

Maladies auto-inflammatoires

S. Georjin-Lavialle, L. Savey, G. Grateau

Résumé : Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont définies comme des désordres de l'immunité innée. Elles ont été initialement définies en opposition aux maladies auto-immunes en raison de l'absence d'implication du système immunitaire adaptatif et des auto-anticorps circulants. Les 4 MAI décrites en premier, sont appelées les MAI « historiques » et comportent : la fièvre méditerranéenne familiale (associée aux mutations du gène MEFV), les cryopyrinopathies (associées aux mutations de NLRP3), le syndrome périodique associé aux récepteurs du facteur de nécrose tumorale (associé aux mutations de TNFRSF1A) et le déficit en mévalonate kinase (associé aux mutations de MVK). Au cours des 10 dernières années, plus de 50 nouvelles MAI monogéniques ont été découvertes grâce aux progrès de la génétique. Le diagnostic est facilité par un interrogatoire reprenant les antécédents personnels et familiaux et grâce à l'analyse détaillée des signes et symptômes associés aux crises fébriles, qui doivent s'associer à la présence d'une élévation sanguine des biomarqueurs d'inflammation. Des techniques d'analyse génétique de plus en plus performantes peuvent contribuer à affiner le diagnostic. Ce chapitre propose une description des principales MAI et une aide pour guider le clinicien dans la suspicion et l'établissement d'un diagnostic de MAI.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Auto-inflammation ; Maladie auto-inflammatoire ; Fièvre récurrente ; Fièvre méditerranéenne familiale ; Colchicine

Plan

■ Définition	1
■ Quand soupçonner une maladie auto-inflammatoire	1
Spécificités chez les enfants	2
Spécificités chez l'adulte	2
■ Principales voies physiopathologiques	2
■ Quelles sont les maladies auto-inflammatoires les plus fréquentes que les cliniciens doivent connaître en 2021 ?	3
Fièvre méditerranéenne familiale	3
Autres inflammasomopathies	4
Syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale	5
Déficit en adénosine désaminase 2	6
Maladies impliquant des voies de transmission en aval du récepteur au « tumor necrosis factor » de type 1	6
Interféronopathies de type I	6
Actinopathies	6
■ Maladies auto-inflammatoires polygéniques	6
Forme systémique de l'arthrite idiopathique juvénile	6
Maladie de Still de l'adulte	7
Syndrome de Schnitzler	7
Syndrome avec fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite et syndrome d'adénite (PFAPA)	7
■ Quelles analyses génétiques peut-on faire en cas de suspicion de maladies auto-inflammatoires ?	7
■ Quels sont les principes de traitement des maladies auto-inflammatoires ?	7
Colchicine	7
Biothérapies	8
■ Conclusions	8

■ Définition

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont définies comme une activation anormale de l'immunité innée, en l'absence d'infection ou d'auto-immunité [1]. La plus fréquente est la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) [2]. Le nombre de ces maladies a constamment évolué ces dernières années grâce aux progrès de la génétique. Néanmoins, bien qu'environ 60 gènes aient été associés à une MAI, il est encore difficile en pratique clinique de prévoir si une analyse génétique détecte une mutation pathogène en se basant uniquement sur le phénotype clinique et les antécédents médicaux d'un patient.

On parle plus volontiers de MAI monogéniques que de fièvres récurrentes héréditaires car certaines de ces maladies ne donnent pas de fièvre récurrente à proprement parler, mais plus une inflammation (biologique ± clinique) soit chronique, soit évoluant par poussées.

■ Quand soupçonner une maladie auto-inflammatoire

Les MAI constituent un groupe de maladies qui se caractérisent par une inflammation systémique périodique ou chronique secondaire à des mutations de gènes codant les protéines impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire innée. En raison de leur nature génétique, la plupart de ces maladies ont une apparition précoce, allant de la naissance à la 1^{re} décennie de la vie ; seul un nombre limité de patients développent des symptômes à l'âge adulte. Toutefois, comme la plupart de ces troubles sont très rares et présentent un large spectre de manifestations cliniques (Fig. 1), leur diagnostic est souvent retardé.

On peut identifier trois situations cliniques dans lesquelles les MAI doivent être suspectés (Fig. 2) :

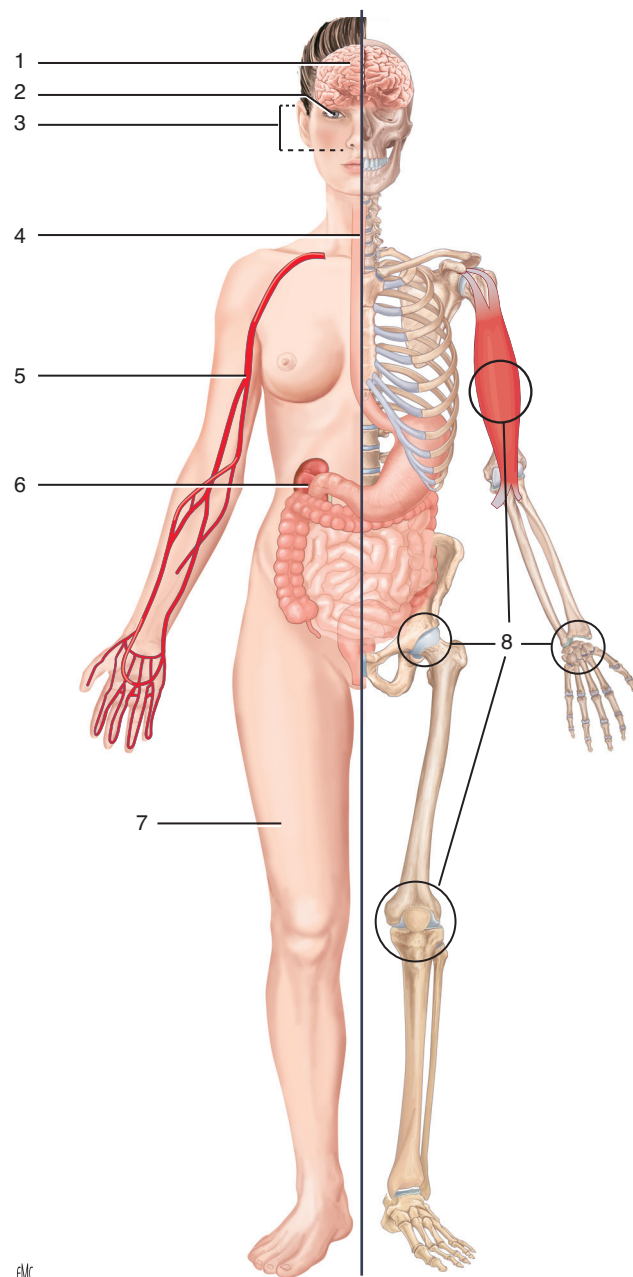


Figure 1. Principaux appareils pouvant être impliqués dans les maladies auto-inflammatoires (MAI) et principales complications. 1. Système nerveux central ; 2. atteinte oculaire ; 3. atteinte de la sphère otorhino-laryngologique ; 4. système digestif et hépatobiliaire ; 5. système immunitaire et hématopoïétique ; 6. atteinte rénale (amylose AA) ; 7. système tégumentaire (peau et muqueuses) ; 8. système musculosquelettique (\pm destructions articulaires).

- certains sont caractérisés par des poussées récurrentes d'inflammation systémique se présentant brutalement avec de la fièvre, une élévation spectaculaire des biomarqueurs de la phase aiguë et une variété de manifestations cliniques telles que des éruptions cutanées, des sérites (péritonite, pleurite, péricardite et arthrite) et des adénopathies. Ces éruptions sont généralement séparées par des intervalles sans symptômes de durée variable. Elles peuvent être déclenchées par des facteurs souvent facilement identifiables par le patient, tels que le stress, le manque de sommeil et la stimulation antigénique, y compris la vaccination et une virose ;
- d'autres MAI présentent une évolution plus chronique, avec une inflammation systémique comme caractéristique principale. Dans ces cas, des manifestations dermatologiques telles qu'une éruption pseudo-urticarienne et une dermatite granulomateuse peuvent fournir des indices pour le diagnostic. La

présence d'abcès pyogènes chroniques stériles affectant la peau, les articulations et les os est également très suggestive (Fig. 3) ;

- des maladies découvertes plus récemment sont à cheval sur l'interface entre l'auto-inflammation et déficit immunitaire, dans laquelle l'inflammation systémique est associée à un degré variable de déficit immunitaire. Bien que leur présentation clinique ne soit pas stéréotypée, des antécédents familiaux similaires sont volontiers retrouvés et les symptômes ont tendance à mal répondre aux traitements habituels.

Spécificités chez les enfants

La récurrence de symptômes cliniques stéréotypés est probablement l'une des principales caractéristiques des MAI. Comme chez les adultes, des antécédents familiaux positifs, la présence de consanguinité et une apparition très précoce de la maladie sont autant d'indices importants. Dans tous les cas, une anamnèse complète et des examens cliniques répétés restent la meilleure garantie d'un diagnostic correct de ces maladies complexes et rares.

Spécificités chez l'adulte

Chez les adultes, il peut être difficile de suspecter les MAI car elles sont moins connues et moins enseignées que les maladies auto-immunes. De plus, les MAI historiques telles que la FMF, les cryopyrinopathies et le *tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome* (TRAPS) ont été initialement décrits dans le contexte d'une histoire familiale, de sorte que la suspicion de MAI dans un cas sporadique n'est pas intuitive à première vue. En général, les MAI doivent être suspectés lorsqu'un patient présente des manifestations affectant le(s) système(s) cutané(s), gastro-intestinal(s) et/ou musculosquelettique(s), ainsi qu'une inflammation systémique comme le montre une protéine C-réactive (*C reactive protein* [CRP]) élevée et/ou une hyperleucocytose à neutrophile. Selon le contexte clinique, l'infection, les néoplasies, les maladies hématologiques et les maladies auto-immunes classiques doivent être exclues. Une autre situation, heureusement plus rare, est la découverte d'une amylose AA chez un patient présentant des fièvres récurrentes et un syndrome inflammatoire en l'absence d'une cause alternative. La cause la plus fréquente d'amylose AA monogénique reste de loin en France et dans le monde la FMF, mais toutes peuvent se compliquer d'amylose AA après plusieurs d'années d'évolution d'inflammation chronique non contrôlée (Tableau 1).

À l'exception de la maladie de Still, une évolution de la maladie d'au moins 6 mois avec la présence à trois reprises de marqueurs inflammatoires élevés est nécessaire avant d'évoquer une MAI. Dans tous les cas, il est nécessaire d'interroger le patient sur son histoire personnelle, en remontant jusqu'à son enfance en consultant son dossier médical s'il est disponible et/ou en interrogeant ses parents afin de déterminer l'âge d'apparition et les principales caractéristiques cliniques de sa maladie. Des signes et symptômes similaires doivent également être recherchés chez les membres de la famille pour les MAI à transmission dominante, tandis que la consanguinité entre les parents doit être évaluée pour les MAI à transmission récessive.

Enfin il existe une MAI de découverte très récente le *vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome* (VEXAS) associé à des mutations somatiques du gène *UBA1* qui touche les hommes de plus de 45 ans et se manifeste par une inflammation systémique associée à une anémie macrocytaire et dans les cas les plus typiques à une polychondrite [3]. Le syndrome VEXAS n'est probablement pas si rare et près de 200 cas ont été diagnostiqués en France en 18 mois depuis la première description.

■ Principales voies physiopathologiques (Fig. 4)

La pathophysiologie des MAI est progressivement dévoilée au fur et à mesure que de nouvelles maladies monogéniques sont découvertes chaque année. Les MAI sont généralement causés par

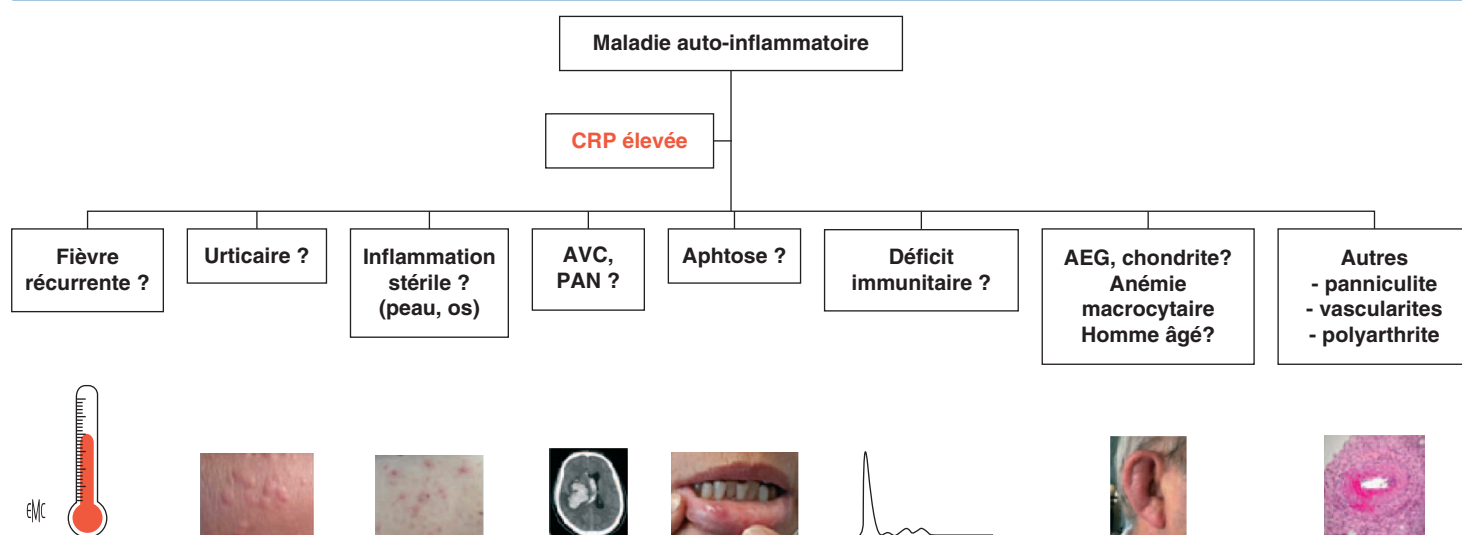


Figure 2. Proposition d'un algorithme d'orientation simplifié devant une suspicion de maladies auto-inflammatoires (MAI) selon les principaux éléments cliniques. CRP : C reactive protein ; AVC : accident vasculaire cérébral ; PAN : périartérite noueuse ; AEG : altération de l'état général.

un trouble de l'immunité innée conduisant à une inflammation via de multiples effecteurs. Dans la [Figure 4](#), nous proposons sept mécanismes principaux pour ces maladies.

La voie la plus étudiée et la plus impliquée à ce jour est celle des « inflammasomopathies » (haut de la [Figure 4](#)) [4]. Les MAI associées sont appelées ainsi, car elles sont causées par une activation excessive et inappropriée des inflammasomes. Par ordre de fréquence décroissante, les inflammasomes affectés sont la pyrine, le NLRP3, le NLRP4 et le NLRP1. La FMF est associée à des mutations dans le gène *MEFV* codant la pyrine, tandis que les cryopyrinopathies sont associées à des mutations germinales ou somatiques dans le gène *NLRP3* codant la protéine NLRP3. Dans les inflammasomopathies, l'activation de la voie finale entraîne une production excessive d'interleukines (IL)-1, -6 et -18, principalement par l'action de la caspase 1.

Dans le syndrome périodique associé aux récepteurs du facteur de nécrose tumorale ou TRAPS, il y a une production excessive de dérivés réactifs de l'oxygène dans le réticulum endoplasmique, ce qui conduit finalement à la production de cytokines pro-inflammatoires. En cas de mutation des gènes codant pour les antagonistes des récepteurs IL-1 et IL-36, deux MAI rarissimes caractérisées par des éruptions cutanées pustuleuses.

Nous avons choisi de regrouper les maladies les plus fréquentes en aval du récepteur TNFR1. L'un de ces défauts concerne la voie de l'ubiquitination des protéines dans le cytoplasme qui permet d'adresser les protéines soit vers le protéasome où elles sont dégradées, soit vers le noyau, notamment en activant l'inflammation via la voie *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B). Plusieurs protéines interviennent dans le processus d'ubiquitination dont A20. Lorsque la protéine A20 est mutée, elle peut induire une maladie autosomique dominante appelée haplo-insuffisance A20 (HA20) [5]. Cette dernière se présente avec un large spectre de manifestations cliniques, et comme caractéristique principale des ulcères buccaux et/ou génitaux associés à des douleurs abdominales fébriles. Le syndrome VEXAS est une entité de description très récente associée à une mutation d'une enzyme E1 entraînant une perturbation importante de l'ubiquitination des protéines et un excès d'inflammation [3].

Un autre concerne la voie *receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1* (RIPK1)/caspase 8, qui aboutit à un excès d'apoptose et à la nécroptose en cas de mutation de RIPK1.

La physiopathologie du déficit en adénosine déaminase 2 (DADA2), une maladie autosomique récessive découverte en 2014, n'est pas encore totalement élucidée [6]. Elle implique un excès de macrophages pro-inflammatoires au détriment des macrophages anti-inflammatoires, entraînant une inflammation des parois des vaisseaux. Le système vasculaire cérébral est un site d'atteinte fréquent, et est déterminant pour son pronostic.

Les interféronopathies sont un groupe de plusieurs maladies qui entraînent une signalisation incontrôlée par la voie de l'interféron

(IFN) [7]. L'inflammation systémique est généralement bénigne par rapport aux inflammasomopathies. Les formes monogéniques d'interféronopathies sont très rares. Elles débutent généralement dans l'enfance et sont parfois associées à une auto-immunité. Leur traitement n'est pas totalement établi à ce jour.

Les actinopathies impliquent une voie récemment découverte [8]. Elles sont causées par des mutations dans les gènes codant pour des protéines qui sont impliquées dans l'assemblage et la dynamique du squelette de l'actine intracellulaire. Alors que certaines actinopathies sont associées à un déficit immunitaire primaire, d'autres sont caractérisées par des caractéristiques auto-inflammatoires. Les gènes récemment décrits associés aux manifestations auto-inflammatoires et à une/des cytopénie(s) sont *ARPC1B*, *WDR1* et *CDC42*.

■ Quelles sont les maladies auto-inflammatoires les plus fréquentes que les cliniciens doivent connaître en 2021 ?

Fièvre méditerranéenne familiale

Le gène associé au FMF a été découvert en 1997 et appelé *MEFV* pour MEditerranean FeVer. La FMF est la MAI monogénique la plus fréquente au monde avec 100 000 cas estimés [2] et 5000 à 10 000 cas en France. Elle touche les populations d'origine méditerranéenne : Arabes de l'Est et de l'Ouest, Arméniens, Turcs, Juifs non ashkénazes, Druzes, Libanais, Italiens et Grecs. Les premiers symptômes de la maladie surviennent avant l'âge de 5 ans habituellement et associent : la fièvre, principale caractéristique, avec des signes d'inflammation des séreuses : péritonite (95 %), pleurite (45 %), orchite (3 %) et péricardite (1 %) ; les grosses articulations sont également touchées chez plus de 50 % des patients, principalement les genoux, les hanches et les chevilles. La lésion cutanée pathognomonique est l'érythème des membres inférieurs appelé le pseudoérysipèle (25 %). Habituellement, un seul site séreux est affecté lors d'une crise, qui peut durer de quelques heures à 3 ou 4 jours. Les attaques se résolvent spontanément, sans périodicité dans leur récurrence. Leur fréquence varie considérablement d'un patient à l'autre et d'une période de la vie à l'autre chez un même patient. Certains facteurs peuvent déclencher des crises, notamment le stress, les viroses pendant l'enfance.

À l'exception de l'amylose inflammatoire (AA), les complications chroniques de la maladie telles que la péritonite encapsulée et l'arthrite destructrice chronique affectant les hanches et les genoux sont rares. Une splénomégalie peut



Figure 3. Exemple de signes élémentaires dermatologiques dans les maladies auto-inflammatoires (MAI).
A. Urticaire induite par le froid sur la jambe d'un patient atteint de cryopyrinopathie (syndrome de Muckle Wells).
B. Pustule aseptique dans une haplo-insuffisance de A20.
C. Aphte buccal lors d'une poussée de déficit en mévalonate kinase.

également être observée chez les patients dont l'inflammation est imparfaitement contrôlée.

Le diagnostic de la FMF repose sur des arguments cliniques et est étayé par des tests génétiques. Dans une forme typique de FMF, le diagnostic est souvent évident. Dans le contexte clinique évocateur, la présence de deux mutations pathogènes sur des allèles différents (homozygotie ou hétérozygotie composée) confirme le diagnostic. Lorsqu'une seule mutation est présente, le diagnostic n'est pas établi, mais ne doit pas être exclu si la présentation clinique est typique et peut nécessiter le recours à un avis d'expert. En effet, bien que cinq mutations spécifiques représentent plus de 85 % de l'ensemble des mutations, il existe quelques mutations rares ou encore inconnues (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/>).

Autres inflammasomopathies

Cryopyrinopathies (cryopyrin-associated periodic syndrome [CAPS]), ou maladie auto-inflammatoire associée à la mutation de NLRP3 (NLRP3-AID) selon la nouvelle nomenclature [9]

Trois entités cliniques ont été identifiées initialement : le syndrome de Muckle-Wells, l'urticaire familiale au froid (FCAS) et le syndrome neurologique, cutané et articulaire infantile chronique (CINCA) et ont finalement été regroupées sous le nom de cryopyrinopathies ou CAPS. Elles sont toutes associées à des mutations dans le gène *NLRP3* et se caractérisent par une urticaire induite par le froid [10]. Le syndrome de Muckle-Wells est caractérisé en plus de l'urticaire, d'inflammation chronique, voire de fièvre récurrente, de surdité de perception, d'inflammation oculaire, de céphalées, d'arthrites et peut se compliquer d'amylose AA. Le syndrome CINCA est une forme sévère débutant à la naissance et est caractérisée par la présence d'une inflammation du système nerveux central (méningite chronique), une atteinte cutanée (une éruption urticarienne diffuse non prurigineuse), une atteinte articulaire (arthropathie déformante touchant préférentiellement les genoux) et une dysmorphie faciale avec présence de bosses frontales et d'ensellure nasale.

Contrairement au syndrome de Muckle-Wells et au FCAS qui sont le plus souvent transmis sur un mode autosomique dominant, le syndrome CINCA est plus fréquemment sporadique par néomutation. Des mutations somatiques ont été identifiées chez des patients ne présentant aucune mutation lors de l'analyse génétique par séquençage de Sanger, en particulier dans le cas du syndrome CINCA. Une étude récente a estimé que des mutations somatiques sont présentes jusqu'à 19 % des cas de CAPS [11] ; ainsi, aujourd'hui, en cas de forte suspicion de CAPS, si la mutation n'est pas déjà connue dans la famille, le gène *NLRP3* doit être analysé par le séquençage de nouvelle génération (NGS) au lieu du séquençage classique en Sanger, car ce dernier ne permet pas de détecter des mutations somatiques.

L'amylose AA peut compliquer toutes les formes de CAPS, y compris en cas de mutation somatique de *NLRP3*, et faire décou-

vrir la maladie ; les symptômes évocateurs étant la surdité et l'urticaire au froid associé.

Le traitement des CAPS est basé sur les inhibiteurs de l'interleukine 1, qui ont montré une efficacité spectaculaire chez les patients CAPS. Malheureusement, les lésions du système nerveux central et la surdité sont souvent irréversibles malgré le traitement, surtout s'il y a un long délai entre l'apparition des symptômes et le début du traitement.

Déficit en mévalonate kinase

Le déficit en mévalonate kinase (MKD), anciennement connu sous le nom de syndrome hyperIg D (HIDS), a été décrit pour la première fois en 1984 [12]. La présence d'un marqueur biochimique original, l'élévation de l'immunoglobuline D (IgD) sérique, a contribué à l'identification de cette maladie héréditaire rare de transmission autosomique récessive. La concentration sanguine d'IgD est un marqueur non spécifique qu'il n'est plus utile de mesurer. La maladie commence dans l'enfance. Les crises inflammatoires durent généralement 7 jours et peuvent récidiver toutes les 4 à 8 semaines. La fièvre, qui dépasse souvent 39 °C, est souvent accompagnée dans deux tiers à trois quarts des cas de : douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, arthralgie, et parfois arthrite. Les manifestations cutanéomuqueuses sont fréquentes et très diverses à type des macules érythémateuses, lésions urticariennes, aphtes buccaux. Les signes relativement spécifiques sont l'hépatosplénomégalie et la présence d'une adénopathie cervicale douloureuse dans 94 % des cas. La maladie évolue par poussées séparées d'intervalles libres non inflammatoires. Le MKD se complique très rarement d'amylose AA. L'individualisation de cette maladie était en partie basée sur la présence d'un taux sérique élevé d'IgD pendant et entre les crises, cependant ce biomarqueur n'est pas très spécifique de la MKD, car son élévation a été également observée dans le FMF et le TRAPS, son dosage pendant les crises n'est plus d'actualité. En cas de suspicion de MKD, un taux élevé d'acide mévalonique urinaire pendant une crise inflammatoire peut orienter vers le diagnostic, surtout chez les enfants.

Le gène muté du MKD, *MVK*, code pour une enzyme de la voie du cholestérol, la mévalonate kinase, dont le déficit partiel est responsable du phénotype du MKD. D'autre part, un déficit complet de la mévalonate kinase provoque une maladie pédiatrique plus grave appelée acidurie mévalonique. Si les enfants atteints d'acidurie mévalonique présentent des crises inflammatoires similaires à celles du MKD, ils développent également un retard de croissance, une dysmorphie et des troubles neurologiques sévères.

Les mécanismes d'inflammation associés au MKD impliquent la voie IL-1. Les médicaments anti-inflammatoires courants tels que les corticostéroïdes, la colchicine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne sont généralement pas très efficaces dans la MKD. Des études récentes ont démontré l'efficacité des inhibiteurs de l'IL-1, en particulier le canakinumab.

Tableau 1.
Principales MAI monogéniques responsables d'amylose AA.

Fréquence des cas d'amylose AA associés à ces maladies	Maladie	Gène muté	Principaux signes évocateurs de la maladie
Pas si rare (> 100 cas en France)	Fièvre méditerranéenne familiale	<i>MEFV</i>	Origine méditerranéenne Consanguinité Douleurs abdominales Pseudoérysipèle de cheville
Rare (environ 25 cas en France)	Cryopyrinopathies	<i>NLRP3</i>	Forme familiale dominante Urticaire au froid Surdité Arthralgies inflammatoires Kératoconjonctivite
Rare (3-5 cas en France)	TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	Forme familiale dominante Poussées fébriles longues Douleurs abdominales Myalgies
Très rare (3-5 cas en France)	Déficit en mévalonate kinase	<i>MVK</i>	Cas sporadique Début dans l'enfance Signes digestifs Aphthose et adénopathies cervicales
Très très rare (1 cas en France)	Déficit en ADA2	<i>ADA2</i>	Livedo PAN Hypogammaglobulinémie ATCD AVC
Estimation encore inconnue (maladie de description récente, mais déjà 1 cas en France)	VEXAS	<i>UBA1</i>	Homme > 50 ans Cas sporadique Anémie macrocytaire Chondrite

MAI : maladies auto-inflammatoires ; TRAPS ; *Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome* ; ADA2 : adénosine désaminase 2 ; VEXAS : Vacuoles, Enzyme E1, liée à l'X, Auto-inflammatoire, Somatique syndrome ; PAN : périartérite noueuse ; ATCD : antécédent ; AVC : accident vasculaire cérébral.

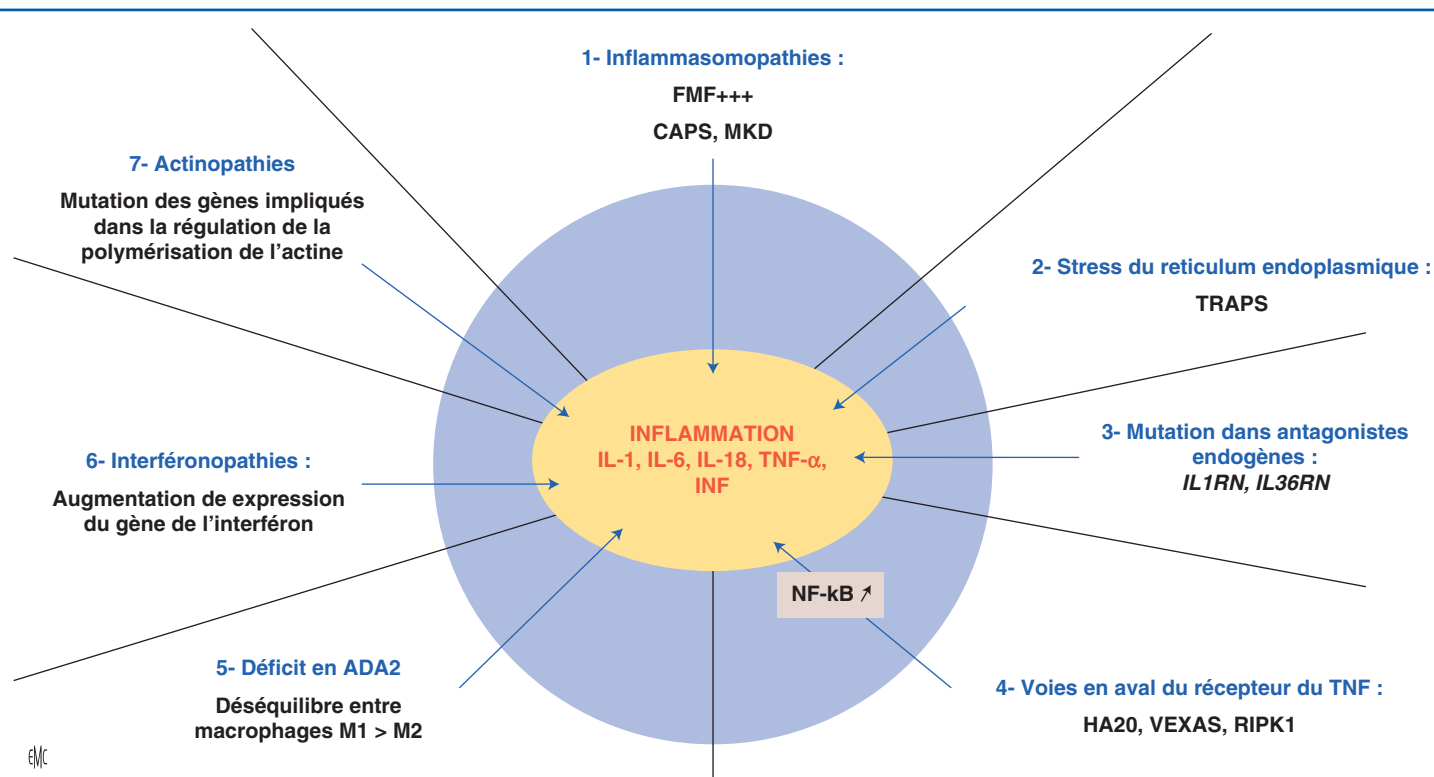


Figure 4. Représentation schématique des principales voies physiopathologiques impliquées dans les maladies auto-inflammatoires (MAI). FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; CAPS : *cryopyrin-associated periodic syndrome* ; MKD : déficit en mévalonate kinase ; TRAPS : *tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome* ; IL : interleukin ; TNF : *tumor necrosis factor* ; HA20 : haplo-insuffisance A20 ; NF-κB : *nuclear factor-kappa B* ; INF : interféron ; ADA2 : adénosine déaminase 2 ; VEXAS : *vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome*.

Syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale

Le syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale (TRAPS) est syndrome de fièvre récurrente de

transmission autosomique dominante secondaire à la mutation de la protéine de la superfamille des récepteurs *tumor necrosis factor* (TNF) de type 1A codé par le gène *TNFRSF1A* [13]. Toutes les populations du globe peuvent être atteintes de TRAPS y compris les patients d'origine méditerranéenne !

Les poussées de TRAPS durent plus longtemps que celles de FMF, allant de 5 jours et jusqu'à 3 semaines. Des douleurs abdominales, simulant souvent un abdomen chirurgical, sont au premier plan. 75 % des patients développent des manifestations cutanées à type de placards érythémateux, oedémateux, chauds de tailles diverses avec des bords flous (pseudocellulite) au niveau des membres supérieurs et inférieurs, mais peut également siéger sur le thorax. Les myalgies migratrices sont également spécifiques annonçant le début des crises. Les douleurs thoraciques, les douleurs scrotales, l'arthrite, l'œdème orbitaire et la conjonctivite sont plus rares. L'amylose AA est la complication la plus sévère et la plus redoutée du TRAPS. La persistance de taux élevés des marqueurs sériques de l'inflammation en dehors des crises peut permettre d'identifier les patients les plus à risque de développer l'amylose AA et de ce fait de nécessiter un traitement anti-IL-1.

Déficit en adénosine désaminase 2

Le DADA2 est une maladie auto-inflammatoire de transmission autosomique récessive associée à des mutations de perte de fonction dans le gène *ADA2*. Elle a été décrite pour la première fois en 2014 chez des patients atteints de vascularite précoce des petits et moyens vaisseaux imitant la polyartérite noueuse (PAN). Actuellement, plus de 300 cas ont été décrits dans la littérature [6, 14]. La majorité des patients présentent avant l'âge de 10 ans un phénotype vasculaire inflammatoire, un phénotype hématologique et/ou un phénotype immunologique allant d'un déficit immunitaire humoral modéré à une lymphoprolifération. On peut retrouver dans les familles de DADA2, des cas de fièvre intermittente avec élévation des marqueurs inflammatoires, manifestations neurologiques centrales à type d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques et hémorragiques, et des manifestations hématologiques et/ou immunologiques concomitantes. La peau est fréquemment atteinte par outre la PAN, un livedo reticularis et/ou la racemosa. Les biopsies cutanées révèlent souvent une vascularite nécrosante non granulomateuse ou une vascularite des petits vaisseaux. Le dépistage du DADA2 peut être facilement effectué par la mesure de l'activité sérique de l'ADA2, disponible à faible coût dans quelques laboratoires spécialisés dont 2 en France (Necker et Montpellier). Un diagnostic adéquat est crucial, car l'anti-TNF est le principal traitement actuel du phénotype inflammatoire le plus courant et permet d'éviter la récurrence des AVC. À ce jour, seuls trois patients ont développé une amylose AA comme complication de cette maladie.

Maladies impliquant des voies de transmission en aval du récepteur au « tumor necrosis factor » de type 1

De très nombreuses maladies monogéniques impliquent cette voie, nous avons choisi de ne détailler que les deux plus fréquentes.

Haplo-insuffisance A20

La protéine A20 est un régulateur négatif de la voie NF-κB. Les mutations du gène *TNFAIP3* qui code A20 entraîne un syndrome associant une fièvre récurrente avec une aphtose bipolaire, une inflammation oculaire, des symptômes gastro-intestinaux, des arthromyalgies et des lésions cutanées à type de folliculite [5]. À ce jour, plus de 100 patients à travers le monde ont été diagnostiqués, avec une prédominance d'origine japonaise. La quasi-totalité d'entre eux ont développé des symptômes pendant l'enfance. À notre connaissance, il n'y a pas de cas d'amylose AA secondaire à l'HA20.

Syndrome Vacuoles, Enzyme E1, liée à l'X, Auto-inflammatoire, Somatique

Une nouvelle MAI a été découverte fin 2020 et appelée le syndrome VEXAS. Elle est associée à des mutations somatiques du gène *UBA1* (qui se trouve sur le chromosome X) [3]. *UBA1* est la principale enzyme E1 qui initie l'ubiquitination. Les patients, tous des hommes de plus de 45 ans présentaient, une inflamma-

tion souvent fatale avec des fièvres, des cytopénies (notamment une anémie macrocytaire) avec des vacuoles dans les progéniteurs myéloïdes et érythroïdes sur le myélogramme lorsqu'il était réalisé. Cliniquement, les patients présentent souvent une dermatose neutrophilique, un infiltrat pulmonaire, des chondrites, des vasculites et des thromboses. Il s'agit ainsi d'une MAI acquise avec l'acronyme VEXAS. De nombreux cas de ce syndrome sont diagnostiqués en France et dans le monde depuis sa description (déjà plus de 200 publiés, et probablement 500 cas dans le monde à ce jour).

Interféronopathies de type I

Les interféronopathies de type I (IFN de type I) désignent les troubles auto-inflammatoires mendéliens caractérisés par une signature génétique élevée de la réponse IFN de type 1 dans les cellules du sang périphérique [7]. Une production excessive d'IFN de type 1 peut résulter d'une stimulation inappropriée de la voie de réponse de l'IFN de type 1 ou de sa régulation négative défectueuse. À ce jour, les IFN de type 1 les plus courants sont le syndrome d'Aicardi Goutières (AGS), la SAVI (vasculopathie associée au STING, infantile), la DERMATIE (dermatite neutrophile chronique atypique avec lipodystrophie), désormais appelée PRAAS (syndrome auto-inflammatoire associé au protéasome), Syndrome de Singleton-Merten (SMS), Spondyloenchondrodysplasie avec dysrégulation immunitaire (SPENCD), trouble pigmentaire réticulé lié à l'X (XLRPD), déficit en USP 18 (peptidase 18 spécifique à l'ubiquitine, syndrome de pseudo-TORCH) et syndrome COPA [15]. En général, les symptômes se développent pendant la petite enfance. Les signes évocateurs d'une IFN de type I sont la présence d'encéphalopathie, de calcifications intracrâniennes, de lésions cutanées (lipodystrophie, vascularite acrale induite par le froid et lésions de type lupique) et la présence d'une auto-immunité, à savoir l'anticorps antinucléaire (ANA).

Actinopathies

Plusieurs mutations ont été découvertes dans des gènes impliqués dans le cytosquelette de l'actine ; ces maladies sont actuellement appelées actinopathies [8]. Le remodelage des cellules immunitaires est impliqué dans la pathogenèse des maladies hématologiques/auto-inflammatoires, ce qui souligne l'importance du cytosquelette d'actine dans la modulation des réponses inflammatoires. Du fait de leur rareté, nous avons choisi de ne pas les détailler dans ce chapitre.

■ Maladies auto-inflammatoires polygéniques

Certains patients présentent des symptômes systémiques avec inflammation biologique, sans qu'aucune mutation n'ait été retrouvée. On parle alors de MAI polygénique à ce jour. Certaines répondent à des jeux de critères déterminés par des consensus internationaux. Les plus fréquentes sont présentées ci-dessous.

Forme systémique de l'arthrite idiopathique juvénile

La forme systémique de l'arthrite idiopathique juvénile est considérée comme une maladie auto-inflammatoire [16]. Selon la classification de la Ligue internationale des associations de rhumatologie, elle est définie comme une fièvre d'une durée minimale de 2 semaines, précédant ou accompagnant une arthrite d'une durée minimale de 6 semaines et commençant avant l'âge de 16 ans. Elle doit être accompagnée d'un ou de plusieurs des signes suivants : éruption cutanée évanescence, lymphadénopathie, hépatomégalie et/ou splénomégalie, et sérite. Son étiologie exacte reste incertaine, mais elle se caractérise par une dérégulation de l'immunité innée.

Maladie de Still de l'adulte

La maladie de Still de l'adulte est une entité hétérogène caractérisée par quatre caractéristiques cardinales : fièvre marquée, éruption cutanée évanescence, arthralgie ou arthrite, et leucocytose neutrophile en l'absence de facteur rhumatoïde et d'ANA [16]. La prise en charge de ces deux maladies vise à obtenir une rémission des manifestations systémiques et articulaires, ainsi qu'à prévenir les complications telles que la destruction des articulations et l'amylose AA. Le traitement est basé sur les AINS dans les formes légères de la maladie, et sur les corticostéroïdes, le méthotrexate, les biothérapies anti-IL-1 et anti-IL-6 dans les formes graves, y compris dans les cas de lésions articulaires.

Syndrome de Schnitzler

Il a été défini par le Dr Liliane Schnitzler, dermatologue française en 1972 comme la survenue à l'âge adulte d'une urticaire et d'une gammopathie monoclonale du sous-type IgG ou IgM. Il se présente avec une dermatose urticarienne neutrophile cliniquement et histologiquement très similaire à celle observée dans les cryopyrinopathies, mais sans mutation détectée [17].

Syndrome avec fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite et syndrome d'adénite (PFAPA)

Avec cet acronyme sont souvent classés des enfants présentant des accès de fièvre périodiques, sans mutations dans les gènes des MAI connus à ce jour. Il n'y a pas non plus de prédilection ethnique. Le PFAPA a été décrit pour la première fois par Marshall en 1987 [18]. La maladie se développe généralement avant l'âge de 5 ans. Elle se caractérise par des pics de fièvre d'apparition brutale qui durent de 3 à 6 jours périodiques tous les 2 à 6 semaines. Elles sont généralement annoncées par des frissons. Les aphtes buccaux sont souvent de petite taille évoluant favorablement sans laissant de cicatrice. Les ganglions cervicaux sont généralement hypertrophiés et sensibles. Le bilan biologique pendant les crises montre une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une élévation de la CRP qui se normalisent en dehors des crises. La maladie a une évolution bénigne et tend à se résorber spontanément avec le temps.

Le diagnostic de PFAPA est généralement basé sur plusieurs critères (évolution par poussée, absence de réponse aux antibiotiques, récurrence des symptômes cardinaux et réponse rapide aux stéroïdes).

■ Quelles analyses génétiques peut-on faire en cas de suspicion de maladies auto-inflammatoires ?

Historiquement, les maladies monogéniques étaient testées génétiquement par le séquençage de Sanger, la méthode de référence. Cette méthode reste peu coûteuse et rapide. C'est un bon choix lorsqu'il y a une forte suspicion clinique, ou lorsqu'un test fonctionnel a prouvé un trouble métabolique. L'inconvénient du séquençage de Sanger est sa faible performance dans la détection du mosaïcisme somatique, des variations du nombre de copies et des variants structurelles.

Le NGS englobe plusieurs techniques utilisant le séquençage parallèle massif, comme le séquençage par panel, le séquençage de l'exome entier (WES) et le séquençage du génome entier (WGS). Le séquençage par panel NGS est maintenant largement utilisé dans le diagnostic de routine des MAI en 2021. Cette approche permet l'analyse de panels phénotypiques impliquant des dizaines à des centaines de gènes. Les maladies présentant une hétérogénéité génétique sont particulièrement adaptées à cette méthode. Par rapport au séquençage en panel, le principal avantage de WES et WGS est la possibilité de réanalyser les données ultérieurement, lorsque de nouveaux gènes auront été découverts.

Tableau 2.

Points essentiels pour étayer un diagnostic de MAI.

<p>Confirmer la présence d'une inflammation en mesurant le taux de CRP pendant au moins trois poussées</p> <p>Dessiner un arbre généalogique en remontant jusqu'aux quatre grands-parents</p> <p>Déterminer l'âge de début des symptômes, permettant de différencier entre les malades à début précoce (CAPS, MKD) et celle à début tardif (VEXAS)</p> <p>Déterminer l'origine du patient par rapport à ses quatre grands-parents, afin de déterminer s'il est à risque pour la MAI la plus courante : la fièvre méditerranéenne familiale</p> <p>Identifier les principaux symptômes ainsi que la durée des crises</p> <p>Les principales catégories de signes et symptômes sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cutanés (urticaire, dermatose neutrophilique, livedo, aphtes) : biopsier toute lésion visible - abdominal : douleur, diarrhée - thoracique : pleurite et/ou péricardite - neurologique : accident vasculaire cérébral, surdité, méningite aseptique, retard mental - adénopathies cervicales et/ou profondes, hépatosplénomégalie <p>Au plan biologique, il faut analyser soigneusement les paramètres de l'hémogramme (cytopénie ?, anémie macrocytaire ?, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles en poussée) et rechercher une hypogammaglobulinémie</p>
--

MAI : maladies auto-inflammatoires ; CRP : *C reactive protein* ; CAPS : *cryopyrin-associated periodic syndrome* ; MKD : *mevalonate kinase deficiency* ; VEXAS : Vacuoles, Enzyme E1, liée à l'X, Auto-inflammatoire, Somatique syndrome.

Les stratégies de diagnostic génétique varient d'un pays à l'autre, en fonction de l'accès aux séquenceurs de la nouvelle génération et aux ressources bio-informatiques des laboratoires. Le séquençage Sanger doit être utilisé en particulier lorsqu'il existe une forte suspicion clinique, comme le FMF chez les patients d'origine méditerranéenne le syndrome VEXAS, par mutation du gène *UBA1* chez un homme de plus de 50 ans avec anémie macrocytaire et CRP élevée, ou le MKD chez ceux qui présentent une acidurie mévalonique documentée ou un effondrement de l'activité ADA2. Le WES est le mieux adapté à l'identification d'autres diagnostics ou à la recherche de nouveaux gènes de MAI.

■ Quels sont les principes de traitement des maladies auto-inflammatoires ?

Colchicine

La colchicine bien prise quotidiennement constitue le traitement de première intention au cours de la FMF pour le contrôle des poussées et la prévention des complications principalement l'amylose AA. Chez l'adulte, la dose initiale habituelle de colchicine est de 1 mg/j. Si l'activité de la maladie n'est pas contrôlée, soit à cause de la récurrence des crises, soit à cause de la persistance de l'inflammation, la dose de colchicine doit être augmentée de 0,5 mg/j tous les 3 à 6 mois jusqu'à un maximum de 2,5 mg/j. La diarrhée due à la colchicine est rare et peut être traitée en fractionnant la dose en deux ou en limitant l'apport en lactose. La colchicine prise au long cours est bien tolérée. La principale complication redoutable est l'intoxication à la colchicine qui reste rare et observée plus fréquemment en cas d'insuffisance rénale. Les effets indésirables aigus plus rares sont la myopathie, la rhabdomyolyse et la toxicité hématologique. La colchicine est autorisée pendant la grossesse et l'allaitement, il est préconisé d'administrer la colchicine au début de la tétée. Dans le cas de la FMF, les patients colchinorésistants sont rares [2].

En raison de son efficacité au cours de la FMF, la colchicine a été essayée comme thérapie d'entretien dans divers autres syndromes fébriles récurrents. Malheureusement, son efficacité dans les MAI autres que la FMF est beaucoup plus modeste ; seuls quelques patients atteints de MAI semblent en bénéficier dans une certaine mesure en particulier s'ils ont des symptômes ressemblant à la FMF ou des péricardites récidivantes.

Biothérapies

Anti-interleukine 1

L'IL-1 est la principale cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la plupart des inflammasomopathies. Les anti-IL-1 ont montré une efficacité remarquable dans ces maladies. L'anakinra est approuvé pour le traitement des cryopyrinopathies et de la FMF colchicino-résistantes ainsi que dans la maladie de Still pédiatrique et adulte [19]. Le canakinumab est actuellement approuvé pour les cryopyrinopathies, la FMF colchicino-résistante, le TRAPS et le MKD, ainsi que la maladie de Still pédiatrique et adulte [19]. L'anakinra et le canakinumab sont tous deux administrés par voie sous-cutanée. L'anakinra est administré quotidiennement en raison de sa courte demi-vie, le canakinumab a l'avantage d'être administré toutes les 4 à 8 semaines mais est plus coûteux. Les anti-IL-1 présentent un bon profil de sécurité et de tolérance. Les principaux effets indésirables sont des réactions cutanées aux points d'injection qui évoluent favorablement après 2 à 4 semaines. Dans la FMF, les biothérapies sont réservées aux formes colchicinorésistantes et après avis d'expert.

Anti-interleukine 6

Le tocilizumab, un anticorps monoclonal humanisé contre l'IL6-R, est approuvé maladie de Still pédiatrique. Il est administré par voie sous-cutanée toutes les 1 à 2 semaines ou par voie intraveineuse tous les mois. Les anti-IL6-R sont souvent utilisés comme un traitement de deuxième ou troisième ligne dans la plupart des MAI.

Inhibiteurs du « tumor necrosis factor »

Ils sont très utiles pour traiter les patients atteints de DADA2 avec manifestation vasculaires [14]. On peut également les utiliser après avis d'expert dans certaines MAI inclassées.

Inhibiteurs de janus kinases (JAK)

Dans les interféronopathies, l'inhibition de JAK a donné des résultats prometteurs dans le SAVI notamment [15]. Les principaux effets indésirables ont été les infections des voies respiratoires supérieures, les gastro-entérites et les infections virales.

■ Conclusions

De nouvelles MAI sont décrites chaque année élargissant ainsi le spectre clinique de ces troubles de l'immunité innée. Les progrès de la génétique sont importants et permettent de mieux comprendre progressivement la physiopathologie de ces maladies. Néanmoins, les mutations pathogènes ne sont pas détectées chez tous les patients présentant une présentation clinique et biologique compatible avec les MAI. Le médecin généraliste peut avoir un rôle important à jouer lorsqu'il suspecte une origine génétique à des manifestations systémiques récurrentes avec de la fièvre et de l'inflammation sanguine. Il peut l'adresser à un spécialiste ou expert pour orienter le diagnostic étiologique et discuter une analyse génétique puis un traitement approprié (Tableau 2). Le patient doit ensuite être suivi de près afin d'optimiser le traitement en fonction de la réponse clinique et biologique et de l'évolution. Une surveillance régulière de la CRP et de la fonction rénale/protéinurie est nécessaire pour détecter les complications principalement l'amylose AA.

S. Georgin-Lavialle, MD, PhD (sophie.georgin-lavialle@aphp.fr).

L. Savey.

G. Grateau.

Service de médecine interne, Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire (CEREMAIA), France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Georgin-Lavialle S, Savey L, Grateau G. Maladies auto-inflammatoires. EMC - Traité de Médecine Akos 2022;25(2):1-8 [Article 5-0375].

Déclaration de liens d'intérêts : Dans les 5 dernières années, S. Georgin-Lavialle a reçu des honoraires d'expertise/conseil et d'aides pour déplacement lors de congrès scientifiques de la part des laboratoires SOBI et NOVARTIS.

L. Savey et G. Grateau ont bénéficié d'aide(s) pour déplacement(s) lors de congrès scientifiques de la part de SOBI.

■ Références

- [1] Georgin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarrabay G, Savey L, Grateau G, Hentgen V. Systemic autoinflammatory diseases: clinical state of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020;**34**:101529.
- [2] Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Stankovic Stojanovic K, Bachmeyer C, Rodrigues F, Savey L, et al. Familial Mediterranean fever. *Rev Med Interne* 2018;**39**:240–55.
- [3] Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:2628–38.
- [4] Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An update on autoinflammatory diseases: inflammasomopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2018;**20**:40.
- [5] Kone-Paut I, Georgin-Lavialle S, Galeotti C, Rossi-Semerano L, Hentgen V, Savey L, et al. New data in causes of autoinflammatory diseases. *Joint Bone Spine* 22 nov 2018.
- [6] Fayand A, Sarrabay G, Belot A, Hentgen V, Kone-Paut I, Grateau G, et al. Multiple facets of ADA2 deficiency: vasculitis, auto-inflammatory disease and immunodeficiency: a literature review of 135 cases from literature. *Rev Med Interne* 2018;**39**:297–306.
- [7] Picard C, Belot A. Type I interferonopathies. Literature review. *Rev Med Interne* 2016.
- [8] Papa R, Penco F, Volpi S, Gattorno M. Actin remodeling defects leading to autoinflammation and immune dysregulation. *Front Immunol* 2020;**11**:604206.
- [9] Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Toutou I, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis* 2018.
- [10] Quartier P, Rodrigues F, Georgin-Lavialle S. Cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rev Med Interne* 2018;**39**:287–96.
- [11] Labrousse M, Kevorkian-Verguet C, Boursier G, Rowczenio D, Maurier F, Lazaro E, et al. Mosaicism in autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;**55**:432–42.
- [12] Galeotti C, Georgin-Lavialle S, Sarrabay G, Toutou I, Koné-Paut I. Mevalonate kinase deficiency in 2016. *Rev Med Interne* 2018;**39**:265–70.
- [13] Georgin-Lavialle S, Kone-Paut I, Delaleu J, Sarrabay G, Grateau G, Toutou I, et al. Tumor necrosis receptor associated periodic syndrome (TRAPS): State of the art. *Rev Med Interne* 2018;**39**:256–64.
- [14] Moens L, Hershfield M, Arts K, Aksentjevich I, Meyts I. Human adenosine deaminase 2 deficiency: a multi-faceted inborn error of immunity. *Immunol Rev* 2019;**287**:62–72.
- [15] Frémond M-L, Crow YJ. STING-Mediated lung inflammation and beyond. *J Clin Immunol* 2021.
- [16] Theodoropoulou K, Georgin-Lavialle S. Systemic juvenile onset idiopathic arthritis and adult onset still disease. *Rev Med Suisse* 2018;**14**(594):372–7.
- [17] Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler syndrome: a review. *Curr Rheumatol Rep* 2017;**19**:46.
- [18] Hofer M, Pillet P, Cochard M-M, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology* 2014;**53**:1125–9.
- [19] Malcova H, Strizova Z, Milota T, Striz I, Sediva A, Cebecauerova D, et al. IL-1 inhibitors in the treatment of monogenic periodic fever syndromes: from the past to the future perspectives. *Front Immunol* 2020;**11**:619257.