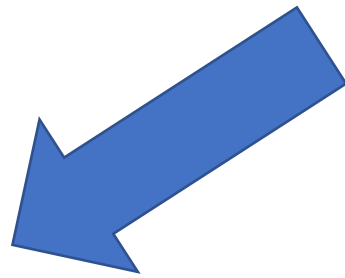
- Condition d'homeostasie
 - Pyrine inhibée: liaison de la protéine 14-3-3 aux résidus sérines phosphorylés (S208 et S242)
 - En cas d'infection: activation par les toxines microbiennes (C. Difficile)
 - Modification et inhibition de la RhoGTPase
- Mutation dans gène *MEFV* codant pour la pyrine
- FMF: peu connue? Rôle des microtubules?
 - PAAND : mutation des résidus sérines (S242) → déphosphorylation → activation constitutionnelle



Redondance dans la détection des PAMPs!



C. Difficile
Toxine A et B



Active l'inflammasome pyrin
Monocytes sanguins

Active l'inflammasome NLRP3
Dans les macrophages dérivés des
monocytes

Niveaux d'expression de la pyrine sont trop faibles dans les macrophages dérivés de monocytes non amorcés



Take home message

- L'inflammasome
 - Complexe protéique exprimé dans les granulocytes
 - Important dans la réponse innée contre les micor-organismes
- L'inflammasome sert à recruter et activer les caspases
 - Caspase 1 via la voie canonique
 - Caspase 4 et 5 pour la voie non canonique
- La composition dépend du signal qui a activé son assemblage
- Des mutations gains de fonctions sont à l'origine de MAIs IL1-médiées
 - CAPS, FMF, NLRC4

Les amyloïdoses: update pour les pédiatres

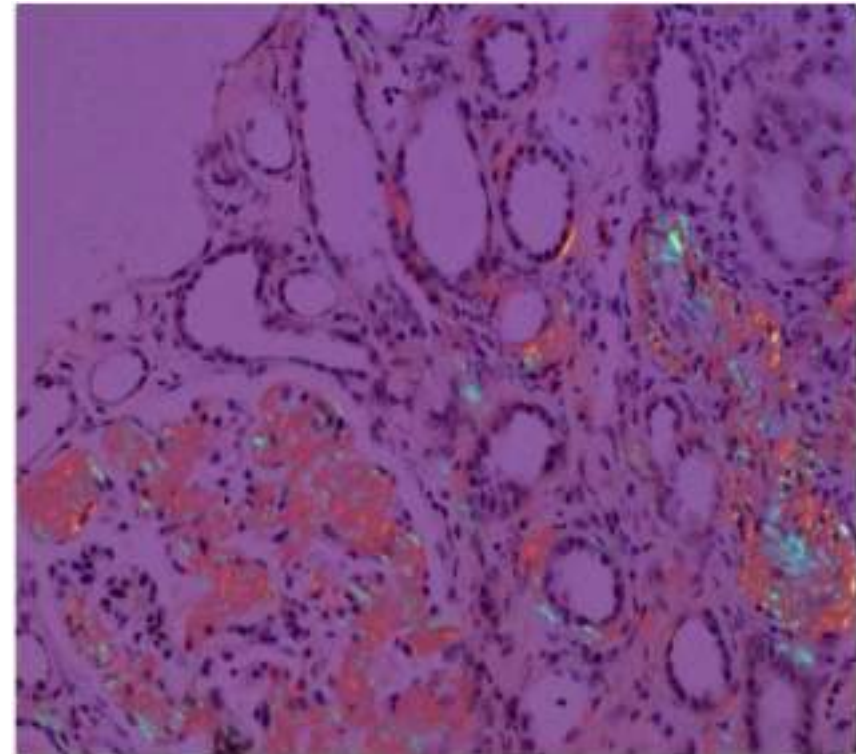
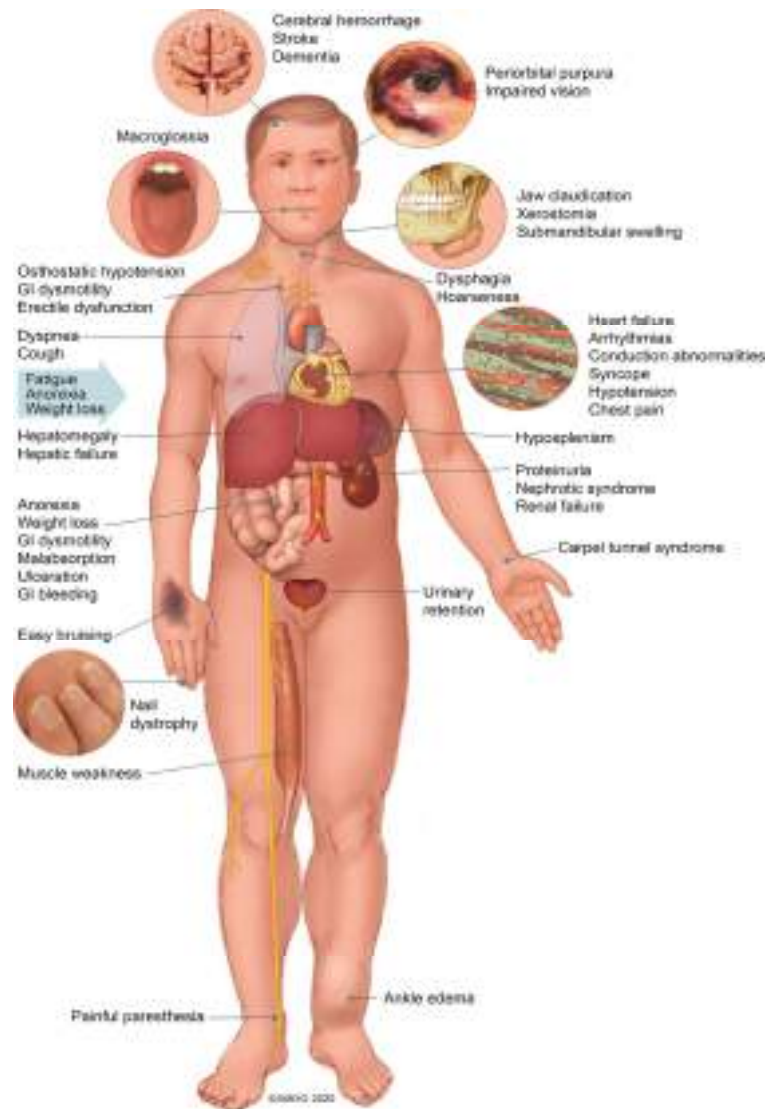
GBPF - *Devenez un pro de la rhumatologie*
13 avril 2024

Triaille Clément MD, PhD
IREC- RUMA

Amyloïdoses: update pour les pédiatres

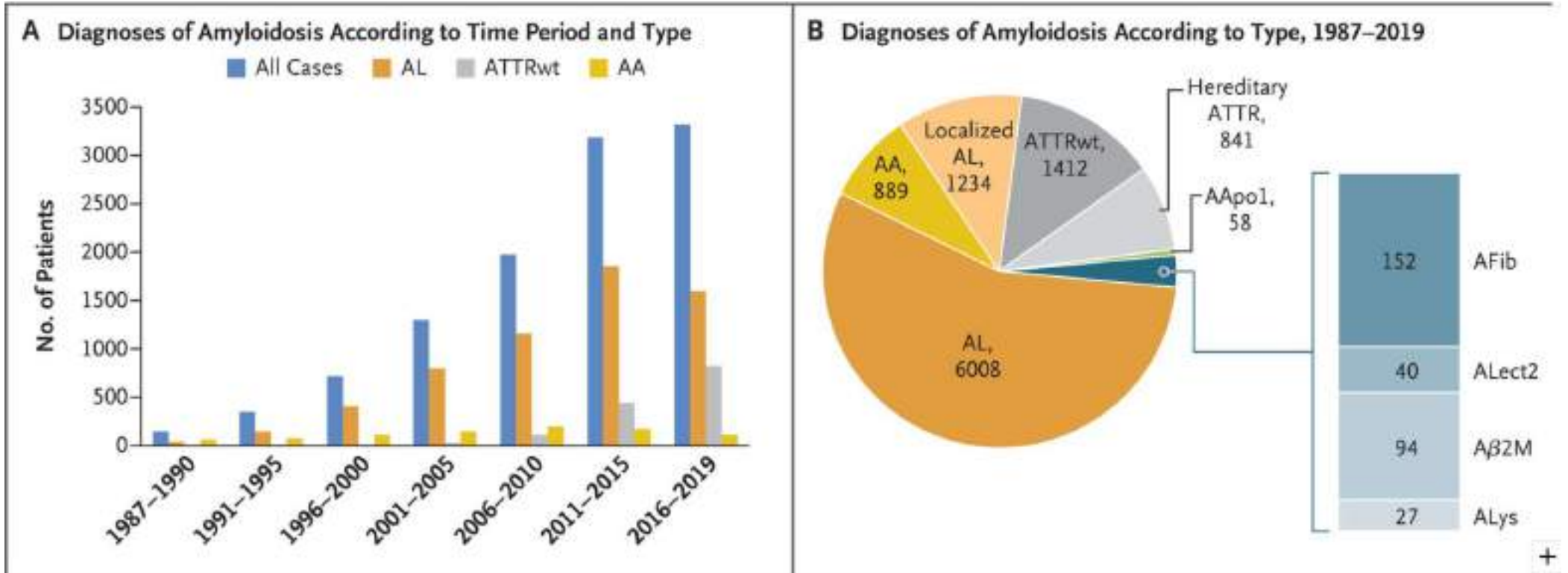
- « Amyloïdose »: **dépôts** extra-cellulaire de **protéines**, sous forme de fibrilles insolubles et résistantes à la dégradation
- Interférence avec fonctions cellulaires/organiques
- >30 protéines impliquées
- Accumulation par trois mécanismes:
 - Hyperproduction/administration de la protéine (AA, AL)
 - Mutation entraînant une instabilité de la structure 3D → misfolding (TTR_v)
 - Tendance intrinsèque de la protéine *wild-type* à former des fibrilles (TR_{wt})
- Amyloïdose systémique vs localisée
- Amyloïdose primaire (adultes) vs secondaire (pédiatrie)

Amyloïdoses systémiques



Congo Red → biréfringence des fibrilles amyloïdes en lumière polarisée (rein, foie, graisse abdominale, rectum, etc.)
 Identification des protéines par IHC, IIF, MS

UK National Amyloidosis database



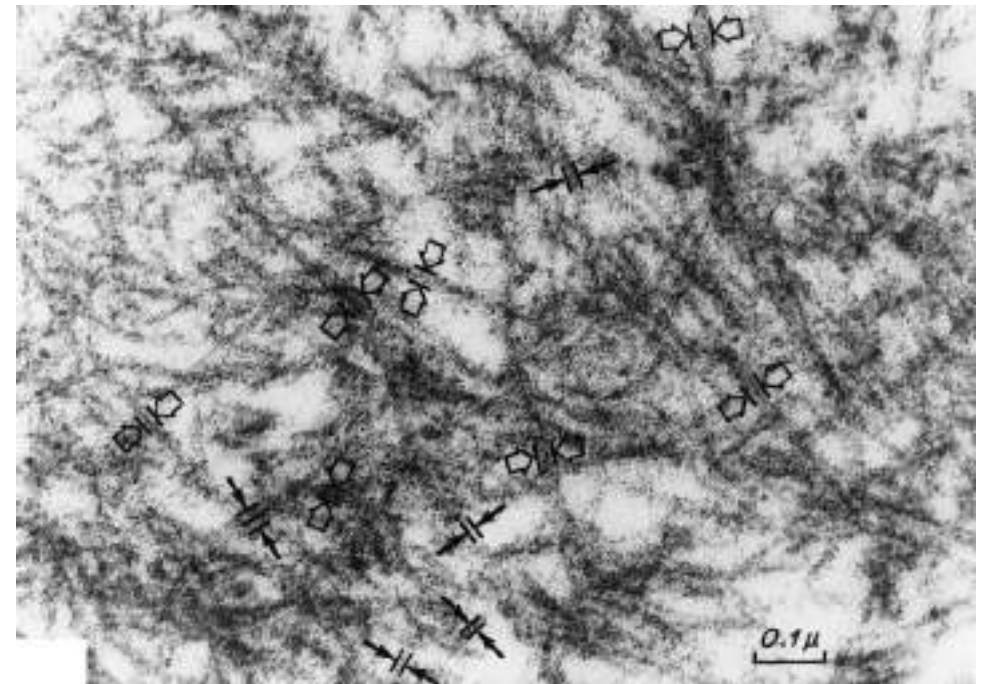
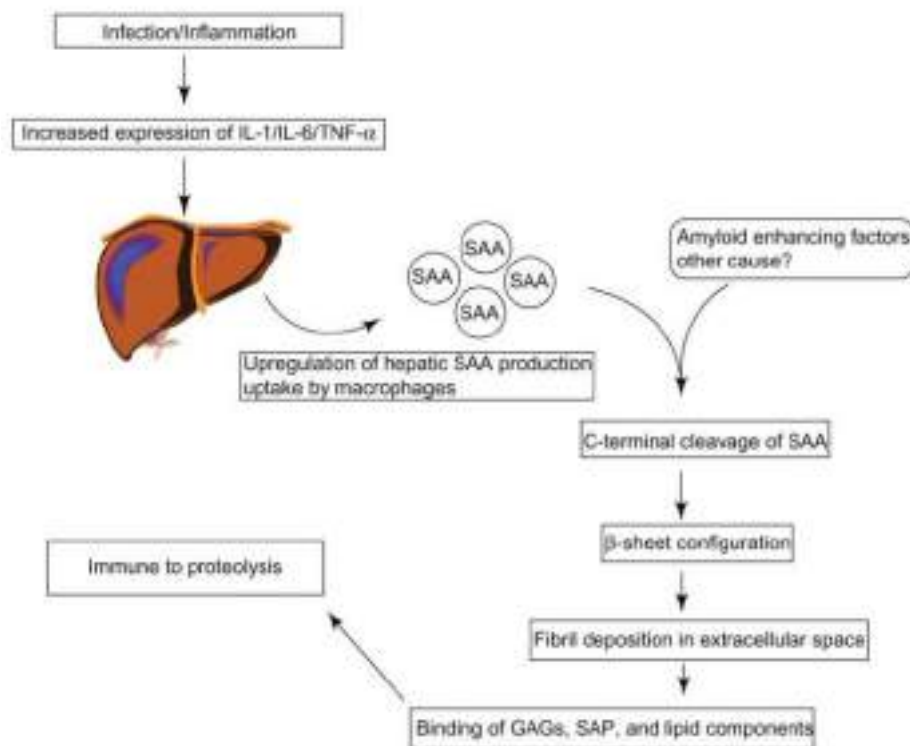
Amyloidose AA dans **pays occidentaux**: <2010: 13%
>2010: 3%

Amyloïdose AA

SAA : famille de protéines de faible taille

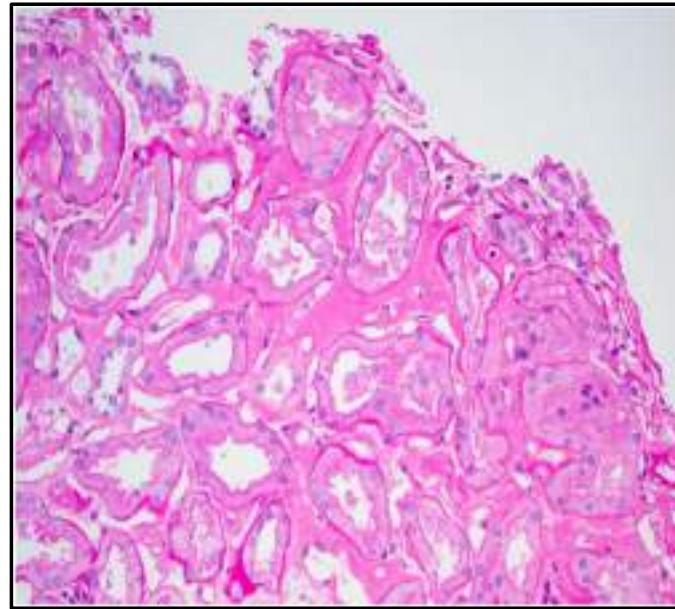
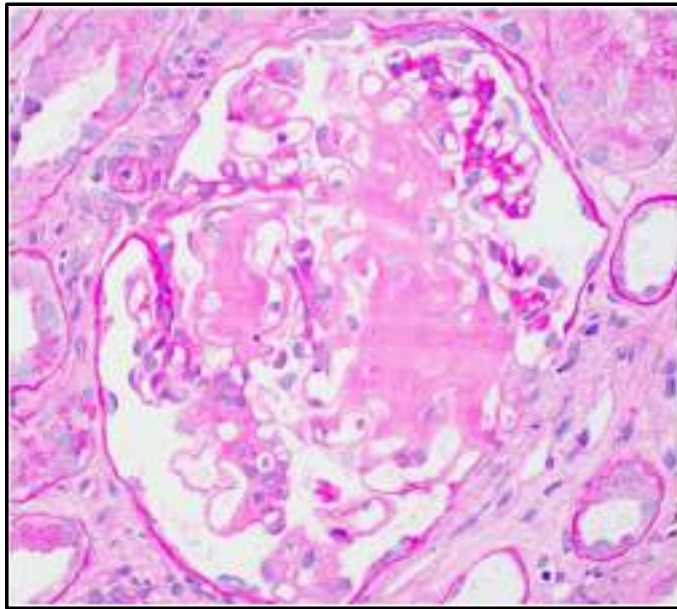
Rôles physiologiques peu clairs, réactifs de phase aigue (taux sérique x ~1000 en 24h)

Accumulation systémique de fibrilles de SAA



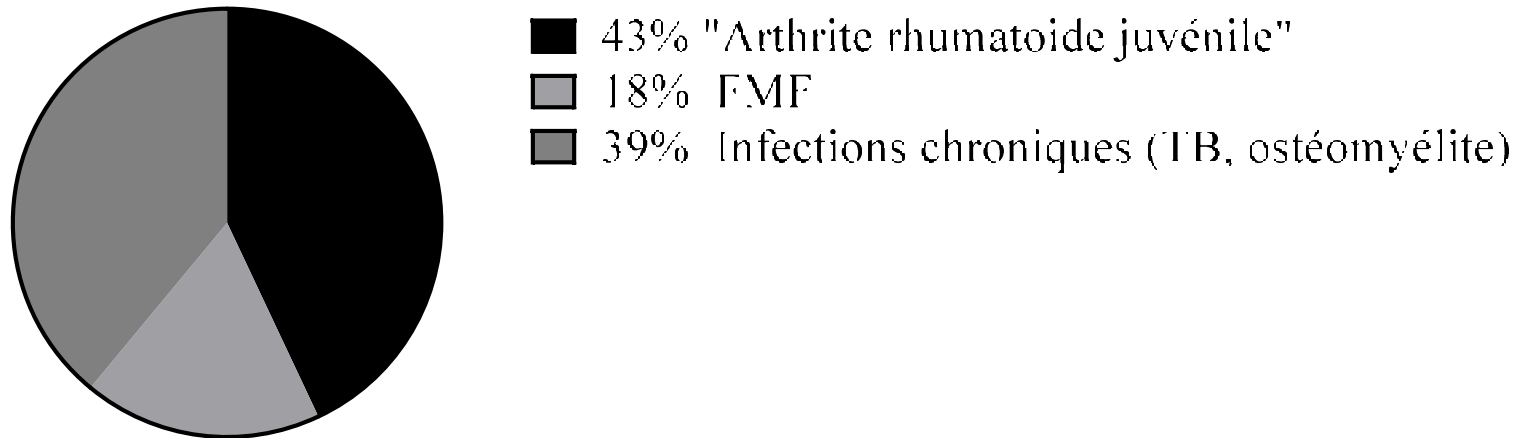
Amyloïdose AA

- La «moins rare » en pédiatrie
- Conditions associées à un syndrome inflammatoire prolongé
- Atteinte **rénale** (\pm hépatique): glomerulopathie, tubulopathie, vasculopathie
protéinurie \rightarrow sd néphrotique \rightarrow IRC/IRT



Amyloïdose AA chez l'enfant: cohortes historiques

77 cas pédiatriques (Strauss et al, J Pediatr **1969**)



- 100% des patients présentaient une protéinurie – IRT ?
- HSM fréquente chez les « JRA » (Still ?)
- Diagnostic d'amyloïdose après 2.3ans (infections) à 8.1 ans (FMF)

Amyloïdose AA chez l'enfant: au 21^{ème} siècle

-Infections chroniques: devenu rarissime (enfants migrants ?)

Tuberculose, lèpre, ostéomyélite chronique, bronchectasies, HCV, HBV, etc

-Infections récurrentes

Déficit immunitaire, mucoviscidose, etc

-Maladies inflammatoires non diagnostiquées ou réfractaires

Génétiques: **FMF** (M694V, antécédents familiaux), cryopyrinopathies, TRAPS, etc

Polygéniques: **Still**, AJI, Crohn, Behçet, Takayasu, etc

Amyloïdose A: traitement

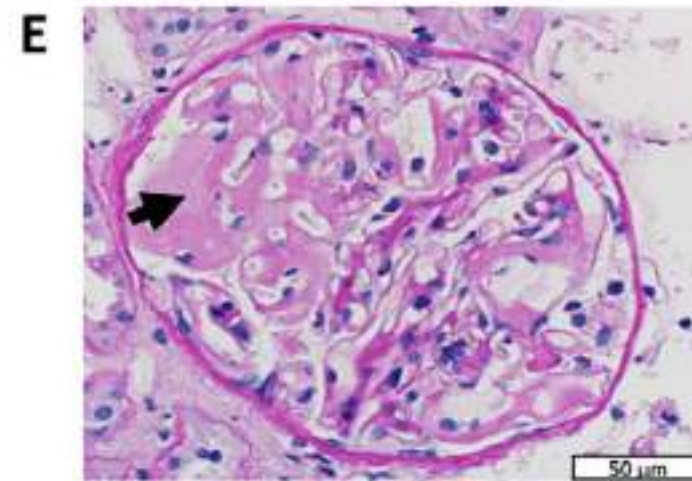
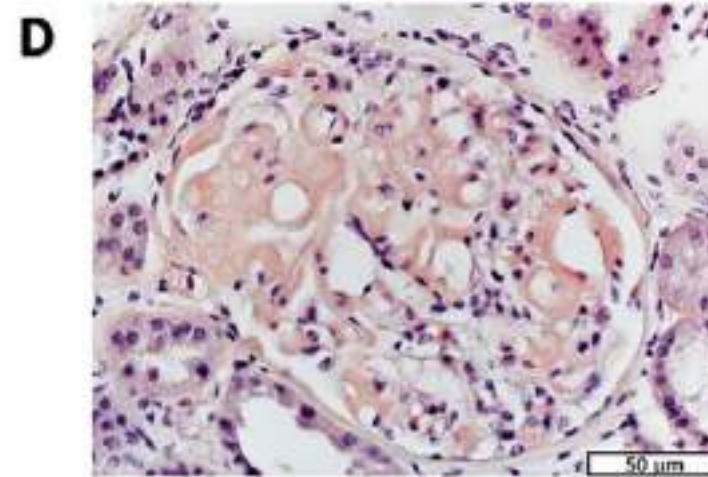
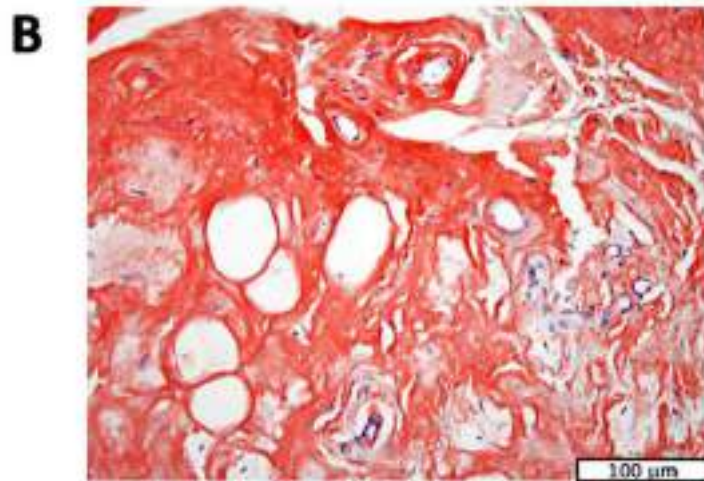
Traitement *préventif et aspécifique*: contrôler la maladie inflammatoire / infectieuse sous-jacente

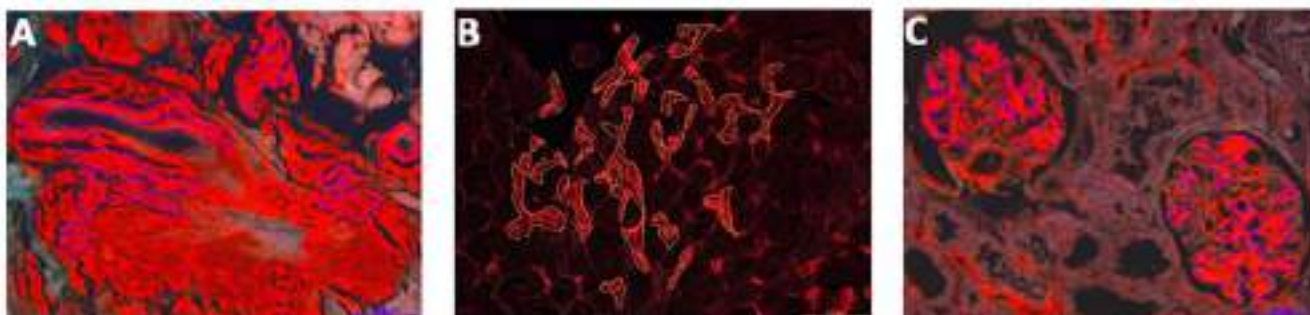
Exemple: Canakinumab (anti-IL1 β) chez 31 patients avec cryopyrinopathie

Table 2. Inflammatory Markers and Assessments by Physicians and Patients, According to Study-Group Assignment in Parts 2 and 3.^a

| Variable | All Patients Starting Part 1 (N=35) | Start of Part 1 | | Start of Part 2 | | End of Part 2 | | End of Part 3 Canakinumab (N=31) |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|-------------------------------------|
| | | Canakinumab (N=15) | Placebo (N=16) | Canakinumab (N=15) | Placebo (N=16) | Canakinumab (N=15) | Placebo (N=16) | |
| Inflammatory markers | | | | | | | | |
| C-reactive protein — mg/liter | | | | | | | | |
| Median | 20.0 | 19.6 | 26.0 | 2.3 | 5.3 | 2.3 | 24.4 | 2.1 |
| Range | 2.0–104.9 | 2.0–102.4 | 7.8–104.9 | 0.6–8.8 | 0.6–30.5 | 0.2–15.1 | 3.1–104.8 | 0.2–46.6 |
| P value for between-group comparison | | | | | | | | <0.001 |
| Serum amyloid A — mg/liter | | | | | | | | |
| Median | 48.9 | 48.2 | 111.9 | 6.3 | 9.5 | 6.1 | 43.4 | 5.4 |
| Range | 2.8–530.0 | 4.4–508.0 | 8.5–530.0 | 0.0–34.6 | 2.1–152.0 | 0.0–38.9 | 3.1–560.0 | 0.7–80.9 |
| P value for between-group comparison | | | | | | | | 0.002 |

Amyloïdose AA et maladies inflammatoires: nouveautés





D

Probability Legend:

- over 95%
- 80% to 94%
- 50% to 79%
- 20% to 49%
- 0% to 19%

Identified Proteins (230/234) Including 2 Decoys

| # | UniProt | Bio View | Molecular Weight | (A) Skin | | | | (B) Stomach | | | | (C) Kidney | | | | | |
|----|-------------------------------------|--|------------------|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----|
| | | | | Protein Grouping | Pos Sample 1 | Pos Sample 2 | Neg Sample 1 | Neg Sample 2 | Comp Pos Sample 1 | Comp Pos Sample 2 | Comp Neg Sample 1 | Comp Neg Sample 2 | Comp Pos Sample 1 | Comp Pos Sample 2 | Comp Neg Sample 1 | Comp Neg Sample 2 | |
| 1 | <input checked="" type="checkbox"/> | Anakinra DrugBank DB00026 sequence | 20 kDa | | 224 | 199 | | | | 45 | 65 | | | 37 | 11 | | |
| 2 | <input checked="" type="checkbox"/> | Apolipoprotein E (P02649) | 36 kDa | | 34 | 46 | | | | 37 | 30 | | | 104 | 58 | 12 | 3 |
| 3 | <input checked="" type="checkbox"/> | Apolipoprotein A-IV (P06727) | 43 kDa | | 141 | 79 | | | | 17 | | | | 3 | 2 | | 2 |
| 4 | <input checked="" type="checkbox"/> | Serum amyloid P-component (P02743) | 23 kDa | | 26 | 15 | | | | 14 | 23 | | | 75 | 11 | | 3 |
| 5 | <input checked="" type="checkbox"/> | Collagen alpha-1(I) chain (P02452) | 139 kDa | * | 120 | 70 | 379 | 337 | | 55 | 67 | 28 | 64 | | 18 | | 22 |
| 6 | <input checked="" type="checkbox"/> | Collagen alpha-2(I) chain (P08123) | 129 kDa | | 128 | 91 | 288 | 280 | | 71 | 91 | 32 | 74 | | 16 | 8 | 26 |
| 7 | <input checked="" type="checkbox"/> | Actin, cytoplasmic 1 (P62709) | 42 kDa | * | 8 | 41 | | | | 114 | 102 | 84 | 73 | 78 | 60 | 52 | 107 |
| 8 | <input checked="" type="checkbox"/> | Vitronectin (P04004) | 54 kDa | | 170 | 109 | | | | 6 | 7 | | | 110 | 45 | 7 | |
| 9 | <input checked="" type="checkbox"/> | Keratin, type II cytoskeletal 1 (P04264) | 66 kDa | * | | 34 | | | | | | | | 191 | 124 | 75 | |
| 10 | <input checked="" type="checkbox"/> | Vimentin (P08670) | 54 kDa | * | 2 | 57 | | | | 51 | 70 | 5 | 39 | 72 | 20 | | 6 |

E

Anakinra
 ap|P18510|IL1RA_HUMAN
 consensus>50

.....MRP**SGRKSSXMQAFRIWDV**NQKTFYLRNNQLVAGYL
 NEICRGLRSHLITLLLLYLFHSEYICRP**SGRKSSXMQAFRIWDV**NQKTFYLRNNQLVAGYL
 neicrglrshlilitllllfllhseetimRP**SGRKSSXMQAFRIWDV**NQKTFYLRNNQLVAGYL

- Amyloidose AA systémique secondaire à l'anakinra chez un patient NOMID traité par haute dose (6mg/kg/j)
- IL1Ra exogène ~100x ULN

Amyloïdose AA pour les pédiatres: en pratique

- Maladie sévère (néphropathie), traitement préventif efficace
- Rare grâce aux progrès diagnostiques et thérapeutiques:
 1. Infections chroniques
 2. **Colchicine**, traitements biologiques ciblés (IL1 β , TNF α , IL6R, etc)
- Traiter les maladies inflammatoires: qualité de vie, dommage organique, amyloïdose AA, ...

- Job du pédiatre = repérer patients à risque
 - fièvre récurrente/maladie inflammatoire chronique

Dépistage:

- CRP pendant et hors épisode fébrile
- Protéinurie
- Dosage SAA (€)
- Mise au point spécialisée

Quel patient est à risque de SAA?

| | Patient 1 | Patient 2 |
|--------------------|--|---|
| | 11 ans | 2.5 ans |
| Fievre | 38.5-39°, 1-2 jours /2-3 mois | 40°C, 4-6jours, tous les mois |
| Biologie | CRP 85 mg/L, hyperleucocytose | CRP >250 mg/L, hyperleucocytose |
| Symptômes | Douleurs abdominales, diarrhées et arthralgies, parfois rash sur les chevilles | Aptose buccale, angine, adénopathies |
| Entre les épisodes | Fatigué, parfois subfébrile | Aucun symptôme |
| Famille | Grand-père dialysé en Arménie | Polyarthrite rhumatoïde chez tante |





Raynaud pédiatrique

Dr Laure Gilis

CHC Montlegia



Définition et épidémiologie



=

Facteurs épidémiologiques

Le Raynaud pédiatrique est relativement rare, mais peut affecter les enfants de tout âge, avec des cas plus fréquents chez les adolescentes que les adolescents.

Définition du Raynaud

Phénomène de Raynaud : un vasospasme des capillaires en réponse au froid ou au stress émotionnel.

Etiologies

Connectivites

- Sclérodermie (SSc)
- Lupus érythémateux
- Connectivite mixte
- Syndrome de Sjögren
- Dermatomyosite/polymyosite
- Cirrhose biliaire primitive (souvent avec sclérodermie associée)

Génétiques : très rares

- Syndrome d'Aicardi-goutières,
- Spondylenchondrodysplasie (SPENCD), liée à une codant pour l'enzyme TRAP
- syndrome HANAC (*Hereditary Angiopathy with Nephropathy, Aneurysms, and muscle Cramps*), secondaire à des anomalies du collagène de type IV

Médicamenteux:

- Traitement anti-migraineux: Dérivés ergot, β –bloquants non-cardio-sélectifs, incluant les gouttes oculaires
- Traitement cytotoxique (vincristine, par ex)
- Cocaine, amphétamine, cannabis
- Traitement oestrogénique avec ou sans progestérone
- Ephédrine e. g. gouttes nasales: Nesivine, Sinutab, Effortil, ...)

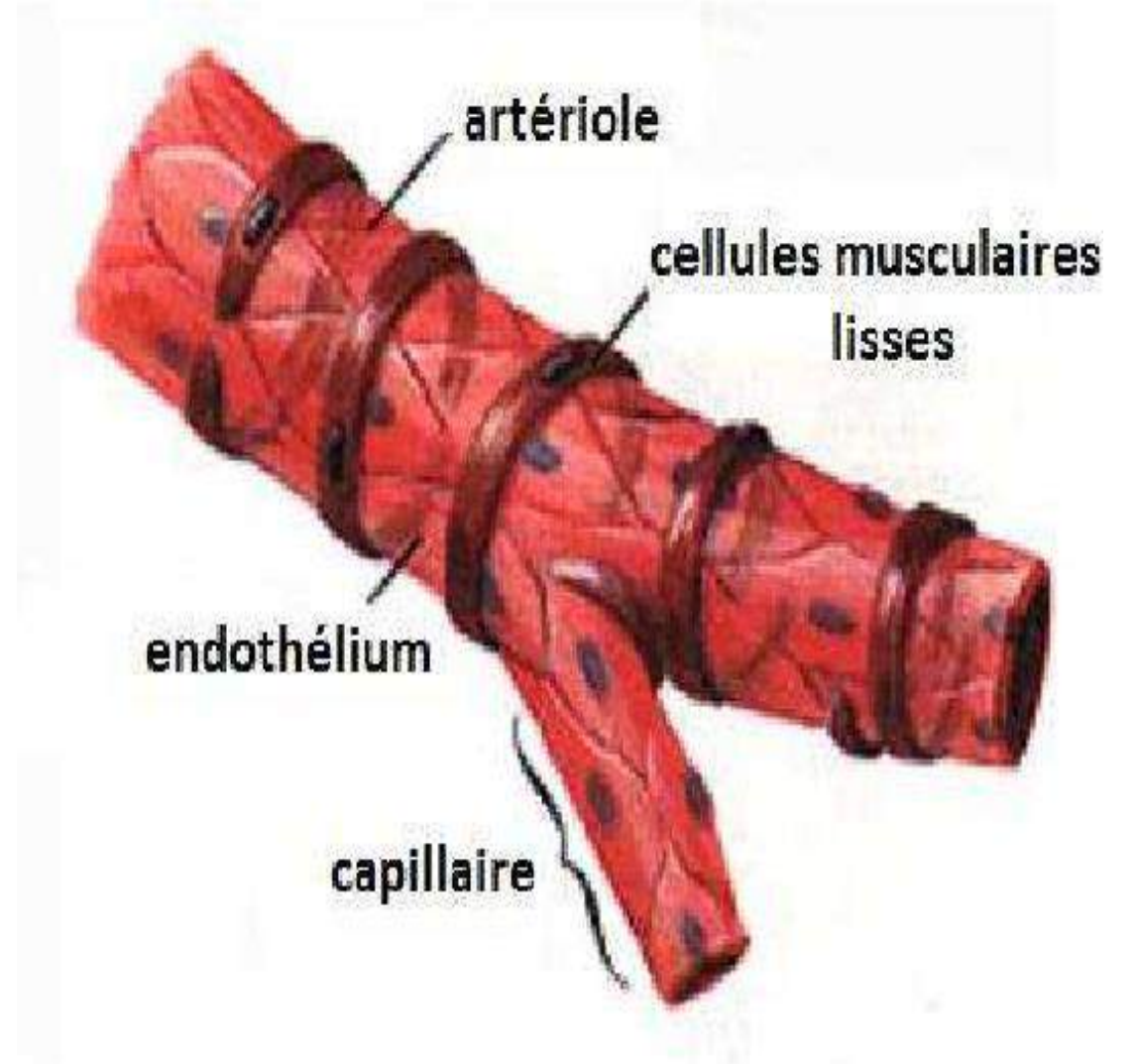
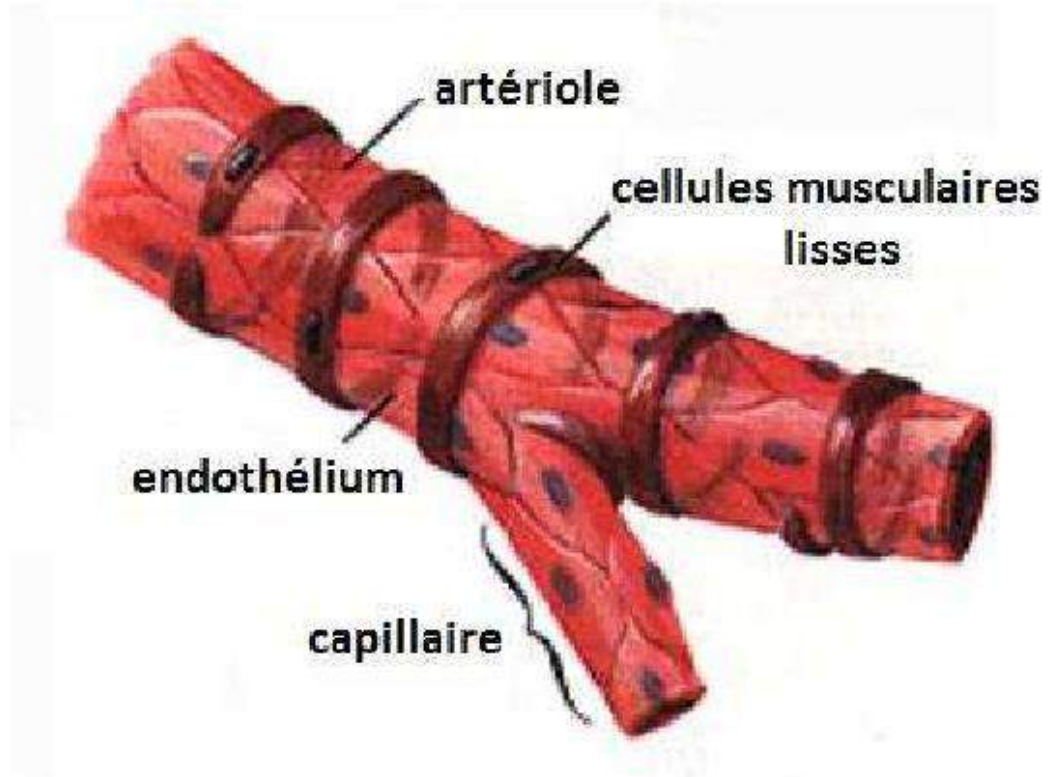
Endocrine : Hypothyroïdie Pheochromocytome

Diverses:




- BMI bas , anorexie mentale
- Séquelles d'engelures
- Séquelles de plaies de type brûlure
- Covid19
- Cryoglobulinémie
- Cryofibrinogénémie
- Virose (EBV, parvovirus, kawasaki,...)



Mécanisme circulatoire régulé à différents niveaux



An
tim
circ
...
Calc
Anc
Atte
eng
Dou
par

| Date | Heure de la crise | Durée de la crise | Port de gants | Quelle main ? | Couleur des doigts | Quels doigts ? | Photo |
|----------------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------------|--|---|
| Dimanche 19 novembre | 00h30 -> 1h20 | 50 min | | Pied droit | Blancs | Tous les orteils | |
| Lundi 20 novembre | 15h35-> 16h10 | 35 min | | Pied droit | blancs | Tous les orteils | |
| Mardi 21 novembre | 16h30-> 17h10 | 40 min | ✗ | D | Blancs | Tous sauf le pouce | |
| Mardi 21 novembre | 23h20-> 00h10 | 50 min | | Pied D et G | | Tous les orteils | |
| Vendredi 24 novembre | 18h-> 18h45 | 45 min | ✓ | D et G | Blancs | Tous sauf le pouce G : index et majeur |  |
| Lundi 27 novembre | 12h15 -> 13h | 45 min | ✗ | D et G + Pieds | Blancs | G : 4 doigts sauf le pouce D : Index et majeur 2 pieds |  |
| Mardi 28 novembre | 19h-> 20h | 60 min | ✗ | Gauche | Blancs, mauves puis | Tous les doigts sauf le pouce et le petit doigt |  |

Diagnostic



Anamnèse:

timing, durée, circonstances, météo, ...

Calendrier de crises

Anorexie

Atteinte des pieds, engelures,

Douleurs associées, paresthésies,...

Diagnostic

Examen clinique

Souffle vasculaire, pression artérielle aux 2 bras,

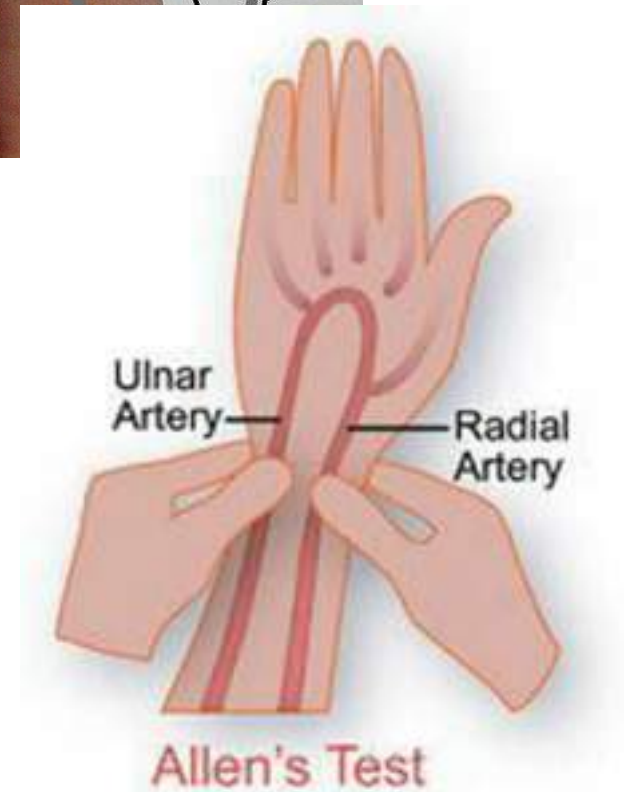
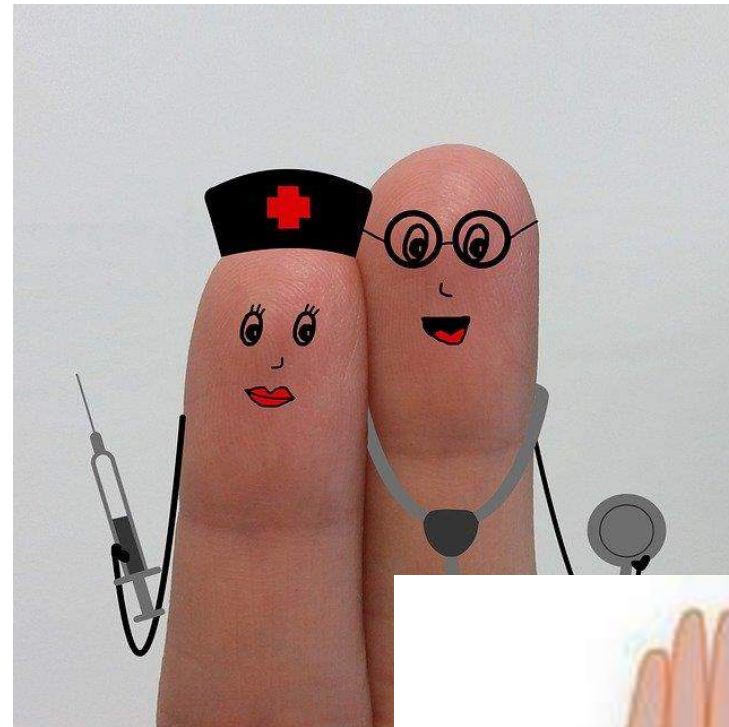
Poids, BMI,

ulcère digital, hémorragies sous-ungéales visibles, sclérose de la peau, hyperkératose des plis

Test d'Allen,

Manœuvre d' Adson

Manœuvre du Chandelier



Diagnostic



Anamnèse:

timing, durée,
circonstances, météo,
...

Calendrier de crises

Anorexie

Atteinte des pieds,
engelures,

Douleurs associées,
paresthésies,...

Examen clinique

Souffle vasculaire,
pression artérielle,

Poids, BMI,

ulcère digital,
hémorragies sous-
ungéales visibles, sclérose
de la peau , hyperkératose
des plis

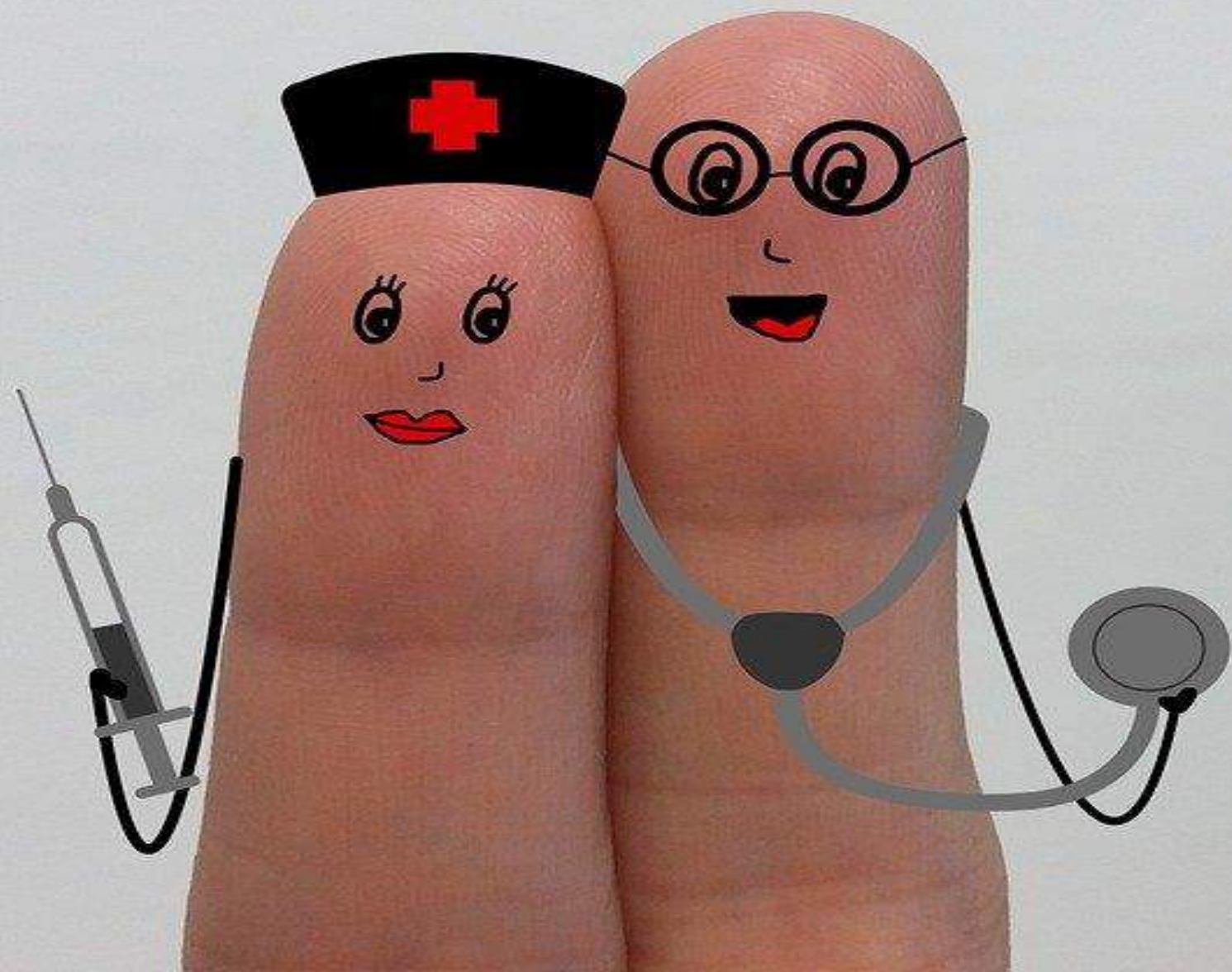
Test d'Allen,

Manœuvre d' Adson

Manœuvre du Chandelier

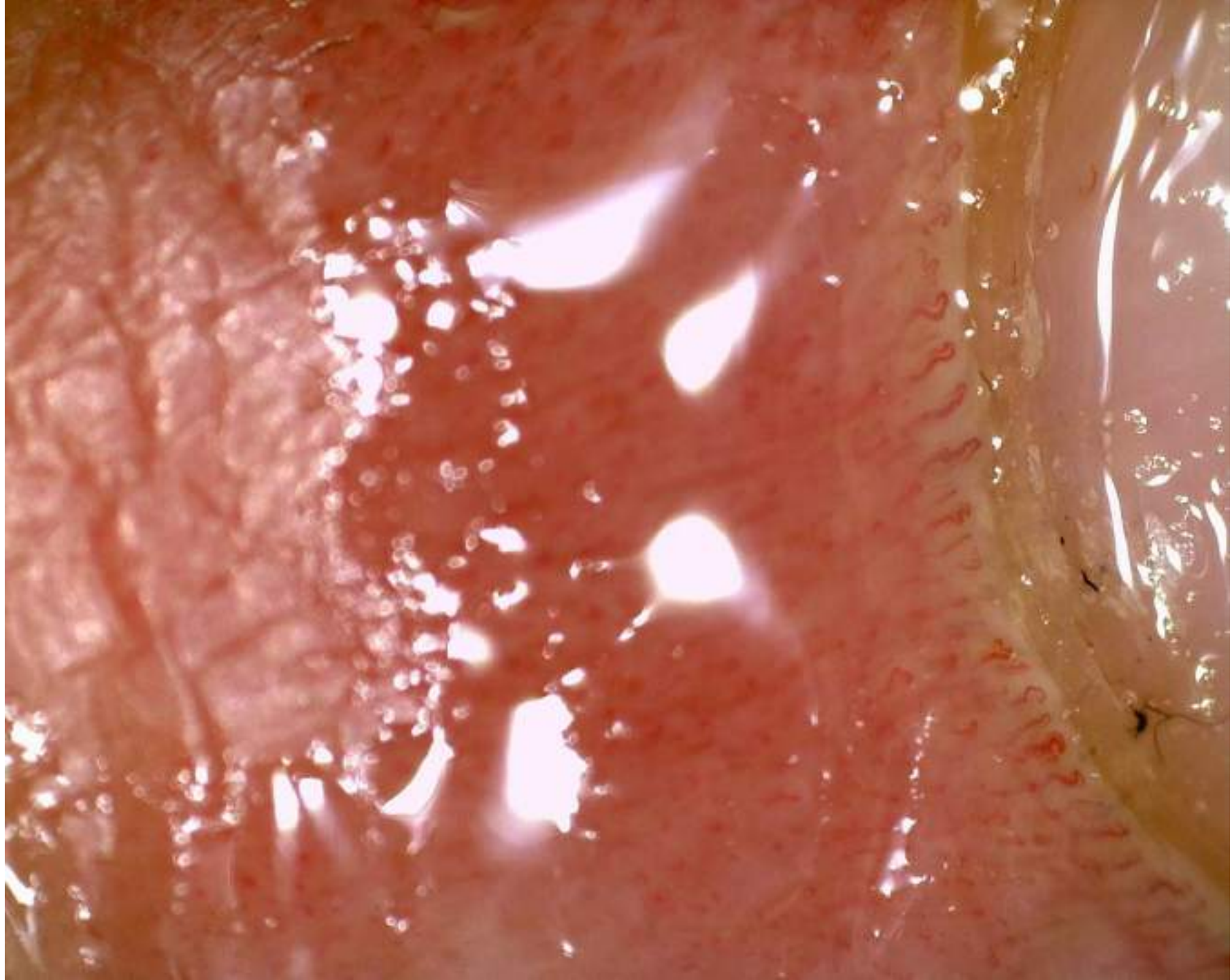
Tests complémentaires

capillaroscopie,









Diagnostic



Anamnèse:

timing, durée,
circonstances, météo,
...

Calendrier de crises

Anorexie

Atteinte des pieds,
engelures,

Douleurs associées,
paresthésies,...

Examen clinique

Souffle vasculaire,
pression artérielle,

Poids, BMI,

ulcère digital,
hémorragies sous-
ungéales visibles, sclérose
de la peau , hyperkératose
des plis

Test d'Allen,

Manœuvre d' Adson

Manœuvre du Chandelier

Tests complémentaires

capillaroscopie,

analyses de laboratoire:
hémogramme, CRP, ANF,
VS,C3-C4

Si très jeune (avant puberté),
ou garçons, ou tr trophiques:
cryoglobulines,
cryofibrinogène, SAPL

Doppler vasculaire SN

Diagnostic différentiel

Syndrome défilé thoracique

Attention: haltérophilie type cross-fit

Intoxication

Mercure

Syndrome des Mains rouges

Neuropathies: en particulier acropathie
ulcéromutilante familiale

Acrorhigose : mains froides sans
modification couleur

Engelures

- Conséquence exposition des extrémités au froid (entre 5° et 10° C) et surtout à l'humidité
- Débute par un œdème prurigineux des extrémités, orteils plus souvent que doigts
- Lors réchauffement, apparition de lésions érythémateuses rouges vif, avec extension en qq heures pour former des papules érythématocyaniques prurigineuses voire cuisantes
- Survenue par poussées de quelques jours à quelques semaines

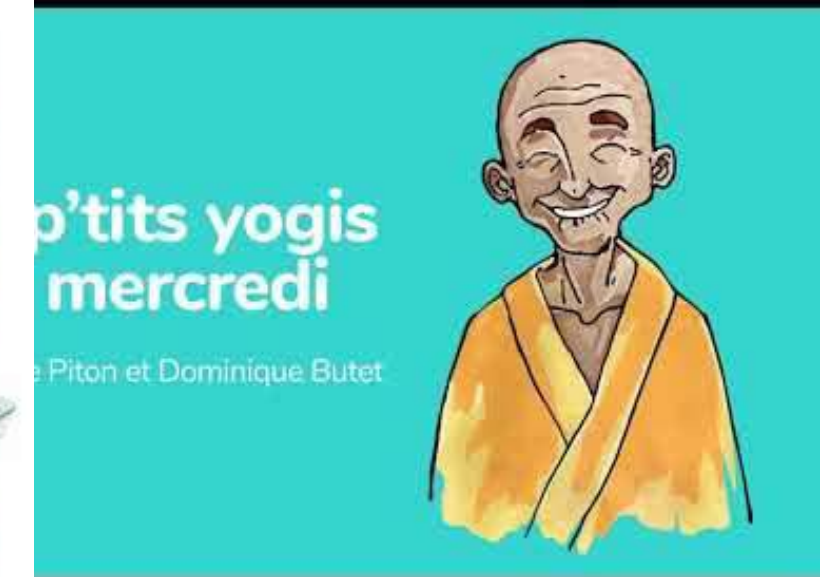
Prise en charge

Gestion du mode de vie

Enseignement des mesures
d'adaptation au froid,

Protection contre les
températures froides

Réduction du stress
émotionnel



Prise en charge

Gestion du mode de vie

Enseignement des mesures
d'adaptation au froid,

Protection contre les
températures froides

Réduction du stress
émotionnel

=

Approche médicamenteuse

Vasodilatateurs:

Antagonistes calciques

Dérivés nitrés

Per os ou en topique

Prostaglandines E1 iv

=

Conclusion

Impact sur le bien-être





CHC Clinique CHC
MONTLÉGIA

DEVENEZ UN PRO DE LA RHUMATO : APPORTS DE LA RADIOLOGIE

M-L DENIS, B. VANDE BERG

APPORTS DE LA RADIOLOGIE

Nous parlerons:

- *Rôle*
- *Techniques*
- *Forces et faiblesses*
- *Aspects socio-économiques*
- *Pièges*

Nous ne parlerons pas:

- *Diagnostic différentiel*
- *Traitement/imagerie*

RÔLE ?

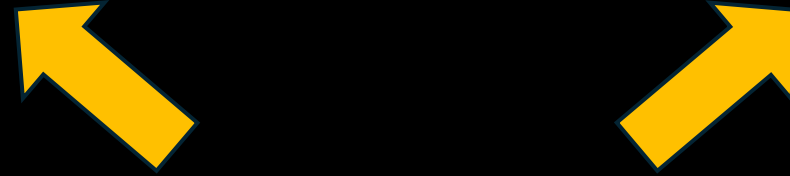
LOCALISER
LES ANOMALIES



RÔLE ?

LOCALISER
LES ANOMALIES

QUANTIFIER
MONO vs POLY-
ARTICULAIRE



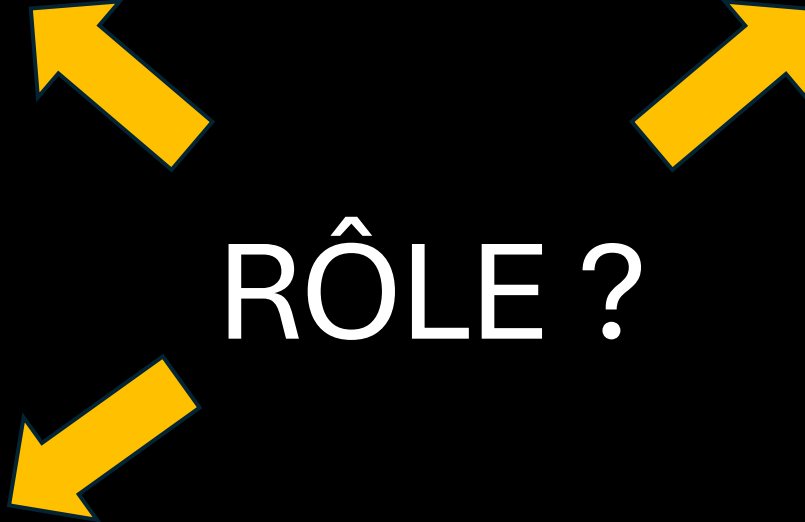
RÔLE ?

LOCALISER
LES ANOMALIES

QUANTIFIER
MONO vs POLY-
ARTICULAIRE

RÔLE ?

GUIDER
INFILTRATION



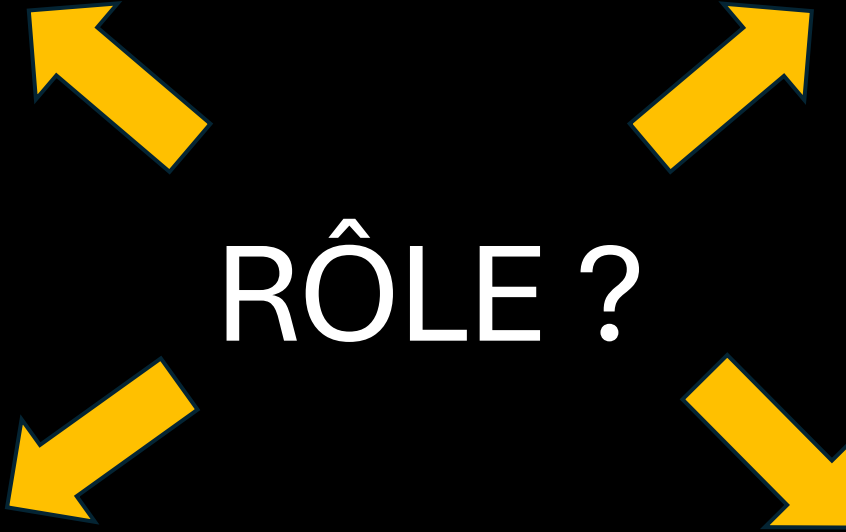
LOCALISER
LES ANOMALIES

QUANTIFIER
MONO vs POLY-
ARTICULAIRE

RÔLE ?

GUIDER
INFILTRATION

ACCOMPAGNER
SUIVI



RÔLE ?



~~DIAGNOSTIC~~

TECHNIQUES

RX

US

IRM

TDM

SCINTI OSSEUSE

PET FDG

FORCES ET FAIBLESSES

**Performances
diagnostiques**

LIQUIDE

SYNOVITE

OS

**TISSUS
MOUS**

FORCES ET FAIBLESSES

| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|---------|----------|----|-------------|
| RX | +/- | - | + | +/- |

| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|---------|----------|----|-------------|
| RX | +/- | - | + | +/- |



NORMAL



PATHOLOGIQUE

| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|---------|----------|----|-------------|
| RX | +/- | - | + | +/- |



NORMAL



PATHOLOGIQUE

| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|---------|----------|----|-------------|
| RX | +/- | - | + | +/- |



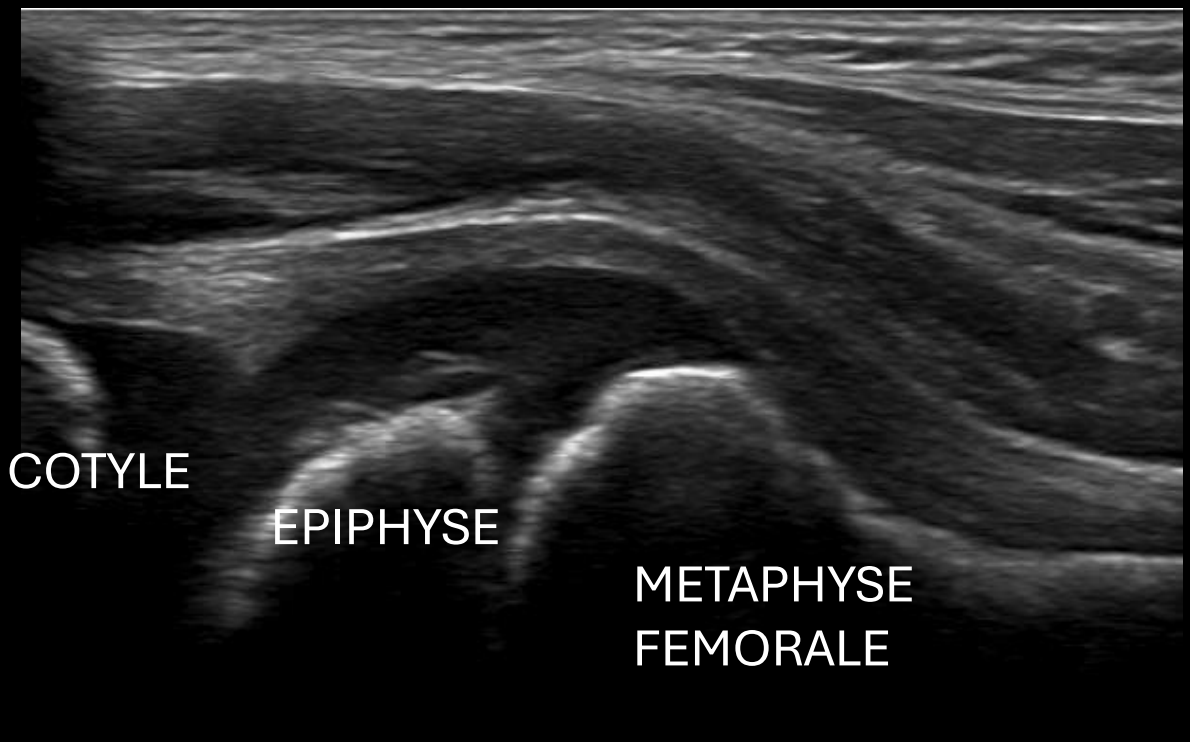
OK 

NON

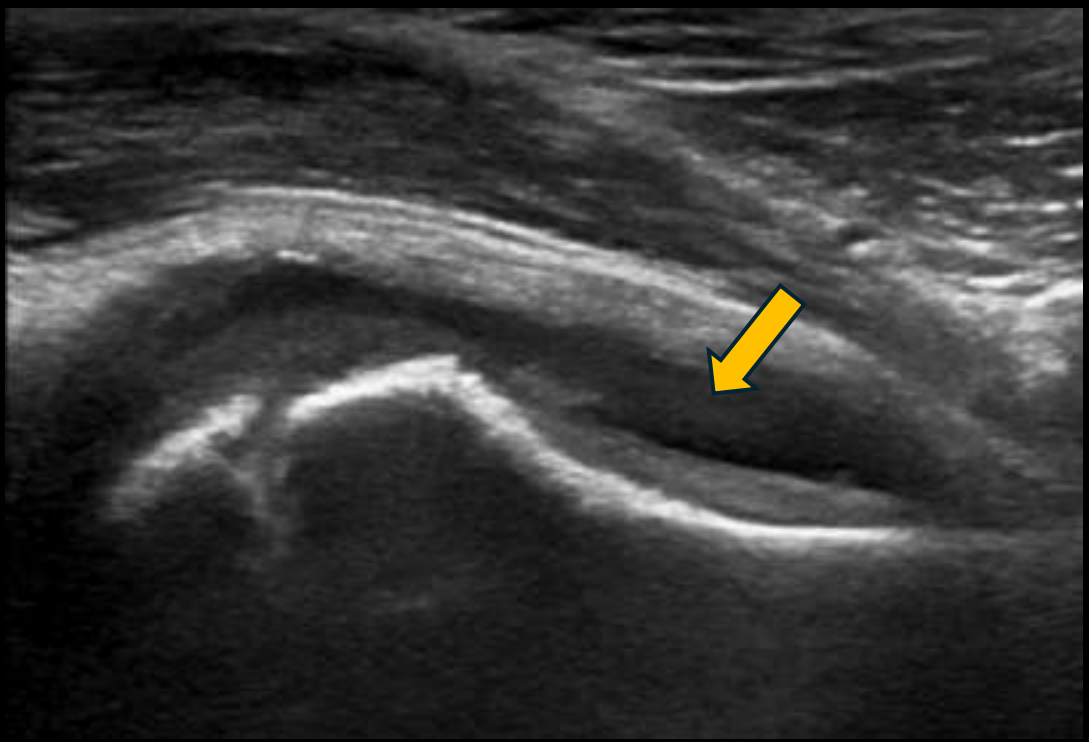
FORCES ET FAIBLESSES

| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|---------|----------|----|-------------|
| US | + | + | - | + |

| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|---------|----------|----|-------------|
| US | + | + | - | + |

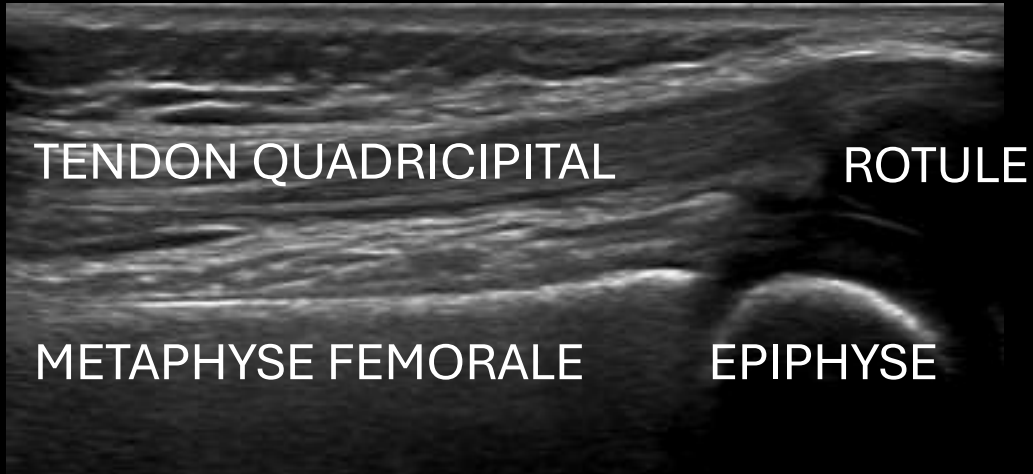


NORMAL

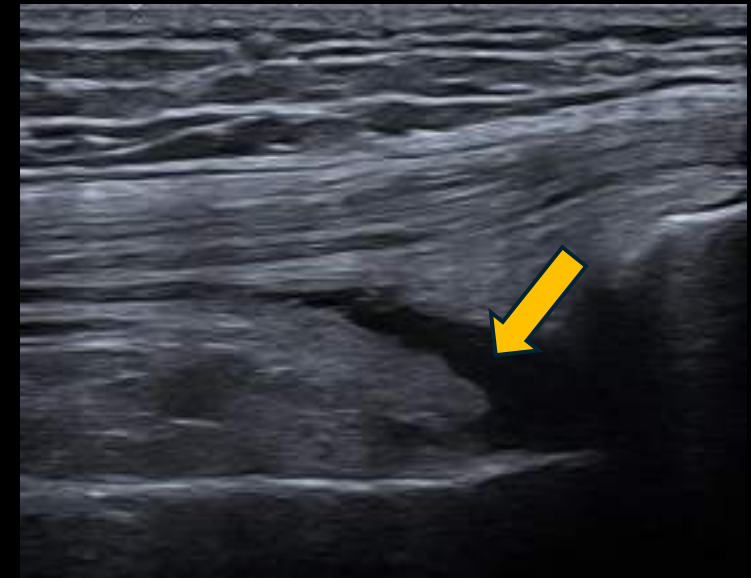


PATHOLOGIQUE

| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|---------|----------|----|-------------|
| US | + | + | - | + |

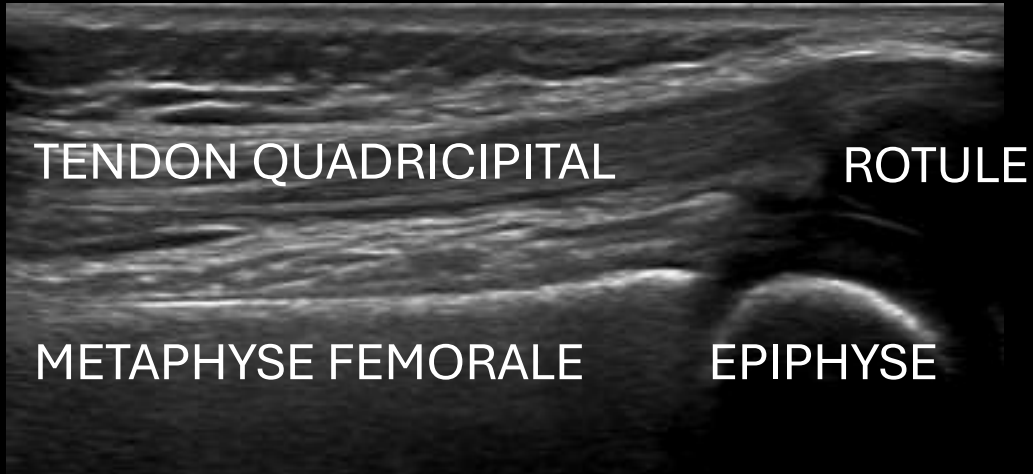


Genou enfant normal

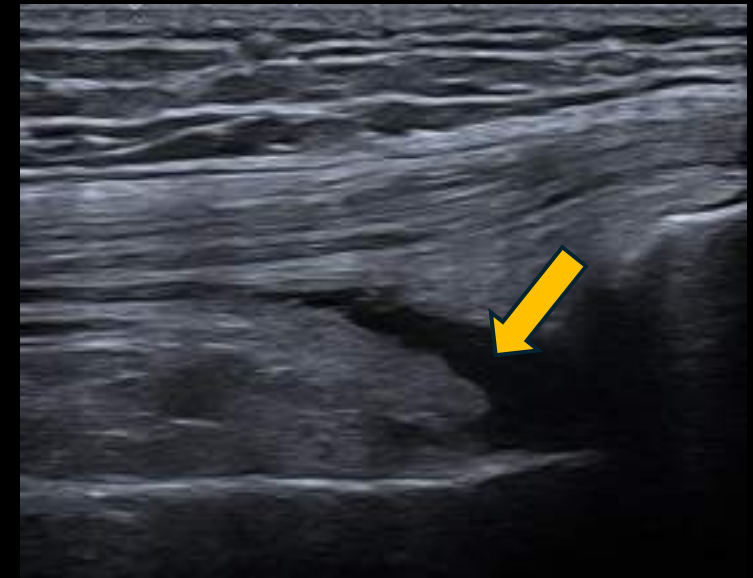


Genou adulte normal MAIS liquide +

| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|---------|----------|----|-------------|
| US | + | + | - | + |



Genou enfant normal

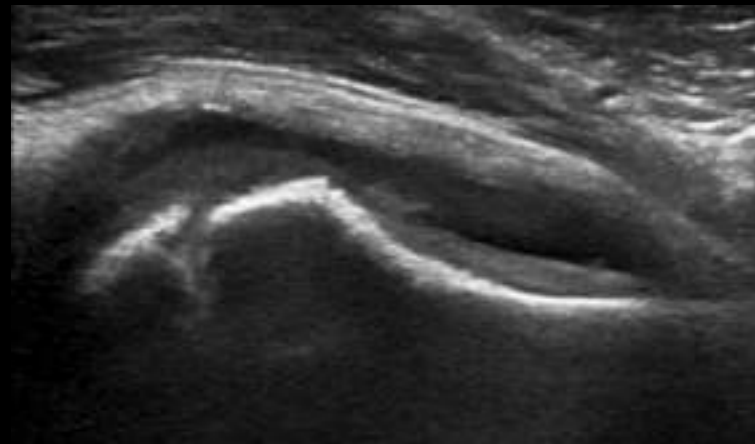


Genou adulte normal MAIS liquide +

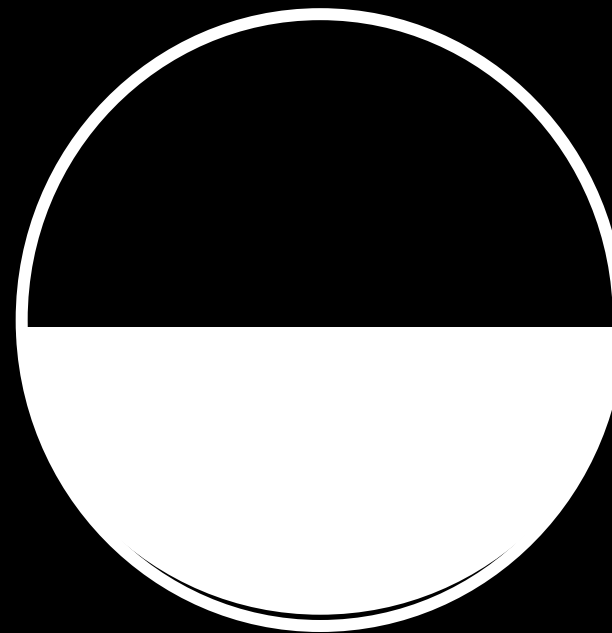
INTERET ++ EN PEDIATRIE



RX



US



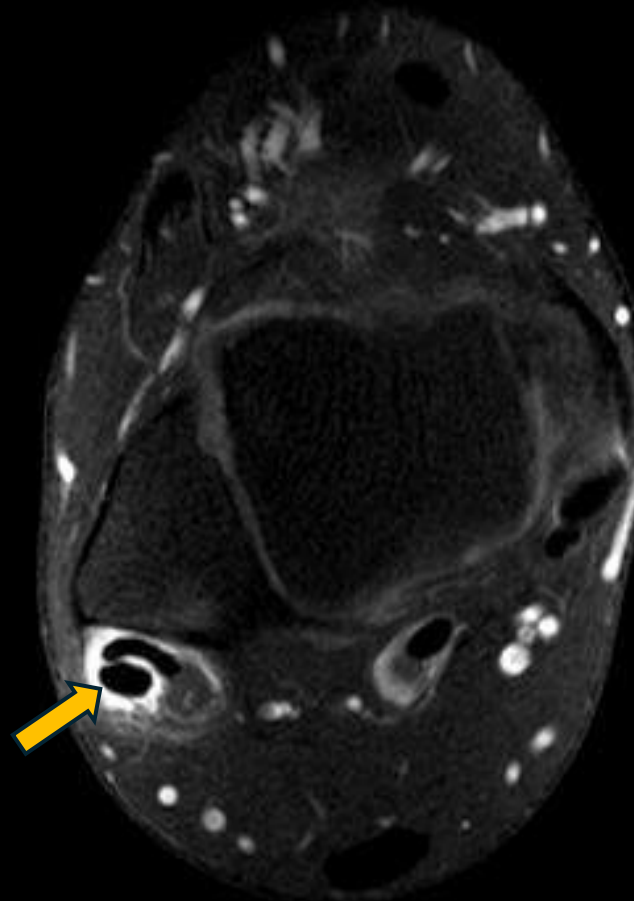
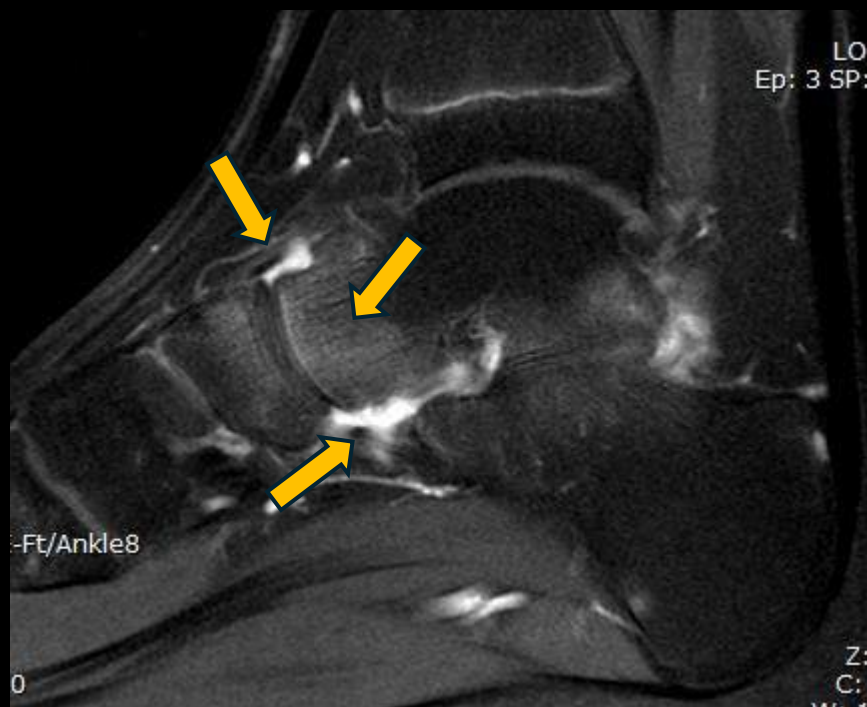
SPECIFICITE ++



FORCES ET FAIBLESSES

| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|-----------|--------------------|
| IRM | + | + | + | + |

| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|---------|----------|----|-------------|
| IRM | + | + | + | + |



Douleur cheville droite et genou gauche

| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|---------|----------|----|-------------|
| IRM | + | + | + | + |

Infos ++ ; voir le normal

IRM mono-articulaire vs

IRM corps entier (petites articulations)

Suivi (patients traités – activité GD)

FORCES ET FAIBLESSES

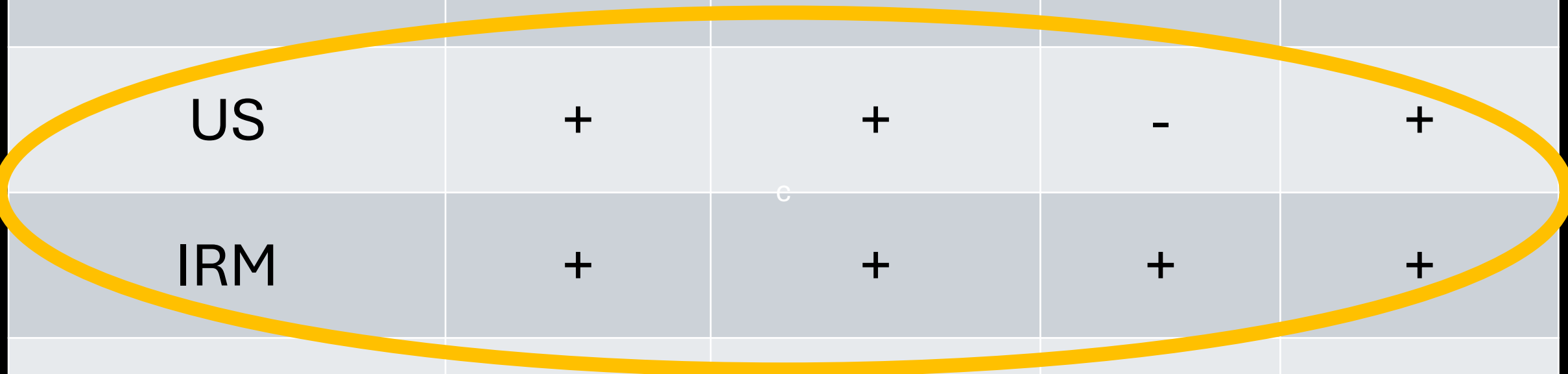
| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|---------|----------|----|-------------|
| SCINTI | - | +/- | + | - |

FORCES ET FAIBLESSES

| Performances diagnostiques | LIQUIDE SYNOVIAL | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|------------------|----------|----|-------------|
| RX | +/- | - | + | +/- |
| US | + | + | - | + |
| IRM | + | + | + | + |
| SCINTI | - | +/- | + | - |

FORCES ET FAIBLESSES

| Performances diagnostiques | LIQUIDE SYNOVIAL | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|------------------|----------|----|-------------|
| RX | +/- | - | + | +/- |
| US | + | + | - | + |
| IRM | + | + | + | + |
| SCINTI | - | +/- | + | - |



FORCES ET FAIBLESSES

Atteinte poly articulaire ?

IRM 30 minutes

RX 10 minutes

US 30 secondes

FORCES ET FAIBLESSES













Atteinte poly articulaire ?

IRM 30 minutes













RX 10 minutes

US 30 secondes

ASPECTS SOCIO-ECONOMIQUES

| | DISPONIBILITE MACHINES | COUT | IRRADIATION | AGRESSIVITE |
|-----|---|---|---|---|
| RX |  |  |  |  |
| US |  |  |  |  |
| IRM |  |  |  |  |

ASPECTS SOCIO-ECONOMIQUES

| | DISPONIBILITE MACHINES | COUT | IRRADIATION | AGRESSIVITE |
|-----|---|---|---|---|
| RX |  |  |  |  |
| US |  |  |  |  |
| IRM |  |  |  |  |

PIEGES

POLYARTICULAIRE



SPECIFIQUE

MONOARTICULAIRE



~~SPECIFIQUE~~

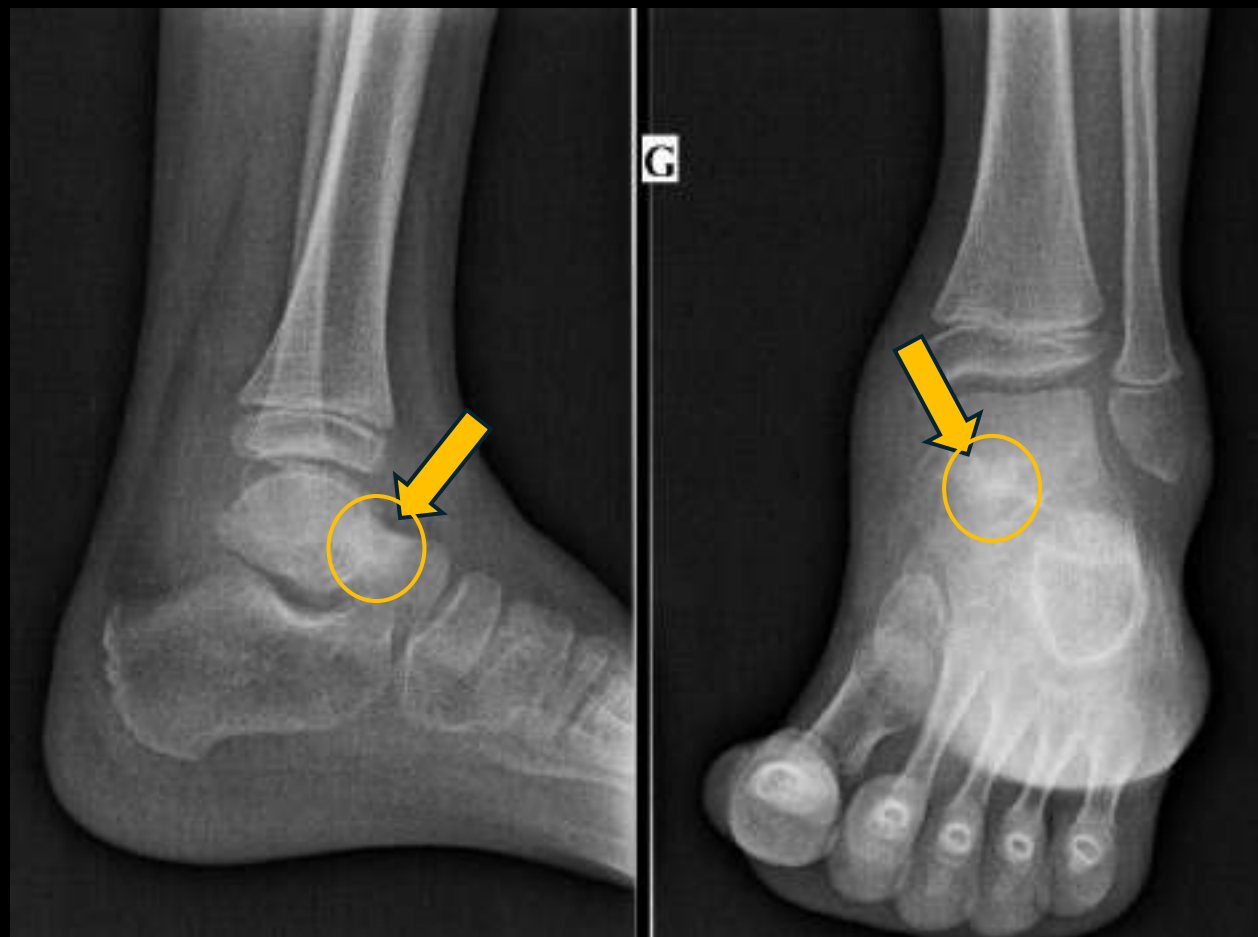
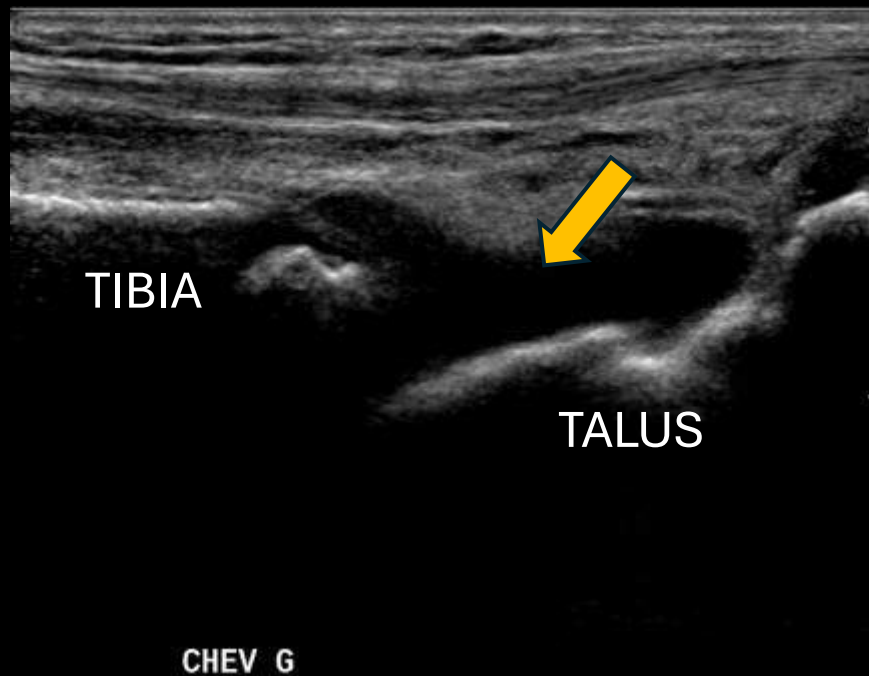
DD microtraumatique
tumoral (bénin –malin)

...

MONOARTICULAIRE



MONOARTICULAIRE







OSTEOME OSTEOIDE !

CONCLUSION

- ROLE IMAGERIE = ~~DIAGNOSTIC~~

- **US** ++++++

| Performances diagnostiques | LIQUIDE | SYNOVITE | OS | TISSUS MOUS |
|----------------------------|---------|----------|----|-------------|
| US | + | + | - | + |

| DISPONIBILITE MACHINES | COUT | IRRADIATION | AGRESSIVITE |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |

- *!! PIEGES*

Laboratory tests in pediatric rheumatology

Lien De Somer

Pediatric rheumatology and immune-inflammatory diseases

University hospital Leuven

10y old boy

- Since 6 weeks pain in the right knee, 'low back pain'. Nocturnal pain.
- Swelling of right knee & intermittent limping
- No weight loss, no fever
- Clinical examination: unilateral gonarthrosis, sensitive/tense paravertebral muscles



Differential diagnosis 'chronic arthritis'

- Reactive arthritis
- Post-streptococcal reactive arthritis
- Lyme arthritis
- Juvenile idiopathic arthritis

10y old boy

- Since 6 weeks pain in the right knee, 'low back pain'. Nocturnal pain.
- Swelling of right knee & intermittent limping
- No weight loss, no fever
- Clinical examination: unilateral gonarthrosis, sensitive/tense paravertebral muscles



Differential diagnosis 'chronic arthritis'

- Reactive arthritis
- Post-streptococcal reactive arthritis
- Lyme arthritis
- Juvenile idiopathic arthritis

Laboratory findings

- Hb 12,7 g/dL, 383000 platelets/ μ L, WBC 5670/ μ L (50% neutrophils)
- CRP & sedimentation rate negative
- Borrelia serology IgM negative, IgG positive
- ASLO negative
- RF? ANA? HLA B27?

Lyme arthritis

10y old boy

- Since 6 weeks pain in the right knee, 'low back pain'. Nocturnal pain.
- Swelling of right knee & intermittent limping
- No weight loss, no fever
- Clinical examination: unilateral gonarthrits, sensitive/tense paravertebral muscles



Differential diagnosis 'chronic arthritis'

- Reactive arthritis
- Post-streptococcal reactive arthritis
- Lyme arthritis
- Juvenile idiopathic arthritis

Laboratory findings

- Hb 12,7 g/dL, 383000 platelets/ μ L, WBC 5670/ μ L (50% neutrophils)
- CRP & sedimentation rate negative
- Borrelia serology IgM negative, **IgG positive**
- ASLO negative
- RF? ANA? HLA B27?

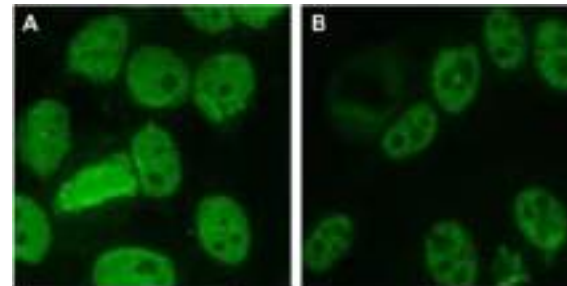
ANA

- ANA (AntiNuclear Antibodies)= autoantibodies that recognize cellular antigens found predominantly in the nucleus

- Detection

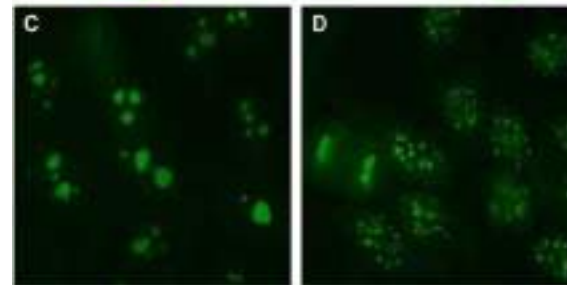
1. Immunofluorescence=gold standard (HEp-2 cells): pattern of IF depending on the location of the target Ag
2. ELISA: to detect specific antibodies eg. anti-histone abs, anti-SSA Abs, anti-SSB abs, anti-Sm abs, ...
3. radio-immuno assay to detect anti-dsDNA Abs (Farr)

Homogeneous: anti-histone
and/or anti-dsDNA abs



Speckled: anti-Sm Abs,
anti-SSA Abs, anti-SSB
Abs

Nucleolar: anti-scl-70 Abs



Centromere

| | |
|------------------------|--|
| Nuclear Antigen | |
| Anti-ds DNA | Disease activity in SLE |
| Anti-Sm Abs | Highly specific for SLE , but low sensitivity (only 30% of SLE patients) Associated with less severe forms of nephritis, CNS disease and serostis |
| Anti-Ro (SSA) | Sjögren's syndrome and subacute cutaneous lupus Implicated in the pathogenesis of neonatal lupus <u>2 subtypes</u> : Ro52-> systemic sclerosis and myositis Ro60-> sLE |
| Anti-La (SSB) | Often in combination with anti-Ro Abs SLE, Sjögren's syndrome |
| U1- RNP | MCTD , (sLE, systemic sclerosis) |
| Jo-1 | Polymyositis typically with interstitial fibrosis, dermatomyositis, sLE, MCTD |
| Scl-70 | Highly specific for systemic sclerosis (but low sensitivity) & associated with the development of pulmonary fibrosis |
| Anti-p155 | Dermatomyositis with prominent skin symptoms (Gottron's papules, ulceration and edema) |

ANA

ANA positivity

- Is seen in
 - Different systemic autoimmune diseases: JIA, MCTD, Sjögren's syndrome, scleroderma, juvenile dermatomyositis
 - Organ specific autoimmune diseases: autoimmune hepatitis , autoimmune thyroiditis, ...
 - Drugs: procainamide, isoniazod, minocycline, penicillamine, anticonvulsants, ...
 - Infections: EBV, TBC, malaria, ...
 - !Maligancies
- Healthy individuals:
 - up to 30% in low titers (1/40) and 5% in higher titers (1/160). No ANA specificity & disappear with time
 - Eldery, women, first degree relatives of patients with an autoimmune disease

ANA ≠ SCREENING TOOL FOR RHEUMATIC DISEASES, BUT USEFULL IN DIAGNOSIS OF SLE en andere systeemautoimmuunaandoeningen

HLA B27

HLA = Human Leucocyte antigen complex, present on all cells (except on red blood cells)

Role in presentation of antigens to T cells

Important in transplantation of solid organs or in stem cell transplantation

HLA B27 ≈ MHC class I molecule

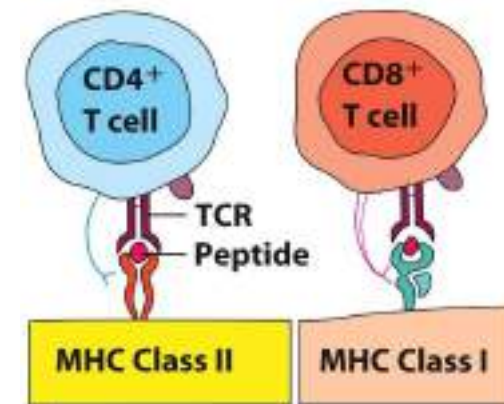
HLA B27 positivity is found in approximately 80 to 95 percent of Caucasian patients with **spondylarthritis patients** in most ethnic groups. Possible role in pathogenesis of SpA? In gut microbiome?

Also found more frequently in patients **with IBD, psoriasis, psoriatic arthritis, reactive arthritis**

BUT

HLA B27 positivity can be found in up to 15% of healthy population

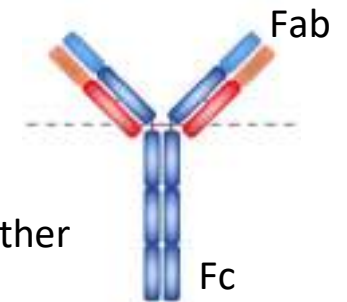
HLA B27 ≠ DIAGNOSTIC TOOL, RISK FACTOR FOR DEVELOPING CERTAIN DISEASES



Reumatoid factor/anti-CCP

Reumatoid factor:

- Antibodies directed against the Fc portion of immunoglobulin (Ig) G
- Diagnosis and establishing prognosis of rheumatoid arthritis (RA)
- ! however, RF may also be present in other rheumatic diseases (Sjogren, MCTD, ...) and other conditions, including acute and chronic infections and neoplastic disease.
- RFs have been found in up to 4 percent of young, healthy individuals



RF≠SCREENING TEST, BUT USEFUL IN DIAGNOSIS/PROGNOSIS WHEN SUSPICION OF A RHEUMATIC DISEASE

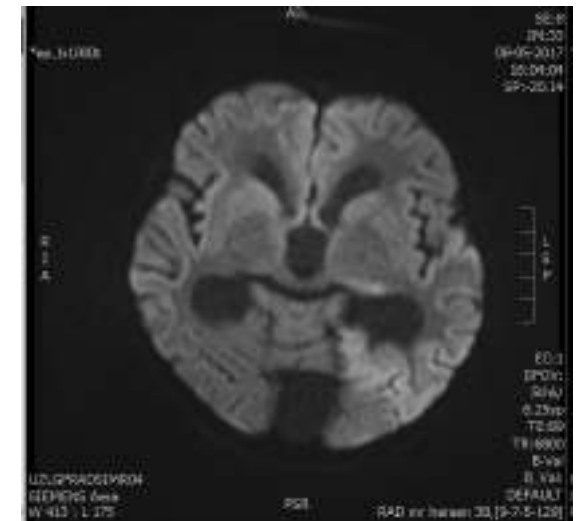
Anti-CCP Abs= Anti-citrullinated peptide antibodies

- When positive in polyarticular JIA patient: ↑ risk for joint damage/erosive disease

Systemic lupus



- 9y old boy
 - Persistent fever for 3 weeks
 - Fatigue
 - Oral ulcers, necrotizing vasculitis lesions on skin and mucosa
 - Pancreatitis
 - Partial epilepsy: fasciculations right hemiface, eye deviation. Somnolence and aphasia.
 - EEG: continuous epileptic activity (PLEDs left occipital)
 - DW-MRI: ischemic lesions left thalamus and parieto-occipital region
- Laboratory findings
 - Hb 8,4 g/dL, 115000 platelets/ μ L, WBC 3600/ μ L (1000 lymphocytes)
 - ESR 50 mm/h, CRP 0,8 mg/L
 - ANA 1/1280
 - Farr >100 IU/ml
 - Total complement <20% with low C3&C4 and increased C3d
 - Lupus anticoagulans-, anti-cardiolipin Abs-



Systemic lupus

- Heterogenous presentation, but systemic disease: fever, skin lesions (lupus rash, vasculitis), hair loss, fatigue, arthritis and athralgia, nephritis, pleuritis, pericarditis, Raynaud, neuropsychiatric manifestations, opthalmological manifestations
- Incidence : 0.36-2.5/100000/y
- Lab:
 - Anemia, leukopenia, thrombocytopenia
 - Low CRP- high sedimentation rate
 - Positieve ANA/Farr
 - Complement use
 - HyperIgG
 - ± Risk op thrombosis (antifosfolipid syndrome)
 - Urine
- Genetics: ?, predisposition for females, african/aziatic women. Zz monogenetic forms (young children)
- Therapy: corticosteroids, Plaquenil
 - Depending on main clinical manifestation: methotrexaat, cellcept, Rituximab

Complete blood cell count:

Hb 8,4 g/dL, 115000 platelets/ μ L, WBC 3600/ μ L (1000 lymphocytes)

↳ Microcytic anemia, haptoglobin normal, Coombs-, bilirubin nl, LDH nl

- **“Anemia of chronic disease”**

Cytokine mediated shortened RBC survival and impaired response to EPO (TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IFN γ)

Decreased intestinal iron absorption and decreased iron release from stores ((IL-6)-hepcidin axis)

- Iron-deficiency anemia

- Autoimmune hemolytic anemia

| | Anemia of chronic disease | Iron deficiency anemia |
|--|---|-------------------------------|
| MCV | Normal (or \downarrow in prolonged disease) | \downarrow |
| Serum Iron | \downarrow | \downarrow |
| Transferrin | \downarrow | \uparrow |
| Ferritin | Normal or \uparrow | \downarrow |
| Soluble transferrin receptor-ferritin index | $<1,0$ | $>2,0$ |
| Transferrin saturation % | Normal (can be \downarrow) | \downarrow |

Complete blood cell count

Hb 8,4 g/dL, **115000 platelets/μL**, WBC 3600/μL (1000 lymphocytes)

- **“Thrombocytopenia”**

Immune mediated: antiplatelet antibodies (+- 75% of SLE patients)

-> Decreased survival

(In patients with antiphospholipid syndrome and TTP)

Complete blood cell count

Hb 8,4 g/dL, 115000 platelets/ μ L, WBC 3600/ μ L (1000 lymphocytes)

- **“Thrombocytopenia”**

Immune mediated: antiplatelet antibodies (+- 75% of SLE patients)

-> Decreased survival

(In patients with antiphospholipid syndrome and TTP)

- **“Leukopenia”**, particularly **lymphopenia**

Increased lymphocyte apoptosis

Antilymphocyte antibodies

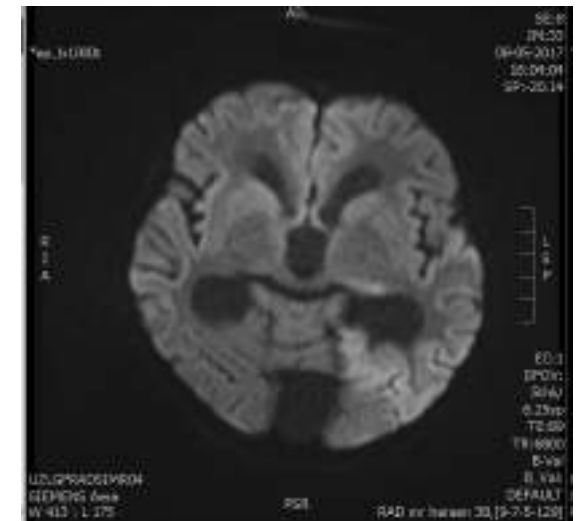
Sequestration at sites of inflammation

Pancytopenia: autoimmune but cave malignancy (bone marrow)

Systemic lupus



- 9y old boy
 - Persistent fever for 3 weeks
 - Fatigue
 - Oral ulcers, necrotizing vasculitis lesions on skin and mucosa
 - Pancreatitis
 - Partial epilepsy: fasciculations right hemiface, eye deviation. Somnolence and aphasia.
 - EEG: continuous epileptic activity (PLEDs left occipital)
 - DW-MRI: ischemic lesions left thalamus and parieto-occipital region
- Laboratory findings
 - Hb 8,4 g/dL, 115000 platelets/ μ L, WBC 3600/ μ L (1000 lymphocytes)
 - ESR 50 mm/h, CRP 0,8 mg/L
 - ANA 1/1280
 - Farr >100 IU/ml
 - Total complement <20% with low C3&C4 and increased C3d
 - Lupus anticoagulans-, anti-cardiolipin Abs-



Sedimentation rate, ESR versus CRP

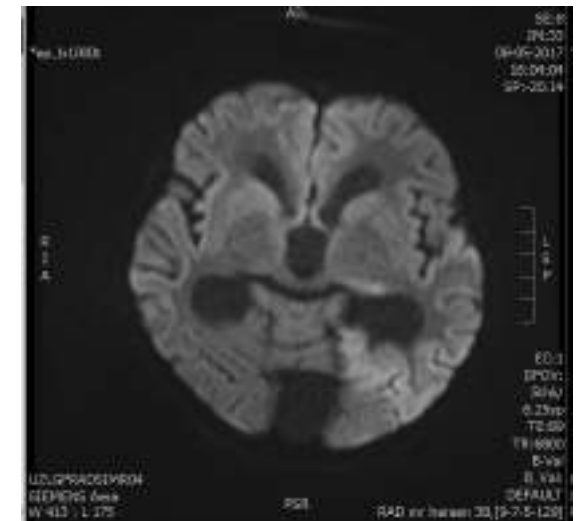
ESR 50 mm/h, CRP 0,8 mg/L

- **ESR** = height of the layer of red blood cells that settle in a vertical tube of anticoagulated blood in 1h (mm/h)
 - Correlates with ↑ levels of acute phase reactants (fibrinogen)
 - Aspecific (infectious and immune-mediated inflammatory conditions) , non diagnostic
 - Monitor treatment response or underlying disease activity
- **CRP** low in SLE. If increased: infection or serositis

| | Increased ESR | |
|-------------------------------------|--|-----------------------------|
| Altered serum protein levels | Elevated fibrinogen levels (infection, inflammation, malignancy) Hypergammaglobulinemia | |
| Red cell abnormalities | Macrocytosis | |
| Technical issues | Dilutional problems Increased specimen temperature Inadequate mixing Tilted ESR tube | |
| Miscellaneous | Anemia Female sex | Increasing age Pregnancy |

Systemic lupus

- 9y old boy
 - Persistent fever for 3 weeks
 - Fatigue
 - Oral ulcers, necrotizing vasculitis lesions on skin and mucosa
 - Pancreatitis
 - Partial epilepsy: fasciculations right hemiface, eye deviation. Somnolence and aphasia.
 - EEG: continuous epileptic activity (PLEDs left occipital)
 - DW-MRI: ischemic lesions left thalamus and parieto-occipital region
- Laboratory findings
 - Hb 8,4 g/dL, 115000 platelets/ μ L, WBC 3600/ μ L (1000 lymphocytes)
 - ESR 50 mm/h, CRP 0,8 mg/L
 - ANA 1/1280
 - Farr >100 IU/ml
 - Total complement <20% with low C3&C4 and increased C3d
 - Lupus anticoagulans-, anti-cardiolipin Abs-



ANA

ANA 1/1280 (anti-SmD 75 U/ml, anti-Ro60 >282 U/ml), Farr > 100

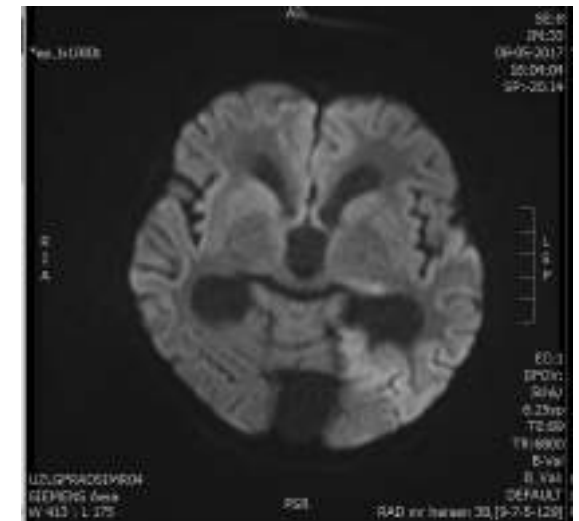
- ANA (AntiNuclear Antibodies)= autoantibodies that recognize cellular antigens found predominantly in the nucleus, usefull in diagnosis of sLE but seen in many other circumstances

| Nuclear Antigen | |
|-----------------|---|
| Anti-ds DNA | Disease activity in SLE |
| Anti-Sm Abs | Highly specific for SLE, but low sensitivity (only 30% of SLE patients) Associated with less severe forms of nephritis, CNS disease and serostis |
| Anti-Ro (SSA) | Sjögren's syndrome and subacute cutaneous lupus Implicated in the pathogenesis of neonatal lupus 2 subtypes: Ro52-> systemic sclerosis and myositis Ro60-> sLE |
| Anti-La (SSB) | Often in combination with anti-Ro Abs SLE, Sjögren's syndrome |

Systemic lupus

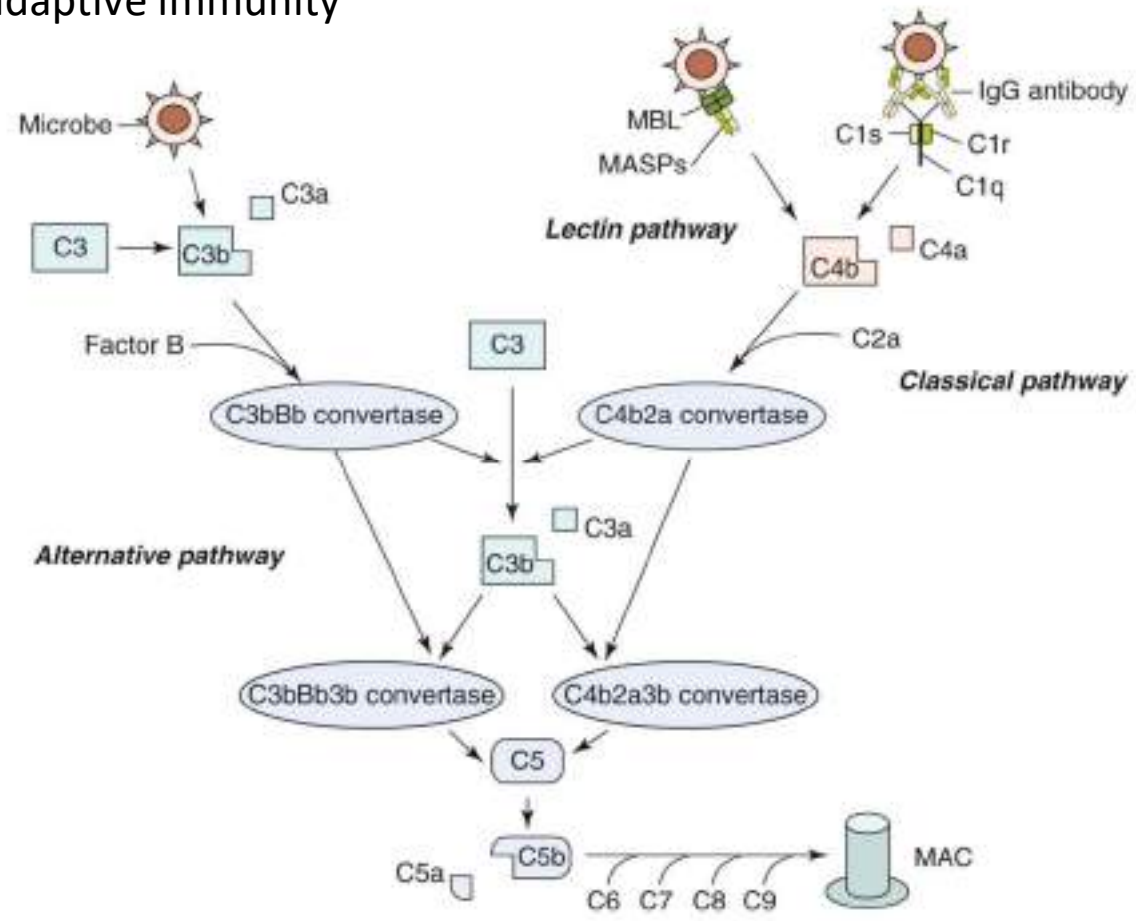


- 9y old boy
 - Persistent fever for 3 weeks
 - Fatigue
 - Oral ulcers, necrotizing vasculitis lesions on skin and mucosa
 - Pancreatitis
 - Partial epilepsy: fasciculations right hemiface, eye deviation. Somnolence and aphasia.
 - EEG: continuous epileptic activity (PLEDs left occipital)
 - DW-MRI: ischemic lesions left thalamus and parieto-occipital region
- Laboratory findings
 - Hb 8,4 g/dL, 115000 platelets/ μ L, WBC 3600/ μ L (1000 lymphocytes)
 - ESR 50 mm/h, CRP 0,8 mg/L
 - ANA 1/1280
 - Farr >100 IU/ml
 - Total complement <20% with low C3&C4 and increased C3d
 - Lupus anticoagulans-, anti-cardiolipin Abs-



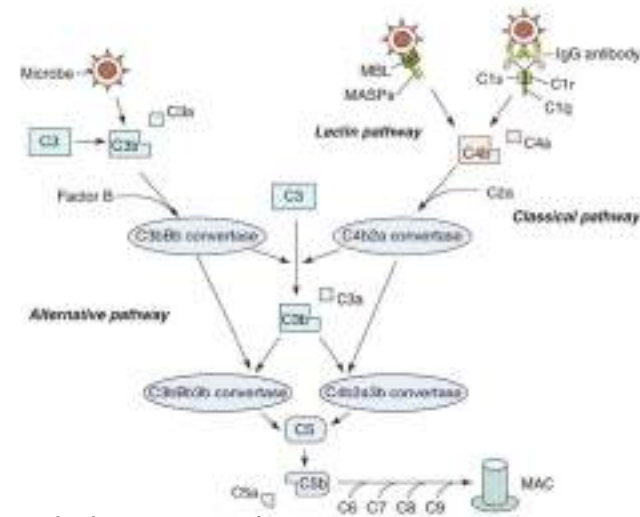
Complement system

- Innate Immune system, but also a role in the adaptive immunity
- Activated by immune complexes



Complement system

CH50 < 20%,
low C3 & C4 and increased C3d

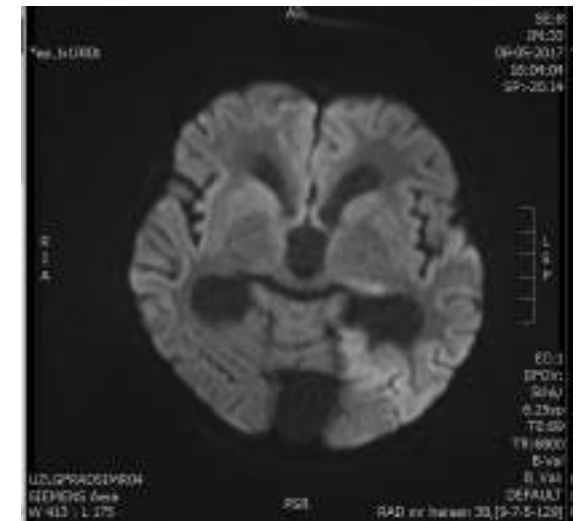


- CH50: assessment of the total hemolytic complement activity
- = Titer at which the patients serum is able to cause hemolysis in 50% of Ab-sensitized sheep erythrocytes
- ↓ in SLE, acute postinfectious glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis, liver disease
congenital deficiency of complement component
- ↑ inflammatory disorders (acute phase reactants)
- Hereditary complement deficiencies of C1q, C4 and C2 are associated with an increased risk of development of SLE
- <-> deficiencies in the terminal pathway predispose to infections (Neisseria meningitidis)

Systemic lupus



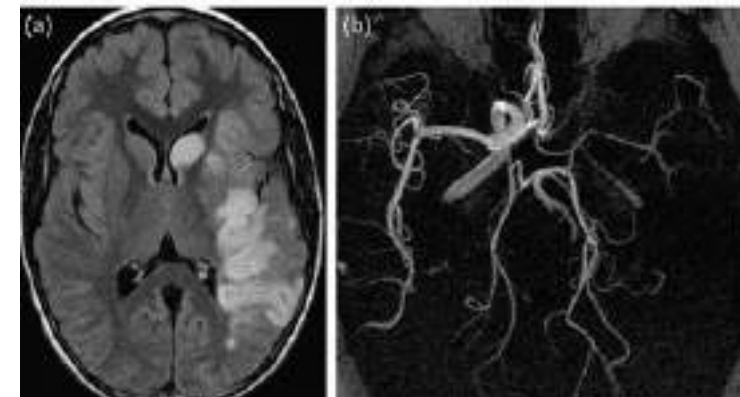
- 9y old boy
 - Persistent fever for 3 weeks
 - Fatigue
 - Oral ulcers, necrotizing vasculitis lesions on skin and mucosa
 - Pancreatitis
 - Partial epilepsy: fasciculations right hemiface, eye deviation. Somnolence and aphasia.
 - EEG: continuous epileptic activity (PLEDs left occipital)
 - DW-MRI: ischemic lesions left thalamus and parieto-occipital region
- Laboratory findings
 - Hb 8,4 g/dL, 115000 platelets/ μ L, WBC 3600/ μ L (1000 lymphocytes)
 - ESR 50 mm/h, CRP 0,8 mg/L
 - ANA 1/1280
 - Farr >100 IU/ml
 - Total complement <20% with low C3&C4 and increased C3d
 - Lupus anticoagulans-, anti-cardiolipin Abs-



Antiphospholipid antibodies (aPL)

- Autoantibodies directed against plasma proteins that bind to cell membrane phospholipids
 1. Lupus anticoagulans (DRVVT)
 2. Anticardiolipin IgG & IgM (ELISA): most sensitive test for APS in children
 3. Anti- β 2-glycoprotein-I IgG & IgM (ELISA): more specific for thrombosis
- Associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic events
- Primary APS versus secondary APS (sLE)

!high incidence of transient aPL following viral infections

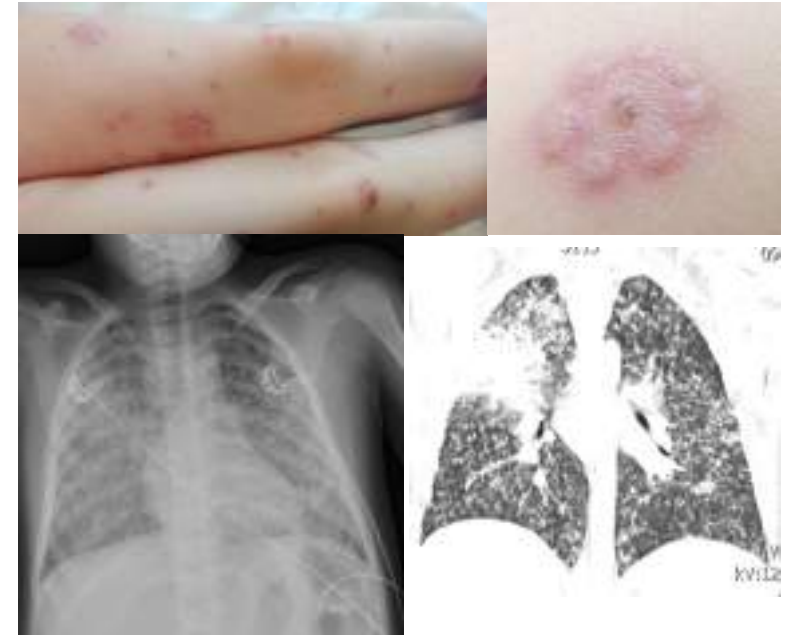


Systemic vasculitis

- 6y old girl
 - Fever, malaise
 - Cough with bloody sputa
 - Diffuse vasculitic skin lesions

• **Laboratory findings**

- Hb 7 g/dL, 300000 platelets/ μ L, WBC 12120/ μ L (90,3% neutrophils)
- ESR 78 mm/h, CRP 463,9 mg/L
- D-dimers 15287 μ g/L
- Total complement nl with normal C3&C4
- ANA-, ANCA+ (p-ANCA: 1/1280- MPO >134 U/ml)



ANCA

ANCA+ (p-ANCA: 1/1280- MPO >134 U/ml)

ANCA (AntiNeutrophilic Cytoplasmic Antibodies)

- Antibodies against primary granules of neutrophils and lysosomes of monocytes. May stimulate oxidative burst and degranulation of neutrophils.
- IF, ELISA
- Group of conditions characterized by small vessel vasculitis “ANCA associated vasculitis”
- Granular cytoplasmatic fluorescence pattern: c-ANCA (PR3) -> granulomatosis with polyangiitis
Perinuclear fluorescence pattern: p-ANCA (MPO)->microscopic polyangiitis, Churg Strauss
granulomatosis (eosinophilia)
Indeterminate or atypical pattern

Conclusions

Laboratory tests are useful in diagnosis and follow-up

Complete blood cell count: ↑ typical for inflammatory diseases

↓ in SLE

!DD malignancies

ESR/CRP can be increased (but not obligatory)

Auto antibodies are associated with a number of autoimmune diseases

Anti-dsDNA- ENA ► SLE

ANCA ► vasculitis

Anti-phospholipid ► thromboembolic events

HLA B27 is not a diagnostic tool, but risk factor for developing certain rheumatic diseases

Absence of laboratory abnormalities does not exclude a rheumatic condition

MARGOS

Maladies Rares et Génétiques de l'Os.

L'approche multidisciplinaire pour le diagnostic et le suivi du patient.
Exemples cliniques.



Dr Julie Harvengt
Service de Génétique Humaine



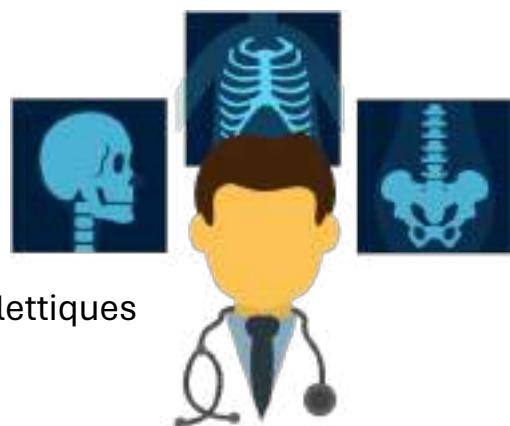
GBPF
13/04/2024

1

7000 maladies rares

500 Maladies Rares Osseuses

Les plus fréquentes : Dysplasies squelettiques



2



- Maladies rares
- Maladies complexes
- Maladies variables dans leurs phénotypes

• Challenge thérapeutique :

- Manque de connaissances et de consensus
- Rareté de la pathologie
- Multidisciplinarité

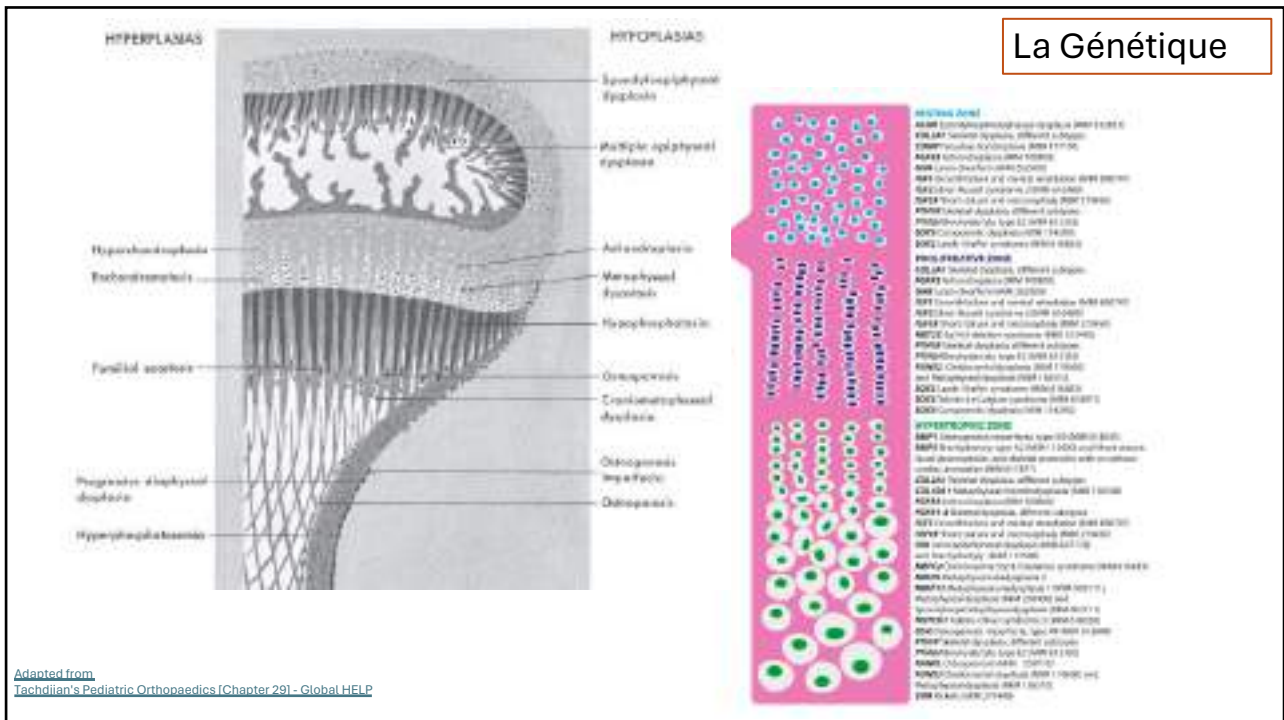
3

L'approche multidisciplinaire



4

La Génétique



5

ORIGINAL ARTICLE

medical genetics | WILEY

Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision

Sheila Unger¹ | Carlos R. Ferreira² | Geert R. Mortier³ | Houda Ali⁴ |
 Débora R. Bertola^{5,6} | Alistair Calder⁷ | Daniel H. Cohn^{8,9} |
 Valerie Cormier-Daire¹⁰ | Katta M. Girisha¹¹ | Christine Hall¹² |
 Deborah Krakow¹³ | Outi Makitie^{14,15} | Stefan Mundlos¹⁶ |
 Gen Nishimura¹⁷ | Stephen P. Robertson¹⁸ | Ravi Savarirayan¹⁹ |
 David Silience²⁰ | Marleen Simon²¹ | V. Reid Sutton²² |
 Matthew L. Warman^{23,24} | Andrea Superti-Furga¹

6



7

Pathologies ciblées

- Ostéogénèse imparfaite
- Dysplasies osseuses : hypochondroplasie, achondroplasie, dysplasies d'étiologies déterminées ou non déterminées avec bilan étiologique en cours, Syndrome de Larsen, ...
- Nanisme primordial
- Exostoses multiples
- Pathologie liées au métabolisme phosphocalcique : calcinose tumorale, pseudohypoparathyroïdie (PHP), pseudopseudohypoparathyroïdie (PPHP), hétéroplasie osseuse progressive, hypophosphatémies (liées à l'X ou non), ...
- Dysostoses (crânes, vertèbres, rotules, membres) : si besoin d'une approche multidisciplinaire, selon le syndrome et la pathologie globale.

-

8

L'ostéogenèse imparfaite

Degré de sévérité variable
Exemple de multidisciplinarité et approche individualisée

9

L'Ostéogenèse Imparfaite

Intérêt de la génétique à revoir pour des patients adultes avec diagnostic posé sur base phénotypique

Amélioration du panel génétique actuellement disponible (panel OI)

Conseils préconceptionnels

Prise en charge thérapeutique (enfant et adulte)

10

L'Ostéogénèse Imparfaites : Définition

- Fragilité osseuse et ostéopénie
- Signes squelettiques de sévérité variable (essentiellement des fractures faciles, une hyperlaxité ligamentaire et des déformations)
- Des signes extra-squelettiques inconstants (sclérotiques bleutées, surdités, fragilité vasculaire)
- Peut également comporter une dentinogénèse imparfaite
- Grande variabilité d'expression, allant des formes modérées pouvant passer inaperçues à des formes majeures létales périnatales

11

L'Ostéogénèse Imparfaites : Définition

| TYPE | Severity | Fractures | Bone deformity | Stature | DI | Sclerae | Hearing loss |
|-----------------------------------|------------------|---|--------------------|------------------------|------|------------------|--------------|
| Classic OI | Mild | Few to 100 | Uncommon | Normal | Rare | Blue | About 50% |
| Lethal OI | Perinatal lethal | Multiple | Severe | Severely short | + | Dark blue | / |
| Progressively deforming OI | Severe | Thin ribs, platyspondyly, many fractures, popcorn epiphyses | Moderate to severe | Very short | + | Blue | Frequent |
| Common variable OI | Moderate to mild | Multiple | Mild to moderate | Variably short stature | +/- | Normal (to grey) | Some |
| Alternative phenotype | | No | No | Severe short stature | + | Normal | No |

COL1A2 Mutation in a case of Isolated Short Stature. Harvengt J., Boros E., Bulk S., Bours V. Poster, BESHG, 2019.

12

L'Ostéogenèse Imparfaite : Génétique

-90 % des cas = autosomique dominante : mutations monoalléliques des gènes *COL1A1*, *COL1A2* ou *IFITM5*.

-10 % des cas = formes récessives

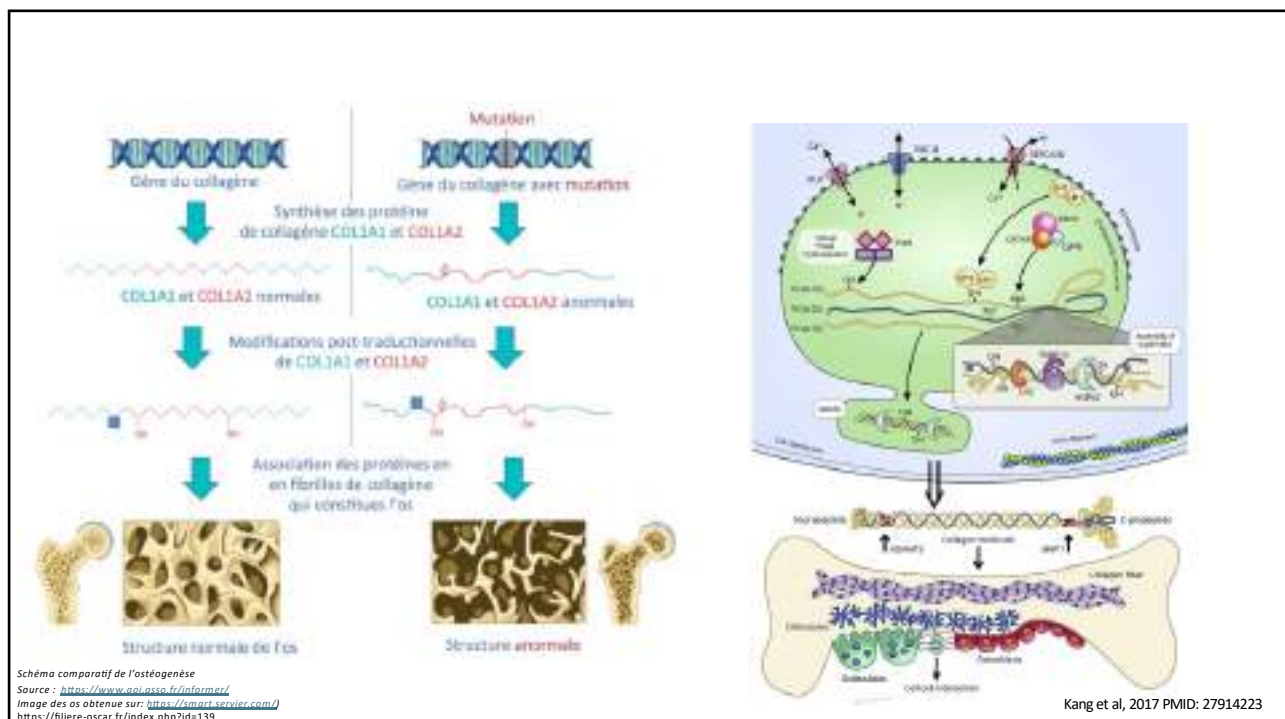
Mutations bi-alléliques de gènes codant des protéines impliquées dans la synthèse, la maturation ou des modifications post-traductionnelles du collagène de type 1

P3H1, *CRTAP*, *PPIB*, *FKBP10*, *SERPINF1*, *SP7*, *SERPINF1*, *BMP1*, *TMEM38B*, *WNT1*, *CREB3L1*, *TAPT1*, *PLOD2* et *SPARC*

-Les formes récessives liées à l'X sont à ce jour très rares (*PLS3* et *MBTPS2*).

-Les formes de transmission autosomique récessive sont en règle générale de gravité intermédiaire à sévère.

13



14

L'ostéogenèse imparfaite : Génétique : Nouveaux panels

Panel de Gand OI/OSTEOPOROSE:

ACAN/ALPL/B3GALT6/BMP1/COL1A1/COL1A2/CREB3L1/CRTAP/FAM46A/FKBP10/IFITM5/LEPRE1/
LRP5/LRP6/MBTPS2/NBAS/P4HB/PLOD2/PLS3/PPIB/SEC24D/SERPINF1/SERPINH1/SP7/SPARC/
TAPT1/WNT1/TMEM38B/LIFR

15

L'ostéogenèse imparfaite : Génétique : Indications

- Diagnostic de l'individu et conseil génétique familial.
- Pour les personnes porteuses d'une forme sévère envisageant un diagnostic prénatal (DPN) ;
- Pour les parents d'enfants (ou fœtus) ayant une forme sévère et qui souhaitent un DPN lors d'une future grossesse.

16

Les principaux diagnostics différentiels à discuter selon le bilan clinique et para-clinique sont :

- le syndrome de Bruck
- le syndrome d'Ehlers-Danlos type progéroïde
- la dysplasie cléido-crânienne
- l'ostéoporose liée à l'X
- l'ostéoporose primitive (+/- familiale)
- l'ostéoporose idiopathique juvénile
- Le syndrome ostéoporose-pseudogliome
- le syndrome de Cole-Carpenter
- l'hypophosphatasie
- le syndrome de Stüve-Wiedemann
- la mucopolysaccharidose type II**
- la mucopolysaccharidose type III**
- la dysplasie spondylo-oculaire
- la gérodermie ostéodysplasique

17

L'Ostéogénèse Imparfaites : Objectifs de prise en charge

- réduire le nombre de fractures et leurs complications, maintenir une mobilité optimale et prendre en charge la douleur ;
- optimiser la croissance et la taille adulte ;
- diagnostiquer et prendre en charge les complications et comorbidités de la maladie, en particulier la surdité, les complications dentaires et l'éventuelle atteinte cardiaque ;
- optimiser la prise en charge des fractures par la famille et les structures d'urgence par la formation et l'éducation ;
- améliorer la qualité de vie des patients et des familles à tous les âges ;
- optimiser l'intégration sociale, scolaire et professionnelle.

18

L'Ostéogénèse Imparfaite : Particularité des Biphosphonates

But et principe : Amélioration de la densité osseuse

Pas de preuve réelle de la diminution du nombre de fractures des os longs - Efficacité au niveau vertébral

Indications cliniques et/ou radiologiques (et non pas densitométriques)

Discutés en cas de :

- survenue de plus de 3 fractures, vertèbres comprises, pour des traumatismes bénins dans les 2 années précédentes ;
- tassements vertébraux avec ou sans trouble de la statique rachidienne (scoliose ou cyphose) ;
- impression basilaire menaçante, protrusion acétabulaire marquée ; ces signes sont en général associés aux formes sévères avec d'autres critères de mise sous bisphosphonates ;
- dans les formes néonatales d'allure sévère, notamment chez les enfants avec fractures de survenue anté- et périnatale

19

L'Ostéogénèse Imparfaite : Exemples cliniques

Illustration avec des cas cliniques d'OI et d'autres collagenopathies avec atteintes articulaires associées

20

Exemples cliniques liés aux atteintes ostéo articulaires

- Cas clinique avec nodule osseux para-patellaire
- Cas clinique avec bilan de pectus excavatum et habitus marfanoïde

21

MARGOS

- Pathologie génétiques osseuses rares
- Multidisciplinarité et soins individualisés
- Suivi médical et social spécialisé
- Importance du conseil génétique
- Nouveautés thérapeutiques
- Groupes de patients

22

MARGOS

Questions face à une pathologie génétique rare de l'Os

margos@chuliege.be

Arthrite juvénile idiopathique

diagnostic – bilan – nouveautés thérapeutiques



Jean Jacques De Bruycker
Pédiatre rhumatologue - immunologue



GRUPEMENT BELGE DES PEDIATRES DE LANGUE FRANÇAISE

88ème réunion – 13 avril 2024 - Namur

PLAN

1. Introduction
2. Définition
3. Physiopathologie
4. En pratique: diagnostic clinique de l'AJI, diagnostic différentiel, bilan
5. Traitements de l'AJI
6. Perspectives futures

1. Introduction

Évolution naturelle des formes sévères d'AJI



Maud Lewis 1903 - 1970

2024: maladie de bien meilleur pronostic

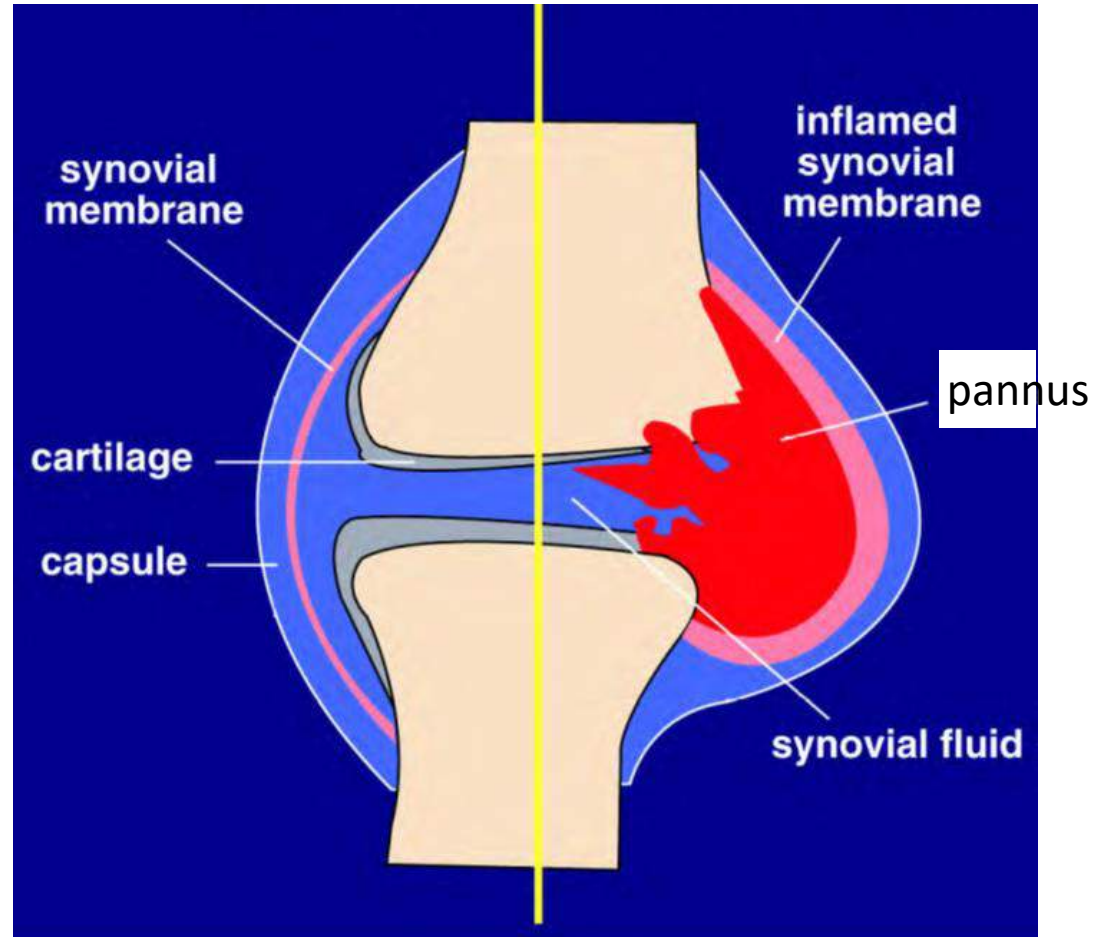
- Traitements efficaces
- Prise en charge globale
- Amélioration constante de la prise en charge

2. Définition

- Arthrite
- Juvénile
- Idiopathique

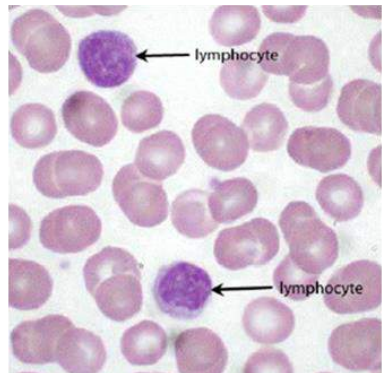
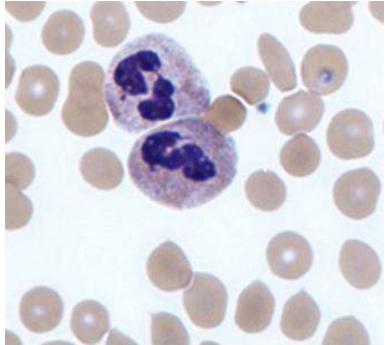
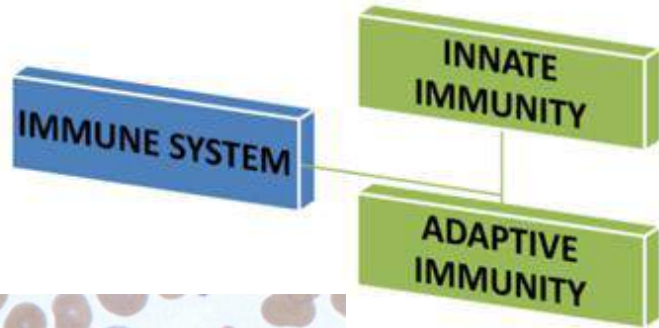
- Maladie chronique

- Prévalence 1/1000



3. Physiopathologie

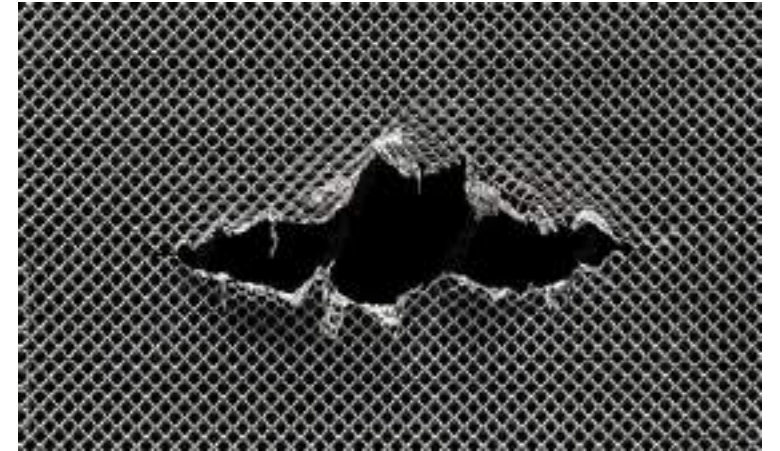
#1 Le système immunitaire est un réseau connecté



Régulation normale



Régulation anormale

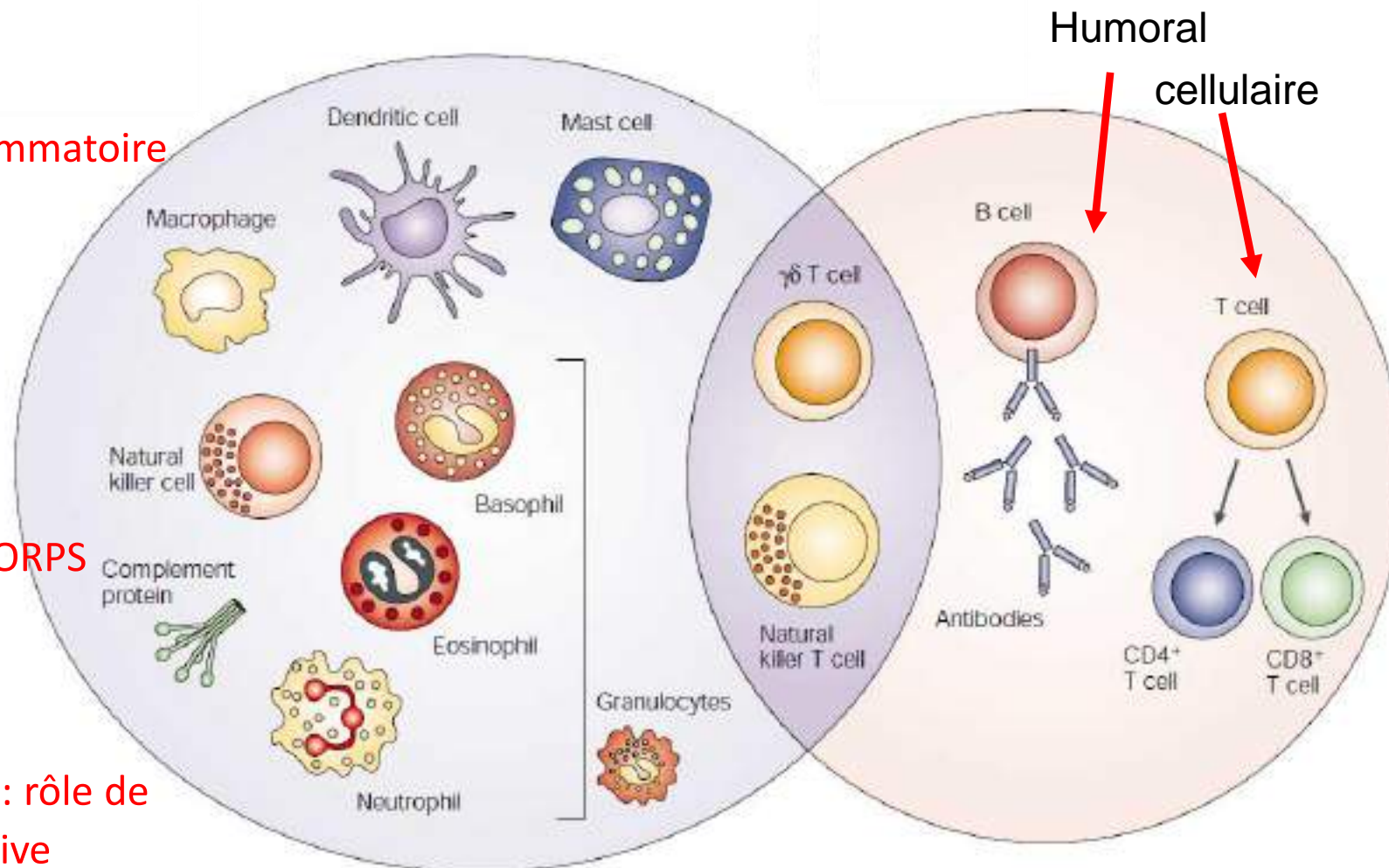


#1 Le système immunitaire est un réseau connecté

AI SYSTÉMIQUE
=maladie autoinflammatoire
Inné > adaptatif

PAS D'AUTO-ANTICORPS

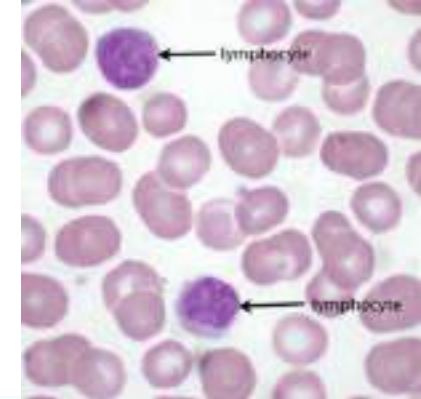
mais: certains sont réfractaires
dans leur évolution: rôle de l'immunité adaptative



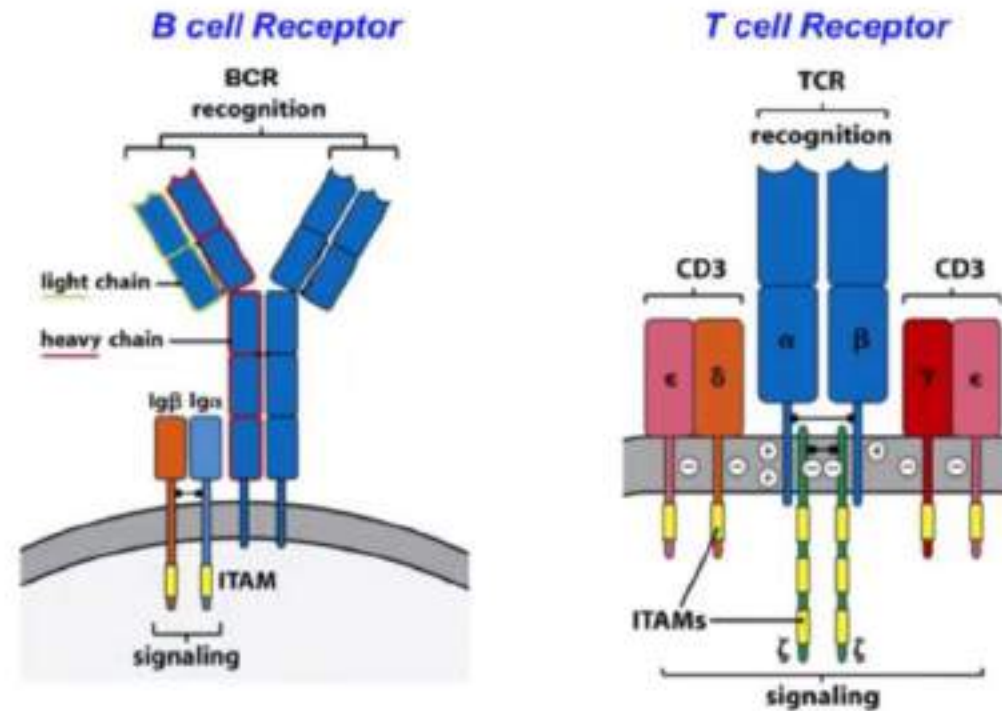
AI NON SYSTEMIQUE
=maladie auto-immune
adaptatif > inné

AUTO-ANTICORPS
ASSOCIATION HLA
interaction complexe
Teff et Tregs + APC
mais aussi contribution
immunité innée

#2 La force du signal

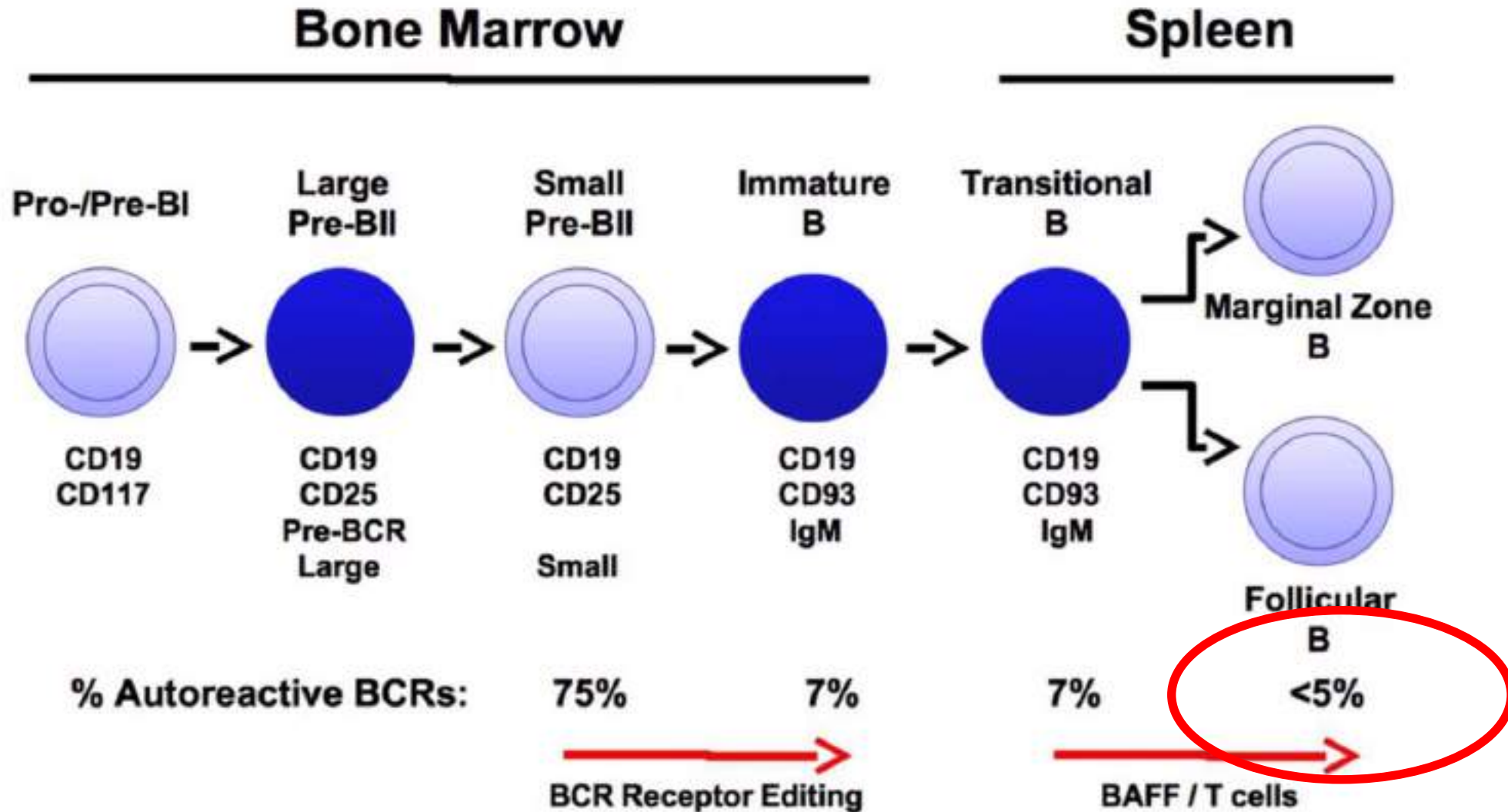


T Cell and B Cell Antigen Receptors (TCR and BCR)

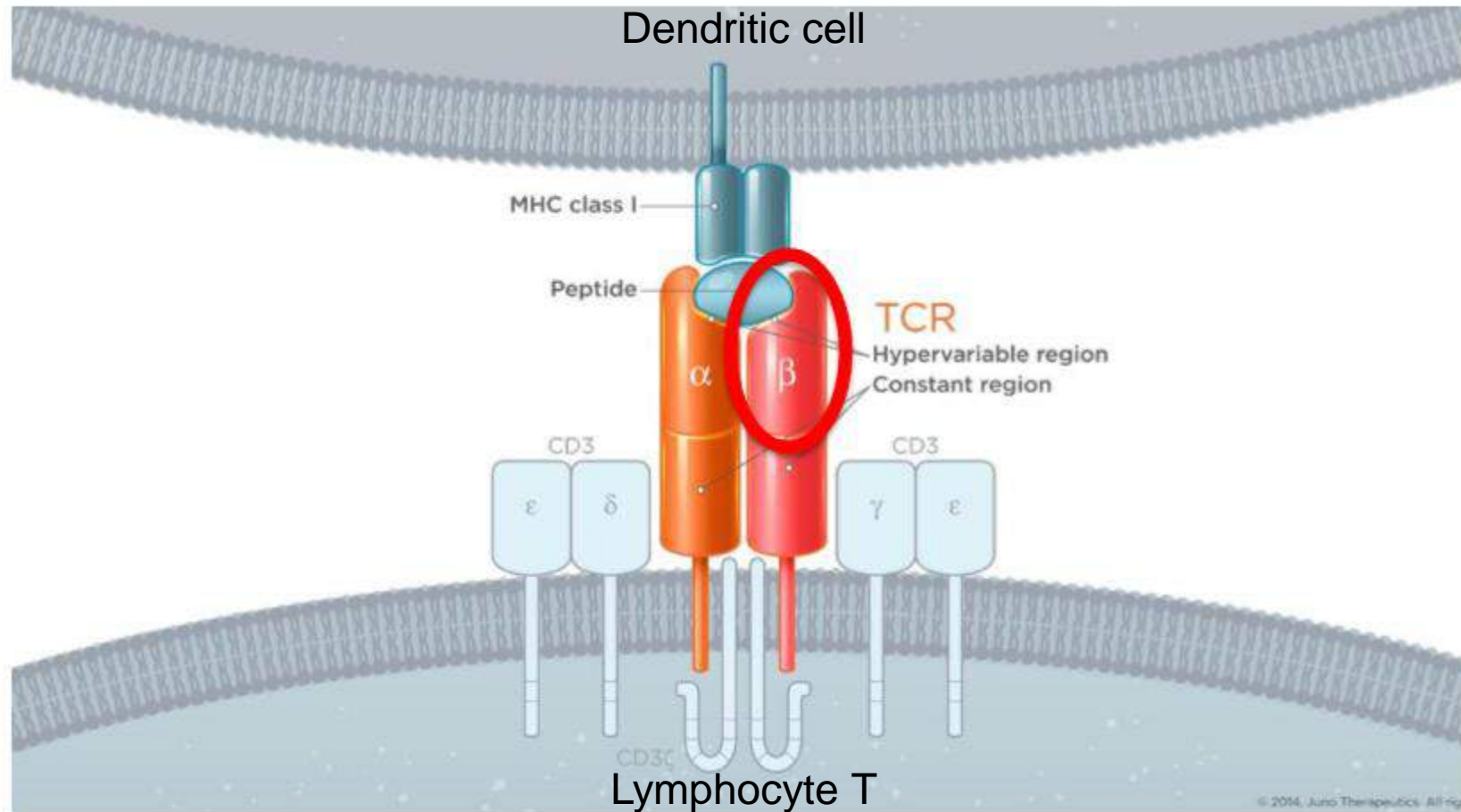


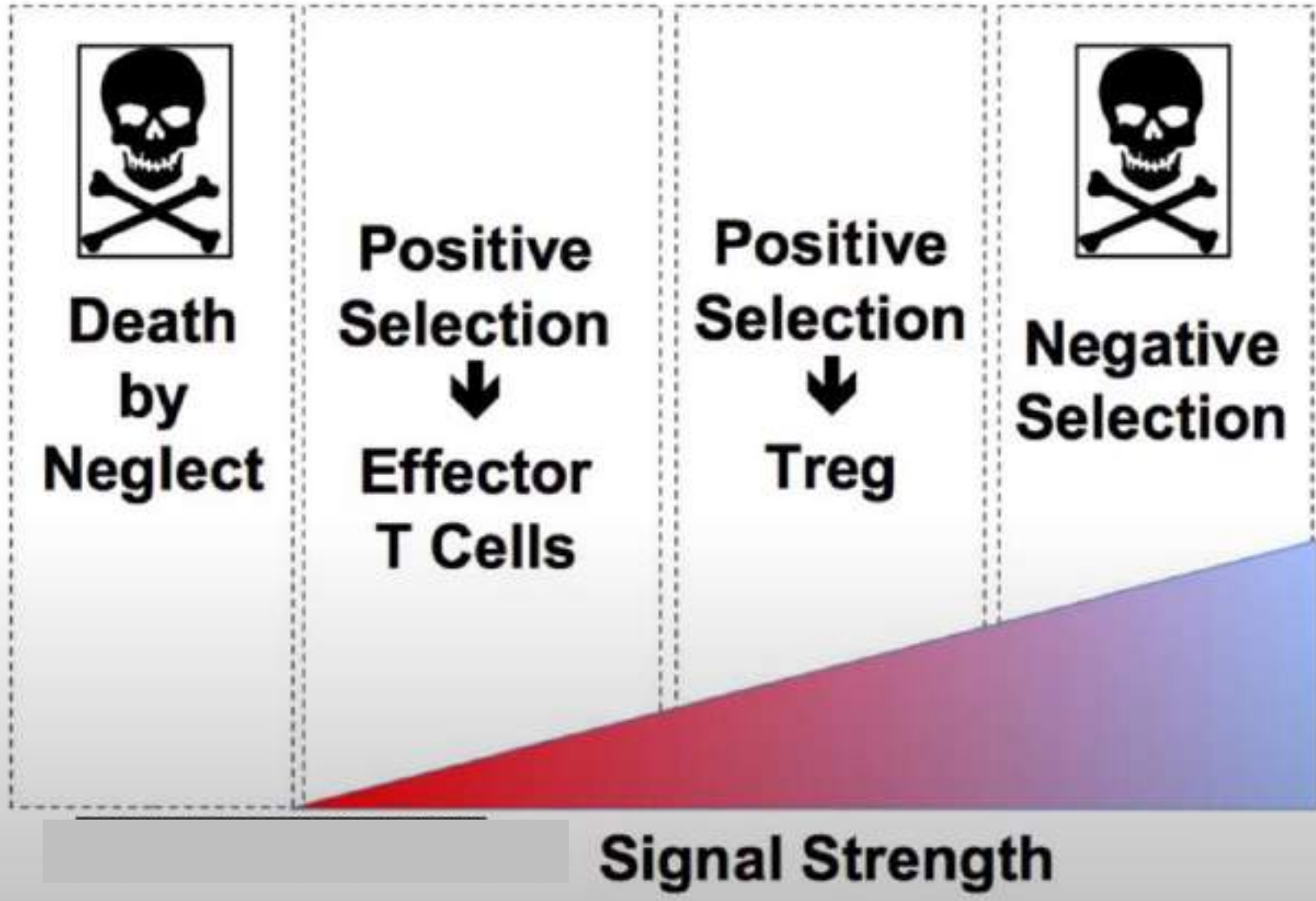
IDF 2019 National Conference session, "What's the Connection: Primary Immune Regulatory Disorders (PIRDS), Autoimmunity & Primary Immunodeficiency" Troy Torgerson, MD, Ph.D. on June 21, 2019.

B Cell Maturation

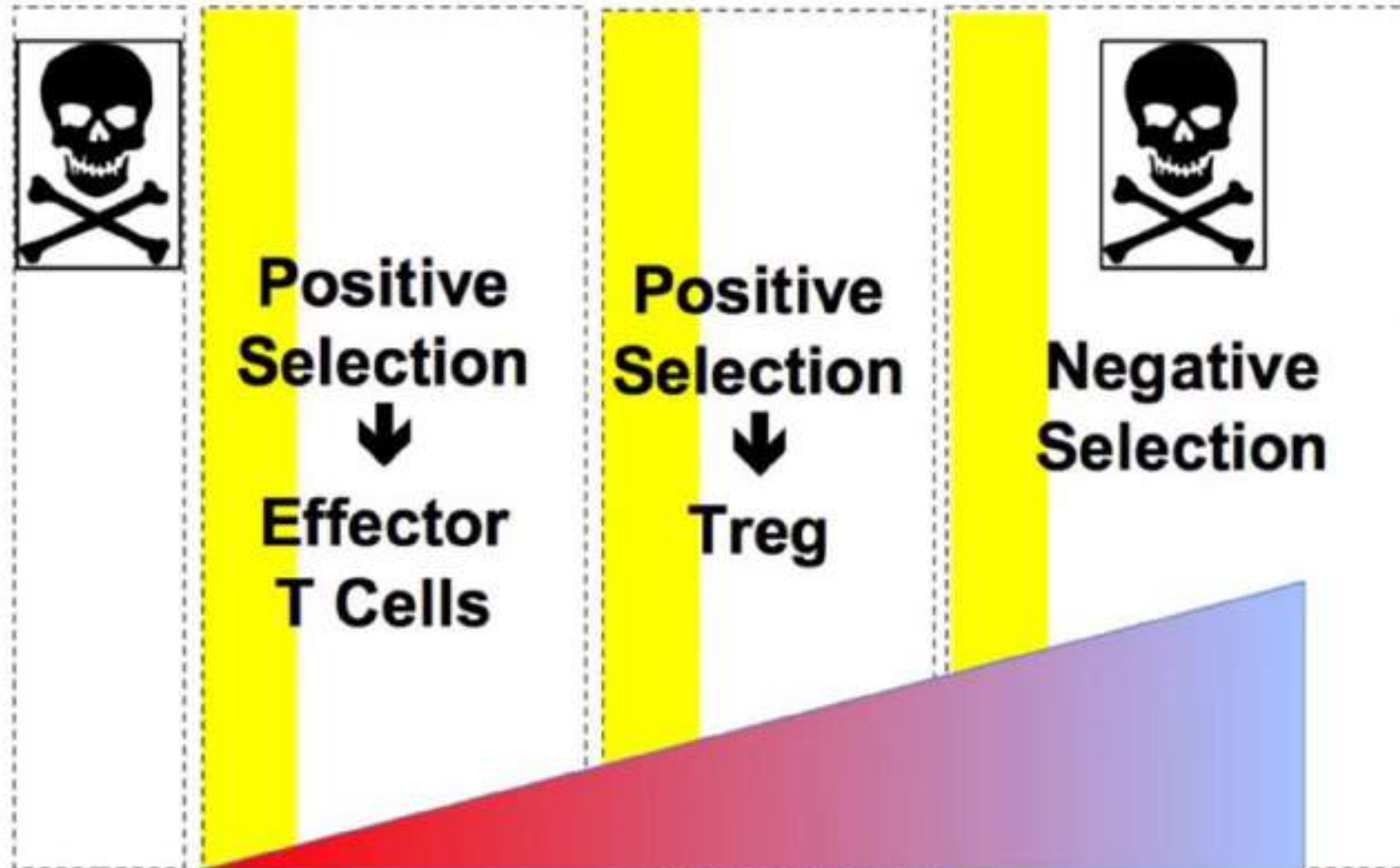


Rôle du Thymus? Lymphocytes T





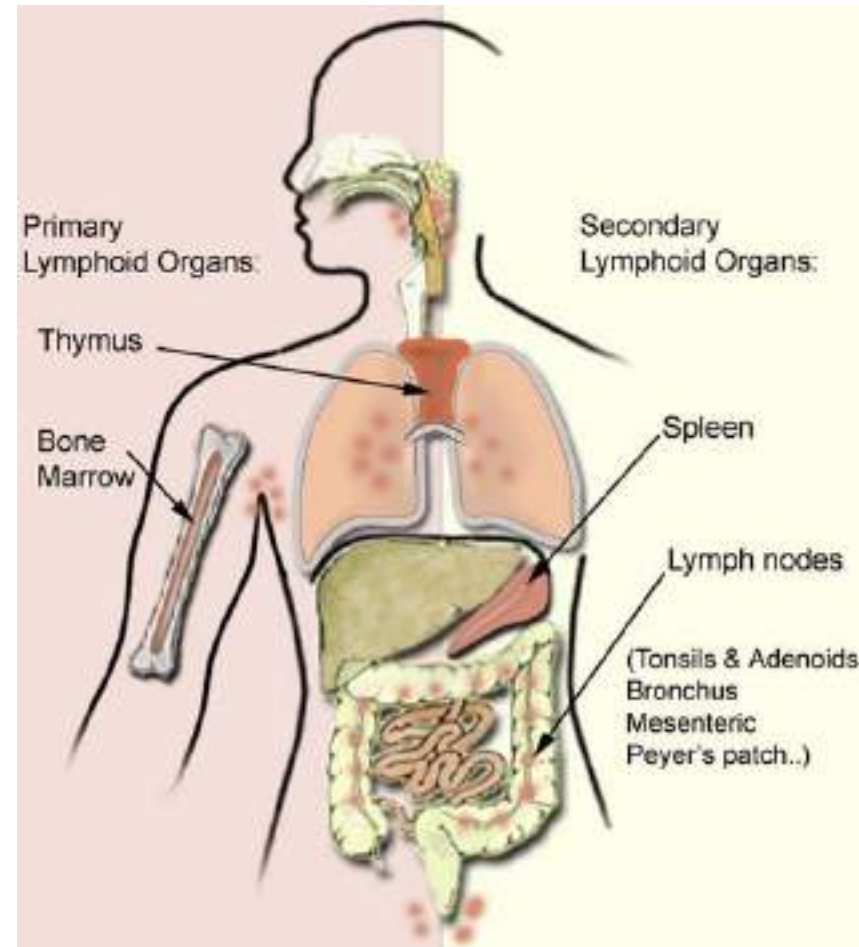
Increased Signal Strength



signal trop fort ou trop faible: modifications des points de contrôle de tolérance: auto-immunité

#3 Tolérance centrale et périphérique

- 95% des précurseurs des lymphocytes T rentrant dans le thymus n'en sortiront jamais!



4. En pratique:
diagnostic clinique de l'AII, diagnostic
différentiel, bilan

AJI

- groupe hétérogène: 7 catégories

Classification Internationale ILAR

1. Oligo-articulaire (≤ 4)
Persistante,
Étendue
2. Poly-articulaire ≥ 5 (FR +)
3. Poly-articulaire ≥ 5 (FR -)
4. Forme systémique
5. Arthrite liée aux enthésites (HLA-B27, enthésites, sacro-iliite)
6. Arthrite psoriasique (psoriasis; pitting, dactylite, AF +)
7. Arthrite indifférenciée

APPROCHE DE L'ENFANT AVEC ARTHRITE



Diagnostics différentiels



Investigations de première
ligne



Quand référer?

EST-CE QU'IL S'AGIT D'ARTHRITE?

Anamnèse

Raideur matinale et/ou douleur inflammatoire,
Caractère indolent: atteinte fonctionnelle plutôt que douleur

Éléments objectifs

Épanchement intra-articulaire

OU

Douleur à la palpation
ou
Douleur lors de la
mobilisation articulaire

ET

Diminution des
amplitudes
articulaires

APPROCHE DE L'ENFANT AVEC OLIGOARTHRITE

- 4 articulations ou moins
 - 1) Est-ce qu'il s'agit d'arthrite ou non?
 - 2) **Est-ce aigu ou chronique?**
 - 3) Fièvre ou non?
 - 4) Autres manifestations associées?
- **Limite de 6 semaines**
 - Moins de 6 semaines
 - Post-infectieux, réactif
 - Plus de 6 semaines
 - Arthrite juvénile plus probable
 - Diagnostic d'exclusion

LÉA, 20 MOIS, ARTHRITE CHEVILLE

- Gonflement et chaleur de la cheville droite observé depuis 24h.
- Régression des acquis : Ramping depuis 6 semaines.
- Apyrétique au départ, puis 2-3 j 38.5°C, puis apyrétique
- Examen clinique: Temp 37.5°C, excellent état général
- Enjouée, se tient en charge qq secondes seulement
- Cheville droite gonflée, chaude, discrètement sensible
- Labo: GB 10.600 PMN 62% Hb 10.8
 PS 571.000 VS 59 CRP 3.2
- RX cheville: (-) Echo : épanchement articulaire
- Ponction articulaire: liquide clair 12.000 GB (PMN 90%)
Culture stérile

QUEL DIAGNOSTIC SUSPECTEZ-VOUS?

1. Arthrite réactionnelle
2. Arthrite juvénile idiopathique
3. Arthrite septique
4. Ostéomyélite
5. Leucémie
6. Purpura Rhumatoïde

LOUIS, 8 ANS, « J'AI MAL AU GENOU LA NUIT »

- Douleur de la jambe droite depuis 3 semaines, notion chute à vélo
- Réveil nocturne
- Fatigue, absentéisme scolaire
- Difficultés de mobilisation, boiterie

- Temp 38.4°C, boiterie, EG conservé.
Tuméfaction minime du genou droit, sensibilité périphérique marquée.
- RX genou : N
- "virose", paracétamol. Evolution correcte durant 2 semaines:
Amélioration de la douleur, persistance petite boiterie

LOUIS, 8 ANS, « J'AI MAL AU GENOU LA NUIT »

- Apparition douleur similaire jambe gauche, et deux épaules
- Fièvre modérée
- Douleurs abdominales intermittentes

- Examen clinique :
sensibilité des deux épaules, genou gauche un peu tuméfié,
ganglions cervicaux et axillaires modérés

- Labo: HB 10.8 GB 8.000 Lympho 60% PS 120,000
CRP neg

- RX répétées: -

DIAGNOSTIC DE TRAVAIL?

1. Arthrite réactionnelle
2. Arthrite juvénile idiopathique
3. Lupus Erythémateux disséminé
4. Leucémie aiguë
5. Ostéomyélite

LEUCÉMIE CHEZ L'ENFANT:

- Douleur osseuse persistante/inexpliquée,

OU autres manifestations musculo-squelettiques:

- boiterie (11%),
- douleurs articulaires (15%)
- Impotence fonctionnelle (23%)

Clarke RT, et al. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2016 Oct;101(10):894-901.



GABRIELLE 20 MOIS

- Apparition il y a 3 mois de douleur/gonflement genou droit
- Ensuite œdème de la cheville gauche
- Pas de fièvre
- Bon état général mais **raideur matinale** modérée, limitations des activités
- E/P: Synovite genou droit, doute cheville G avec petite raideur
- Labo normal: FSC CRP VS

QUEL DIAGNOSTIC SUSPECTEZ-VOUS?

1. Arthrite réactionnelle
2. Arthrite juvénile idiopathique
3. Arthrite septique
4. Ostéomyélite
5. Leucémie
6. Purpura Rhumatoïde

AJI oligoarticulaire

- 40-50% des AJI
- Petite enfance
- F>M
- Grosses articulations: genou > cheville
- Souvent asymétrique
- Uvéite 30% (surtout si ANA+)
- ANA + : 60-80%
- Environ 50% : extension ≥ 5



! !

- fonte musculaire

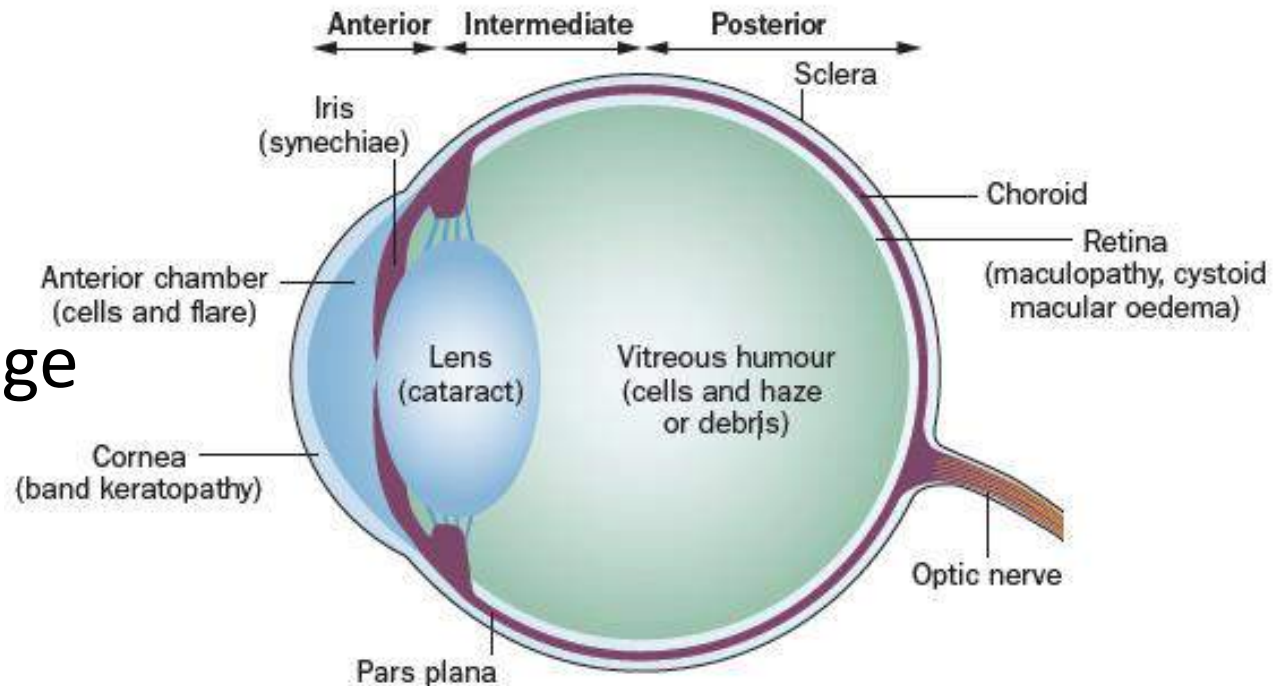
- accélération de croissance asymétrique

Uvéite

- Chronique (initialement asymptomatique) antérieure non granulomateuse ; bilatérale dans 70 à 80 %

Fréquence la plus élevée :

- Filles < 5 ans
- Oligo-arthrite avec un âge précoce à l'apparition (< 7 ans)
- ANA positif



Fréquence de l'uvéïte

| Catégorie AJI | % with chronic uveitis |
|---------------------------------|------------------------|
| Oligoarticulaire | 30 |
| Polyarticulaire (FR neg) | 15 |
| Psoriasique | 10 |
| Polyarticulaire (FR positif) | <1 |
| Systemique | <1 |
| AJI- ERA * | <1 |

* Acute uveitis in 7%

APPROCHE DE L'ENFANT AVEC POLYARTHRITE

Infectieux /péri-infectieux

Viral

- EBV, CMV, hépatites, mycoplasme, parvo B19, etc.

Bactérien

- Lyme, rat bite fever, gono disséminé

Réactif

- Post infx virale/bactérienne
 - RAA, post-strep
 - Post infection GI ou GU

Inflammatoire/ rhumatologique

- Arthrite juvénile
- Arthrite associée MII
- Collagénoses (lupus, DMJ etc.)
- Vasculites (HSP, Kawasaki, etc.)
- Syndromes auto-inflammatoires (FMF, hyper-IgD, etc.)

Mécanique/ Non-inflammatoire

- Hypermobilité (pas de synovites)
- Anémie falciforme (dactylites)
- Muccopolysaccharidose (contractures)
- Dysplasies squelettiques

Néoplasique

- Leucémie
- Lymphome

APPROCHE DE L'ENFANT AVEC POLYARTHRITE

- 5 articulations ou plus
 - 1) Est-ce qu'il s'agit d'arthrite ou non?
 - 2) **Est-ce aigu ou chronique?**
 - 3) Fièvre ou non?
 - 4) Autres manifestations associées?
- **Limite de 6 semaines**
 - Moins de 6 semaines
 - Post-infectieux, réactif
 - Plus de 6 semaines
 - Arthrite juvénile plus probable
 - Diagnostic d'exclusion



ANTOINE 12 ANS

- Apparition en juin dernier de douleur/gonflement genou droit
- Puis au cours de l'été coudes et poignets
- Pas de fièvre
- Bon état général mais raideur matinale importante, limitations des activités
- E/P: Synovites importante genou droit, chevilles, coudes, poignet droit

ANTOINE 12 ANS

- Polyarthrite (synovites à l'examen) chronique
- Investigations?
- Traitement de première ligne?
- Référence en rhumato pédiatrie?

APPROCHE POLYARTHRITE

Infectieux /péri-infectieux

Viral

- EBV, CMV, hépatites, mycoplasme, parvo B19, etc.

Bactérien

- Lyme, rat bite fever, gono disséminé

Réactif

- Post infx virale/bactérienne
 - RAA, post-strep
 - Post infection GI ou GU

Inflammatoire/ rhumatologique

- Arthrite juvénile
- Arthrite associée MII
- Collagénoses (lupus, DMJ etc.)
- Vasculites (HSP, Kawasaki, etc.)
- Syndromes auto-inflammatoires (FMF, hyper-IgD, etc.)

Mécanique/ Non-inflammatoire

- Hypermobilité (pas de synovites)
- Anémie falciforme (dactylites)
- Muccopolysaccharidose (contractures)
- Dysplasies squelettiques

Néoplasique

- Leucémie
- Lymphome

ANTOINE 12 ANS: AJI POLYARTICULAIRE PLUS PROBABLE

- Polyarthrite (synovites à l'examen) chronique
 - **Investigations?**
 - Traitement première ligne?
 - Référence en rhumato pédiatrie?
- FSC, CRP, +/- VS
 - ALT, albumine, urée, créatinine
 - ANA, HLA-B27, FR, anti-CCP
 - Imagerie: toujours articulations bilatérales
 - Référence ophtalmo ou optométrie: uvéite?

ANTOINE 12 ANS: AJI POLYARTICULAIRE PLUS PROBABLE

- Polyarthrite (synovites à l'examen) chronique
- Investigations?
- **Traitement première ligne?**
- Référence en rhumato pédiatrie?

- AINS
 - Naproxene
15mg/kg/jour divisé
en 2 doses
 - Protecteur gastrique
si besoin

ANTOINE 12 ANS: AJI POLYARTICULAIRE PLUS PROBABLE

- Polyarthrite (synovites à l'examen) chronique
- Investigations?
- Traitement première ligne?
- **Référence en rhumato pédiatrie?**

- OUI
- À indiquer (priorisation au triage)
 - Présence de synovites objectivées
 - Limitations fonctionnelles

ANTOINE 12 ANS: AJI
POLYARTICULAIRE PLUS
PROBABLE

- Évolution:
 - FSC N, VS 15, CRP 10 (N < 5)
 - Biochimie normale
 - FAN, FR, anti-ccp, HLA-B27 –
 - Absence d'uvéite
 - RX: augmentation de la maturité osseuse
- Traitement
 - AINS poursuivi
 - Méthotrexate débuté
 - Court traitement prednisone (petite dose)





ET SI... ANTOINE 12 ANS

- Même histoire mais à la revue des systèmes, douleur abdo intermittente, aphtes occ.
- FSC Hb 105, VGM 75
- VS 55, CRP 63 (N < 5)
- Albumine abaissée

Penser maladies
inflammatoires intestinales

Ferritine, calprotectine fécale
Écho abdo

APPROCHE POLYARTHRITE

Infectieux /péri-infectieux

Viral

- EBV, CMV, hépatites, mycoplasme, parvo B19, etc.

Bactérien

- rat bite fever, Lyme, gono disséminé

Réactif

- Post infx virale/bactérienne
 - RAA, post-strep
 - Post infection GI ou GU

Inflammatoire/ rhumatologique

- Arthrite juvénile
- Arthrite associée MII
- Collagénoses (lupus, DMJ etc.)
- Vasculites (HSP, Kawasaki, etc.)
- Syndromes auto-inflammatoires (FMF, hyper-IgD, etc.)

Mécanique/ Non-inflammatoire

- Hypermobilité (pas de synovites)
- Anémie falciforme (dactylites)
- Muccopolysaccharidose (contractures)
- Dysplasies squelettiques

Néoplasique

- Leucémie
- Lymphome

AJI polyarticulaire, FR négatif

- 20-25% des AJI
- 2 pics: 2-4 ans et 6-12 ans
- F>M

- Genou, poignet, chevilles
(+/- ATM, hanche, col cervicale)
- Moins d'articulations
et + asymétrique que AJI FR+
- Uvéite chronique: 15%



AJI polyarticulaire, FR positif

- 5% des AJI
- Enfance, adolescence
- F>M
- “Equivalent de AR FR+”
- MCP, IPP, MTP, poignets
- Symétrique
- Nodules rhumatoïdes
- Uvéite <1 %



Arthrite reliée aux enthésites AJI-ERA

- Introduit dans la classification ILAR de l'AII
- Articulations et enthèses des membres inférieurs
- Jusqu'à 40 % des patients atteints d'ERA finiront par développer une Spondylarthrite Ankylosante

Arthrite et enthésite

OU

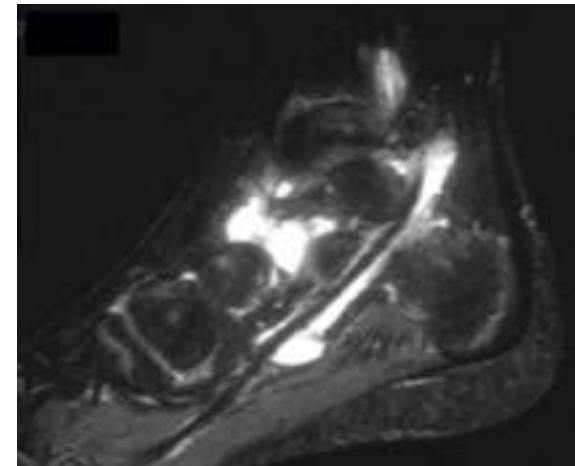
Arthrite ou enthésite et ≥ 2 :

- Sensibilité articulaire SI et/ou douleur lombo-sacrée inflammatoire
- HLA-B27
- Parent au 1er degré atteint d'une maladie associée au HLA-B27
- Uvéite antérieure aiguë symptomatique
- Mâle > 6 ans

*Exclusion en cas de psoriasis (patient ou parent au 1er degré)

Arthrite liée aux Enthésites AJI-ERA

- 5 à 10 % des AJI
- Fin de l'enfance/adolescence
- H > F
- Articulation portante (hanche, articulations inter-tarsiennes)
- Asymétrique
- Uvéite aiguë symptomatique dans 7% des cas
- HLA-B27+ dans > 60%



Arthrite psoriasique

- 5 à 10 % des AJI
- 2 pics :
 - 2-4 ans : ANA+ dans 60 % ;
similaire à l'AJI oligo articulaire
 - 9-11 ans : souvent HLA-B27 ; semblable aux adultes atteints de rhumatisme psoriasique
- F>M
- Petites et grandes articulations
- Asymétrique
- Dactylite, pitting des ongles, onycholyse, parent au 1er degré avec psoriasis
- Uvéite chronique 10%



Évolution

- Taux de rémission (sans médicaments) : variable
 - Oligo-articulaire 80% / secondairement étendue 50%
 - Poly-articulaire FR négatif 52% / FR positif 17%
 - Systémique 83%
 - AJI –ERA 37%
 - A Psoriasique 48%
 - Indifférenciée 64%

P=0.001 for differences between subtypes

5. Traitements de l'AJI

Supprimer cellules effectrices

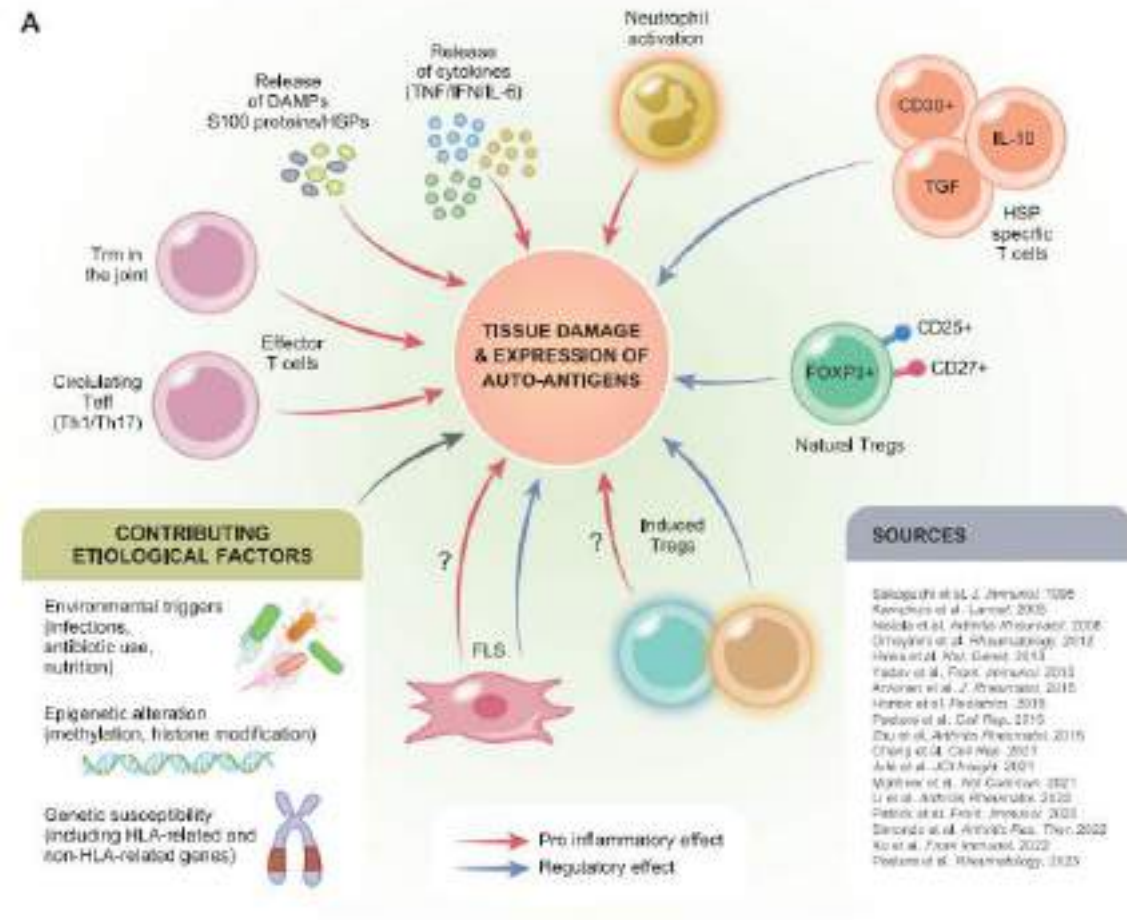
Tuning et Timing non optimal actuellement

Stratégie?

Step-up? Ou treat to target?

Selon stade de la maladie:

- pré clinique
- AJI active
- AJI inactive cliniquement



Traitement – Arthrite ≤ 4 articulations

- AINS
- Injections intra-articulaires de stéroïdes
 - triamcinolone hexacetonide si possible
- Si réponse insuffisante:
 - MTX, (ou sulfasalazine si AII-ERA)
 - Biologiques (souvent anti-TNF)

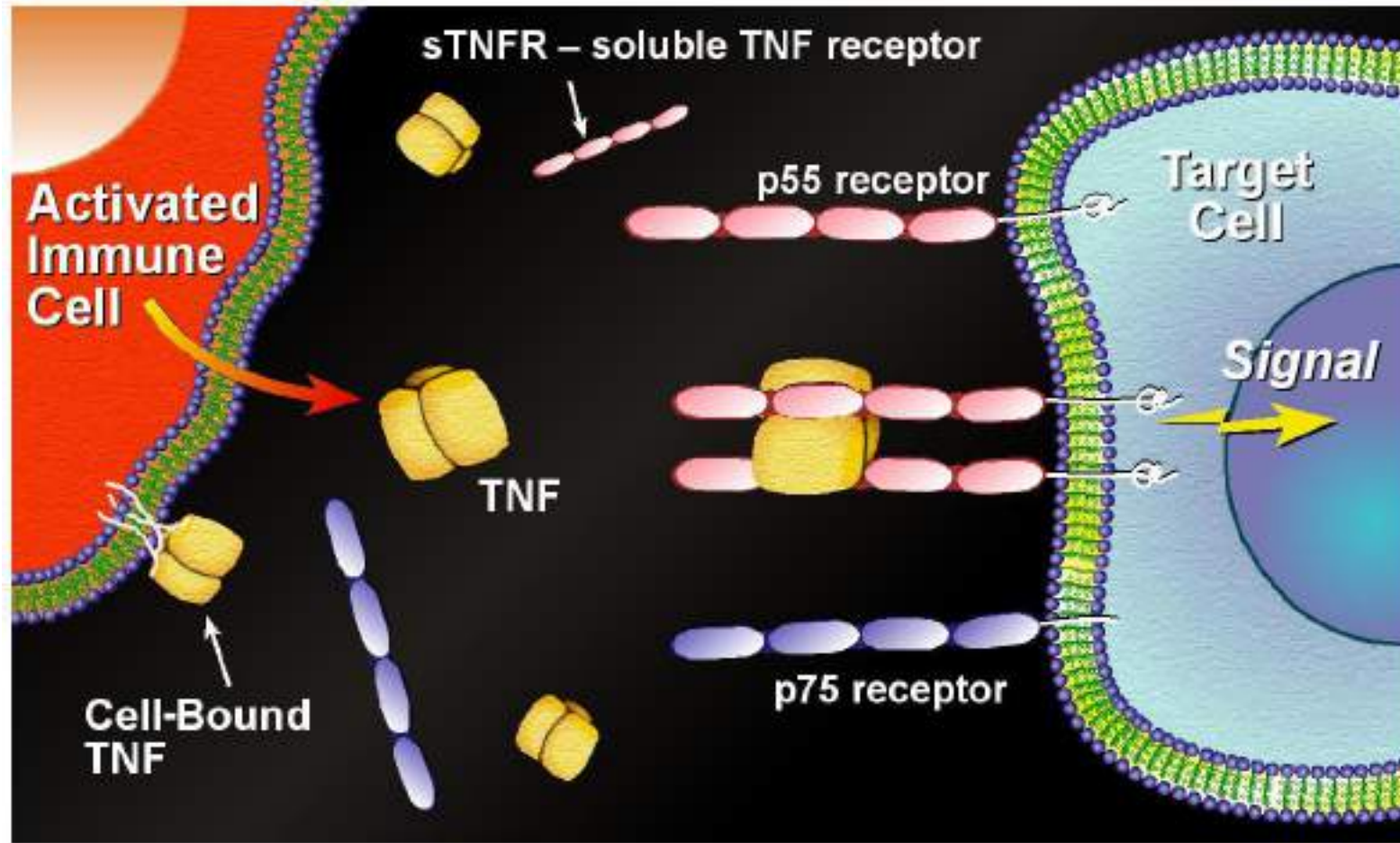
Traitement – Arthrite > 4 articulations

- Methotrexate ou leflunomide (+ AINS ou injections intra-articulaires)
- Si réponse insuffisante:
 - Biologiques (souvent anti-TNF)

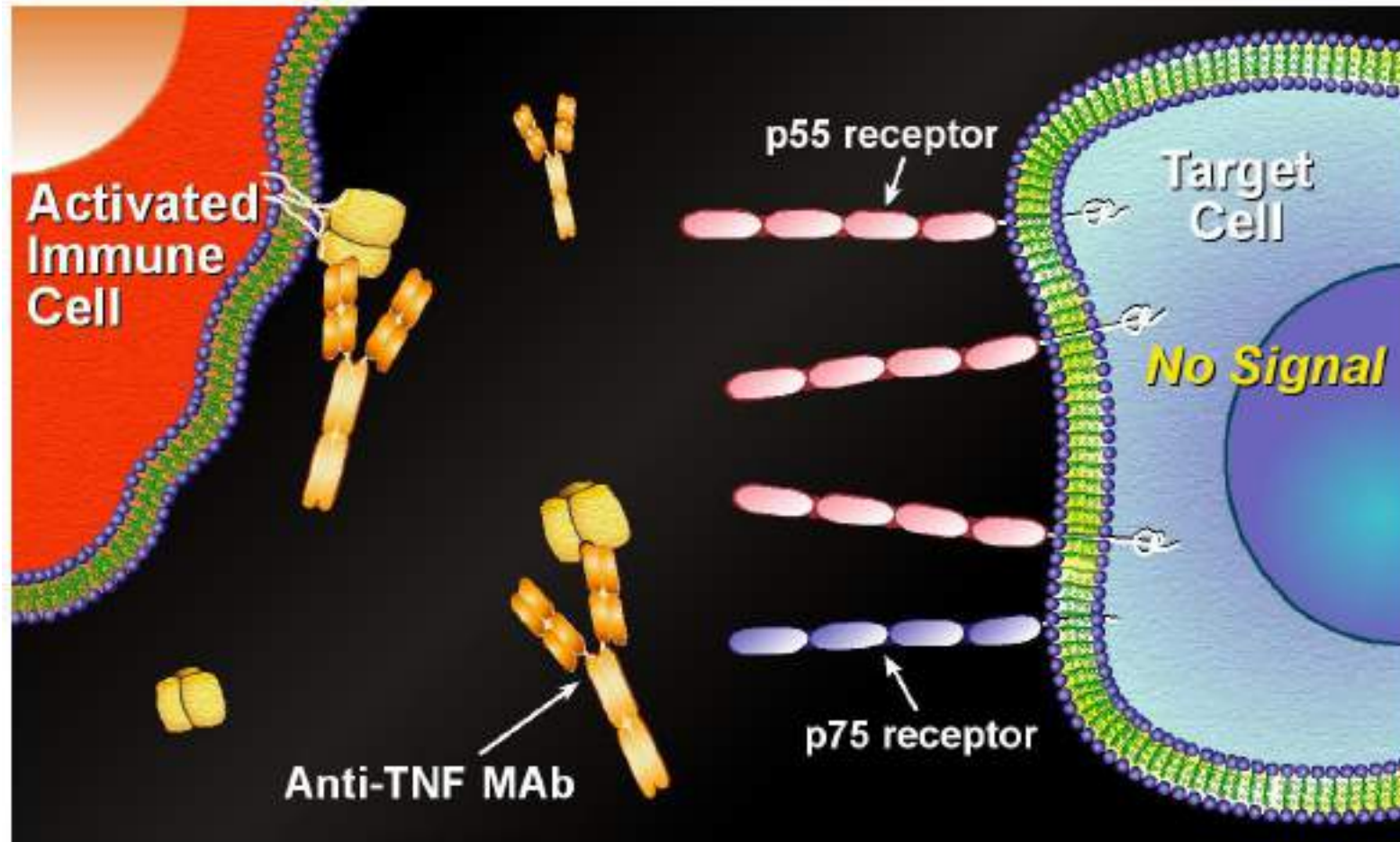
Les anti-TNF

- Etanercept, fully human recept soluble-IgG fusion
- Infliximab, chimérique
- Adalimumab, humanisé
- Golimumab, humanisé
- Certolizumab pegol: PEGylated Fab' of a humanized anti-TNF

TNF et récepteur



Infliximab, adalimumab.. : anti-TNF monoclonaux



Leur action principale réside sans doute essentiellement dans la **capacité à induire une apoptose des cellules T activées**

Traitement – Arthrite > 4 articulations

Table 1 | Medications used to treat polyarticular juvenile idiopathic arthritis

| Medication | Dose (maximum dose) | Route | Toxicity monitoring recommendations ^a |
|--------------------------------------|--|-----------------------------|---|
| Conventional synthetic DMARDs | | | |
| Methotrexate | 10–30 mg/m ² weekly (70–300 mg/week for adolescents; 20–60 mg/week for subcutaneous route) | Oral or subcutaneous | Complete blood count differential, creatinine, AST and ALT assessments at baseline, 1 month after initiation of treatment and every 3–4 months thereafter |
| Sulfasalazine | For children ≥6 years of age and adolescents: ramp up dose gradually starting at 10–15 mg/kg to full dose at 30–50 mg/kg, divided twice daily (1000 mg/day) | Oral | Complete blood count differential, creatinine, AST and ALT assessments at baseline, 1 month after initiation and every 3–4 months thereafter |
| Hydroxychloroquine | 3 mg/kg once daily (400 mg/day) | Oral | Complete blood count differential, AST and ALT assessments and eye screening (OCT) at baseline and every year thereafter |
| Leflunomide | <16 kg: 10 mg every other day 33–40 kg: 10 mg daily >40 kg: 20 mg daily (maximum dose as specified) | Oral | Complete blood count differential, creatinine, AST and ALT assessments at baseline, 1 month after initiation and every 3–4 months thereafter |
| Biologic DMARDs | | | |
| Etanercept | For children ≥2 years of age and adolescents: 0.8 mg/kg in one weekly dose (50 mg/week) | Subcutaneous | Complete blood count differential and AST and ALT assessments at baseline and every year thereafter |
| Infliximab | For children ≥6 years of age and adolescents: 5–20 mg/kg every 4–6 weeks after loading dose at 0, 2 and 6 weeks (1000 mg; maximum dose of 1200 mg) | Intravenous | Complete blood count differential and AST and ALT assessments at baseline and every year thereafter |
| Adalimumab | Fixed dosing for children ≥2 years of age and adolescents: 4–16 kg: 10 mg every 2 weeks; 17–45 kg: 20 mg every 2 weeks; ≥46 kg: 40 mg every 2 weeks Alternative dosing for children ≥2 to <6 years of age: 24 mg/m ² twice every 2 weeks (30 mg/week) Alternative dosing for children and adolescents ≥6 to <17 years of age: 36 mg/m ² twice every 2 weeks (45 mg/week) | Subcutaneous | Complete blood count differential and AST and ALT assessments at baseline and every year thereafter |
| Golimumab | For children ≥2 years of age and adolescents ≥10 years of age with polyarticular JIA or juvenile PsA: 80 mg/m ² at 0 and 4 weeks, then every 8 weeks For adolescents ≥10 years of age with RA, PsA, RA, 2 mg/kg at 0 and 4 weeks, then every 8 weeks (see maximum dose specified) For adolescents ≥10 years of age with AS, RA or PsA: 50 mg every 4 weeks (50 mg/week) | Intravenous Subcutaneous | Complete blood count differential, AST and ALT assessments at baseline and every year thereafter |
| Abatacept | For children ≥6 years of age and adolescents with polyarticular JIA: 17 mg/kg at 0, 2 and 4 weeks, then every 4 weeks; 15–100 kg: 700 mg at 0, 2 and 4 weeks, then every 4 weeks; >100 kg: 1000 mg at 0, 2 and 4 weeks, then every 4 weeks (1000 mg/week) For children ≥2 years of age and adolescents with juvenile polyarticular or juvenile PsA: 20–25 mg/kg weekly; 20–50 kg: 37.5 mg weekly; ≥50 kg: 125 mg weekly (maximum dose as specified) | Intravenous Subcutaneous | None required |
| Tocilizumab | For children ≥2 years of age and adolescents: <30 kg: 10 mg/kg every 4 weeks; ≥30 kg: 8 mg/kg every 4 weeks (800 mg/week) For children ≥2 years of age and adolescents: <30 kg: 10 mg/kg every 3 weeks; ≥30 kg: 160 mg every 3 weeks (160 mg/week) | Intravenous Subcutaneous | Complete blood count differential, AST and ALT assessments at baseline, 1 month after initiation and every 3–4 months thereafter |
| Secukinumab | For children ≥2 years of age and adolescents with enthesitis-related arthritis, and children ≥2 years of age and adolescents with PsA: ≥10 to <45 kg: 150 mg weekly at 0, 1, 2, 3 and 4 weeks, then 75 mg every 4 weeks; ≥46 kg: 100 mg weekly at 0, 1, 2, 3 and 4 weeks, then 100 mg every 4 weeks (maximum dose as specified) | Subcutaneous | None recommended; can consider periodic complete blood count differential and AST, ALT and creatinine assessments every 6 months |
| | For those ≥18 years of age with PsA, AS and ra-dSpA: full loading dose: 300 mg at 0, 1, 2, 3 and 4 weeks, then 150 mg every 4 weeks, increasing to 300 mg every 4 weeks can be considered if disease is persistently active For those ≥18 years of age with PsA, AS and ra-dSpA: full loading dose: 150 mg every 4 weeks, in patients with PsA or AS, increasing to 300 mg every 4 weeks can be considered if disease is still active (300 mg maximum for maintenance dosing) | Subcutaneous | |
| | For those ≥18 years of age with PsA, AS and ra-dSpA: full loading dose: 5 mg/kg loading followed by 1.75 mg/kg every 4 weeks maintenance (300 mg maximum for maintenance dosing) | Intravenous | |
| | For those ≥18 years of age with PsA, AS and ra-dSpA: full loading dose: 3.75 mg/kg every 4 weeks (300 mg/week) | | |

Table 1 (continued) | Medications used to treat polyarticular juvenile idiopathic arthritis

| Medication | Dose (maximum dose) | Route | Toxicity monitoring recommendations ^a |
|------------------------------------|--|--------------|--|
| Biologic DMARDs (continued) | | | |
| Ustekinumab | For children ≥6 years of age and adolescents: <40 kg: 120 mg/kg at 0 and 4 weeks, then 60 mg/kg every 12 weeks; ≥40 kg: 45 mg at 0 and 4 weeks, then 45 mg every 12 weeks; >100 kg: 45 mg/kg weekly (maximum total dose 90 mg) at 0 and 4 weeks, then 60 mg every 12 weeks for adolescents ≥10 years of age; ≥10 mg/kg at 0 and 4 weeks, then 60 mg every 12 weeks (maximum dose as specified) | Subcutaneous | Complete blood count differential and complete metabolic panel at baseline; additionally, repeating if renal and/or liver function can be considered |
| Rituximab ^b | 200 mg/m ² on days 1 and 8 (1000 mg/week) | Intravenous | Complete blood count differential at baseline, prior to each dose and every 2–6 months thereafter (see note for assessing IgG levels every 6–12 months following treatment) |
| Targeted synthetic DMARDs | | | |
| Tofacitinib | For children ≥2 years of age and adolescents: 10–20 kg: 1.5 mg twice daily (oral solution); >45 kg: 1 mg twice daily (tablet or oral solution) For adolescents ≥10 years of age with RA, AS or PsA: 1 mg/kg twice daily (tablets or oral solution) or 1 mg once daily (extended-release tablets) (maximum dose as specified) | Oral | Complete blood count differential and AST and ALT assessments at baseline, 1 month after initiation and every 3–4 months thereafter; lipid panel assessment at baseline and every 6 months |

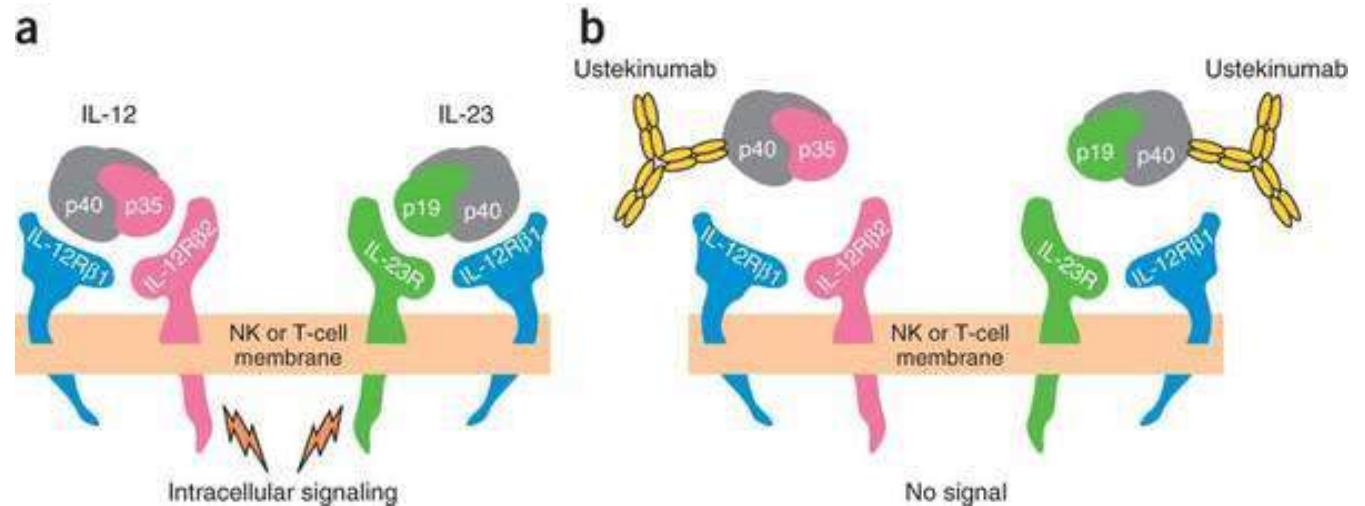
^aThe NCT number associated with the respective medication package insert, where there were no formal recommendations for the drug toxicity monitoring, suggestions for when to perform the monitoring. ^bRestrictions to intravenous rituximab therapy in JIA are not recommended and subsequent period of evaluation as recommended in a recent regulatory submission to patients. Use of rituximab in polyarticular juvenile idiopathic arthritis, AS, disease remission rate, AS, every 6 weeks, creatinine, AST, upper limb extensor tendons, IgG, immunoglobulin G, immunoglobulin G, and immunoglobulin G, under continuous rheumatology, PsA, acute to arthritis.

Shenoi, S., Horneff, G., Aggarwal, A. *et al.* Treatment of non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* **20**, 170–181 (2024).

Les anti-IL12-IL23

Les anti-IL17

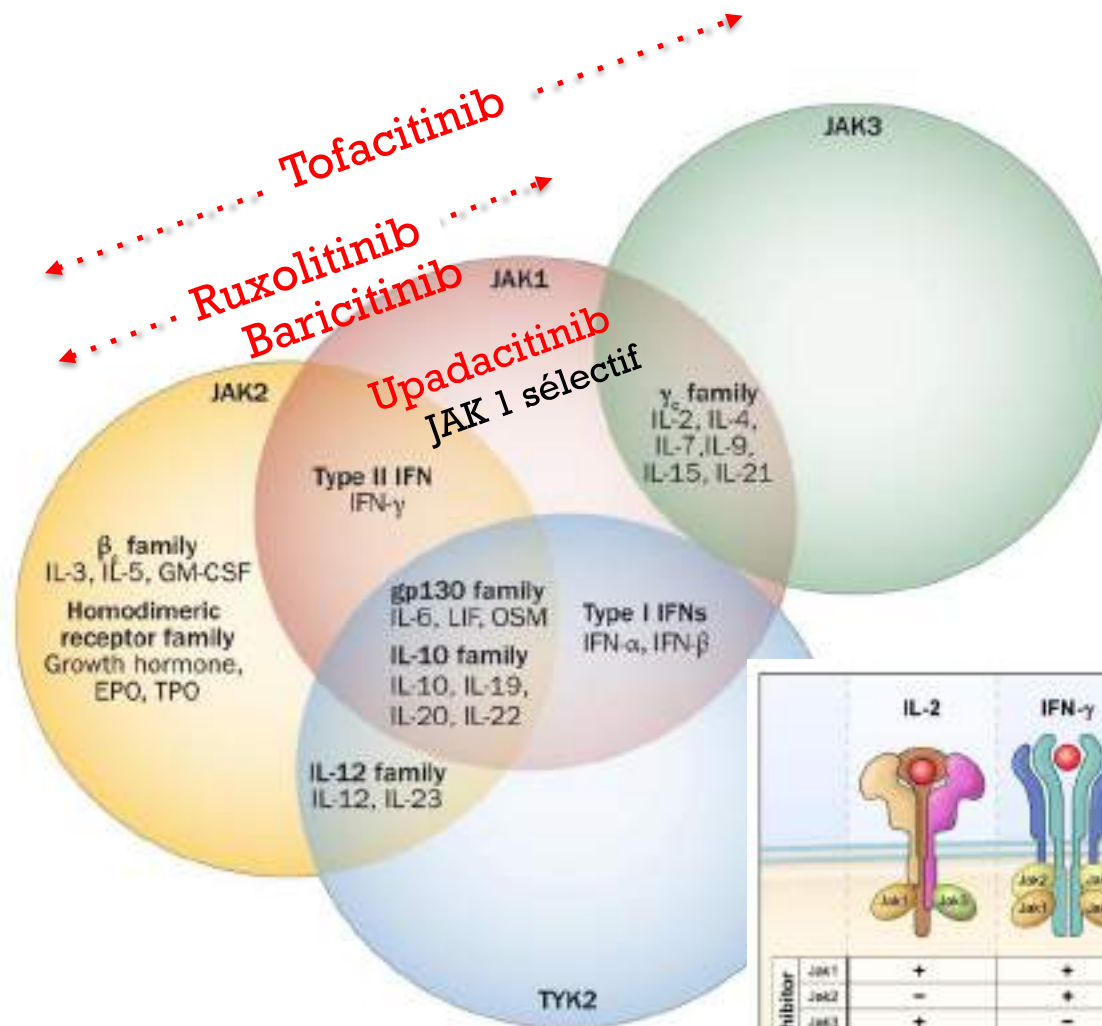
- Ustekinumab (Stelara) anti-IL12 et anti-IL23
 - Donc aussi anti-TH17
 - Psoriasis, Crohn



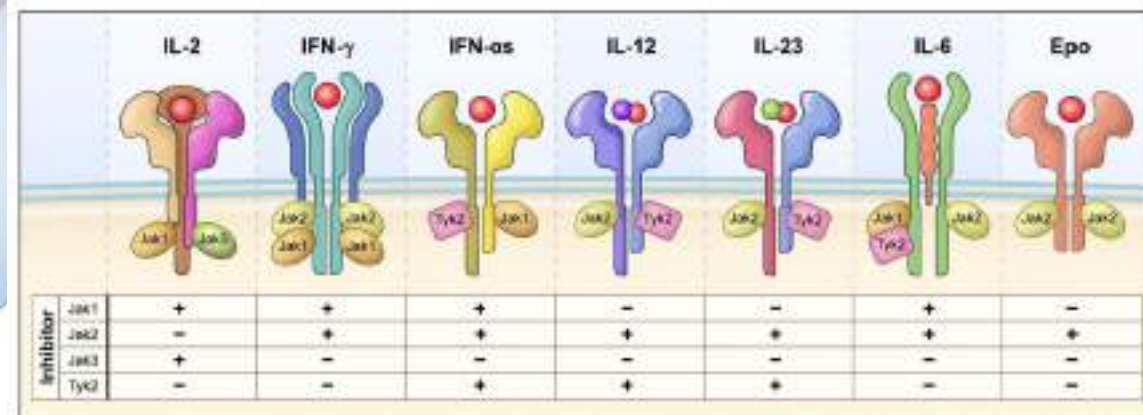
- Secukinumab et ixekizumab : anti-IL-17

Les jak-inhibiteurs

Nouvelles immunothérapies pour calmer l'hyperactivité du système immunitaire.



Les **inhibiteurs de JAK** bloquent ces signaux des cytokines inflammatoires, diminuant l'activation des cellules immunitaires ainsi que l'inflammation et les lésions articulaires



Arthrite psoriasique

Immunosuppresseurs



Table 2 | Biologic DMARDs approved or under study for juvenile PsA and paediatric psoriasis

| Biologic DMARD | Molecular target | Availability for juvenile PsA and paediatric psoriasis |
|-----------------|--------------------------------|---|
| Etanercept | TNF | Approved for plaque psoriasis by the FDA in ≥4-year-old patients and by the EMA in ≥6-year-old patients. Approved by the FDA and EMA for ≥12-year-old patients with juvenile PsA |
| Adalimumab | TNF | Approved for plaque psoriasis by the EMA in ≥4-year-old patients |
| Golimumab | TNF | Efficacy and safety of subcutaneous drug tested in a phase III trial that included patients with juvenile PsA ⁹⁹ . Intravenous drug approved by the FDA for ≥2-year-old patients with juvenile PsA |
| Tofacitinib | JAK1 and JAK3 | Approved by the FDA for adult PsA and by the EMA for ≥2-year-old patients with juvenile PsA |
| Secukinumab | IL-17A | Approved by the FDA for ≥2-year-old patients with juvenile PsA and by the EMA for ≥6-year-old patients with juvenile PsA |
| Ixekizumab | IL-17A | Approved for plaque psoriasis by the FDA in ≥6-year-old patients. Currently under investigation for juvenile PsA ⁹⁸ |
| Ustekinumab | p40 subunit of IL-12 and IL-23 | Approved for plaque psoriasis by the FDA in ≥12-year-old patients and by the EMA in ≥6-year-old patients. Approved by the FDA for ≥6-year-old patients with juvenile PsA |
| Guselkumab | p19 subunit of IL-23 | Approved by the FDA and the EMA for adult psoriasis and PsA. Currently under investigation for juvenile PsA ¹⁰⁰ |
| Risankizumab | p19 subunit of IL-23 | Approved by the FDA and the EMA for adult psoriasis and PsA. No studies available for juvenile PsA |
| Deucravacitinib | TYK2 | Approved by the FDA and the EMA for adult psoriasis. No studies available for juvenile PsA |

EMA, European Medicines Agency; JAK, Janus kinase; PsA, psoriatic arthritis; TYK2, tyrosine-kinase 2.

6. Perspectives futures

- Apport de la génétique
- Nouveaux outils diagnostics
- Influence de l'environnement

7. Conclusion

- AII : ensemble de maladies différentes
- Diagnostic d'exclusion
- Anamnèse et examen clinique restent très importants
- Beaucoup de recherche en cours pour mieux contrôler l'évolution

MERCI



Jean Jacques De Bruycker
Pédiatre rhumatologue - immunologue

jean.de.bruycker@umontreal.ca

Maladie de Still, forme systémique d'AJI ... et syndrome d'activation macrophagique

Benoit FLORKIN

Hôpital de la Citadelle/ CHU Liège



Définition ILAR

- Fièvre prolongée 15 jours dont au moins quotidien pendant 3 jours avec
- Arthrite d'une durée de 6 semaines et dans les 6 premiers mois :
 - Rash saumoné
 - Hépatosplénomégalie
 - Sérosite
 - Polyadénopathies
- Sans
 - Psoriasis (ou 1er degré)
 - HLA B27 positif au delà de 8 ans
 - Spondylarthrite/uvéite/Reiter ou équivalent chez premier degré
 - Facteur rhumatoïde positif

Définition ILAR

- Fièvre prolongée 15 jours dont au moins quotidien pendant 3 jours avec
- Arthrite d'une durée de 6 semaines et dans les 6 premiers mois :
 - Rash saumoné
 - Hépatosplénomégalie
 - Sérosite
 - Polyadénopathies

FORMES

Monocycliques
Polycycliques
Persistantes

Nouveaux critères proposés 2019

Fièvre d'origine indéterminée (causes infectieuses, tumorale, autoimmunes ou maladies autoinflammatoire monogéniques exclues) avec fièvre > 39 et < 37 au moins 3 jours consécutifs et sur une période de minimum 15 jours.

Avec 2 critères majeurs ou 1 majeur/2 mineurs:

MAJEURS :

- Rash évanescent érythémateux
- Arthrite

MINEURS :

- Adénopathies généralisés et/ou splénomégalie et/ou
- Sérosite
- Arthralgies durant minimum 2 semaines (si pas d'arthrite)
- Leucocytose ($> 15.000/mm^3$) avec neutrophilie

Commentaires :

1. Arthrite n'est plus obligatoire
2. Durée arthrite non spécifiée (patients traités avant 6 emaines le plus souvent)
3. Plus proches de critères de Yamaguchi utilisés chez l'adulte

Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus

Alberto Martini, Angelo Ravelli, Tadej Avcin, Michael W. Beresford, Ruben Burgos-Vargas, Ruben Cuttica, Norman T. Ilowite, Raju Khubchandani, Ronald M. Laxer, Daniel J. Lovell, Ross E. Petty, Carol A. Wallace, Nico M. Wulffraat, Angela Pistorio, and Nicolino Ruperto, for the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)

Rash



Arthrite ou pas arthrite ?

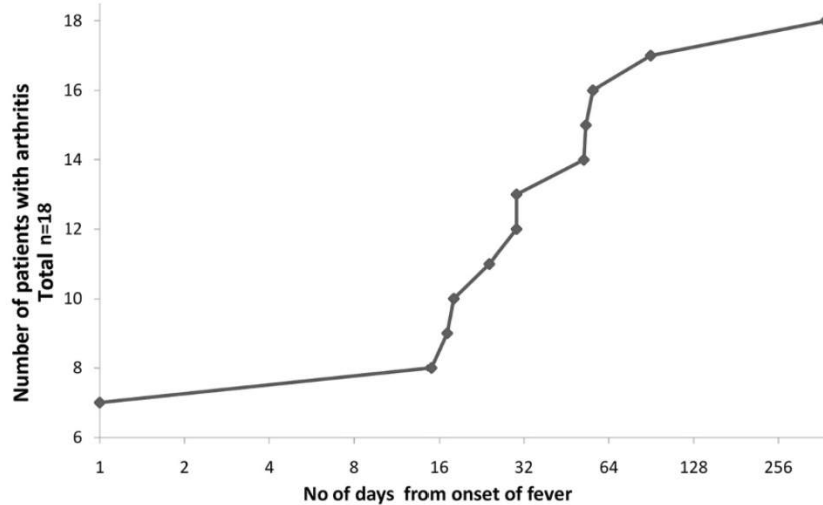


Figure 2 Figure depicting the delay between onset of fever and onset of arthritis in the eighteen patients who fulfilled ILAR criteria at presentation to our department. Cumulative number of patients with arthritis is plotted on the y axis against the number of days (in geometric progression) since they developed fever on the x-axis.

- parfois uniquement arthralgies
- importance d'instaurer traitement précoce

Concepts physiopathologiques et évolutifs

- Maladie autoinflammatoire plutôt que maladie autoimmune/dysimmune
- Voies inflammations les plus activées donnent :
 - Hyper IL1
 - Hyper IL6
 - Hyper IL18 dans certains cas
- Evolution biphasique : si contrôle précoce, beaucoup moins d'atteintes articulaires chroniques. Si absence de contrôle précoce (6 mois), risque atteinte chronique articulaire traitement dépendant ou réfractaire augmenté

Traitement classique

- AINS : indométhacine 2-3 mg/kg/j en 2x
- Corticoïdes : 1-2 mg/kg/j en 2x
 - Éventuellement discuter bolus
- Si contrôle systémique mais PAS articulaire :
 - Méthotrexate 0,5 mg/kg/sem
 - Éventuellement anti TNF
- Si pas contrôle systémique : poursuite corticoïdes et envisager biothérapies (en Belgique pas avant 3 mois de corticoïdes)

Biothérapies

- ANTI IL1
 - Anakinra (KINERET) 2 mg/kg
 - Canakinumab (ILARIS) 4 mg/kg toutes les 4 semaines
- ANTI IL6
 - Tocilizumab (RoACTEMRA) 8-12 mg/kg/15 jours

Objectifs de traitements (recommandations allemandes)

Within 7 days (Target 1)

- Resolution of fever
- Improvement of CRP by at least 50%



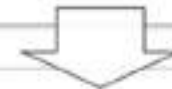
Within 4 weeks (Target 2)

- Improvement of the physician global assessment by at least 50% and reduction of the active joint count by at least 50% or
- JADAS-10 score of maximally 5.4



Within 6 (-12) months (target 3)

- Clinically inactive disease without glucocorticoids



Clinical remission (target 4)

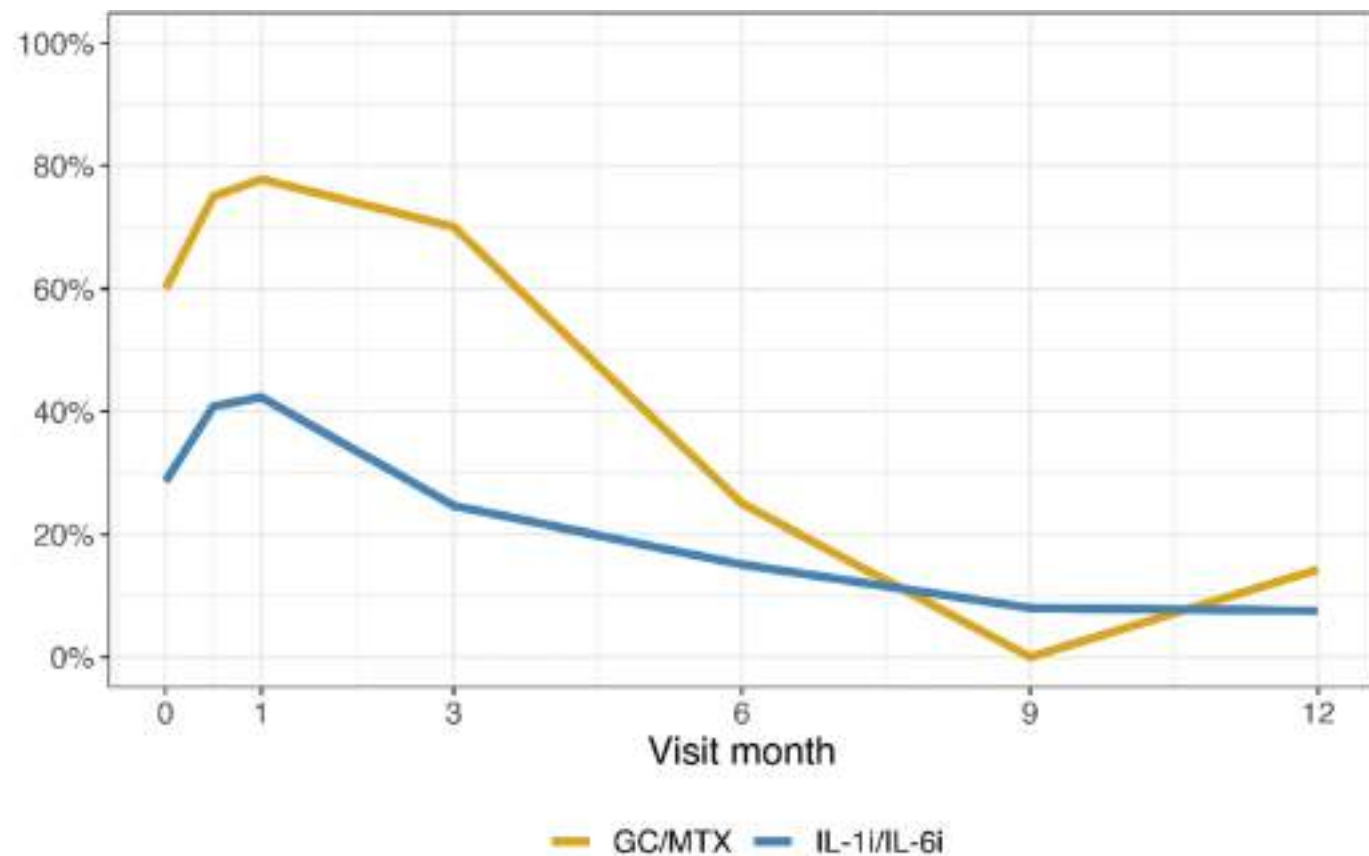
RESEARCH ARTICLE

Open Access

First-line options for systemic juvenile idiopathic arthritis treatment: an observational study of Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans

Timothy Beukens^{1*}, George Tomkinson², Peter A. Nigrovic^{1,3}, Aislinn Dennis⁴, Vincent De Groot⁵, Marian Jelenc⁶, Mary Ellen Rieder⁷, Laura E. Schanberg^{1,8}, Shalini Mohan⁹, Ben Naidu⁹, Yukiko Kinoshita¹ and for the CARRA-FROST Investigators

Percent with current GC use



| | | | | | | |
|-------------|-------|-------|-------|------|------|------|
| GC/MTX | 6/10 | 7/9 | 7/10 | 2/8 | 0/7 | 1/7 |
| IL-1i/IL-6i | 18/63 | 22/52 | 15/61 | 8/53 | 4/50 | 4/53 |

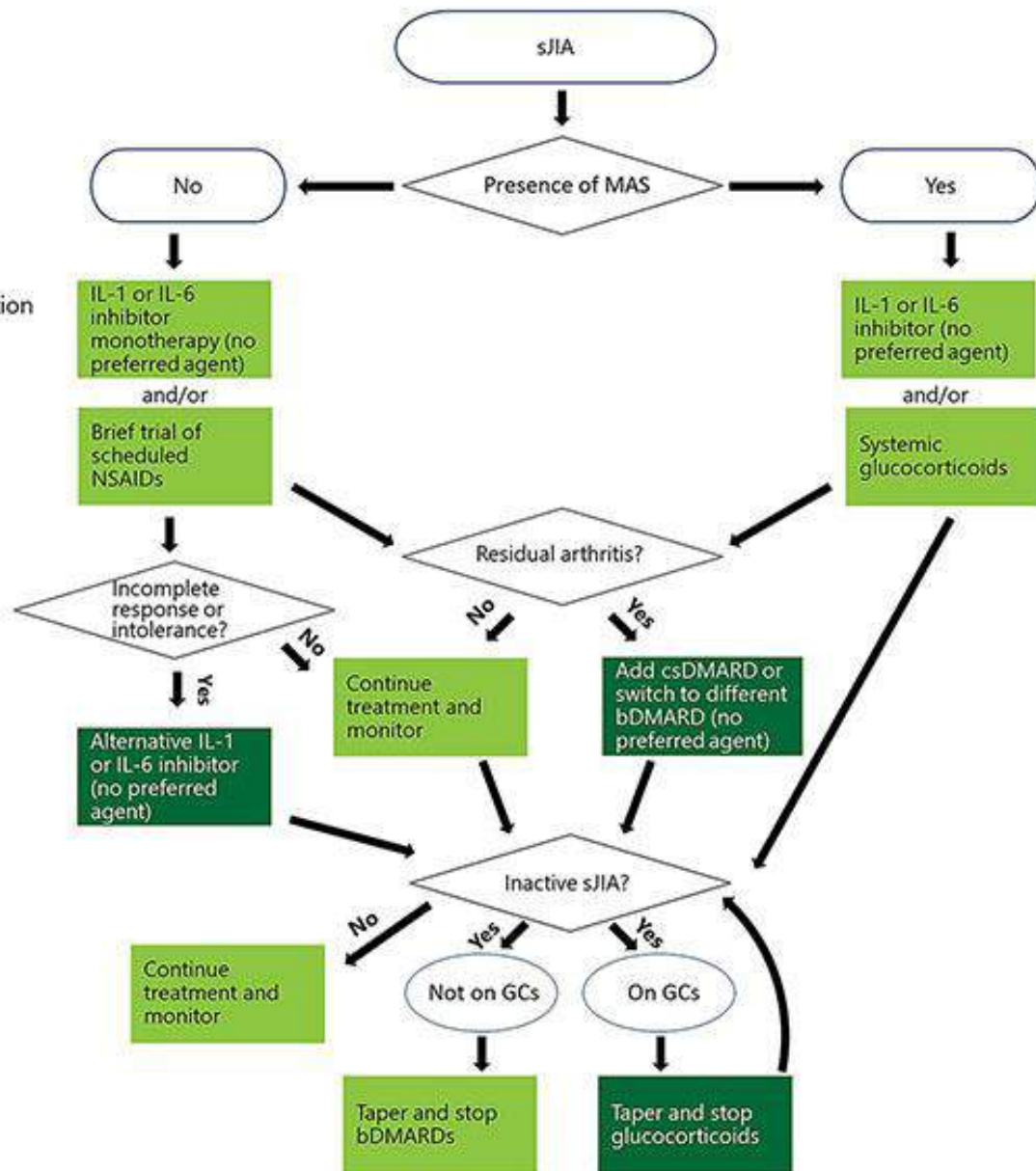
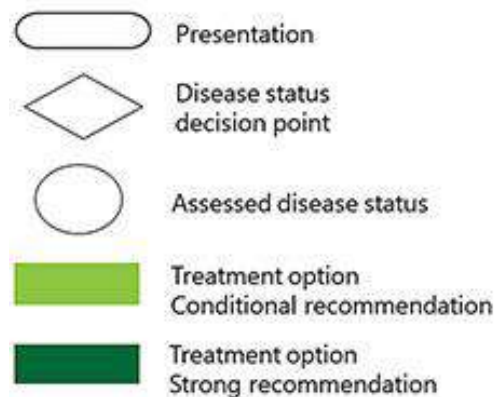
Biothérapies précoces ?

Systemic juvenile idiopathic arthritis: The Great Ormond Street Hospital experience (2005–2021)

C. M. Foley^{1*}, D. McKenna¹, K. Gallagher¹, K. McLellan¹,
H. Alkhdher¹, S. Lacassagne¹, E. Moraitis¹, C. Papadopoulou¹,
C. Pilkington¹, M. Al Obaidi¹, D. Eleftheriou² and P. Brogan^{2*}

TABLE 3 Comparison of rates of clinically inactive disease in those receiving IL-1 or IL-6 blockade within the first 3-months of diagnosis versus those that did not.

| | 3-month follow-up <i>n</i> = 76 | | 12-month follow-up <i>n</i> = 63 ^{e,f} | | Last follow-up <i>n</i> = 76 | |
|--|------------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| | 3.1 months (2.7–3.8) | | 12 months (11.1–13.3) | | 4.7 years (2.2–9.2) | |
| | Early-bio ^a | No early-bio ^b | Early- bio ^a | No early-bio ^b | Early-bio ^a | No early-bio ^b |
| Clinically inactive disease ^c | 23/40 (58%) | 21/36 (58%) | 26/29 ^e (90%) | 18/34 ^f (53%) | 36/40 (90%) | 31/36 (86%) |
| | ns | | <i>p</i> = 0.002 | | ns | |
| Treatment-free clinically inactive disease (remission) | 1/40 (3%) | 2/36 (6%) | 0/29 (0%) | 3/34 (9%) | 8/40 (20%) | 16/36 (42%) |
| | ns | | ns | | <i>p</i> = 0.028 | |
| Glucocorticoid-free clinically inactive disease ^d | 7/40 (18%) | 7/36 (19%) | 20/29 (69%) | 16/34 (47%) | 34/40 (85%) | 30/36 (83%) |
| | ns | | ns | | ns | |



bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug, csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug, GCs = glucocorticoids, IL = interleukin, NSAIDs = non-steroid anti-inflammatories

Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 April ; 74(4): 521–537. doi:10.1002/acr.24853.

2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Traitement pratique

- Exclusion infection, causes tumorale ou autres maladies autoinflammatoires
 1. (Indométhacine pour apyrexie 3-5 jours max)
 2. Corticoïdes 2 mg/kg pour apyrexie dans la semaine
 3. Essai sevrage corticoïdes en 6 semaines (formes monocycliques, petites doses plus longtemps probablement)
 4. Si échec, envisager TOCILIZUMAB
 5. Si échec ou intolérance, switch vers ILARIS (avant 12 mois)
 6. Méthotrexate si atteinte articulaire au premier plan

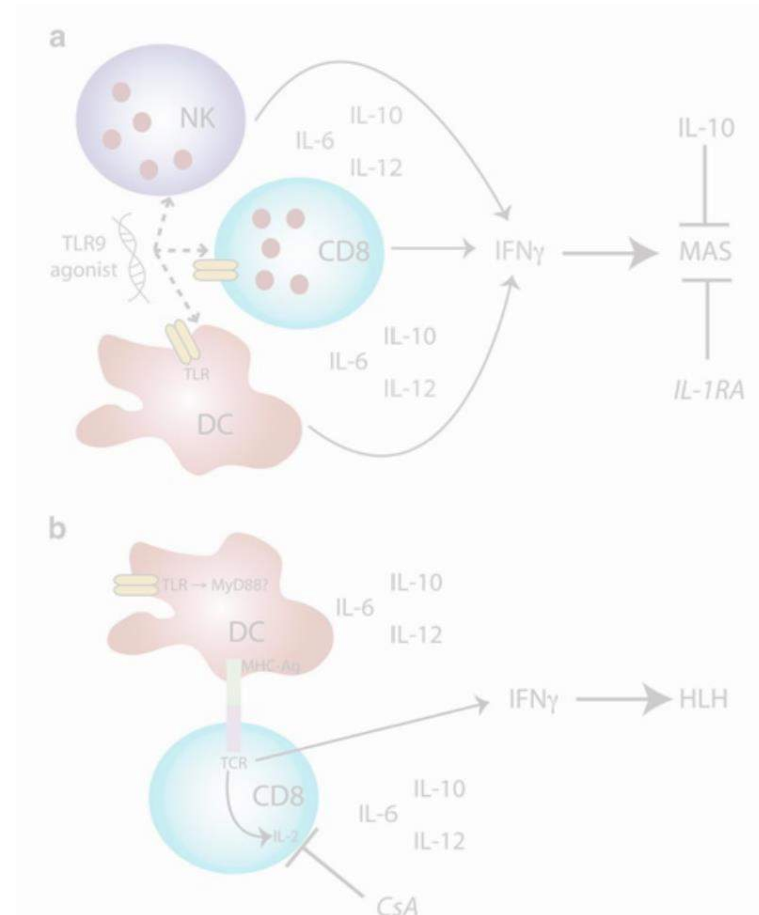
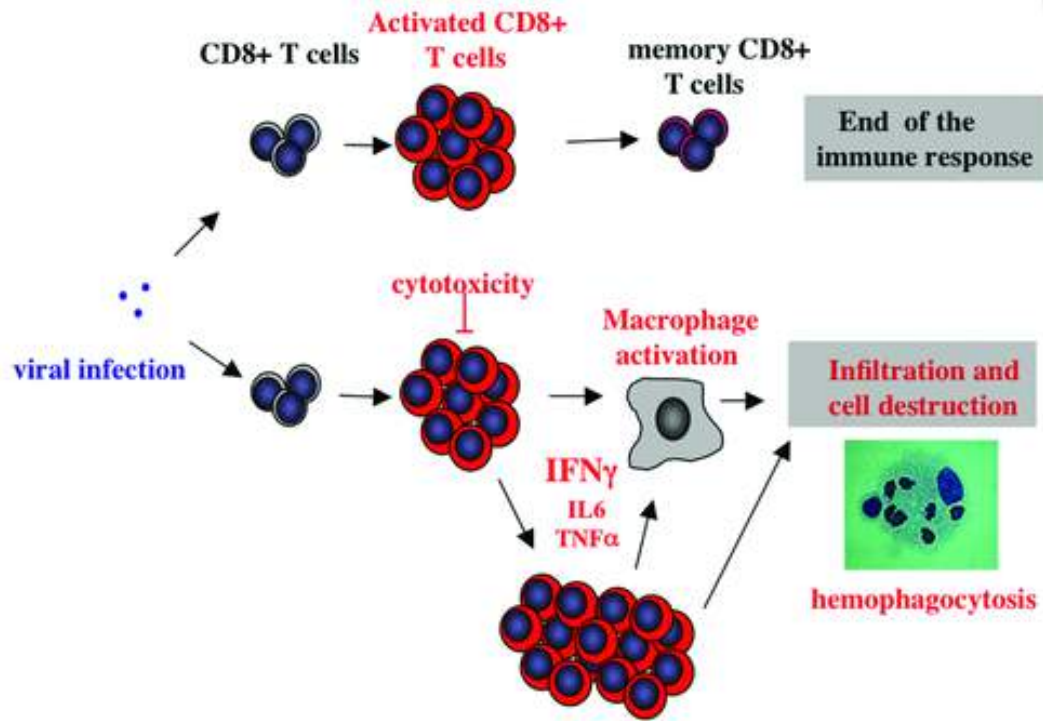
Traitement idéal

- Exclusion infection, causes tumorale ou autres maladies autoinflammatoires
 1. (Indométhacine pour apyrexie 3-5 jours max)
 2. Corticoïdes 2 mg/kg pour apyrexie dans la semaine
 3. Commencer KINERET avant J15
 4. Essai sevrage corticoïdes
 5. Si échec, envisager TOCILIZUMAB ou switch vers ILARIS
 6. Méthotrexate si atteinte articulaire au premier plan

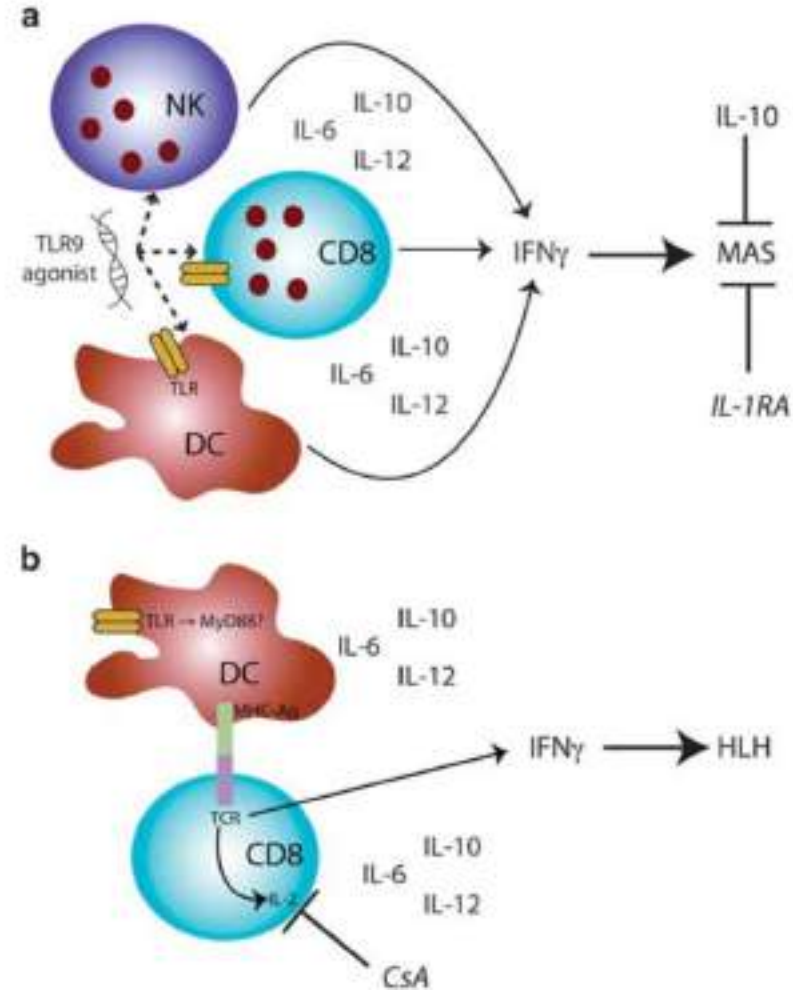
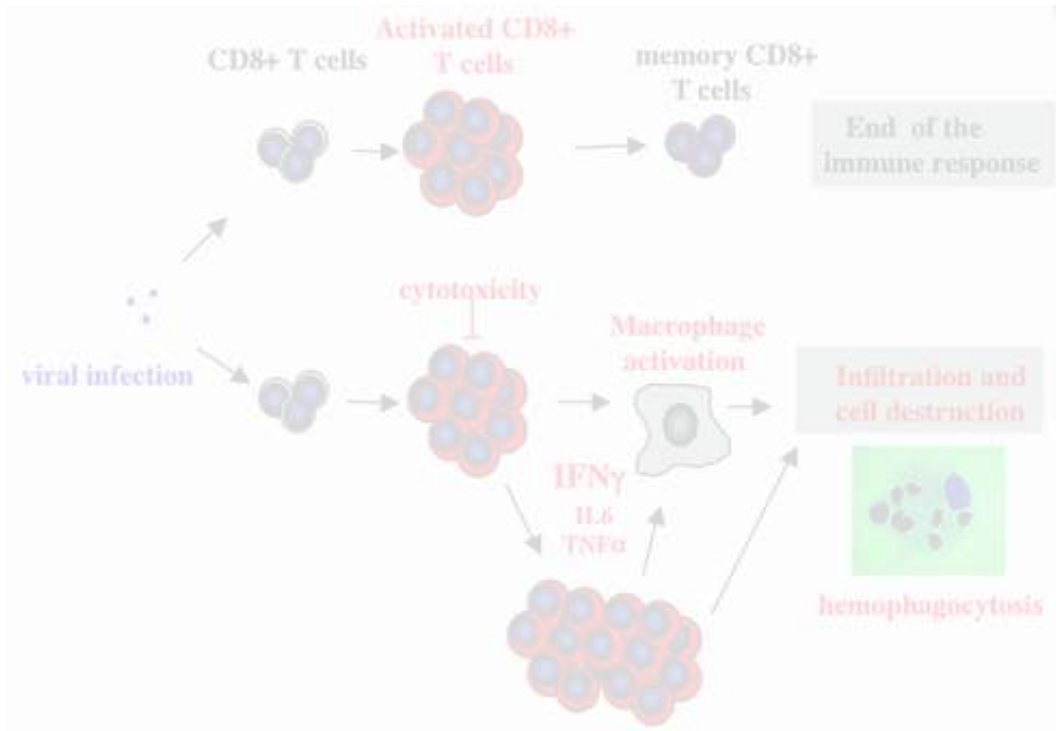
Complications

- Arthrites déformantes /Retard de croissance
- Syndrome activation macrophagique
- Atteinte pulmonaire rare (HTAP, protéinose alvéolaire, atteinte interstitielle)

Syndrome activation « classique »



SAM vs Lymphohistiocytose



Comparison Still / SAM/HLH

| Feature | sJIA | MAS | HLH |
|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <i>Clinical features</i> | | | |
| Fever pattern | Quotidian | Unremitting | Unremitting |
| Rash | Evanescent, maculopapular | Papular, petechial or purpuric | Papular, petechial or purpuric |
| Hepatomegaly | + | +++ | +++ |
| Lymphadenopathy | + | +++ | ++ |
| Arthritis | + | - | - |
| Serositis | + | - | - |
| Encephalopathy | - | ++ | +++ |
| <i>Laboratory features</i> | | | |
| WCC, neutrophil count | ↑↑ | ↓ | ↓↓ |
| Haemoglobin | Normal or ↓ | ↓ | ↓↓ |
| Platelets | ↑↑ | ↓ | ↓↓ |
| ESR | ↑↑ | Normal or sudden ↓ | Usually low |
| Bilirubin | Normal | Normal or ↑ | Normal or ↑ |
| ALT/AST | Normal or ↑ | ↑↑ | ↑↑ |
| PT | Normal | ↑ | ↑↑ |
| PTT | Normal | ↑ | ↑↑ |
| D-dimer | ↑ | ↑↑ | ↑↑ |
| Fibrinogen | ↑ | ↓ | ↓↓ |
| Ferritin | Normal or ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| sCD25 | Normal or ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| CD163 | Normal or ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| HPS in BM | +/- | ++ | +++ |

Nat Rev Rheumatol. 2016 May ; 12(5): 259-268. doi:10.1038/nrrheum.2015.179.

Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy

Alexei A. Grom¹, AnnaCarin Horne², and Fabrizio De Benedetti³

Critères différents

- Ferritine > 684 mg/l

ET 2 critères parmi

- Plaquettes < 181.000
- ASAT /TGO > 48
- Triglycérides > 156 mg/dl
- Fibrinogène < 360 mg/dl

2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

A European League Against Rheumatism/American College of
Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials
Organisation Collaborative Initiative

Ravelli A, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;**75**:481–489. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208982

Syndrome activation macrophagique

- Jusqu'à 40% des formes systémiques vont présenter au diagnostic ou par après SAM
- Classiquement décrit comme aggravation fièvre et état général contrastant avec amélioration atteinte articulaire
- Preuve histologique hémophagocytose pas nécessaire
- Facteurs génétiques prédisposant probable
- Rôle déclencheur des biothérapies

Prise en charge SAM

1. Corticoïdes
2. Probablement pas ciclosporine dans ce cas
3. Anti IL1 (anakinra > 2 mg/kg) ou anti IL6
4. Ac anti IFN gamma (emapalumab)

Conclusions

- Maladie de Still est une atteinte systémiques inflammatoire, dont l'arthrite n'est qu'une des facettes
- Paradigme modifié vers traitement ciblé précoce
- Objectifs de traitement est rémission dans les 6 (à 12 mois)
- Risques principaux : syndrome activation macrophagique (plus que arthrite déformante)



Quand penser à une MAI devant une fièvre récurrente?

Perrine Dusser-Benesty
Service de rhumatologie pédiatrique du Kremlin
Bicêtre





Conflits d'intérêts

Aucun



Fièvre!

Constitue le motif de consultation le plus fréquent en pédiatrie



Quand penser à une MAI devant une fièvre?

Episodes fébriles récidivent (> 3 épisodes) nus ou associés

- Symptomatologie stéréotypée
- limitée dans le temps
- Entrecoupés d'intervalle libre d'apyrexie
- Se reproduisant pendant des mois ou des années.

ON-OFF

Diagnostics différentiels

Une infection chronique, une pathologie auto-immune ou une pathologie maligne

Ecarter des épisodes de fièvre récurrents secondaires à des épisodes infectieux répétés → Déficit immunitaire

Ecarter le diagnostic de neutropénie cyclique → NFS

Définition des MAIs

- ❑ Dérégulation de la réponse immunitaire innée

- ❑ Inflammation excessive
- ❑ Mutation gain de fonction

- ❑ Maladies prototypiques:

- ❑ Maladies rares Mendéliennes
- ❑ Appelées: « fièvres récurrentes héréditaires »
- ❑ Production excessive d'IL1
- ❑ Sans auto-immunité ni déficit immunitaire

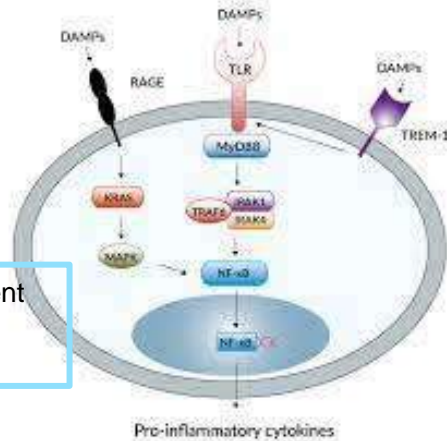
PFAPA
fièvre périodique - aphtes
- pharyngite - adénite.

FMF
Fièvre Méditerranéenne
Familiale

Système immunitaire innée



shutterstock.com · 1679436493



récepteurs qui reconnaissent
des unités moléculaires
exogènes et endogènes



Cytokines pro-inflammatoires



Chémokines pro-inflammatoires

L'interrogatoire est
essentielle

4

questions!





1- Caractéristiques de la fièvre

1

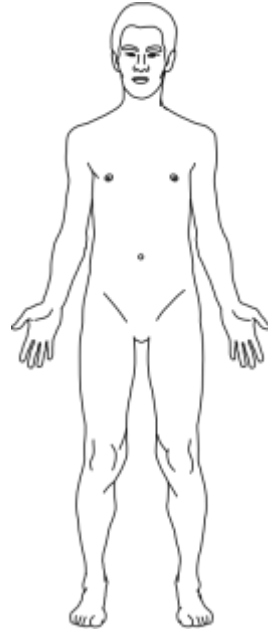
Durée

Nombres d'heures
Jours

2

Récurrence

Périodique → intervalle réguliers
Intermittente → sans rythme



Signes associées

Articulaire
Cutanée
Sérite
Ophtalmologique
Digestive
Neurosensorielle

3

2- Facteurs déclenchant/prodromes

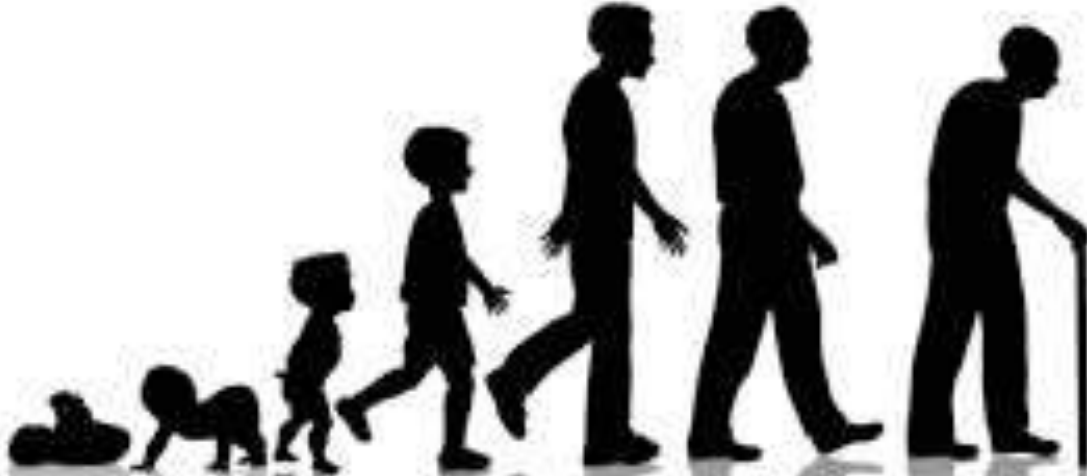
Facteurs déclenchant

Vaccins
Stress
Menstruations

Prodromes

Asthénie
Pâleur
Changement d'humeur

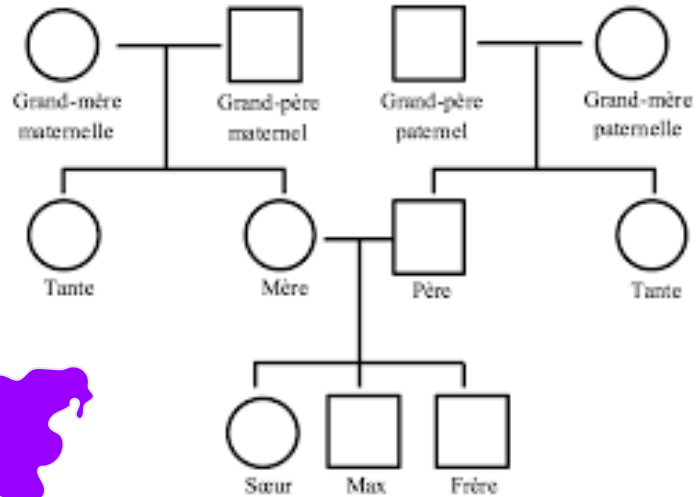
3- Age de début



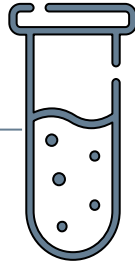
Age d'entrée en collectivité?

4- Antécédents familiaux

- Fièvres récurrentes
- Insuffisance rénale/amylose
- Consanguinité
- Origine ethnique



Bilan biologique



En crise (x 3)

NFS, CRP
ASAT, ALAT
Acidurie mévalonique

Hors crise

NFS, CRP
ASAT, ALAT
Urée, créatinine
Dosage IgG, A, M
Sérologies vaccinales

Tableau de suivi-score AIDIA

SCORE AIDIA

| Nom: | | | | | Age: | | | | | Mois: | | |
|----------|-----------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|-----------|--------------------------|-------------------------|--|----------------------------------|--------------------------|---------------------|
| Jours | fièvre ≥38°C | Symptoma- tologie générale | Douleurs abdominales | Nausées/ vomissements | Diarrhée | Céphalées | Douleurs thoraciques* | Ganglions douloureux | Douleurs articulaires ou musculaires | Gonflement des articulats* | Manifestat* oculaires | Eruption cutanée |
| Cotation | 0 ou 1 | 0 ou 1 | 0 ou 1 | 0 ou 1 | 0 ou 2 | 0 ou 1 | 0 ou 1 | 0 ou 1 | 0 ou 1 | 0 ou 1 | 0 ou 1 | 0 ou 1 |
| 1 | | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | | | |
| 16 | | | | | | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | | | | | | |
| 18 | | | | | | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | | | | | |
| 21 | | | | | | | | | | | | |
| 22 | | | | | | | | | | | | |
| 23 | | | | | | | | | | | | |
| 24 | | | | | | | | | | | | |
| 25 | | | | | | | | | | | | |
| 26 | | | | | | | | | | | | |
| 27 | | | | | | | | | | | | |
| 28 | | | | | | | | | | | | |
| 29 | | | | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | | | | | | |
| 31 | | | | | | | | | | | | |

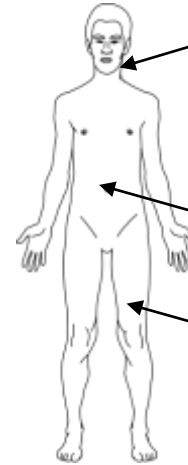
- Une feuille par mois
- Mettre 1 dans la case où il y a les symptômes
- Sur le côté mettre à la main traitement donné
- Répertorier les symptômes de la maladie et ceux en plus

Score AIDIA: <https://www.sfdermato.org/upload/scores/aida-versioni-sfd-d2ad941d74ba677cec3d1e0b7645538c.pdf>

PFAPA: fièvre périodique - aphtes - pharyngite - adénite



- Fièvre périodique
- 2-4 semaines
- Durée : 3-6 jour
- Facteurs déclenchants: stress, fatigue



Angine
ADP cervicaux
Aphtes

Douleurs abdominales
Diarrhées
Vomissement

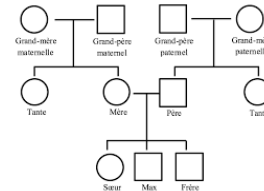
Myalgies



Age de début : 1 an
Avant l'âge de 5 ans



CRP: 200mg/l
Monocytose



- ATCD familiaux de PFAPA

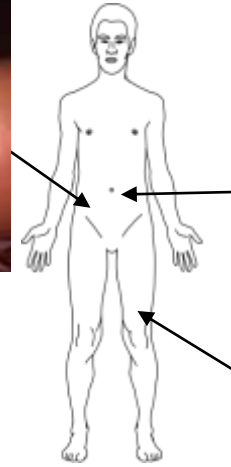
FMF- Fièvre Méditerranéenne Familiale



- Poussée sans périodicité
- Fièvre pseudo palustre: frissons+
- **Durée : 24-72h**
- Facteurs déclenchants: stress, menstruation, infection, fatigue



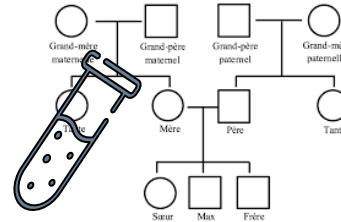
Age de début : 4 ans
(90% avant 20 ans)
(<1 ans dans 10%)



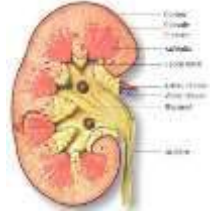
Sérites

- Pleurite (30%)
- Péricardite (1%)
- **Douleurs abdominales intenses/Péritonite (95%)**

Arthrites (50-75%)
Myalgies (20%)



- Ethnies: Sépharades, Turques, arméniens, Maghrébins et arabes du levant
- Autosomique récessif
- Exon 10 *MEFV* (M680I, M694V, M694I, V726A, I692del, K695R, R761H)
- Prévalence: 1/5000 en France



Retentissement au quotidien

- **Incompréhension de l'entourage**
 - Absentéisme fréquent parents et enfants
 - Maladie invisible
 - Enfant parfois plus fatigable: besoin de repos
- **A l'école ++++**
 - Aider à la récupération des cours
 - Faire reconnaître
 - la maladie → Bienveillance
 - Les facteurs déclenchant: Stress, infection, sport (endurance dans FMF → livret sport)
 - Expliquer le protocole de crise (PAI)



Take home message

1

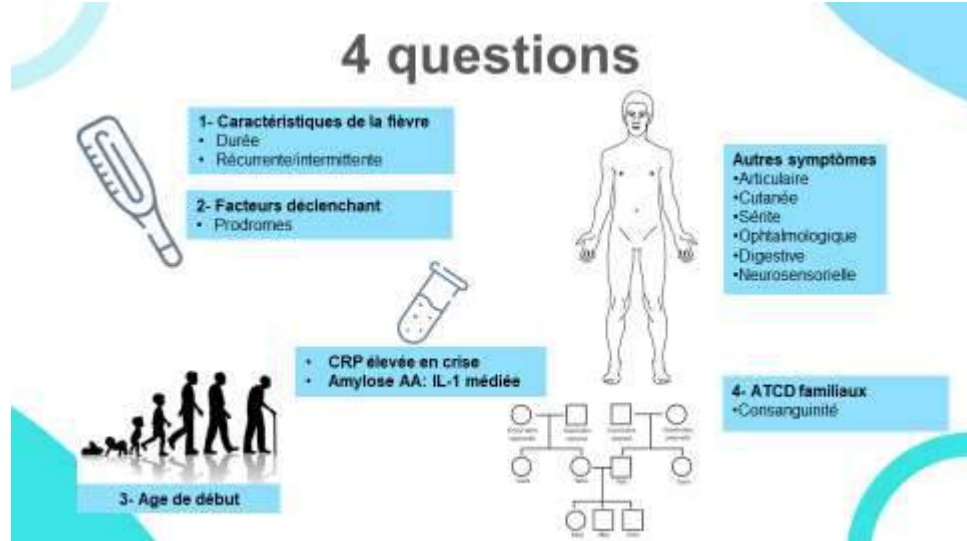
- Fièvre?
- Nue ou associées

2

- Symptomatologie stéréotypée
- limitée dans le temps
- Entrecoupés d'intervalle libre d'apyrexie

3

- Au moins 3 épisodes



Infection chronique, maladie auto-immune, cancer
Déficit immunitaire
Neutropénie cyclique

A teal-toned illustration of a school cafeteria. In the center, a female teacher in a uniform is serving food at a round table where several children are eating. To the right, another table is set with a large watermelon and other children are eating. In the background, a coat rack holds jackets and scarves, and a poster is on the wall. In the foreground, a food cart is filled with trays of food and baskets of fruit. The scene is framed by teal circular shapes at the top and bottom.

Age d'entrée en collectivité?

La « crèche » est la 1^{ère} cause de fièvre!

Merci pour votre attention



Pr Isabelle Koné-Paut



Perrine Dusser, MCUPH



Linda Rossi, PH



Caroline Galeotti



Federica Anselmi, CCA



Meyghane Nguelimo, IDE



FLASH

Les aphtes

Dr Laurence GOFFIN

13 avril 2024



Aphte

- ▶ *Ulcération arrondie ou ovale*
- ▶ *Douloureuse*
- ▶ *à bords nets*
- ▶ *à fond fibrineux*
- ▶ *halo inflammatoire*

- Prodrome (picotements ou brûlure)
- macule érythémateuse
- s'infiltré ensuite rapidement
- se nécrose en son centre
- > perte de substance dépassant la membrane basale



ISOLÉE?

SIGNES ASSOCIÉS?



Aphtes isolés

Aphtes isolés

Aphthose récurrente
idiopathique

infectieuses

Traumatisme

Médicamenteuses

Aphthose récurrente idiopathique

► **Forme mineure** le plus souvent :

- Aphthes multiples isolés
- ≥ 2 épisodes par an
- Simples ou complexes avec plusieurs vagues
- < 1 cm diamètre
- Douleur constante; absence de signes généraux
- Histoire familiale - certaines ethnies (Amérique Nord, arabes urbanisés)
- Apparition régulière d'un/plusieurs aphthes banals
- Menstruations, traumatismes, aliments (agrumes, noix, fromages, ..), stress, carences (fer, ac folique, vitamine B12)

► Débute entre 10 et 20 ans

► Guérison complète en 10-14j



Aphthose récurrente idiopathique

- ▶ **Formes majeures** beaucoup moins fréquentes (10-15%):
 - ▶ Puberté
 - ▶ Ulcérations profondes > 1 cm
 - ▶ Durée > 6 semaines, cicatrices fibreuses
- ▶ Fièvre, dysphagie



Causes infectieuses

- ▶ Primo infection herpétique
 - ▶ Herpès récurrent
 - ▶ Syndrome mains-pieds-bouche
 - ▶ Herpangine
 - ▶ Varicelle – zona
-
- ▶ Erythème polymorphe – Sd Stevens Jonhson (Mycoplasme, EBV, Herpès ou médicaments)

Causes traumatiques

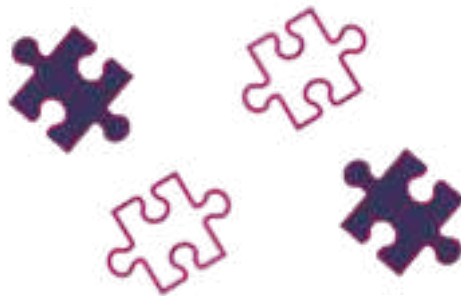


- ▶ **Ulcère traumatique de Bednar :**
1/3 postérieur du palais par traumatisme lors de la succion



- ▶ **Ulcère de Riga-Fede :**
surface ventrale de la langue / percée incisives mandibulaires

Situations plus complexes



Aphthose secondaire

- Lésions aphteuses multiples, bipolaires
- Jeune âge
- Poussées subintrantes, cicatrisation longue
- Retentissement fonctionnel majeur

+ **Signes associés :**

*Fièvre, récurrente?
adénopathies, lésions
cutanées, perte de poids,
diarrhée, uvéite*

> **rechercher une pathologie sous-jacente à
une aphthose secondaire.**

Aphthose secondaire

Maladies auto-inflammatoires

Déficit immunitaire, HIV, leucémie,
neutropénie cyclique

Maladies digestives

Ulcérations ou érosions buccales des
connectivites et des **vascularites**

Aphthose secondaire

Maladies auto-inflammatoires

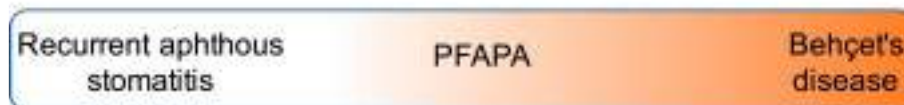
- PFAPA
- Maladie de Behçet

- Déficit partiel en mévalonate kinase
- Fièvre Méditerranéenne Familiale
- NF κ B pathies (Haploinsuffisance A20)

Maladie de Behcet

- Vascularite pouvant toucher tout type de vaisseaux (prédominance veineuse)
- + aphtes ano-génitaux
- Lésions cutanées
- Uvéite
- Atteinte digestive, articulaire, neurologique

Behçet's spectrum disorders (BSDs)



—————→
increased disease severity
stronger *HLA* associations



Aphthose secondaire

Maladies auto-inflammatoires

- PFAPA
- Maladie de Behçet

- Déficit partiel en mévalonate kinase
- Fièvre Méditerranéenne Familiale
- NF κ B pathies (Haploinsuffisance A20)

Aphthose secondaire

Déficit immunitaire, HIV,
leucémie, neutropénie cyclique

Aphthose secondaire

Maladies digestives

- MICI (Crohn ou RCUH)
- Maladie coeliaque



Aphthose secondaire

Ulcérations ou érosions buccales des
connectivites et des **vascularites**

- lupus érythémateux systémique
 - dermatomyosite
 - Wegener
 - périartérite noueuse
- Ulcérations superficielles à bords érythémateux mal délimités

Conclusion

- ▶ Examen minutieux de la lésion, de l'ensemble des muqueuses et de la peau.
- ▶ Interrogatoire systématique, examen complet
- ▶ Prise médicamenteuse
- ▶ Bilan biologique standard, examen hématologique, VS, CRP
- ▶ Carences, sérologies, bilan immunologique, auto-immun
- ▶ faire tenir un calendrier indiquant la durée, la fréquence, les signes d'accompagnement et le retentissement des poussées.

Manifestations ophtalmologiques des pathologies pédiatriques rhumatismales

Dr. Sabrina Rigo
CHR Citadelle, Liège
GBPF 13/04/2024



1

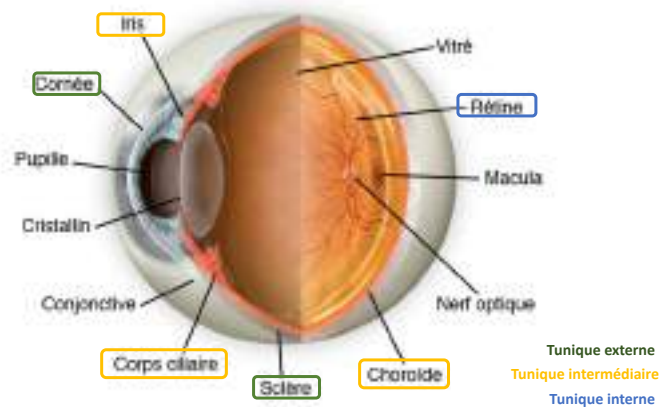
Plan

- Les uvéites
- Particularités des uvéites de l'enfant
- Etiologies des Uvéites
- Traitement des uvéites
- Complications des uvéites

2

Les uvéites

- Inflammation de **l'uvéé** et par extension les tissus intra-oculaires
- Uvéites pédiatriques : 5 – 10% des uvéites
- 5^{ème} cause de cécité évitable



3

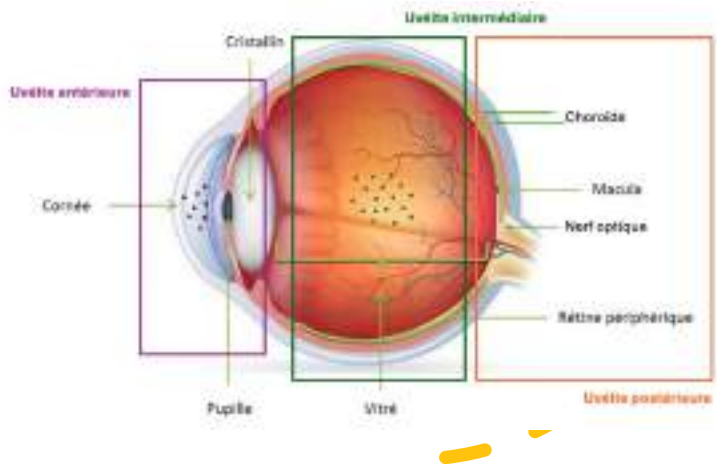


4

Les uvéites

• Localisation anatomique

- Antérieure 35 – 50%
- Intermédiaire 10 – 20%
- Postérieure 15 – 25%
- Panuvéite 10 – 20%



5

Rougeur, douleur, photophobie

Œil blanc, asymptomatique

Myodésopsies

Vision floue ou asymptomatique

6

Les uvéites

- Décours clinique
 - Aigu (< 3 mois)
 - Récidivant (réurrences séparées par périodes de quiescences de > 3 mois)
 - Chronique (persistance > 3mois)

7

Les uvéites



Examen ophtalmologique

- Lampe à fente, fond d'œil
- Photographies couleur
- OCT
- Angiographie
- Champs visuel,
- Electrophysiologie



Peu de signes cliniques spécifiques



Orientation étiologique selon : âge, latéralité, localisation, caractère granulomateux / synéchiant / hypertone

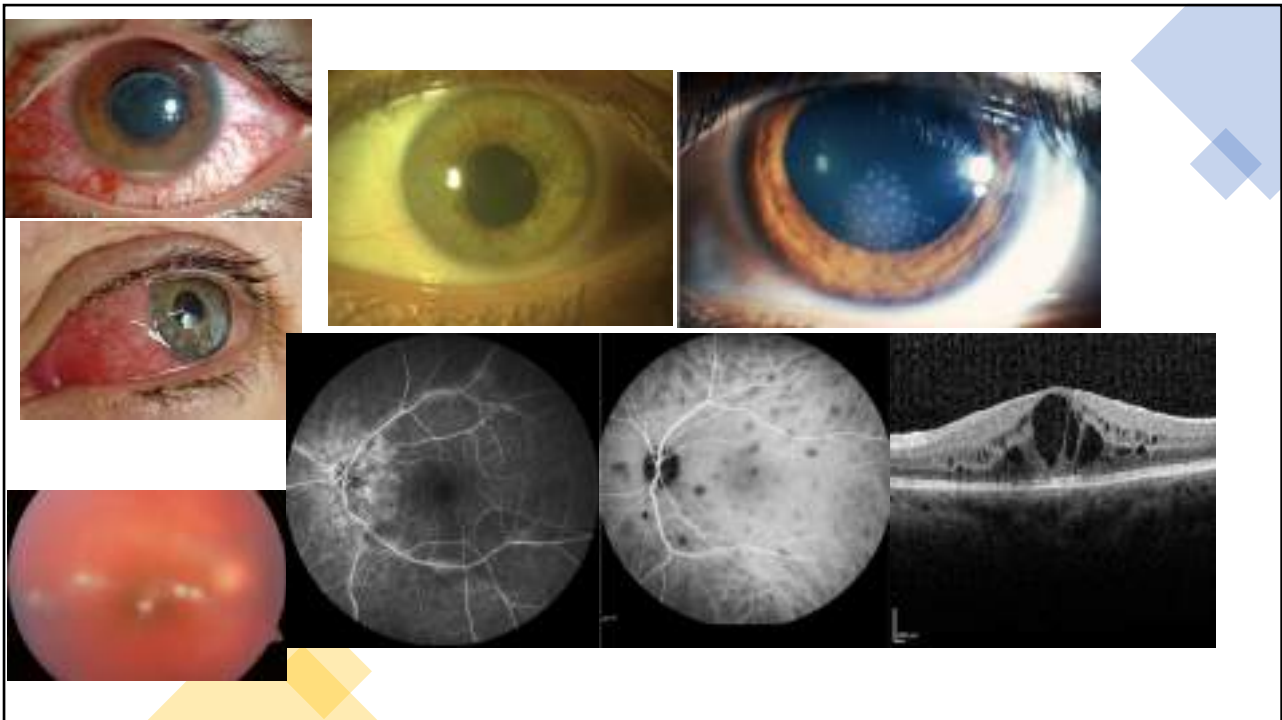


Anamnèse : points d'appel systémique ?



Bilan large avec rhumato-pédiatre : biologie, analyse d'urines, radiographie thorax, IDR, test pathergique, ...

8



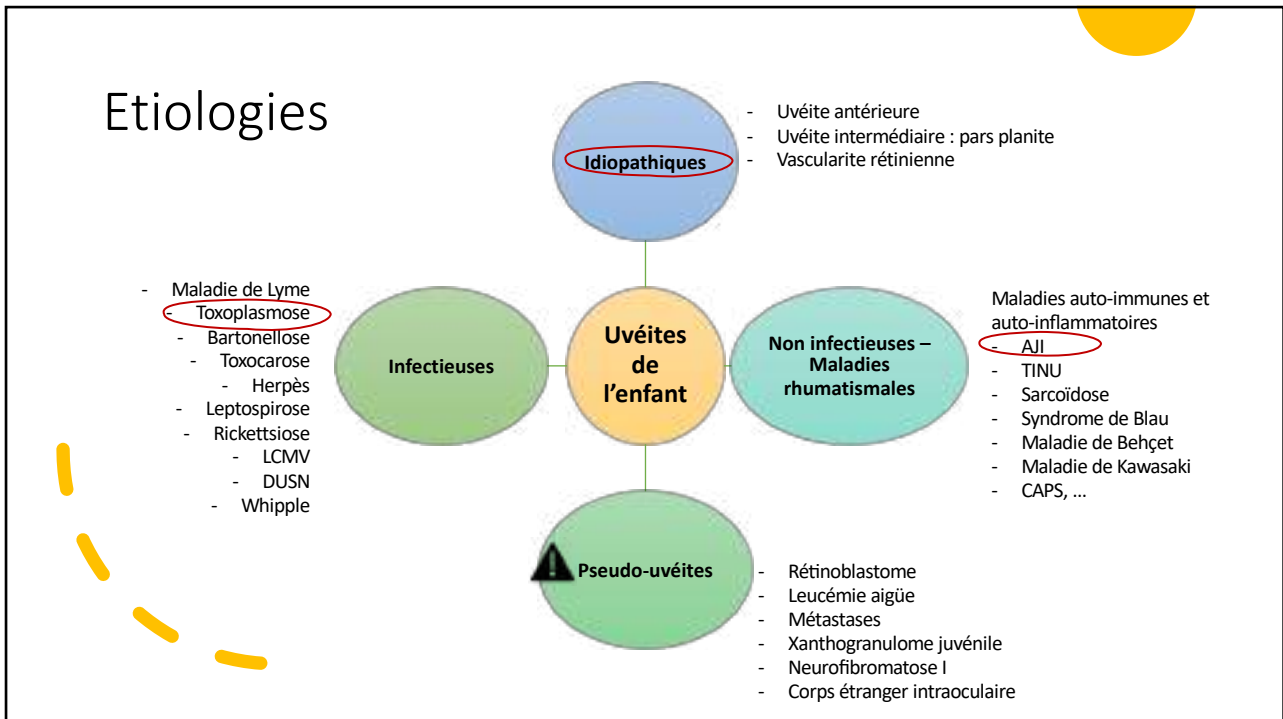
9

Particularités des uvéites de l'enfant

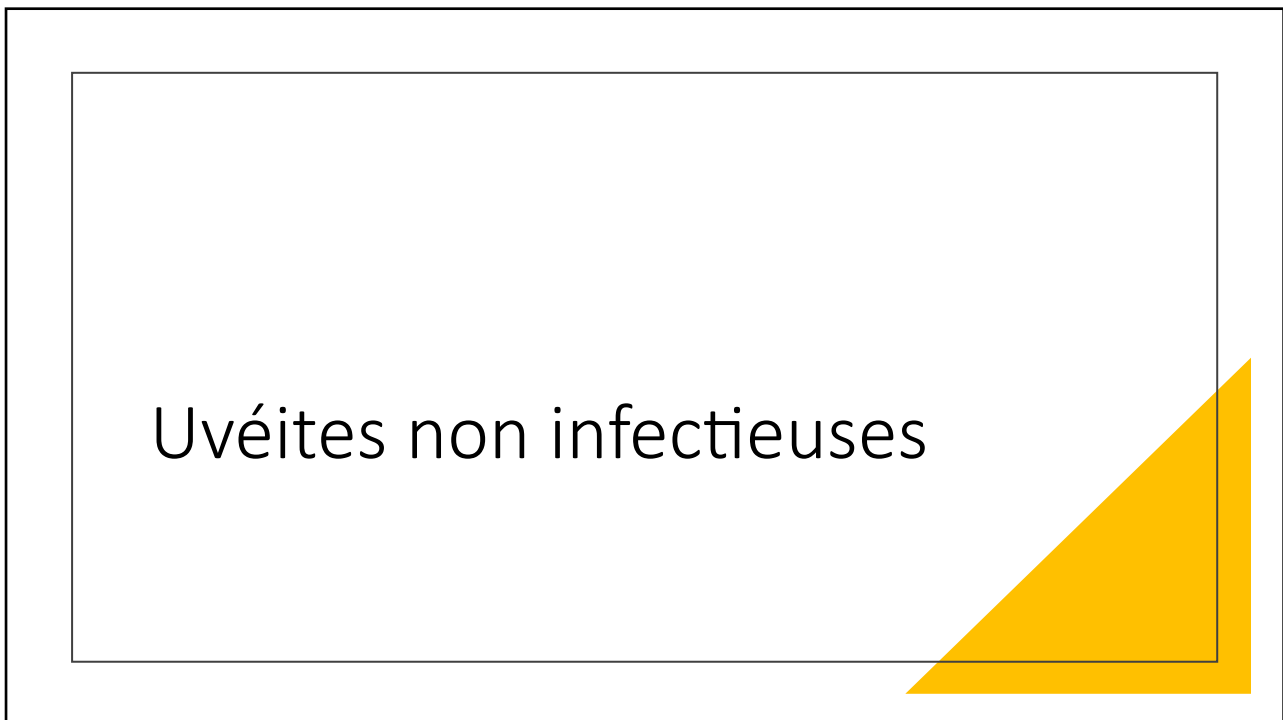
Challenges diagnostiques et thérapeutiques

- Souvent **asymptomatique** malgré une inflammation sévère
- **Difficultés de l'examen** de l'enfant
- Souvent **bilatéral, chronique, résistant** au traitement
- Risque accru de **complications** cécitantes (liées à l'uvéite, au traitement médical ou chirurgical)
- Risque **d'amblyopie**
- **Fardeau à long terme** : impact psychosocial, professionnel et familial
- **Attentes des parents**

10



11



12

Arthrite Juvénile Idiopathique

- **1^{ère} cause** d'uvéite antérieure de l'enfant
- Fréquence : 10 à 30%
- L'uvéite peut précéder l'arthrite (3 – 7%)
- L'uvéite est associée avec les formes :
 - Oligoarticulaire
 - Polyarticulaire
 - Arthrite psoriasique
 - Arthrites avec enthésopathies

13

Arthrite Juvénile Idiopathique

- Clinique
 - **Asymptomatique**, œil blanc.
 - Bilatéral 70-80%
 - Uvéite antérieure chronique synéchiante
 - Atteinte postérieure possible
- **Complications** : synéchies, cataracte, glaucome, kératite en bandelette, œdème maculaire, vascularite infraclinique
- **5-15% cécité**



14

Arthrite Juvénile Idiopathique

- Facteurs de risque d'uvéïte:
 - Forme **oligoarticulaire**
 - **Sexe féminin**
 - **Age de début < 7 ans**
 - Durée maladie < 4 ans
 - **AAN positifs**, FR négatif
- Facteurs de risque de sévérité:
 - Court intervalle de temps entre le début de l'arthrite et le début de l'uvéïte
 - Synéchies à la présentation
 - Age de début précoce

15

Arthrite Juvénile Idiopathique

- Recommandations de dépistage et de suivi:
 - 1^{er} examen ophtalmologique dans les **6 semaines** suivant le diagnostic
 - En l'absence d'uvéïte: dépistage tous les **3 mois** pendant 5 ans
 - Après 5 ans ou si risque faible : dépistage tous les **6 à 12 mois**
 - Uvéïte sous traitement : suivi tous les **1 à 3 mois**
 - Surveillance **poursuivie à l'âge adulte** : l'activité inflammatoire persiste à l'âge adulte dans +/- 50% des cas.

16

Arthrite juvénile idiopathique

- Œil BLANC et ASYMPTOMATIQUE jusqu'au stade de complication
- Une baisse de vision est rarement mentionnée par un enfant, surtout si elle est asymétrique
- L'uvéite est discrète et peut passer inaperçue à un examen « de routine »
- Le dépistage et le suivi sont codifiés → Uvéite liée à AJI = suivi ophtalmo minimum tous les 3 mois.
- Risque cécitant important
- Pronostic ophtalmologique nettement amélioré depuis anti-TNFalpha

17

Spondylarthropathies juvéniles

- Enthésopathies et arthrites psoriasiques, HLA B27 +
- Souvent adolescence et adulte jeune
- Uvéites antérieures **aigües** →
Symptomatiques : rougeur, douleur, baisse d'acuité visuelle
- Uvéites antérieures non granulomateuses, fibrineuses
- A bascule
- Récidivantes
- Bonne réponse aux corticoïdes topiques



19

Sarcoïdose

- Formes cliniques
 - Sarcoïdose sporadique à début précoce (< 5 ans) : triade uvéite – arthrite – dermatite
 - Sarcoïdose des enfants > 5 ans : présentation clinique similaire à l'adulte
- Clinique
 - Uvéites antérieure – intermédiaire – postérieure – panuvéite – sclérite
 - **Bilatéral**
 - **Chronique ou récidivant**
 - **Granulomateuses, synéchiantes, hypertones**
 - ACE normalement élevée chez l'enfant et l'adolescent

20

Maladie de Behçet

- Uvéite de Behçet
 - Bilatéral, récidivante, fluctuante
 - Uvéite antérieure non granulomateuse, hypopion
 - Uvéite **postérieure** avec vascularite, rétinite, œdème papillaire ou maculaire
- Neuro-Behçet
 - Paralysie de nerfs crâniens
 - Œdème papillaire bilatéral



capillaropathie en « feuille de fougères »

Le fond d'œil peut être normal

21

Maladie de Behçet

- Différences avec la population adulte:
 - **Phénotype incomplet** : les critères diagnostiques ne sont souvent pas souvent remplis au début de la maladie
 - Plus d'atteintes digestive, neurologique et articulaire
 - Plus d'histoire familiale
 - Moins de sévérité
- Diagnostic différentiel : haploinsuffisance A20

22

TINU : tubulo-interstitial nephritis and uveitis

- Sexe féminin 65%
- Age de présentation bimodal, plus fréquent chez l'enfant
- Délai – 2 mois à +14 mois par rapport à la néphrite
- Asymptomatique 50%
- Uvéite antérieure bilatérale, souvent non granulomateuse
- Manifestations postérieures possibles
- Décours **chronique 50-80%** → besoin fréquent de traitement d'épargne cortisonique
- Diagnostic différentiel : sarcoïdose

23

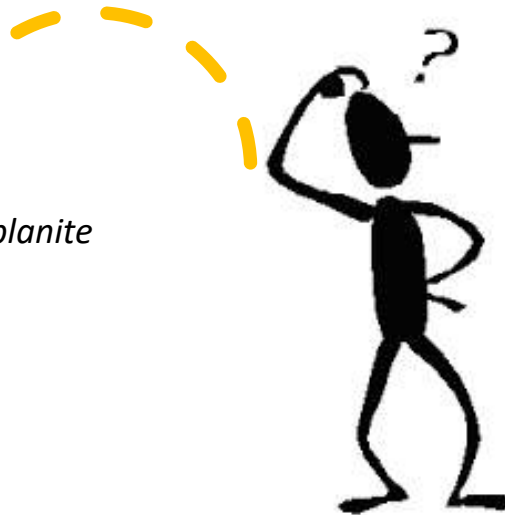
Maladie de Kawasaki

- Manifestations ophtalmologiques
 - **Uvéite** (29% Choi et al, 2015)
 - Dans la 1^{ère} semaine suivant le début de la fièvre
 - Résolution spontanée et sans séquelles en 2 à 8 semaines
 - Uvéite antérieure bilatérale non sévère
 - **Conjonctivite** aigüe non purulente
 - Diagnostic différentiel : adénovirus
 - Opacités vitréennes
 - Œdème papillaire

25

Idiopathiques

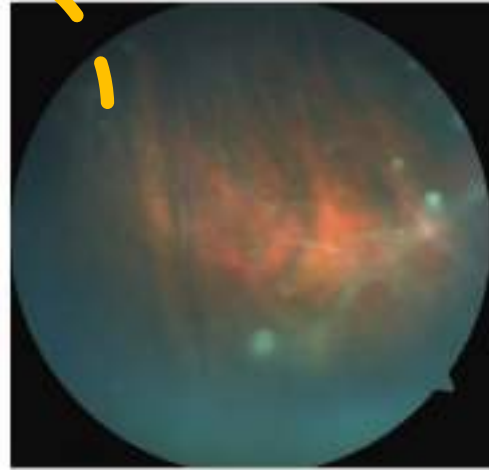
- Uvéite antérieure
- Uvéite intermédiaire : *pars planite*
- Vascularite rétinienne



26

Pars planite

- Enfants et adultes jeunes
- Paucisymptomatique
- Clinique caractéristique : « Œufs de fourmis , banquise »
- Complications : **œdème maculaire**, néovascularisation, rétinoshisis, cataracte, œdème papillaire, ...
- Diagnostic d'exclusion
- Diagnostics différentiels : SEP, sarcoïdose, Behcet, infections



27

Pars planite

• Association SEP

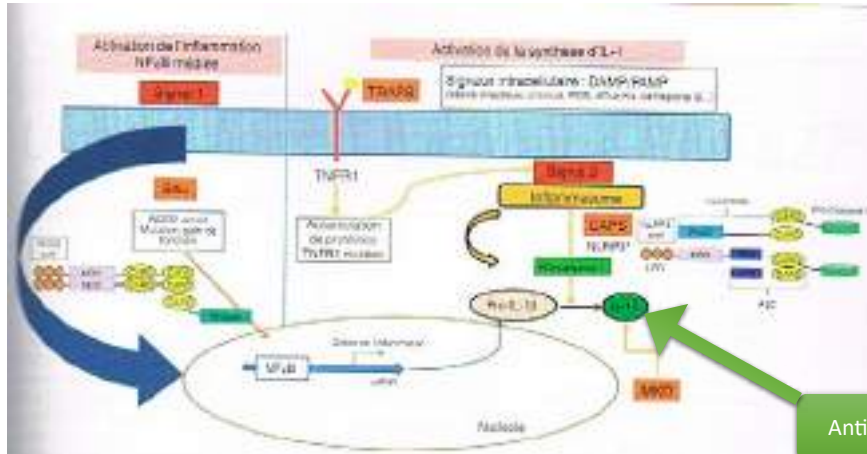
- +/- 15% des enfants avec pars planite développent une SEP
- HLA DR2 etDR15
- **IRM cérébrale**
- Attention aux anti-TNFalpha
- Interféron alpha comme alternative de biothérapie



30

Maladies auto-inflammatoires

- CAPS : Syndrome périodique associé à la cryopyrine
- TRAPS : Syndrome périodique associé au récepteur 1 du TNF
- MKD : Déficit en mévalonate kinase
- Syndrome de Blau



Syndrome de Blau
Atteinte ophtalmologique fréquente, chronique et sévère.
Toutes structures oculaires.

CAPS : MWS – conjonctivite chronique, uvéite, neuropathie optique

Anti-IL1 (Anakinra)

32

Traitement des uvéites de l'enfant

41

Traitement des uvéites de l'enfant

- Objectifs
 - **Absence de cellules inflammatoires**
 - Arrêt des corticoïdes topiques
- Recommandations
 - Traitement codifié pour les uvéites antérieures liées à l'AJI et les uvéites antérieures chroniques.
 - Il n'y a pas de traitement standardisé pour les autres uvéites de l'enfant.
 - Certaines pathologies nécessitent un traitement systémique
 - AJI
 - Maladie de Behçet
 - Pars planite
 - Choroidite multifocale
 - Ophthalmie sympathique, Vogt-Koyanagi-Harada
 - MWS, CINCA

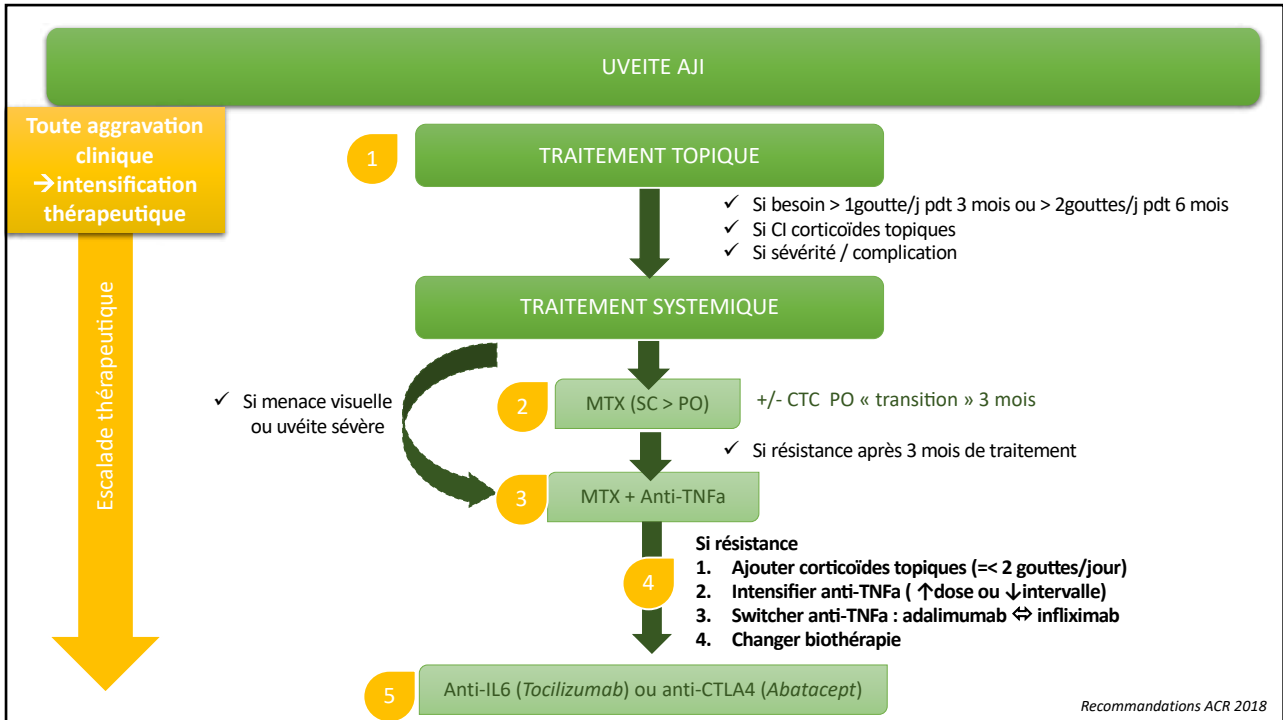
42

Traitement des uvéites de l'enfant

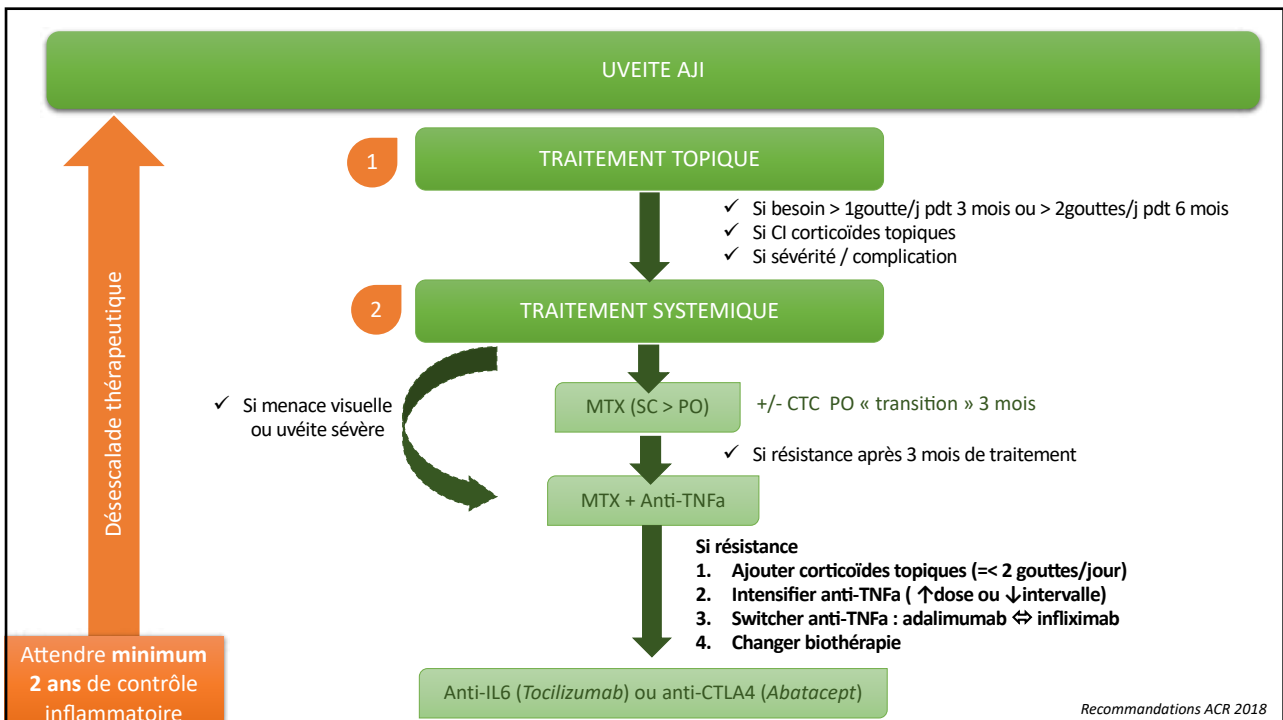
- Traitements locaux
 - Corticoïdes topiques (prednisolone acétate 1%)
 - Corticoïdes locaux: périoculaires, intraoculaires
 - Traitements adjuvants : mydriatiques, hypotonisants
- Traitements systémiques
 - Corticothérapie systémique : transition, dégressif dès 2 semaines
 - Immunosuppresseurs conventionnels : méthotrexate
 - Biologiques
 - Anti-TNFa
 - Anti CD20, Interférons, Anti-IL6, anti CTLA4, JAK-inhibiteurs
 - Durée **minimum 2 ans**



43



45



46

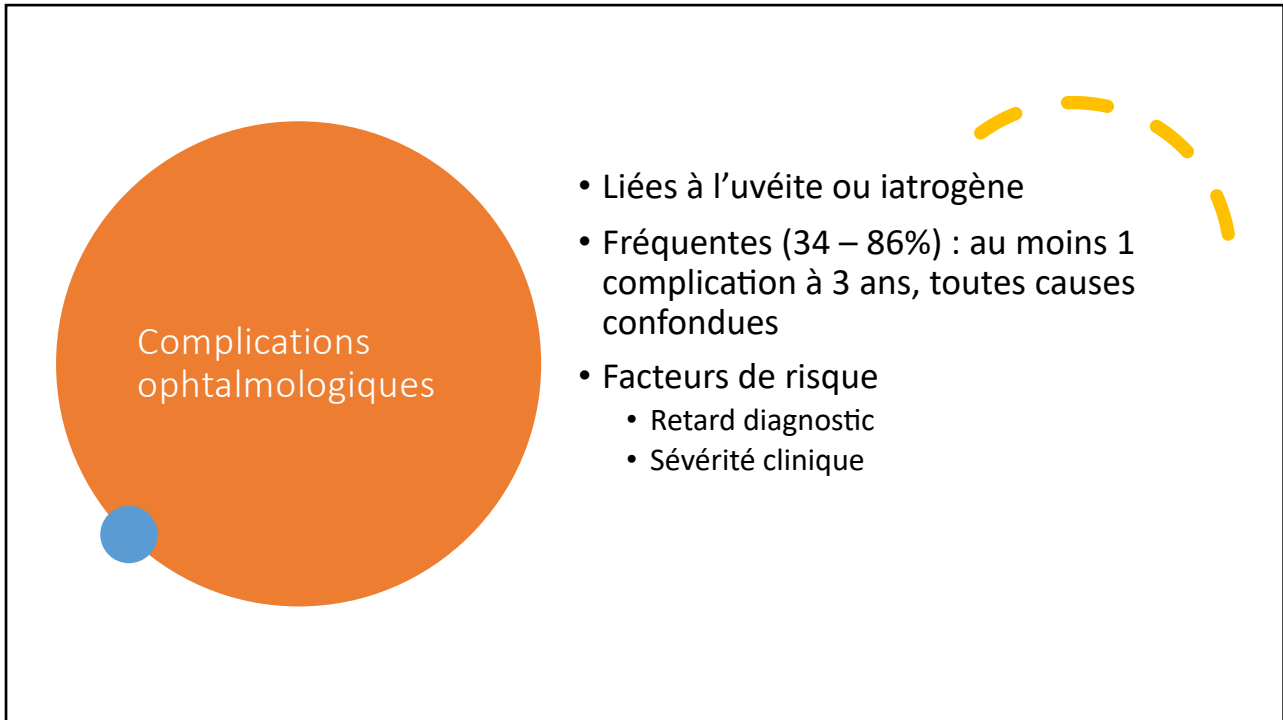
Chirurgie

- **Difficultés techniques et de la gestion de l'inflammation post-opératoire.**
- Traitement des **complications**
- Quiescence minimum 3 mois
- Traitement péri-opératoire agressif
- Chirurgies
 - Cataracte
 - Glaucome
 - Kératite en bandelette

48

Complications

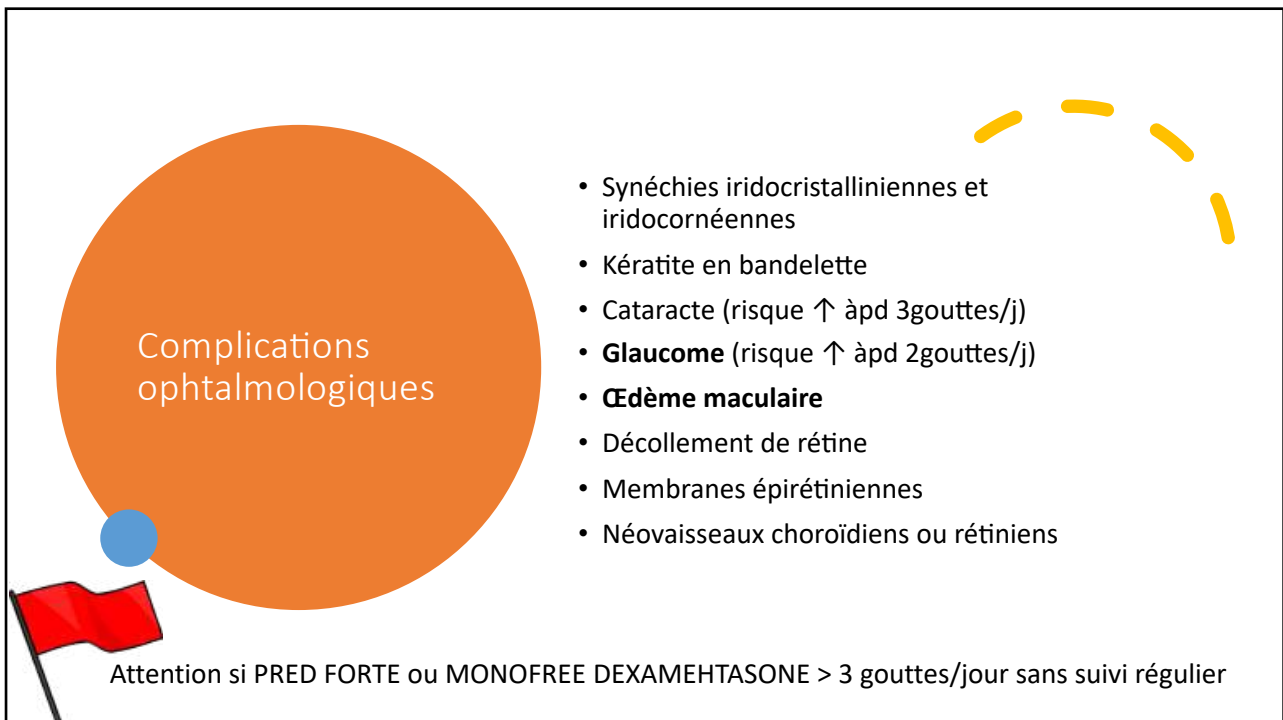
50



Complications ophtalmologiques

- Liées à l'uvéïte ou iatrogène
- Fréquentes (34 – 86%) : au moins 1 complication à 3 ans, toutes causes confondues
- Facteurs de risque
 - Retard diagnostic
 - Sévérité clinique

51



Complications ophtalmologiques


- Synéchies iridocristalliniennes et iridocornéennes
- Kératite en bandelette
- Cataracte (risque ↑ à pd 3gouttes/j)
- **Glaucome** (risque ↑ à pd 2gouttes/j)
- **Œdème maculaire**
- Décollement de rétine
- Membranes épirétiennes
- Néovaisseaux choroïdiens ou rétiens

Attention si PRED FORTE ou MONOFREE DEXAMEHTASONE > 3 gouttes/jour sans suivi régulier

52




Complications en rapport avec l'âge

- **Amblyopie**
 - Retard scolaire
 - Iatrogénie : retard de croissance, immunosuppression
- 

53




Quand envoyer chez l'ophtalmo ?

- Dans les 6 semaines après le diagnostic d'AJI
 - Souvent asymptomatique, manifestations variées : dépistage +++
 - Si suspicion sarcoïdose, Behçet, TINU ou atteinte rénale d'origine auto-immune, maladie auto-inflammatoire, ...
 - Indépendamment de pathologie rhumatismale...
 - Dépistage ONE
 - Premier examen dès 2 ans
 - Entrée en primaires
- 

54

Conclusions

- Challenges spécifiques des uvéites pédiatriques :
 - ✓ Difficultés diagnostiques, thérapeutiques
 - ✓ Complications
 - ✓ Enfant  Petit adulte
- Importance du dépistage
- Importance de la prise en charge multidisciplinaire
 - ✓ Ophthalmologues : uvéitologues, ophtalmo-pédiatres et strabologues, réhabilitation visuelle
 - ✓ Rhumato-pédiatres
 - ✓ Médecin généraliste
 - ✓ Infirmiers, psychologues, ...

55



Merci pour votre attention

sabrina.rigo@citadelle.be

56

Manifestations osseuses : *Ostéomyélite Multifocale Récurrenente Chronique*

Dr Laurence GOFFIN

13 avril 2024



Ostéomyélite Multifocale Récurrenente Chronique

- ▶ Ostéite chronique non bactérienne
- ▶ Accès récurrents douleur osseuse inflammatoire
- ▶ Manifestations extra osseuses
- ▶ Spectre de sévérité variable

- ▶ Prévalence : 0,5-6/1.000.000
- ▶ Enfant-adolescent : âge moyen 10-11 ans
- ▶ Filles/garçons : 2/1

- ▶ Maladie bénigne
- ▶ Qualité de vie < symptômes et séquelles à ne pas sous-estimer

Physiopathologie

- ▶ Reste mal comprise
- ▶ Large famille des maladies auto-inflammatoires avec atteintes osseuses
 - ▶ Majeed syndrome (CRMO + anémie dysérythropoïétique congénitale, dermatose inflammatoire)
 - ▶ PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne)
 - ▶ DIRA syndrome (deficiency of the IL-1R antagonist) – formes néonatales sévères avec pustulose; sd inflammatoire ++.
- ▶ Données génétiques, réponse aux traitements anti IL-1

Physiopathologie

- ▶ **CRMO davantage multifactorielle**
- ▶ forme juvénile SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)
- ▶ **Susceptibilité génétique**
- ▶ **Dérégulation cytokinique**
 - ▶ altération voie des MAP kinases
 - ▶ Effet pro inflammatoire, IL1 β
- ▶ **Activation ostéoclastes** via la voie RANK

Atteinte osseuse

LOCALISATION OSSEUSE DOULOUREUSE

- ▶ Unifocale
- ▶ Multifocale d'emblée dans 70% des cas
 - ▶ 2,7 localisations cliniques en moyenne
 - ▶ 3,5 localisations < imagerie
- ▶ Métaphyses des os longs, colonne vertébrale, ceinture scapulaire
- ▶ Lésion ostéolytique au départ
- ▶ > sclérose et hyperostose

Délai diagnostic
moyen : 17 mois

Atteinte osseuse

J Wipff Arthritis Rheum
Vol. 67, No. 4, April 2015, pp 1128–1137

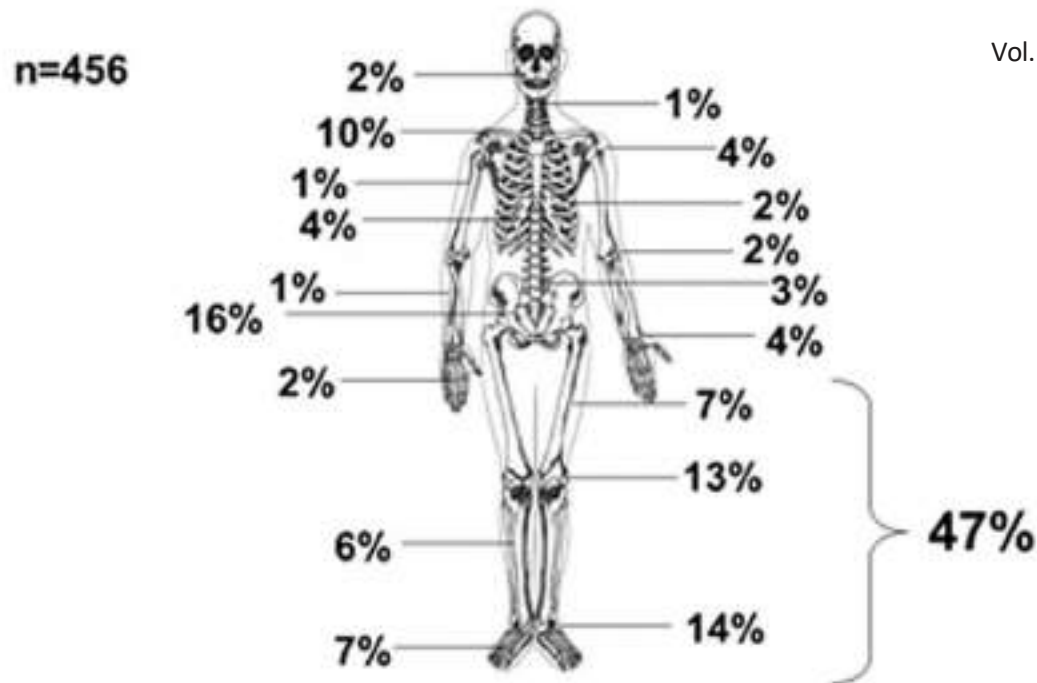


Figure 1. Distribution of 456 clinically painful osseous lesions at presentation in patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis.

Manifestations extra osseuses

20-60%

- ▶ **CUTANÉES (10-30%) :**
 - ▶ Pustulose palmo plantaire
 - ▶ Psoriasis
 - ▶ Acné sévère (conglobata)
 - ▶ Aphthose, panniculite, Syndrome de Sweet
- ▶ **DIGESTIVES (5-10%) :**
 - ▶ Maladie de Crohn, RCUH
- ▶ **Arthrite, enthésite, uvéite**
- ▶ **Fièvre (20%)**
- ▶ **Vasculite (artérite Takayasu)**

Critères diagnostiques

Critères de Jansson (2007)

| Critères majeurs | Critères mineurs |
|--|---|
| Lésion osseuse ostéolytique ou sclérotique Rx | EHC normal, bon état de santé général |
| Lésions osseuses multifocales | Elévation légère à modérée CRP, VS |
| Pustulose palmo-plantaire ou psoriasis | Evolution > 6 mois |
| Biopsie osseuse stérile avec signes d'inflammation et/ou fibrose | Hyperostose |
| | Autres maladies auto-immunes |
| | Parents de grade I ou II atteints de maladie auto-immune/inflammatoire ou de CRMO |

**2 critères majeurs ou
1 critère majeur + 3 critères mineurs**

Imagerie

- ▶ Radiographie standard
- ▶ Scintigraphie osseuse
- ▶ RMN corps entier > détection lésions infracliniques
 - ▶ Atteinte des os longs : œdème de la médullaire osseuse : **hypersignal T2** et hyposignal en T1
 - ▶ **Métaphyses** (50-65%)
 - ▶ **Épiphyes** (35%)
 - ▶ Rarement diaphysaire!
 - ▶ Epaissement périosté
 - ▶ + infiltration des tissus mous adjacents sans collection, atteinte articulaire

Signes biologiques

- ▶ **Syndrome inflammatoire inconstant**

- ▶ CRP / VS – formule leucocytaire normale

- ▶ **HLA B27** + dans 7% cas

> Comme dans la population générale

- ▶ **FAN** + dans 12% cas

- ▶ Pas de marqueurs spécifiques

Diagnostic différentiel

| | |
|------------------|--|
| Tumeurs malignes | Ostéosarcome Sarcome d'Ewing Histiocytose Langerhansienne Leucémie, lymphome, neuroblastome |
| Tumeurs bénignes | Ostéome ostéoïde Ostéochondrome Fibrome Cortical defect |
| Infections | Ostéomyélite bactérienne |
| Inflammatoire | Arthrite juvénile idiopathique - spondylarthropathies |

Biopsie osseuse

Image peu spécifique

- ▶ Infiltrat lymphocytaire > neutrophiles
- ▶ Remodelage osseux, sclérose

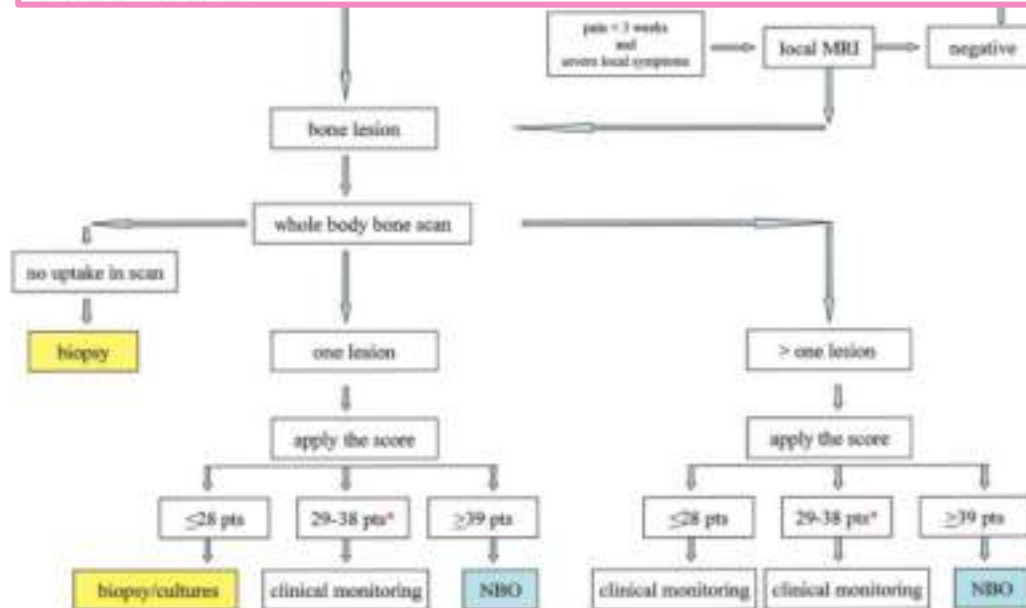
- ▶ Parfois culture + *Propionibacterium acnes*, staphylocoque

CNO score – indication biopsie?

- ▶ Symptômes révélateurs initiaux
- ▶ Modèle multivariable - en faveur CRMO :
 - ▶ ≥ 2 lésions radiologiques (x15)
 - ▶ Sclérose marginale (x 18)
 - ▶ Localisation vertébrale, claviculaire, sternale (x10)
 - ▶ Atteinte symétrique (x 13)
 - ▶ Pustulose palmo-plantaire, psoriasis, MICI, arthrite (x9)

Table 2. Optimal multivariable logistic regression model for calculating the clinical score for a diagnosis of nonbacterial osteitis*

| Risk factor | Logistic regression coefficient | SE | OR | P | Score coefficient |
|---|---------------------------------|------|----|--------|-------------------|
| Normal blood cell count | 4.40 | 1.39 | 82 | 0.002 | 13 |
| Symmetric lesions | 3.40 | 1.44 | 30 | 0.018 | 10 |
| Lesions with marginal sclerosis | 3.29 | 0.66 | 27 | <0.001 | 10 |
| Normal body temperature | 3.01 | 1.18 | 20 | 0.011 | 9 |
| Vertebral, clavicular, or sternal lesions | 2.63 | 0.84 | 14 | 0.002 | 8 |
| Radiologically proven lesions ≥ 2 | 2.39 | 0.72 | 11 | 0.001 | 7 |
| CRP ≥ 1 mg/dl | 1.93 | 0.68 | 7 | 0.005 | 6 |
| Total clinical score | | | | | 63 |



(* when PPP is associated NBO is very likely)

Evolution

Longue mais bénigne

- ▶ **Atteinte** devient **multifocale** dans 93% des cas après plusieurs années de suivi – durée 5 ans
 - ▶ $3,6 \pm 2,2$ localisations cliniques
 - ▶ $4,7 \pm 3,9$ localisations radiologiques
- ▶ **Rémission** < 50% cas mais majorité asymptomatique à l'âge adulte
- ▶ **Séquelles** (26%):
 - ▶ Déformations osseuses locales < hyperostose (clavicules), rares compressions neuro-vasculaires
 - ▶ Tassements vertébraux, cyphose
 - ▶ Troubles de croissance, inégalité de longueur Mb inférieurs

Table 4. Cluster analysis of the 3 distinct subgroups of patients with CRMO*

| | Mild phenotype (n = 56) | Intermediate phenotype (n = 86) | Severe phenotype (n = 36) | P |
|---|----------------------------|------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Sex, % female | 73 | 95 | 0 | 2×10^{-16} |
| BMI, no. of SD difference from value expected for age | -0.31 | -0.48 | -0.10 | NS |
| Time from symptom onset to diagnosis, months | 14.6 | 14.6 | 27.8 | NS |
| % with multifocal form of CRMO | 20 | 91 | 97 | 2×10^{-16} |
| % with clavicle involvement | 43 | 14 | 11 | 6×10^{-5} |
| % with extra-rheumatologic manifestations | 4 | 20 | 15 | 0.02 |
| % with family history | 20 | 39 | 35 | NS |
| % with CRP >10 mg/liter | 26 | 56 | 72 | 0.0002 |
| % receiving bisphosphonates and/or anti-TNF α | 2 | 13 | 33 | 0.0001 |
| % in remission | 49 | 48 | 22 | 0.02 |

► **Phénotype sévère :**

- Garçons
- Multifocale (clavicule moins souvent atteinte)
- Syndrome inflammatoire + marqué

► **Phénotype léger :**

- Filles surtout
- Unifocale (clavicule !)
- Sd inflamm dans 26% cas
- Atteinte extra osseuse (4%)

► **Phénotype intermédiaire :**

- 95% filles
- Multifocale
- Sd inflammatoire (56%)
- Histoire familiale
- Atteinte extra osseuse (20%)

Traitement

Aucune étude prospective concluante

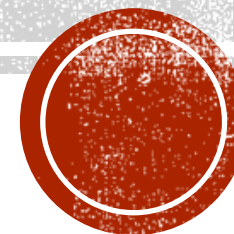
- ▶ **AINS** en 1ère intention (6-12 mois)
 - ▶ efficaces sur la douleur
 - ▶ moins sur la rémission radiologique
- ▶ Corticoïdes
- ▶ Methotrexate
- ▶ **Biphosphonates**
 - ▶ surtout si atteinte **rachidienne** ou **mandibulaire**
 - ▶ réponse rapide sur la douleur!
- ▶ **Anti-TNF**
 - ▶ patients très inflammatoires



PEAU ET MALADIES SYSTÉMIQUES DE L'ENFANT

B. Brasseur
IPG Gosselies
Clinique Saint-Pierre, Ottignies
CHIREC Delta

Congrès du GBPF 13/04/2024





PLAN

- Présentations:
 - Acrosyndromes: Raynaud, acrocyanose
 - Engelures (perniose)
 - Panniculite dont érythème noueux
 - jSLE et jDM
 - Aphtose
 - Dermatoses neutrophiliques des maladies autoinflammatoires (MAI) dont
 - Pseudo-urticaire
 - Pseudo-érysipèle
 - Autres dermatoses neutrophiliques et pyoderma gangrenosum
 - Psoriasis et pustuloses
 - Livedo
 - Purpura et lésions vasculitiques
 - Sclérodermie



ACROSYNDROMES PAROXYSTIQUES (1)

- **Phénomène de Raynaud 1^{aire}** (« maladie »):
 - acrosyndrome paroxystique (main mais tout ce qui est exposé au froid)
 - triphasique (blanc, bleu, rouge) mais parfois bi- ou mono-
 - douleur ou gêne, parfois hyperhidrose
 - certains doigts, rarement le pouce dans la forme primitive
 - pas de lésions trophiques
- **PR 2^{aire}** (« syndrome »):
 - jSSc, MCTD, jDM, jSLE
 - FMF (aussi HSP, PAN)
 - Unilatéral: lésion macrovasculaire ?



Forme primitive ou secondaire de phénomène de Raynaud

| Tableau II. CARACTÉRISTIQUES DES PHÉNOMÈNES DE RAYNAUD (PR) ESSENTIELS VERSUS SECONDAIRES. | | |
|--|--|--|
| | PR ESSENTIEL (MALADIE DE RAYNAUD) | PR SECONDAIRE |
| Ratio femme/homme | - 4 / 1 | - 1 / 1 |
| Age de début | - Avant 35-40 ans | - Tout âge |
| Distribution des symptômes | - Bilatéral et symétrique - Epargnant les pouces - Recrudescence hivernale | - Asymétrique ou unilatérale - Pouce parfois touchés - Recrudescence hivernale inconstante |
| Anomalie artérielle | - Absente | - Parfois présente |
| Examen clinique | - Normal | - Parfois anormal |
| Troubles trophiques | - Aucun | - Possibles |
| Antécédent familial de phénomène de Raynaud | - Fréquent | - Non |
| Biologie | - Normale | - Parfois anormale |
| Capillaroscopie | - Normale si effectuée | - Possible microangiopathie organique |
| Explorations vasculaires | - Inutiles | - À discuter si unilatéral ou anomalie vasculaire clinique |
| Pronostic | - Excellent | - Fonction de l'étiologie |

NB : « PR essentiel », « PR primitif », « PR primaire », « maladie de Raynaud » sont synonymes

Médecine Interne CEMI, Medline 2015

ACROSYNDROMES PAROXYSTIQUES: APPORT DE LA DERMATOSCOPIE



Figure 1. Capillaroscopie normale avec mire de 1 mm. Capillaires parallèles, en U inversés. Densité capillaire de 11/mm.



Figure 7. Aspect pouvant évoquer la présence de mégacapillaires et/ou d'hémorragies en dermatoscopie ($\times 10$), alors qu'il s'agit d'hémorragies banales en capillaroscopie ($\times 100$), sans paysage sclérodermique.



Figure 3. Plaque avasculaire ou déserte: zone avec un nombre de capillaires inférieure à 2/mm (mire en vert de 1 mm de longueur).



Figure 9. Capillaires ramifiés, en feuilles de fougères, témoignant d'une néo-angiogenèse.



Figure 8. Nombreux mégacapillaires, disparition des capillaires normaux sur la première rangée de capillaires. Œdème responsable d'un fluu.



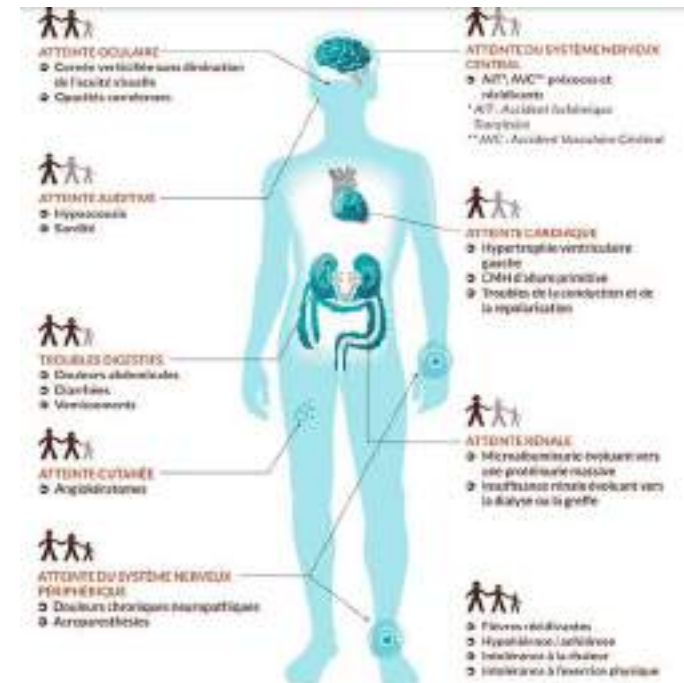
ACROSYNDROMES CHRONIQUES

■ Acrocyanose

- Froid, stase prolongée, hyperhidrose parfois associée
- Le plus svT essentielle, associée parfois à livedo reticularis physiologique
- Anomalie vasomotrice
- DD anorexie ou autre cause d'amaigrissement
- Pas de bilan sauf si paroxystique

■ Acroparesthésies +/- crises douloureuses:

- angiokératomes et dosage alpha-galactosidase: Fabry





LES



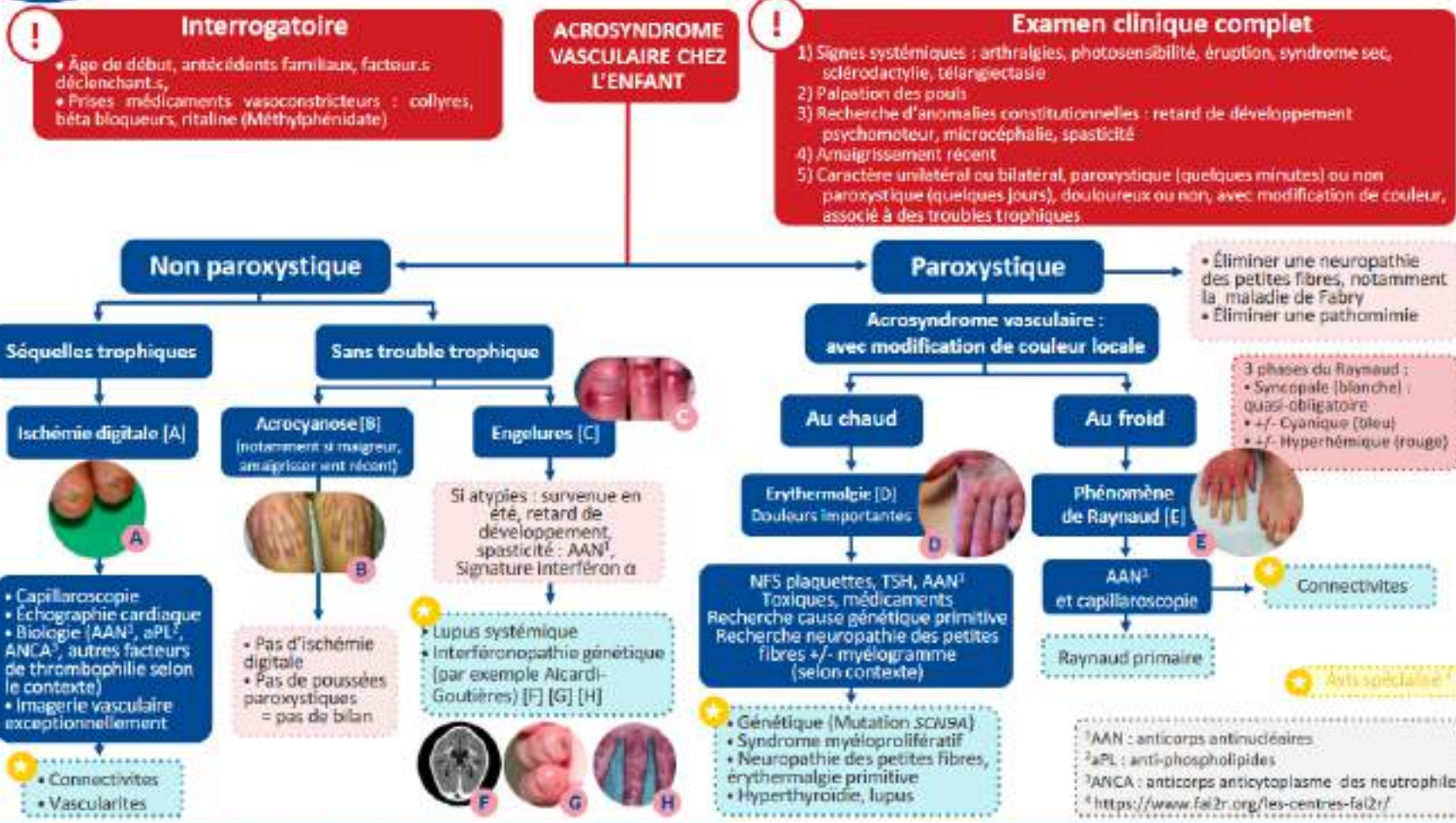
DU DIAGNOSTIC

● CIBLER les signes

● LIER les éléments entre eux

● ÉLIMINER (diagnostic différentiel)

● STATUER sur le diagnostic définitif





ENGELURES (« CHILBLAINS », PERNIOSE)

- = Acrolésions
 - au froid (et humidité) mais pas tjs, zones exposées
 - cyanotiques, douloureuses et oedématisées (>< acrocyanose simple)
 - +/- papulo-nodules douloureux
- Si syndromique: penser à
 - jSLE ou SLE monogénique
 - Maladies autoinflammatoires (MAI):
 - Interféronopathies type 1 (spectre Aicardi-Goutières, SAVI (*STING*)/COPA,...)
 - DADA2
 - => FAN + ≠ jSLE
- COVID (« une interféronopathie acquise »)



Courtesy of L. De Somer, KULeuven

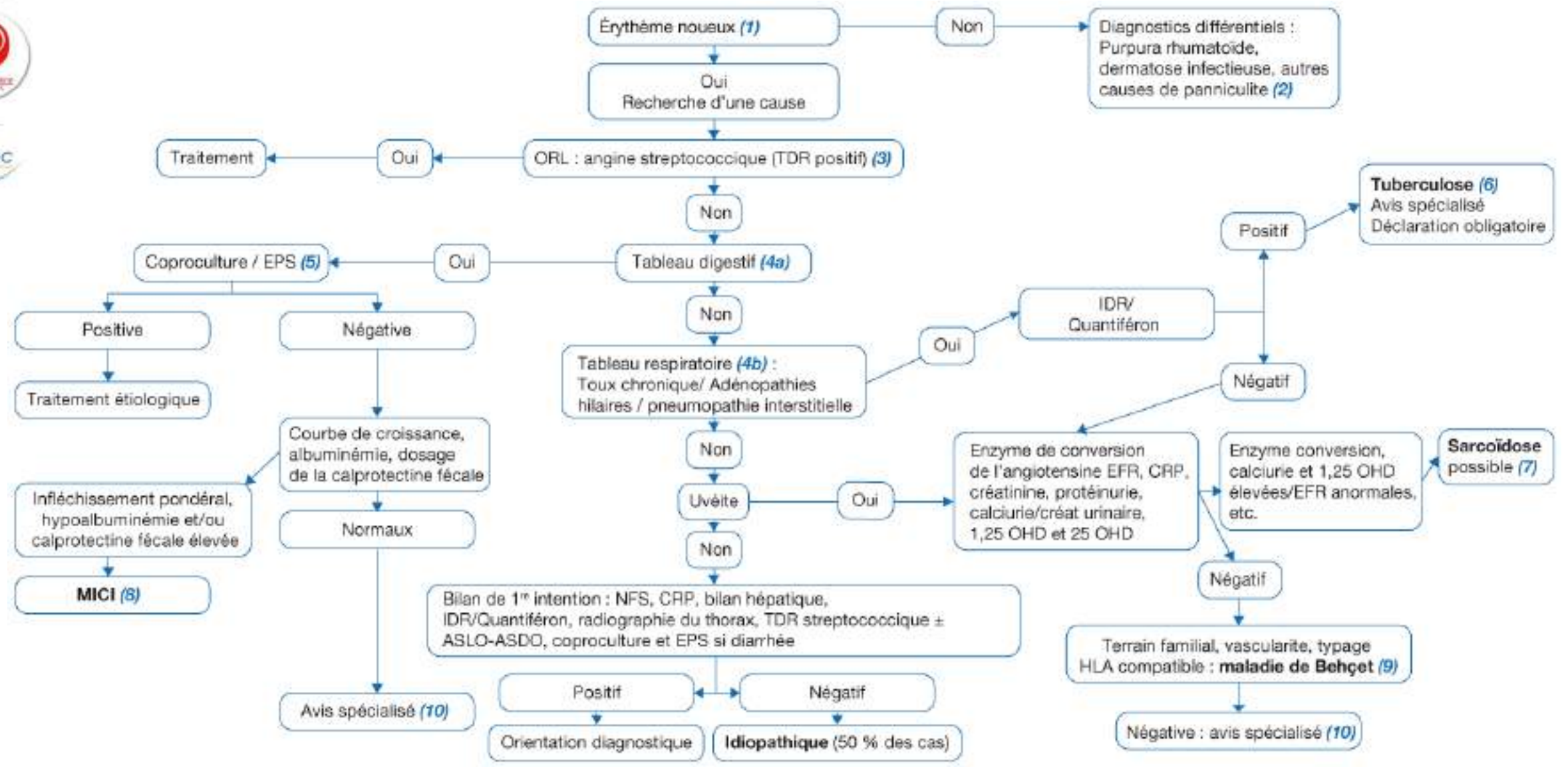


Liu y et al, NEJM 2014;371; 507-518

PANNICULITE = HYPODERMITE (DONT ÉRYTHÈME NOUEUX)

- Inflammation des fascia périadipeux hypodermiques
- Nodules érythémateux puis bleutés, violacés ou brunâtres, sensibles, involuant en 3-6 semaines
- Arthralgies associées (90%)
- Le plus svt **idiopathique** (50%), **(post-)infectieux** (25%), reste: (auto)inflammatoire (Behçet, sarcoidose, MICI, PRAAS, otulinopénie,...), iatrogène, paranéoplasique







SLE ET JDM

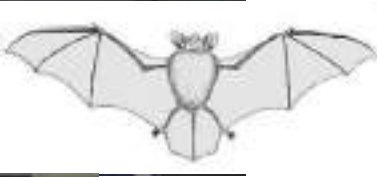
SLE (atteinte surtout cutanée)

- ❑ **Vespertilio:**
 - ❖ tuméfaction
 - ❖ entrecoupe la racine du nez et les régions malaïres
 - ❖ folliculaire et/ou squameux
 - ❖ PAS sillons nasolabiaux et régions périorbitaires
- ❑ **Rash cutané dos phalanges**
- ❑ **Vasculite palmoplantaire, aphtes palais,...**

jDM (atteinte surtout vasculaire)

- ❑ **Rash « héliotrope »:**
 - ❖ plan
 - ❖ périorbitaire
 - ❖ télangiectatique
 - ❖ « liliacé »
- ❑ **Papules de Gottron:** face dorsale MCP/IPP
- ❑ **Télangiectasies** ex. gencives, calcinosis cutis, poikilodermie,...

Photosensibilité (autre: MCTD), périonyxis (« signe de la manucure »)



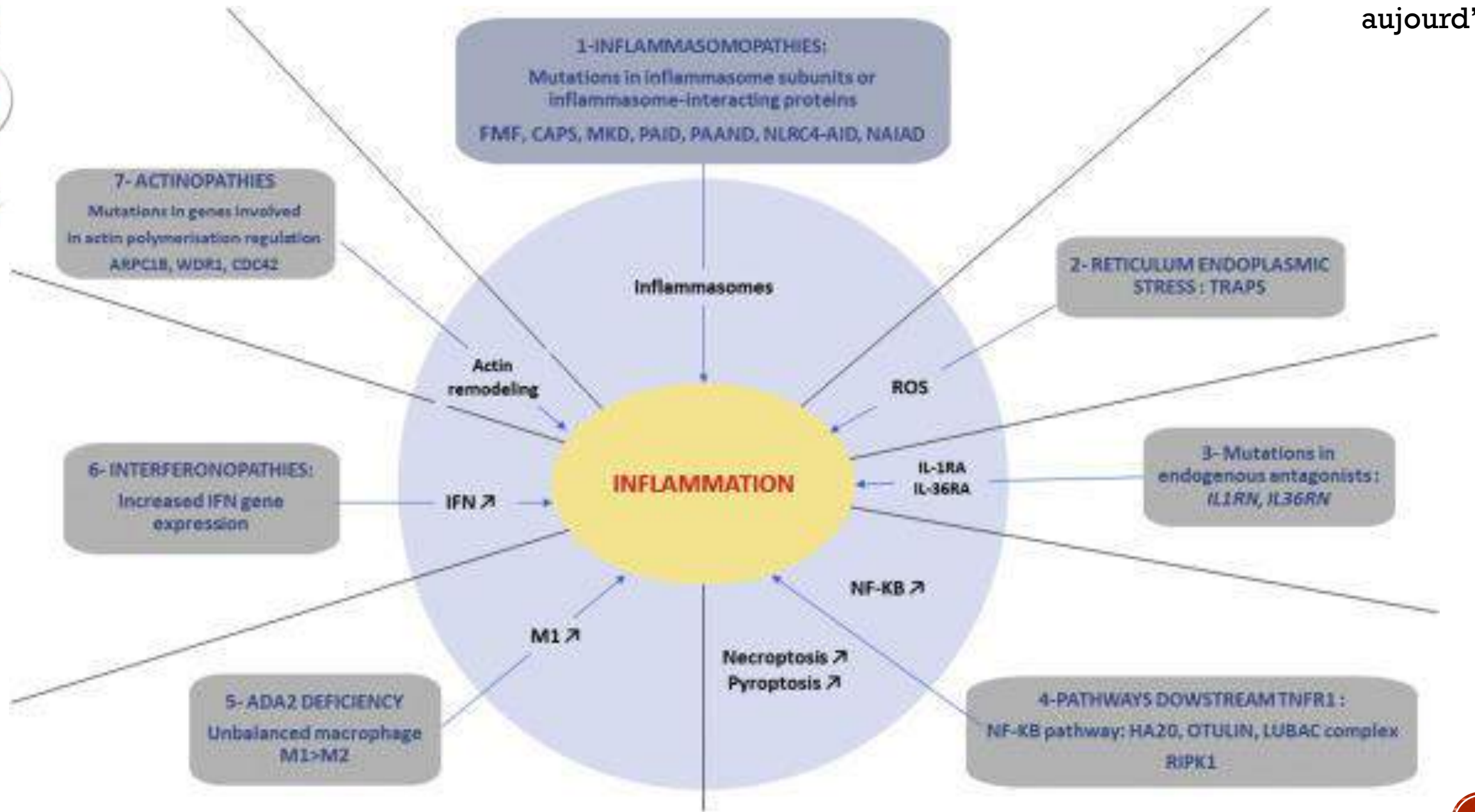
| | FMF | MKD/HIDS | CAPS | TRAPS |
|--|---|--|--|--|
| Gènes | <i>MEFV</i> | <i>MVK</i> | <i>NLRP3</i> | <i>TNFRSF1A</i> |
| Age de début | Durant l'enfance | < 1 an | Selon la gravité, dès la période néonatale | Tout âge |
| Trigger | Stress, menstruation, infection | Vaccination, stress, infection | Froid | Stress, menstruation, fatigue, infection, vaccination |
| Durée des poussées | 6-72 heures | 3-6 jours | Variable selon la gravité | > 7 jours |
| Symptômes et signes principaux (autres que la fièvre) | <ul style="list-style-type: none"> • Douleur abdominale intense • Douleur thoracique (sérosites) • Lésion cutanée type érysipèle • Oligoarthrite <p>Origine méditerranéenne</p> | <ul style="list-style-type: none"> • ADP cervicale • Aphte • Céphalée • Douleur abdominale, diarrhée, vomissement • Splénomégalie | <ul style="list-style-type: none"> • Rash urticarien non prurigineux • Surdité neurosensorielle • Méningite chronique aseptique • Conjonctivite • Arthralgie, arthrite, arthropathie dégénérative <p>Gravité variable des symptômes</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Rash érythémateux migratoire • Myalgie sévère (fasciite), arthralgie • C d me p riorbital, conjonctivite • Douleur abdominale |

Risque marqué d'amylose AA

Transmission

AD: CAPS, TRAPS

AR: FMF (mais pseudodominance parfois), MKD



APHTOSE

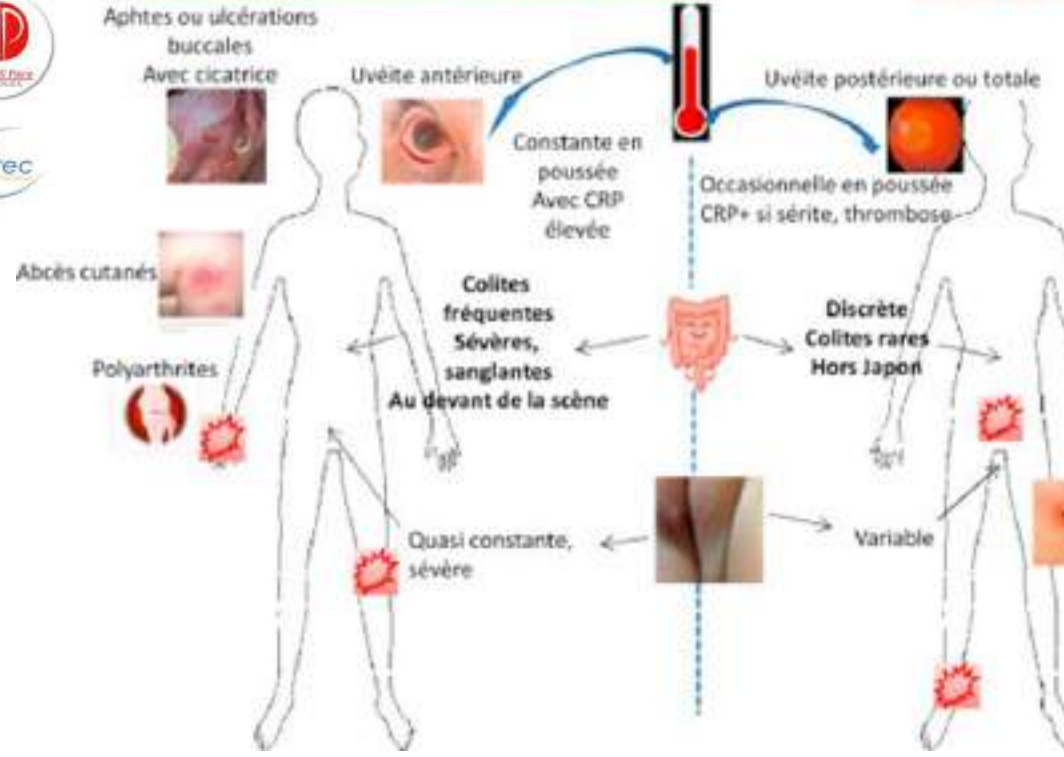
- Aphte = ulcération muqueuse douloureuse, unique ou multiple, à l'emporte-pièce et souvent bordée d'un liseré rouge
- Le plus souvent isolé (par ex. infectieux)
- Associations:
 - IBD, maladie coeliaque
 - Carence folates, fer,...
 - PID (neutros), HIV
 - Maladies cutanées bulleuses autoimmunes (pemphigus, pemphigoïde)
 - MAI:
 - PFAPA
 - Maladie de Behçet (aphtose bipolaire avec cicatrices, pseudofolliculite, EN, pathergie, HLA B51)
 - Haploinsuffisance HA20 (*TNFAIP3*) (« Behçet-like de transmission AD »)
 - MKD
 - Trisomie 8 constitutionnelle ou mosaïque médullaire
 - Syndrome MAGIC (« Behçet avec polychondrite atrophiante »)
 - Actinopathie type WDR1
 - NEMO...





HA20

Début presque toujours pédiatrique autosomique dominant

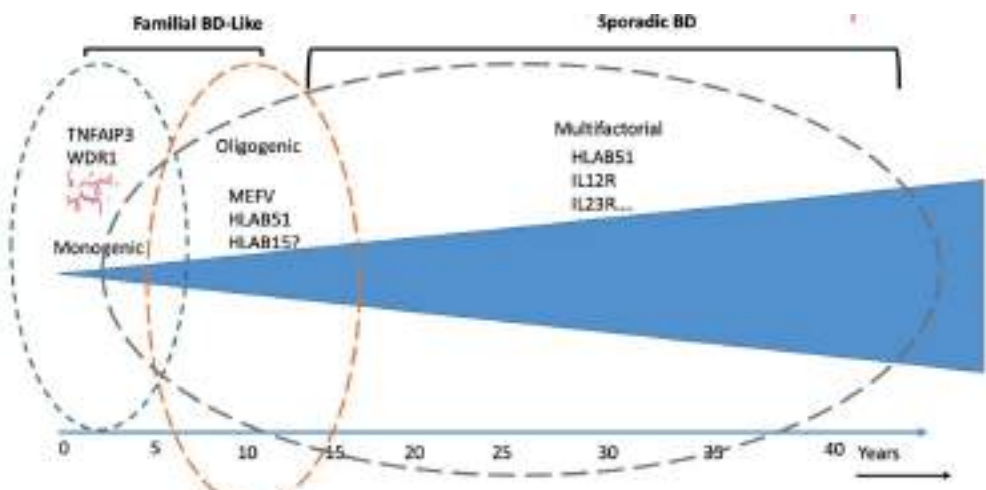


Behçet

Début habituel, adulte jeune



Test de pathergie



Behçet's spectrum disorders



Increased disease severity higher HLA associations

Mathiam K et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jun 23;117(25):14485-14411



PSEUDO-ÉRYRSIPÈLES

- Inflammation dermique: placard délimité (>< cellulite ou panniculite: plus diffus car hypodermique)
- MAI:
 - FMF (parfois associé à HSP, PAN)
 - TRAPS (en regard d'une zone de fasciite musculaire, de la racine des membres vers l'extrémité)



PSEUDO-URTICAIRES

- *Urticaires vrais:*

- Migratoires, prurigineux
- Histaminiques
- Réaction allergique ou de dégranulation mastocytaire non spécifique (ex. intoxication scombroïde)

- *Pseudo-urticaires:*

- Non migratoires, non prurigineux, parfois douloureux
- Triggers variés (ex. froid dans CAPS type FCAS)
- Neutrophiliques (ex. CAPS, sJIA), vasculitiques (HUVS, HSP,...)
- Mécanismes divers: production d'IL1, anomalie de C1q, dépôts d'IgA,...





AUTRES DERMATOSES NEUTROPHILIQUES

| Histopathological location of the neutrophilic infiltrates | Clinical entitles |
|--|--|
| Epidermis | Subcorneal pustular dermatosis |
| Dermis | Sweet's syndrome Rheumatoid neutrophilic dermatitis |
| Dermis and vessels | Eritema elevatum diutinum |
| Dermis and eccrine glands | Neutrophilic eccrine hidradenitis |
| Dermis and hypodermis | Pyoderma gangrenosum |
| Hypodermis and fatty lobules | Neutrophilic panniculitis |
| Hypodermis and adjacent tissues | Aseptic abscesses |

SWEET'S SYNDROME DIAGNOSTIC CRITERIA^{3,4}

MAJOR

1. Abrupt appearance of papules and/or painful erythematous plaques
2. Predominantly neutrophilic infiltrate with no signs of leukocytoclastic vasculitis

MINOR

1. Association with malignancies, infections, inflammatory diseases, and pregnancy
2. Fever (>38 °C)
3. Leukocytosis
4. Rapid response to steroid therapy but not to antibiotic therapy

Two MAJOR plus two MINOR criteria are required for the diagnosis



PYODERMA GANGRENOSUM (« PYODERMITE PHAGÉDÉNIQUE »)

- Très rare chez l'enfant
- Douleur, signes généraux, manifestations extra-cutanées (ex. arthrite)
- Pathergie
- Associations:
 - MICI (! stomies)
 - Hémopathies
 - JIA
 - MAI:
 - PAPA (*PSTPIP1*), PASH, PAPASH,...
 - Vasculites (Takayasu)



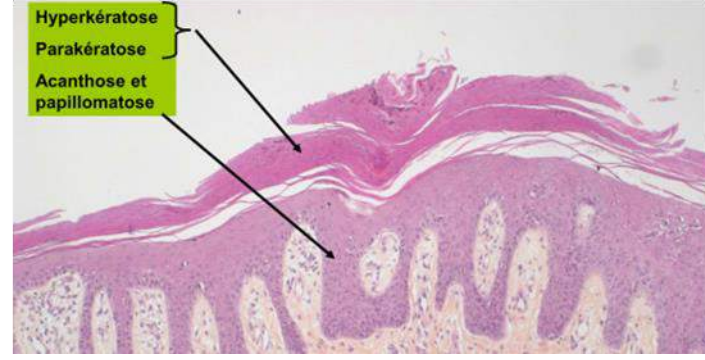
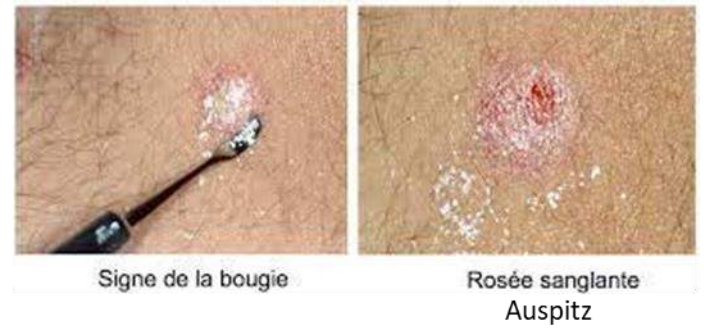


PSORIASIS

- Formes les plus fréquentes en pédiatrie: en plaque et scalp
- Classiquement: lésion démarquée, érythémateuse avec squame micacée partiellement adhérente, Auspitz, Koebner, ongles
- ! DD
 - dermite séborrhéique
 - dermatite atopique
 - teigne
- Association jPsoA avec tout type de psoriasis (sauf « en goutte » probablement)



Phénomène de Koebner



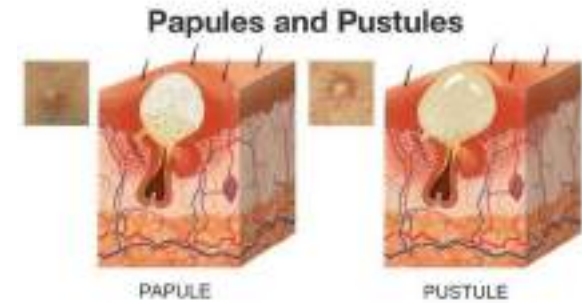
- Definite JPsA**
 Arthritis with typical psoriasis
 or
 Arthritis with at least 3 of the following minor criteria:
- Dactylitis
 - Nail pitting or onycholysis
 - Psoriasis-like rash
 - Family history of psoriasis

Probable JPsA
 Arthritis with 2 of the minor criteria listed above

Definitions
 Arthritis: joint swelling or at least 2 of the following: limited range of motion of the joint, pain on movement, or tenderness, persisting for at least 6 weeks.
 Typical psoriasis: unmistakable psoriatic rash observed by the physician or diagnosed as such by a dermatologist; rash not necessarily coincident with arthritis.
 Dactylitis: Diffuse digit swelling, extending beyond the margin of the joint capsule.
 Pitting: 2 or more pits on the fingernails at any examination.
 Psoriatic-like rash: historical or examination features of a psoriatic rash, but evidence not conclusive.
 Family history of psoriasis: diagnosis of psoriasis in first or second-degree relatives.



PUSTULOSE



Causes « classiques »: bénigne ou contexte

- ❑ **Néonatale:**
 - ❖ **papulopustulose céphalique** >>> acné
 - ❖ **érythème toxique et pustulose mélanique transitoire** (squames et pigmentation)
 - ❖ **miliaire** (sébacée ou sudorale = sudamina)
 - ❖ **pustulose folliculaire à éosinophiles**
 - ❖ infectieuses (! *Candida*, *HSV2*, *S Aureus*, gale...)

- ❑ **Tout âge:** réaction médicamenteuse (**Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée**)

Causes rares non infectieuses: signes généraux

- ❑ **Néonatale:**
 - ❖ **Histiocytose langheransienne** (localisée autoinvolutive Hashimoto-Pritzker ou généralisée Lettere-Siwe)
 - ❖ Génétique:
 - **Incontinentia pigmentii** (blashkolinéaire)
 - **associé à psoriasis** (psoriasis pustuleux généralisé): DIRA (*IL1RN*)/DITRA (*IL36RA*), CAMPS (*CARD14*), NAIAD (*NLRP1*)
 - Associé à immunodéficience: Job = HIES

- ❑ **SAPHO/OCMR** et formes génétiques (PAPA et apparentés, Majeed (*LPIN2*), DIRA)



PEAG

Hashimoto-Pritzker

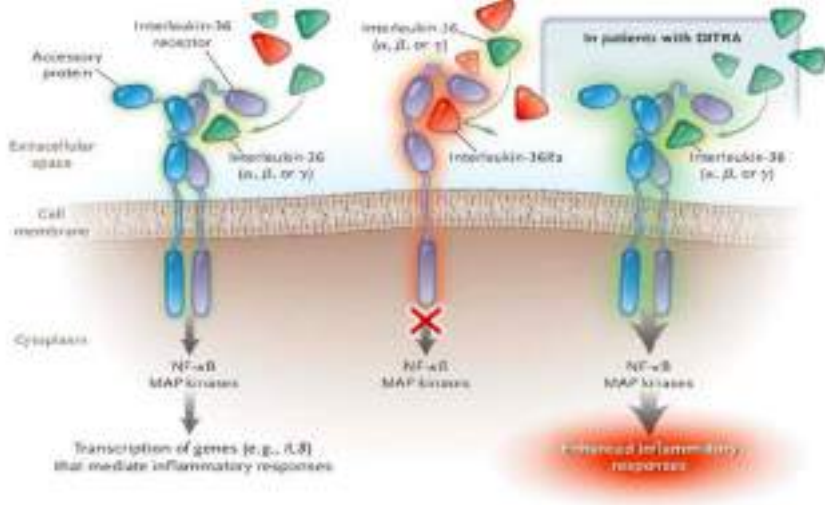


Figure 4 Clinical manifestations of IE. Panels (a - d) show skin lesions in the typical stages, erythema, vesicles, and blisters in a 7-month-old girl (stage 0). Hyperkeratotic lesions (stage I) on the left foot of a 1-year-old girl (b), follicular-type pigmentation (stage II) on the right leg of a 1-year-old girl (c). Hyperpigmented streaks (stage III) on the trunk of a 4-year-old girl (d). Fixed alopecia of the scalp of a 4-month-old girl (e). Nail dystrophy and hyperkeratosis at the toenail of a 2-year-old girl (f). Conical teeth and hypodontia in a 3-year-old girl (g).



LIVEDO RETICULARIS (1)

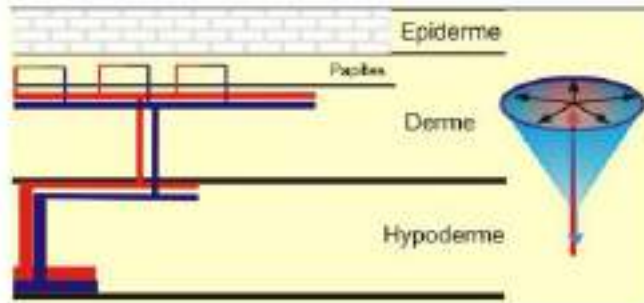


Fig. 1. Unité fonctionnelle vasculaire cutanée.
À gauche, schéma en deux dimensions. À droite, représentation simplifiée en trois dimensions. L'artériole nourricière du cône d'origine dermo-hypodermique assure la vascularisation d'un disque sous épidermique. Le sang est ensuite drainé à la périphérie du disque dans les veinules dermiques pour rejoindre la veine de drainage dermo-hypodermique.

Livedo réticulaire
Livedo reticularis

- Livedo « physiologique »
- Mailles fines fermées
- Secondaire à un trouble vasomoteur
- Prédominant aux membres
- Disparaît au réchauffement
- Jamais infiltré ou nécrotique
- Exemples: livedo *reticularis* physiologique, primaire, idiopathique

Livedo ramifié
Livedo racemosa

- Livedo « pathologique »
- Mailles épaisses incomplètes
- Rarement secondaire à un trouble vasomoteur « suspendu »
- Peut atteindre le tronc ou l'abdomen
- Permanent
- Parfois infiltré ou nécrotique
- Exemples: livedo associé au syndrome de Sneddon, syndrome des anticorps antiphospholipides, lupus érythémateux systémique

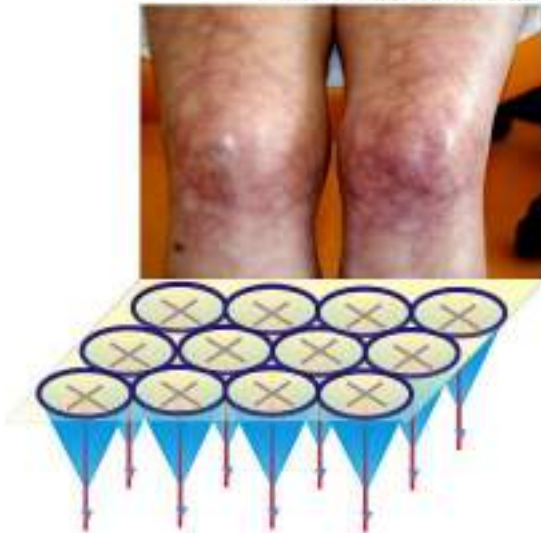


Fig. 3. Livedo vasomoteur.
L'ensemble des unités vasculaires d'un territoire sont inopérantes. Les mailles sont petites et fermées.

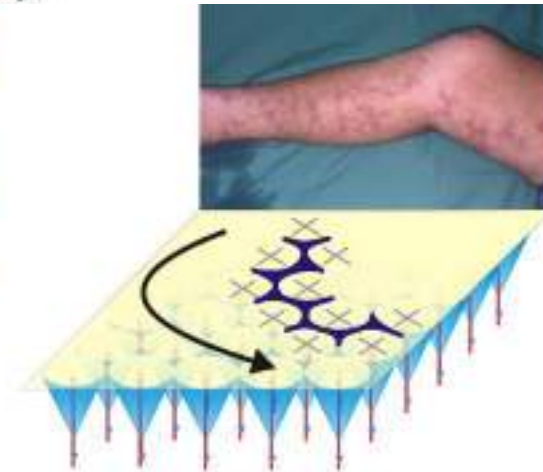
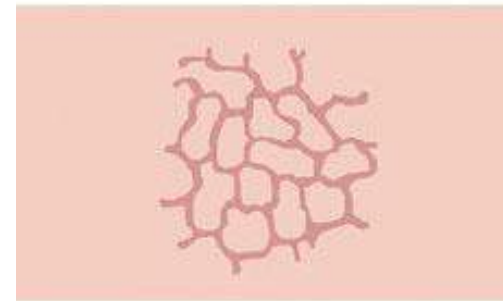


Fig. 4. Livedo racemosa.
Seules certaines unités vasculaires au sein d'un territoire cutané sont atteintes. Les unités vasculaires fonctionnelles adjacentes à une unité atteinte peuvent prendre en charge une partie du drainage de celle-ci. De petites mailles ouvertes viennent former une grande maille ouverte également (sens souligné par la flèche noire).



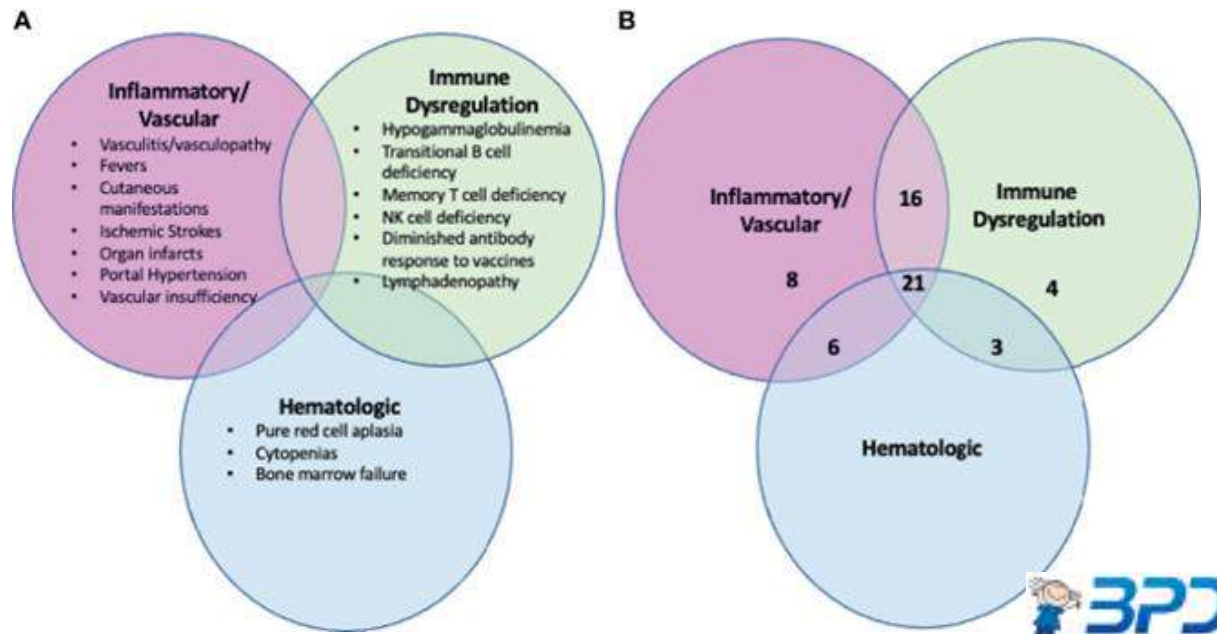
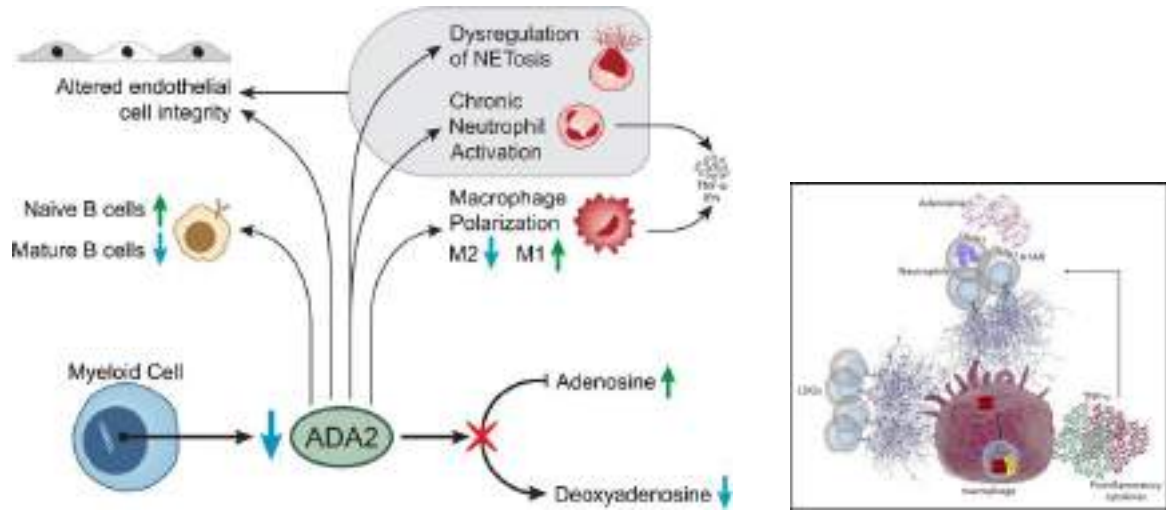
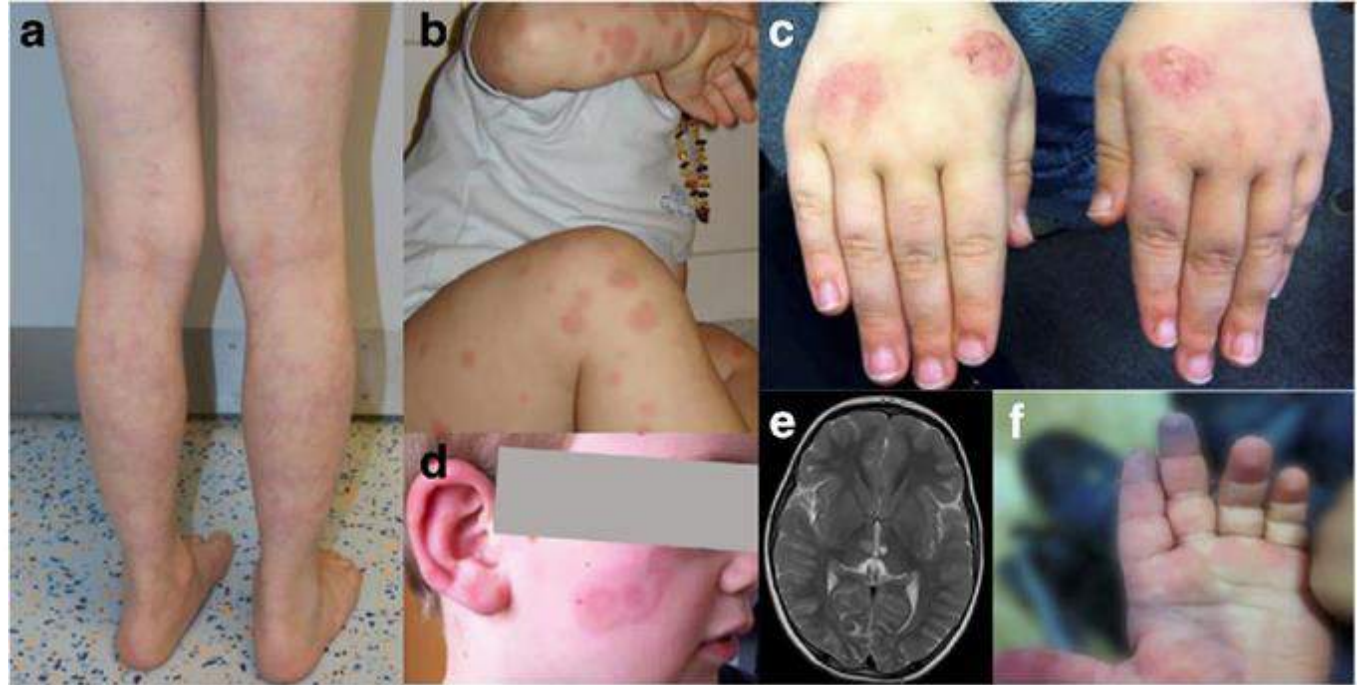
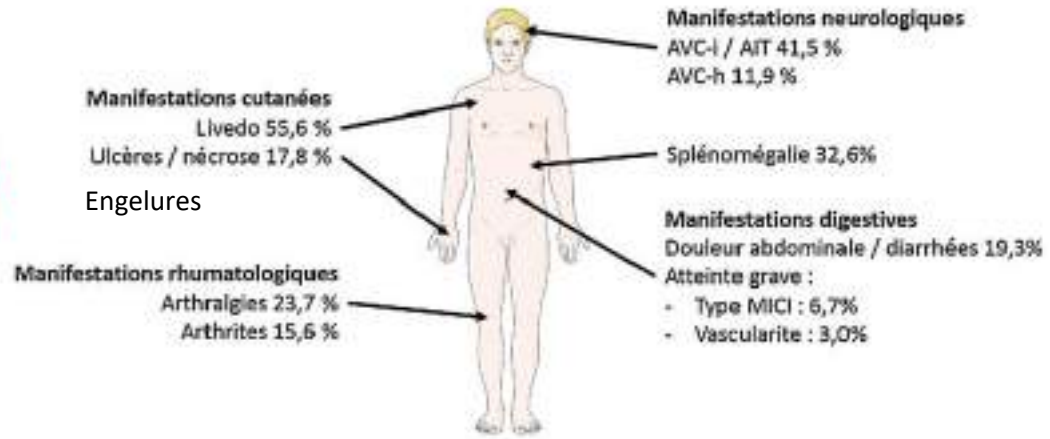
LIVEDO RACEMOSA (2)

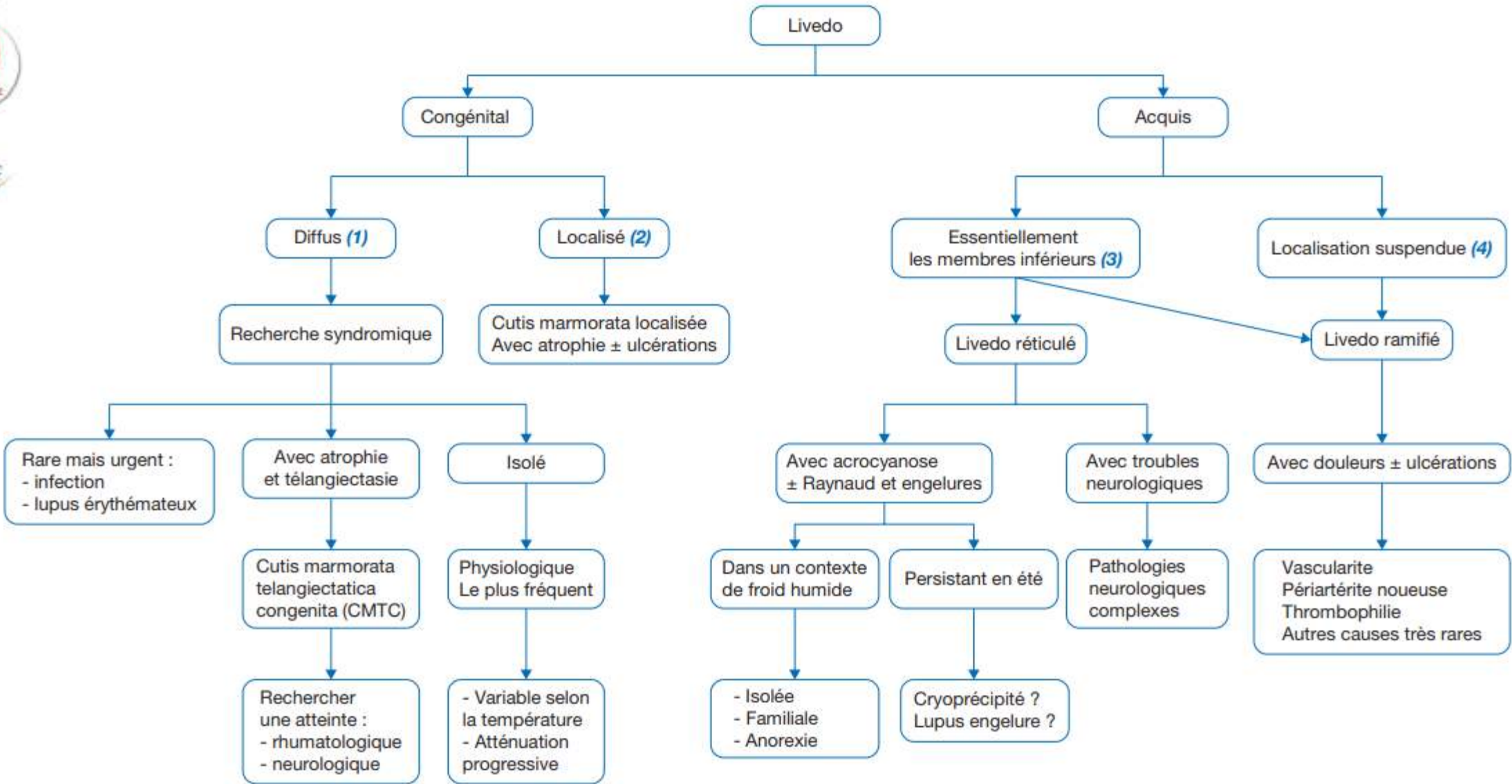
- Toute maladie avec atteinte vasculaire (pariétale ou rhéologique)
 - jSLE, jDM, jSSc, APLS
 - Vasculites systémiques (PAN, GPA, EGPA)
 - DADA2, STING/COPA,...



DADA2

Fièvre (76%)

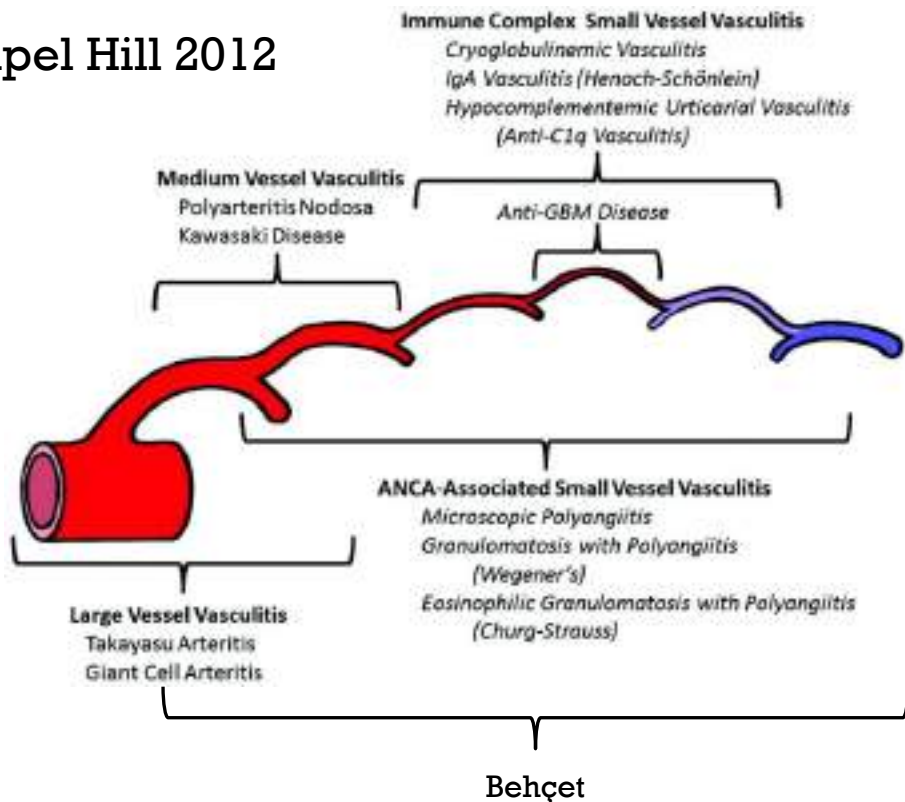




PURPURA VASCULAIRE (« PALPABLE »)

- Vasculites pédiatriques

Chapel Hill 2012



| | |
|---|--|
| Large-vessel vasculitis | Takayasu arteritis, giant cell arteritis. |
| Medium-vessel vasculitis | Polyarteritis nodosa, Kawasaki disease. |
| Small-vessel vasculitis | Anti neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis; immune complex. |
| Variable-vessel vasculitis | Behçet's disease, Cogan's syndrome. |
| Single-organ vasculitis | Cutaneous leucocytoclastic angiitis, cutaneous arteritis, primary central nervous system vasculitis, isolated aortitis, others. |
| Vasculitis associated with systemic disease | Lupus vasculitis, rheumatoid vasculitis, sarcoid vasculitis, others. |
| Vasculitis associated with probable aetiology | Hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemic vasculitis, hepatitis B virus-associated vasculitis, syphilis-associated aortitis, drug-associated immune complex vasculitis, cancer-associated vasculitis, others. |



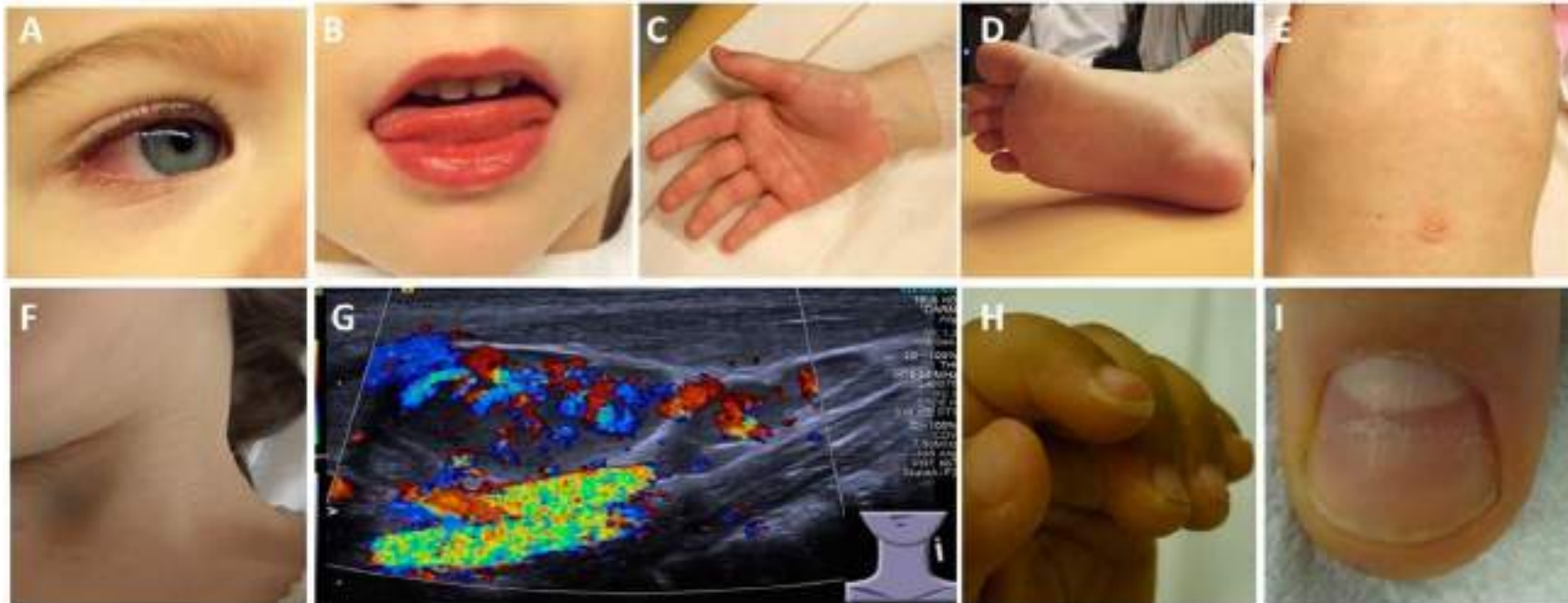
LES 2 VASCULITES PÉDIATRIQUES LES PLUS FRÉQUENTES

Maladie de Kawasaki

- Conjonctivite bulbaire uniquement, épargnant le limbe, NON exsudative
- DD PIMS/MISC mais
 - + âgés
 - + abdo
 - + cardio

Purpura d'Henoch-Schönlein ou vasculite à IgA

- Membres inférieurs et fesses, ou zones de pression (ex. garrot)
- Parfois précédé d'une urticaire
- Lésions par poussées, évolution sur 5 jours comme une ecchymose, aspect polymorphe
- Parfois gangrène, ulcères, vésiculo-bulles, érythème polymorphe, œdème extrémités ou scrotal
- Association FMF (comme PAN)
- ! Puberté
- Autre entité du même spectre: œdème aigu hémorragique du nourrisson (OAHN)



KD

PR



OAHN

SCLERODERMIE

- Modification scléreuse de la peau par fibrose et atteinte vasculaire, parfois organes internes (stt poumon)
- Forme la plus fréquente: jLSc (>< jSSc) dont **morpheée en plaque, sclérodermie segmentaire « en bande »** (membres ou visage « en coup de sabre »)
 - peau dépilée, lisse, anhydrotique, avec extension centrifuge et « halo lilacé », atrophie tissus sous-jacents
- Forme systémique: ! Raynaud symptomatique (ulcérations, anomalies capillaro), modification doigts au-delà des MCP, FAN nucléolaire, ENA +: anti-Scl70, anti-Cen



TAKE HOME MESSAGES

- Peau = organe à part entière et donc impliquée dans les processus systémiques
- « Loupe » entre autres sur le système vasculaire
- Élément de diagnostic principal (ex. jPsoA) ou indice (engelures: IFN 1, livedo racemosa: DADA2...)
- « Médecine interne pédiatrique »

MERCI !



Le lupus

Lupus érythémateux disséminé (LED)
Lupus érythémateux systémique (SLE)
Lupus systémique juvénile (jSLE)

...

Lupus systémique

- Histoire :
 - 9^{ème} siècle : l'évêque de Leodicum (Liège) était affligé d'une maladie « grignotant la chair et les organes internes »



Lupus systémique



Lupus systémique

- Histoire :
 - (1462-1536) Giovanni Manardi : ulcères des jambes → morsure d'un loup affamé ("griffe de loup")
 - (1493-1541) Paracelsus : "lupus"



Epidémiologie / Etiologie / Pathogénie

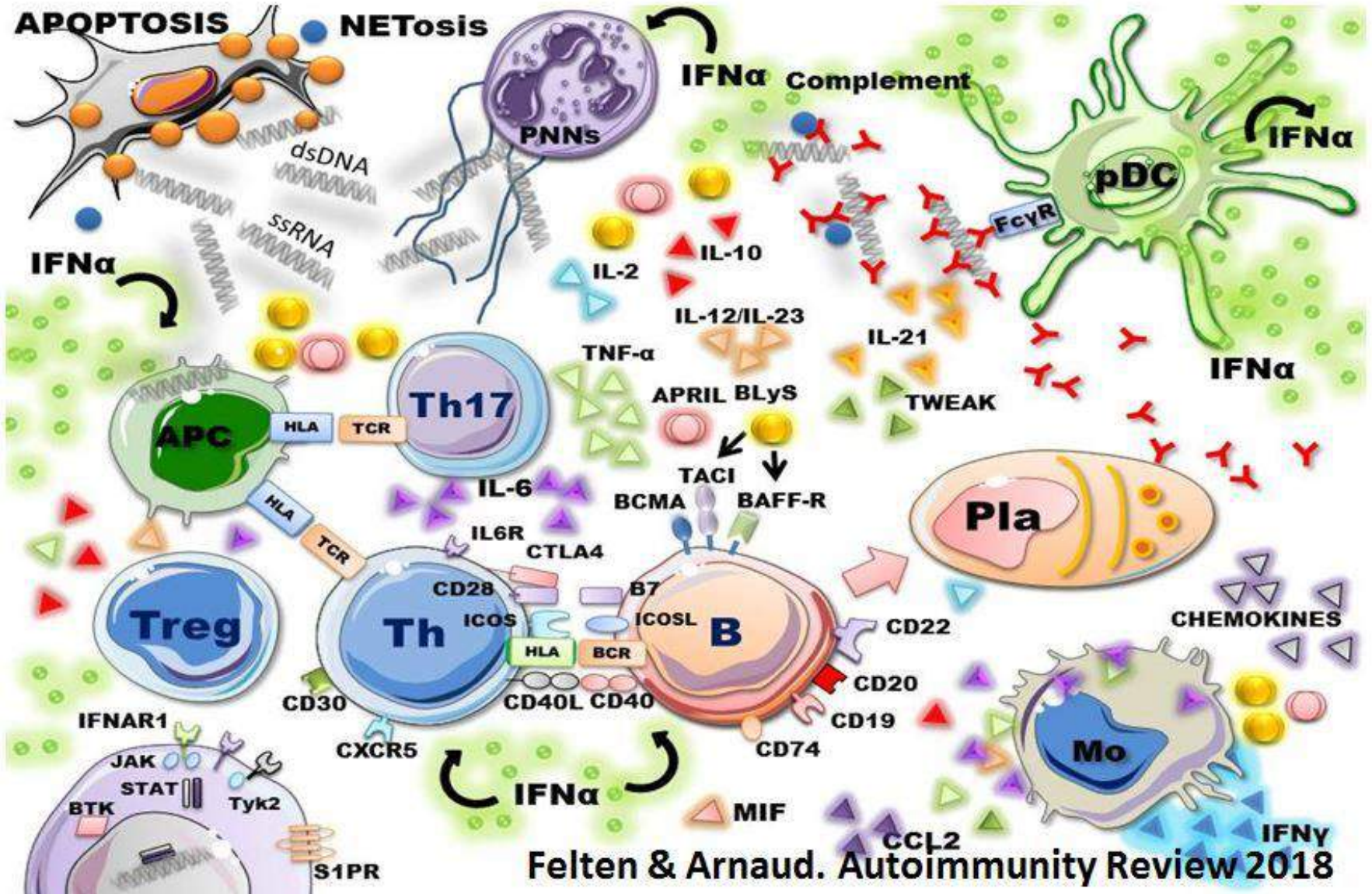
- Filles : ♀ / ♂ : 4,9 / 1
- Incidence = 12,8-4,9 / 100 000 / an
- Risque si Klynefelter XXY : x 14
- Polygénique
- TLR7 surexprimé sur chromosome X \Rightarrow IFN type 1 \uparrow
- Oestrogènes (oestradiol) \uparrow IFN- α

- Lupus induits :
 - Quinidine, **minocycline**, carbamazépine, phénythoïne, **β -bloquants**, D-Pénicillamine, sulfasalazine, fénofibrate, **statines**, ...
 - Biothérapies : anti-TNF, IL-2, IFN

Epidémiologie / Etiologie / Pathogénie

- Lupus monogéniques :
 - Déficit complément : C1, C2, C4
 - PKC δ def
 - Prolidase def
 - Interféronopathies (TREX1, IFIH1, ADAR)
 - Mutation SAMHD1 : familial childblain lupus
 - RASopathies (RAS/MAPkinase)
 - Mutation DNASE1L3
 - Mutation ACP5 : SPENDI/SPENCD
 - Mutation TLR7 lof/gof
 - Mutation P2RY8
 - Mutation STAT1
 - Haploinsuffisance IKZF1

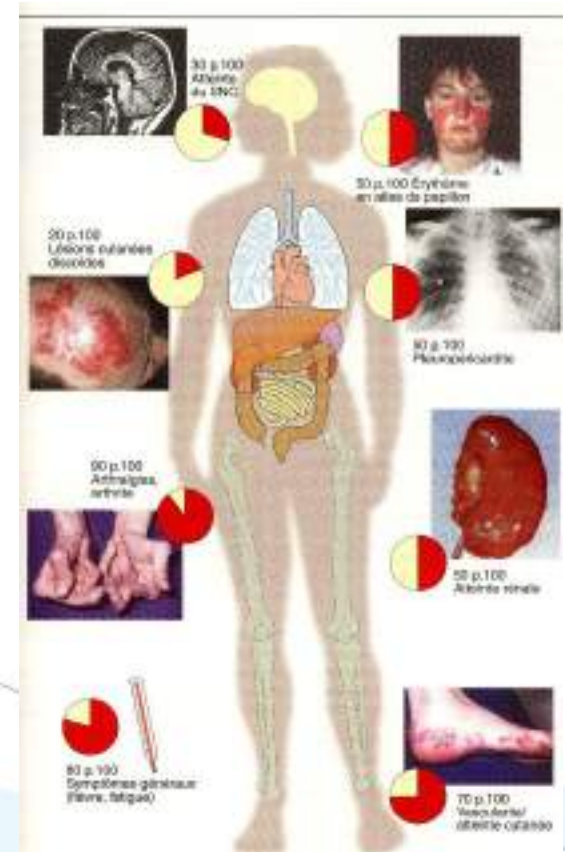
Epidémiologie / Etiologie / Pathogénie



Felten & Arnaud. Autoimmunity Review 2018

Clinique

- Peau
- Articulations
- Foie (hépatite auto-immune)
- Rein (néphrite ! pronostic)
- Cellules sanguines
 - Anémie hémolytique auto-immune
 - Thrombopénie auto-immune
 - ...
- Thyroïde
- Œil (uvéïte)
- ...



Diagnostic

- Autoimmunité : ANA/FAN
 - Ac <DNA>, <Sm>, <histones>, ...
- Consommation du complément :
 - C3 – C4

Traitement

- Hydroxychloroquine (Plaquenil^o)
- Corticoïdes
- Cyclophosphamide (Endoxan^o)
- Methotrexate
- Azathioprine
- Mycophénolate mofétyl (Cellcept^o)
- Inhibiteur calcineurine :
 - Tacrolimus
 - Voclosporine

Traitement

- Thérapies ciblées :
 - Anti-B :
 - Rituximab : anti-CD20
 - Obinutuzumab : anti-CD2
 - Belimumab : Ac<BLyS>
 - Atacicept : anti-BAFF
 - Inhibition IFN :
 - Anifrolumab : anti-IFN- α
 - Emapalumab : anti-IFN- γ
 - Inhibition JAK :
 - Baricitinib : inhib JAK-1 et 2

Traitement

