

Maladies auto-inflammatoires : nouvelles perspectives physiopathologiques et diagnostiques

Autoinflammatory Diseases: New Insights into Pathophysiology and Diagnosis

H. Hrizi¹, H. Jouini¹, Z. Fitouri¹

¹ Department of Pediatrics D, Béchir Hamza Children's Hospital, Faculty of Medicine of Tunis, University of Tunis El Manar, Tunis, Tunisia.

Corresponding author : Houcem Hrizi · houcem.hrizi@fmt.utm.tn · ORCID 0009-0002-0046-1678

RÉSUMÉ

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) constituent un groupe hétérogène d'affections rares caractérisées par une activation inappropriée de l'immunité innée, responsable d'épisodes récurrents ou persistants d'inflammation systémique stérile. Leur compréhension a considérablement progressé grâce aux avancées de la génétique moléculaire et du séquençage à haut débit, permettant l'identification de nombreuses formes monogéniques et une classification fondée sur les voies physiopathologiques impliquées. Chez l'enfant, ces maladies représentent une cause importante de fièvres récurrentes inexpliquées et d'inflammation chronique, avec des présentations cliniques souvent hétérogènes associant atteintes cutanées, articulaires, digestives, séreuses, oculaires, neurologiques, pulmonaires ou vasculaires.

Les inflammasomopathies, incluant notamment la fièvre méditerranéenne familiale, les syndromes périodiques associés à la cryopyrine, le déficit en mévalonate kinase, le syndrome PAPA et les maladies associées à NLRC4, NLRP1 ou NLRP12, résultent d'une activation excessive de l'inflammasome et d'une production accrue d'interleukine-1 β et/ou d'interleukine-18. Les interféronopathies de type I, telles que le syndrome d'Aicardi-Goutières, SAVI et CANDLE/PRAAS, sont liées à une activation chronique de la voie des interférons de type I. Les NF- κ Bopathies, les cytokinopathies, le TRAPS, le déficit en ADA2 et les anomalies de l'ubiquitination, de la mort cellulaire ou du cytosquelette élargissent encore le spectre physiopathologique des MAI.

Le diagnostic repose sur une démarche structurée combinant l'analyse du phénotype, l'exclusion des diagnostics différentiels, l'évaluation biologique de l'inflammation et l'utilisation raisonnée de biomarqueurs d'orientation, tels que la protéine amyloïde sérique A, l'IL-18 et la signature interféron. Les panels multigéniques, l'exome et, dans certaines situations, le génome occupent une place croissante dans la confirmation diagnostique, mais l'interprétation des variants de signification inconnue nécessite une confrontation rigoureuse aux données cliniques, biologiques, familiales et fonctionnelles. L'identification précise du mécanisme moléculaire permet aujourd'hui de proposer des traitements ciblés, notamment les inhibiteurs de l'IL-1, les anti-TNF et les inhibiteurs de JAK, ouvrant la voie à une prise en charge personnalisée des enfants atteints de MAI.

Mots-clés : maladies auto-inflammatoires ; pédiatrie ; immunité innée ; inflammasomopathies ; interféronopathies ; NF- κ B ; diagnostic génétique ; biomarqueurs.

ABSTRACT

Autoinflammatory diseases (AIDs) are a heterogeneous group of rare disorders characterized by inappropriate activation of the innate immune system, leading to recurrent or persistent episodes of sterile systemic inflammation. Major advances in molecular genetics and next-generation sequencing have substantially improved our understanding of these disorders, enabling the identification of numerous monogenic forms and the development of a classification based on the underlying pathogenic pathways. In children, AIDs represent an important cause of unexplained recurrent fever and chronic inflammation, with highly variable clinical presentations involving the skin, joints, gastrointestinal tract, serosal membranes, eyes, central nervous system, lungs, or blood vessels.

Inflammasomopathies, including familial Mediterranean fever, cryopyrin-associated periodic syndromes, mevalonate kinase deficiency, PAPA syndrome, and disorders associated with NLRC4, NLRP1, or NLRP12, result from excessive inflammasome activation and increased production of interleukin-1 β and/or interleukin-18. Type I interferonopathies, such as Aicardi-Goutières syndrome, STING-associated vasculopathy with onset in infancy, and CANDLE/PRAAS, are characterized by persistent activation of the type I interferon pathway. NF- κ B-related disorders, cytokine dysregulation syndromes, TNF receptor-associated periodic syndrome, deficiency of adenosine deaminase 2, and disorders affecting ubiquitination, cell death, or cytoskeletal regulation further broaden the pathophysiological spectrum of AIDs.

Diagnosis relies on a structured approach integrating careful phenotypic assessment, exclusion of major differential diagnoses, biological evaluation of inflammation, and the appropriate use of orienting biomarkers, including serum amyloid A, interleukin-18, and the type I interferon signature. Multigene panels, whole-exome sequencing, and, in selected cases, whole-genome sequencing play an increasingly important role in diagnostic confirmation. However, variants of uncertain significance require cautious interpretation based on clinical, biological, familial, and functional data. Identification of the underlying molecular mechanism now allows the use of targeted therapies, particularly interleukin-1 inhibitors, tumor necrosis factor inhibitors, and Janus kinase inhibitors, paving the way toward precision medicine in children with autoinflammatory diseases.

Keywords: autoinflammatory diseases; pediatrics; innate immunity; inflammasomopathies; interferonopathies; NF- κ B; genetic diagnosis; biomarkers.

INTRODUCTION

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) constituent un groupe hétérogène d'affections caractérisées par une activation inappropriée de l'immunité innée, responsable d'épisodes récurrents ou persistants d'inflammation systémique stérile, en l'absence d'infection, d'autoanticorps pathogènes ou de lymphocytes T autoréactifs [1]. Elles regroupent des formes monogéniques rares, liées à des variants pathogènes d'un seul gène, ainsi que des formes polygéniques plus fréquentes résultant de l'interaction entre une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux [1,2].

L'étude des formes monogéniques a profondément transformé la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces maladies en mettant en évidence le rôle central de la dérégulation des principales voies de signalisation de l'immunité innée, notamment celles impliquant les inflammasomes, les interférons de type I, la voie NF- κ B et plusieurs cytokines pro-inflammatoires [2,3]. Ces découvertes ont conduit à une redéfinition progressive du concept d'auto-inflammation et à une évolution constante de la classification de ces affections. En 2022, l'Union internationale des sociétés d'immunologie (International Union of Immunological Societies, IUIS) recensait 485 erreurs innées de l'immunité, dont une proportion importante est associée à un phénotype auto-inflammatoire [4].

Chez l'enfant, les MAI représentent une cause importante de fièvres récurrentes et d'inflammation systémique chronique. Leur diagnostic demeure souvent difficile en raison de leur grande hétérogénéité clinique, associant à des degrés variables des atteintes des séreuses, des articulations, de la peau, des yeux, du tube digestif et d'autres organes [2,5]. En l'absence d'un traitement adapté, une inflammation persistante expose au risque de complications sévères, en particulier l'amylose AA, qui constitue la principale complication à long terme des maladies insuffisamment contrôlées et peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale [6].

Les progrès récents de la génétique moléculaire et du séquençage à haut débit ont considérablement amélioré les capacités diagnostiques et favorisé le développement de traitements ciblés dirigés contre les principales voies inflammatoires impliquées. Cette approche de médecine de

précision a profondément modifié le pronostic de nombreuses maladies auto-inflammatoires auparavant responsables d'une morbidité importante [2].

Cette mise au point a pour objectif de présenter les principales bases physiopathologiques des maladies auto-inflammatoires monogéniques, d'en proposer une classification fondée sur les mécanismes moléculaires impliqués et de préciser les éléments permettant d'orienter leur diagnostic étiologique.

BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Contrairement aux maladies auto-immunes, dont la physiopathologie repose principalement sur une rupture de la tolérance immunitaire et une dérégulation de l'immunité adaptative, les maladies auto-inflammatoires (MAI) résultent essentiellement d'un dysfonctionnement des mécanismes de l'immunité innée. Les maladies auto-immunes sont caractérisées par l'activation de lymphocytes T et B autoréactifs, responsable de la production d'autoanticorps dirigés contre des antigènes du soi et du développement de lésions tissulaires spécifiques. À l'inverse, les MAI surviennent le plus souvent chez des individus génétiquement prédisposés et sont caractérisées par une perte du contrôle des réponses inflammatoires innées. Cette dérégulation entraîne une activation inappropriée des principales voies de signalisation inflammatoires, responsable d'une production excessive de cytokines pro-inflammatoires et d'épisodes inflammatoires récurrents ou persistants. En l'absence d'autoanticorps pathogènes et de lymphocytes T autoréactifs, l'inflammation est principalement médiée par les cellules de l'immunité innée, notamment les monocytes, les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques [1,2].

Ces cellules expriment à leur surface ou dans leur cytoplasme des récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires (Pattern Recognition Receptors, PRR), qui constituent les principaux capteurs de l'immunité innée. Les PRR reconnaissent les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMP) ainsi que les signaux de danger libérés par les cellules lésées ou en souffrance (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMP), déclenchant ainsi une réponse inflammatoire destinée à éliminer l'agression et à restaurer l'homéostasie tissulaire. Les principales familles de PRR comprennent les récepteurs Toll-like (TLR), les récepteurs de

type NOD (NLR), les récepteurs lectines de type C (CLR) et les récepteurs de type RIG-I (RLR), chacun reconnaissant des ligands spécifiques et activant des cascades de signalisation intracellulaires distinctes [7].

L'activation des PRR induit la mise en jeu de plusieurs plateformes de signalisation intracellulaire jouant un rôle central dans la réponse inflammatoire innée. Les plus importantes sont les inflammasomes, la voie du facteur nucléaire κ B (NF- κ B), les voies des interférons de type I ainsi que plusieurs réseaux impliquant le facteur de nécrose tumorale (TNF), les mécanismes d'ubiquitination ou d'autres cytokines pro-inflammatoires [2,7]. Les variants pathogènes affectant les protéines impliquées dans ces différentes voies entraînent leur activation constitutive ou une perte de leur régulation physiologique, aboutissant à une inflammation systémique chronique. Cette compréhension des mécanismes moléculaires a profondément modifié la classification des maladies auto-inflammatoires monogéniques, désormais fondée sur la voie de signalisation principalement altérée plutôt que sur les seules manifestations cliniques [2].

Cette classification physiopathologique distingue ainsi plusieurs grands groupes de maladies auto-inflammatoires, notamment les inflammasomopathies, les interféronopathies de type I, les NF- κ Bopathies, les maladies liées à une dérégulation des cytokines pro-inflammatoires ainsi que d'autres syndromes résultant d'anomalies de l'ubiquitination, de l'autophagie ou des mécanismes de mort cellulaire programmée [1,2]. Les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) et aux dommages cellulaires (DAMP) sont reconnus par les récepteurs de l'immunité innée, notamment les TLR, NLR, RLR et CLR. Leur activation déclenche plusieurs voies de signalisation inflammatoire, incluant les inflammasomes, la voie NF- κ B, les interférons de type I et les réseaux cytokiniques. La dérégulation génétique de ces voies entraîne une inflammation systémique stérile récurrente ou persistante, responsable des principales manifestations cliniques et de la classification physiopathologique actuelle des maladies (Figure 1). Cette approche permet non seulement de mieux comprendre les mécanismes responsables de l'inflammation, mais également d'orienter les explorations génétiques et le choix des traitements ciblés, qui constituent aujourd'hui le fondement de la médecine de précision dans les maladies auto-inflammatoires.

LES INFLAMMASOMOPATHIES

L'inflammasome est une plateforme multiprotéique intracellulaire de signalisation de l'immunité innée, activée en réponse à différents signaux de danger reconnus par certains récepteurs cytosoliques de type PRR, en particulier les récepteurs de type NOD-like receptors (NLR) [7]. Son assemblage repose classiquement sur l'interaction entre une protéine sensorielle, une protéine adaptatrice appelée ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) et la procaspase-1 [1,8]. L'oligomérisation de ces composants conduit à l'activation de la caspase-1, qui assure le clivage des précurseurs de l'interleukine-1 β (IL-1 β) et de l'interleukine-18 (IL-18) en formes biologiquement actives. Elle participe également au déclenchement de la pyroptose, une forme de mort cellulaire programmée hautement inflammatoire, favorisant la libération de médiateurs pro-inflammatoires et l'amplification de la réponse inflammatoire innée [8].

Les inflammasomopathies résultent d'une activation inappropriée, excessive ou constitutive de l'inflammasome. Cette dérégulation est le plus souvent liée à des variants gain de fonction affectant les gènes codant les protéines sensorielles de l'inflammasome ou les protéines impliquées dans son contrôle. Elle peut concerner directement des capteurs de l'inflammasome, tels que NLRP3, NLRC4, NLRP1 ou NLRP12, ou des protéines régulatrices intervenant dans l'activation de la pyrine, notamment MEFV dans la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et le syndrome PAAND, ainsi que PSTPIP1 dans le syndrome PAPA. D'autres anomalies génétiques, impliquant par exemple CARD8, CDC42 ou WDR1, peuvent également perturber les mécanismes de régulation de l'inflammasome et élargir le spectre des maladies auto-inflammatoires associées à cette voie [1,2].

Sur le plan physiopathologique, ces anomalies abaissent le seuil d'activation de l'inflammasome ou favorisent son assemblage spontané, entraînant une activation exagérée de la caspase-1. Il en résulte une production accrue d'IL-1 β et d'IL-18, associée à une augmentation de la pyroptose. Cette cascade inflammatoire entretient la libération de médiateurs pro-inflammatoires et explique les manifestations cliniques récurrentes ou persistantes observées dans ce groupe de maladies, dominées par la fièvre, les atteintes cutanées, articulaires, digestives, séreuses et, dans certaines formes, le risque d'amylose AA ou de syndrome d'activation macrophagique [1,2,8].

Bases physiopathologiques des maladies auto-inflammatoires monogéniques

Dérégulation de l'immunité innée → voies inflammatoires → phénotypes cliniques

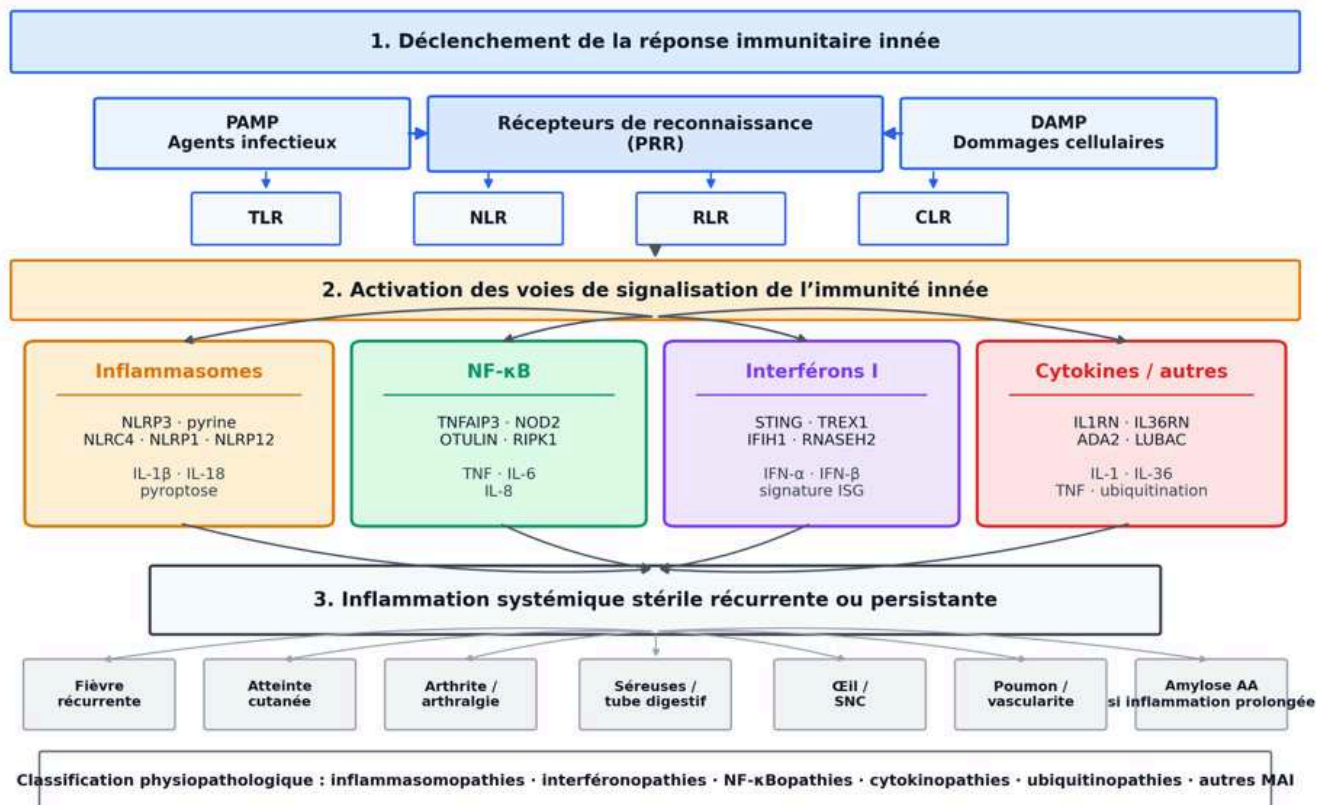


Figure 1. Bases physiopathologiques des maladies auto-inflammatoires monogéniques.

Abréviations : ADA2 : adénosine désaminase 2; CLR : C-type lectin receptors / récepteurs lectines de type C; DAMP : damage-associated molecular patterns / motifs moléculaires associés aux dommages cellulaires; IFIH1 : interferon induced with helicase C domain 1; IFN : interféron; IL : interleukine; IL1RN : gène codant l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1; IL36RN : gène codant l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 36; ISG : interferon-stimulated genes / gènes stimulés par les interférons; LUBAC : linear ubiquitin chain assembly complex / complexe d'assemblage des chaînes linéaires d'ubiquitine; MAI : maladies auto-inflammatoires; NF-κB : nuclear factor-kappa B / facteur nucléaire kappa B; NLR : NOD-like receptors / récepteurs de type NOD; NLRP : NOD-like receptor family pyrin domain containing; NLRP4 : NOD-like receptor family CARD domain containing 4; NOD2 : nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2; PAMP : pathogen-associated molecular patterns / motifs moléculaires associés aux agents pathogènes; PRR : pattern recognition receptors / récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires; RIPK1 : receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1; RLR : RIG-I-like receptors / récepteurs de type RIG-I; RNASEH2 : ribonucléase H2; SNC : système nerveux central; STING : stimulator of interferon genes; TLR : Toll-like receptors / récepteurs de type Toll; TNF : tumor necrosis factor / facteur de nécrose tumorale; TNFAIP3 : TNF alpha-induced protein 3, gène codant A20; TREX1 : three prime repair exonuclease 1.

La fièvre méditerranéenne familiale

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) constitue le prototype historique des maladies auto-inflammatoires monogéniques. Le gène responsable, MEFV, a été identifié en 1997 et code la pyrine, une protéine exprimée principalement par les cellules de l'immunité innée, en particulier les neutrophiles, les monocytes et les macrophages [9]. La découverte de cette base moléculaire a joué un rôle majeur dans l'émergence du concept d'auto-inflammation et dans la compréhension des mécanismes liés à l'activation dérégulée de l'inflammasome [9,10].

Sur le plan physiopathologique, les variants pathogènes de MEFV altèrent le contrôle exercé par la pyrine sur la réponse inflammatoire innée. Cette dérégulation favorise l'activation excessive de l'inflammasome de la pyrine, entraînant une activation accrue de la caspase-1 et une production augmentée d'interleukine-1β (IL-1β) et d'interleukine-18 (IL-18) [10]. Il en résulte des épisodes inflammatoires aigus, spontanés et récidivants, séparés par des intervalles libres le plus souvent asymptomatiques.

Cliniquement, la FMF se caractérise par des accès fébriles récurrents, généralement de courte durée, évoluant le plus souvent entre 12 et 72 heures. Les crises associent habituellement une fièvre élevée à des douleurs abdominales ou thoraciques en rapport avec des sérites, principalement une péritonite, une pleurésie ou plus rarement une péricardite. Les manifestations ostéo-articulaires sont fréquentes et se présentent surtout sous forme d'arthralgies ou de monoarthrites aiguës, touchant préférentiellement les grosses articulations des membres inférieurs. Une atteinte cutanée peut également être observée, notamment sous forme d'éruption érysipéloïde, classiquement localisée aux membres inférieurs. Plus rarement, la maladie peut s'accompagner de myalgies prolongées, d'orchite, de manifestations neurologiques ou de vascularites [11].

En l'absence de traitement ou en cas de contrôle insuffisant de l'inflammation, la complication la plus redoutée est l'amylose AA, conséquence d'une élévation persistante de la protéine sérum amyloïde A. Elle se manifeste principalement par une atteinte rénale pouvant évoluer vers une insuffisance rénale terminale [6,11]. La colchicine constitue

le traitement de référence de la FMF ; elle permet de réduire la fréquence des crises, de contrôler l'inflammation subclinique et de prévenir l'amylose AA chez la majorité des patients [12]. Les formes résistantes ou intolérantes à la colchicine peuvent bénéficier d'un traitement ciblé anti-IL-1, soulignant le rôle central de cette cytokine dans la physiopathologie de la maladie [10,12].

Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine

Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) constituent un groupe d'inflammasomopathies liées le plus souvent à des variants gain de fonction du gène NLRP3, codant la cryopyrine, une protéine sensorielle de l'inflammasome NLRP3 [7,10]. Ces variants entraînent une activation excessive de l'inflammasome, responsable d'une production accrue d'interleukine-1 β (IL-1 β) et d'interleukine-18 (IL-18), expliquant le caractère systémique et récurrent de l'inflammation [10].

Les CAPS forment un continuum clinique de sévérité variable comprenant trois phénotypes classiquement décrits : le syndrome auto-inflammatoire familial induit par le froid (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS), le syndrome de Muckle-Wells (Muckle-Wells Syndrome, MWS) et le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous and Articular syndrome, CINCA), également appelé NOMID (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) [13,14]. Ces entités ne doivent pas être considérées comme des maladies strictement séparées, mais plutôt comme les formes d'expression d'un même spectre physiopathologique dominé par l'activation dérégulée de l'inflammasome NLRP3.

Les manifestations cliniques débutent habituellement très tôt dans la vie, souvent dès la période néonatale ou au cours de la petite enfance. Elles associent de façon variable une fièvre récurrente ou persistante, une éruption urticarienne non prurigineuse, des arthralgies ou arthrites, ainsi que des manifestations oculaires, notamment une conjonctivite, une kératite ou une uvéite antérieure [2,14]. Dans les formes les plus modérées, représentées par le FCAS, les poussées sont souvent déclenchées par l'exposition au froid. Le syndrome de Muckle-Wells se caractérise par une inflammation plus persistante, avec un risque de surdité neurosensorielle progressive et d'amylose AA. Les formes les plus sévères, représentées par le CINCA/NOMID, peuvent s'accompagner d'une méningite chronique aseptique, d'une atteinte neurologique centrale, d'une surdité neurosensorielle bilatérale progressive, d'anomalies osseuses avec hypertrophie des cartilages de conjugaison, ainsi que d'un retard de croissance [13,14].

Le diagnostic repose sur l'association d'un phénotype clinique évocateur, d'un syndrome inflammatoire biologique persistant ou récurrent et de l'identification d'un variant pathogène de NLRP3. Cependant, certaines formes peuvent être liées à un mosaïcisme somatique, en particulier dans les phénotypes sévères, ce qui peut nécessiter des techniques

de séquençage à haute profondeur lorsque le séquençage conventionnel est négatif malgré une forte suspicion clinique [13]. La reconnaissance précoce des CAPS est essentielle, car les traitements ciblant l'IL-1 permettent un contrôle rapide de l'inflammation et préviennent les complications irréversibles, notamment la surdité, les atteintes neurologiques et l'amylose AA [10,14].

Le déficit en mévalonate kinase

Le déficit en mévalonate kinase (Mevalonate Kinase Deficiency, MKD) est une maladie auto-inflammatoire monogénique rare, de transmission autosomique récessive, liée à des variants bialléliques du gène MVK, codant la mévalonate kinase. Cette enzyme intervient dans la voie du mévalonate, impliquée dans la biosynthèse du cholestérol et des isoprénoïdes. Le déficit enzymatique entraîne une diminution des produits isoprénoïdes, notamment du géranylgeranyl pyrophosphate, altérant la prénylation de certaines petites GTPases impliquées dans le contrôle de l'inflammation innée [15].

Sur le plan physiopathologique, le défaut de prénylation favorise une activation excessive de l'inflammasome de la pyrine et une sécrétion accrue d'interleukine-1 β (IL-1 β). Cette activation inflammatoire explique le caractère récurrent des poussées fébriles et la sensibilité de la maladie aux traitements ciblant la voie de l'IL-1 [10,15]. Des données récentes suggèrent également un rôle important de l'IL-18 et de la réponse IFN- γ dans certaines formes de MKD, illustrant la complexité de cette affection au sein des maladies auto-inflammatoires associées à l'inflammasome [16].

Cliniquement, le MKD débute le plus souvent dans la petite enfance par des accès fébriles récurrents durant généralement quelques jours. Les épisodes sont souvent déclenchés par les infections, les vaccinations, le stress ou les traumatismes. Ils s'accompagnent fréquemment d'adénopathies cervicales, de douleurs abdominales, de vomissements ou de diarrhée, d'aphtes buccaux, d'éruptions cutanées, d'arthralgies ou d'arthrites. Une splénomégalie ou une hépatomégalie peuvent également être observées. Le spectre phénotypique est large, allant du syndrome hyper-IgD, de sévérité variable, aux formes les plus sévères de type acidurie mévalonique, associées à une atteinte neurologique, un retard de développement et une dysmorphie [15].

Le diagnostic repose sur l'association d'un phénotype clinique évocateur, d'un syndrome inflammatoire biologique lors des poussées, de l'élévation de l'acide mévalonique urinaire pendant les épisodes fébriles et de la confirmation génétique par l'identification de variants pathogènes bialléliques de MVK. Le dosage des IgD peut être augmenté, mais il n'est ni constant ni spécifique et ne doit pas être considéré comme un critère diagnostique suffisant [15]. La prise en charge repose sur le contrôle de l'inflammation ; les inhibiteurs de l'IL-1 sont actuellement utilisés dans les formes sévères ou insuffisamment contrôlées, conformément à la place centrale de cette cytokine dans la physiopathologie de la maladie [15,17].

Syndrome PAPA

Le syndrome PAPA (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne) est une maladie auto-inflammatoire monogénique rare, de transmission autosomique dominante, liée à des variants pathogènes du gène PSTPIP1 (Proline-Serine-Threonine Phosphatase-Interacting Protein 1). Ces variants renforcent l'interaction entre PSTPIP1 et la pyrine, favorisant une activation excessive de l'inflammasome de la pyrine et une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'interleukine-1 β (IL-1 β) [1,18].

Sur le plan clinique, le syndrome PAPA se caractérise par une triade associant des arthrites pyogènes stériles récidivantes, un pyoderma gangrenosum et une acné sévère [2,18]. L'expression clinique varie selon l'âge. Durant l'enfance, les manifestations articulaires sont souvent prédominantes, sous forme d'arthrites aiguës récidivantes, inflammatoires, stériles, pouvant être destructrices et toucher préférentiellement les grosses articulations. Les atteintes cutanées apparaissent plus volontiers à l'adolescence ou à l'âge adulte, avec une acné nodulokystique sévère et des lésions de pyoderma gangrenosum d'intensité variable [18]. La reconnaissance de ce syndrome est importante afin d'éviter les diagnostics erronés d'arthrite infectieuse et les gestes invasifs répétés, alors que le mécanisme principal est inflammatoire et non infectieux.

Maladies auto-inflammatoires associées à NLRC4

Les maladies auto-inflammatoires associées à NLRC4 résultent de variants gain de fonction du gène NLRC4, codant une protéine sensorielle de l'inflammasome [1,10]. Cette activation anormale entraîne une production excessive de cytokines inflammatoires, en particulier l'interleukine-18 (IL-18), qui joue un rôle central dans le phénotype clinique et biologique de ces affections [10,19].

Le spectre clinique est large. Certaines formes se manifestent par des accès fébriles récurrents associés à des manifestations cutanées, des arthralgies ou des symptômes digestifs modérés. À l'opposé, les formes les plus sévères débutent précocement, parfois dès la période néonatale, et associent une entérocolite inflammatoire sévère, une fièvre persistante, une inflammation systémique majeure et des épisodes de syndrome d'activation macrophagique (SAM) [19]. L'élévation marquée et persistante de l'IL-18 sérique constitue un élément d'orientation diagnostique important, particulièrement devant un tableau associant inflammation systémique précoce, atteinte digestive sévère et SAM récurrent ou inexpliqué [2,19].

Maladies auto-inflammatoires associées à NLRP1

Les maladies auto-inflammatoires associées à NLRP1 sont liées à des variants activant le gène NLRP1, entraînant une activation inappropriée de l'inflammasome correspondant [1,20]. Contrairement aux inflammasomopathies dominées par la fièvre et les sérites, les formes liées à NLRP1 se distinguent par la fréquence des atteintes cutanées et épithéliales.

Les manifestations cliniques sont hétérogènes et comprennent principalement des lésions cutanées inflammatoires ou kératinisantes, telles qu'une kératodermie palmoplantaire, une dyskératose, des lésions lichénoïdes ou des dermatoses inflammatoires chroniques selon les phénotypes [20]. Certaines formes peuvent s'accompagner d'une susceptibilité accrue aux infections, notamment cutanéomuqueuses, ou de manifestations auto-immunes associées, illustrant le chevauchement possible entre auto-inflammation, anomalies de l'immunité épithéliale et dérégulation immunitaire [2,20].

Maladies auto-inflammatoires associées à NLRP12

Les maladies auto-inflammatoires associées à NLRP12 sont des affections rares liées à une dérégulation de la réponse inflammatoire impliquant le gène NLRP12. La protéine NLRP12 participe à la régulation de l'inflammasome, mais intervient également dans le contrôle de la voie de signalisation NF- κ B, ce qui explique l'hétérogénéité des manifestations cliniques observées [21].

Ces maladies débutent le plus souvent dans l'enfance et se manifestent par des épisodes de fièvre récurrente de durée variable [22]. Les poussées peuvent être favorisées par l'exposition au froid, bien que ce facteur déclenchant ne soit retrouvé que chez une partie des patients, ce qui distingue ces formes des CAPS classiques [14,22]. Les accès inflammatoires associent fréquemment des manifestations cutanées à type d'éruption urticarienne ou maculopapuleuse, des arthralgies ou arthrites, des myalgies et des céphalées. Les manifestations digestives sont également fréquentes, associant douleurs abdominales, nausées, vomissements ou diarrhée [22,23].

Une atteinte ORL peut être observée, notamment sous forme de pharyngites ou d'amygdalites récidivantes, parfois associées à des adénopathies cervicales. Plus rarement, des conjonctivites, une hypoacousie neurosensorielle, des aphtes buccaux, un phénomène de Raynaud ou une susceptibilité accrue aux infections ont été rapportés [23]. Cette grande variabilité phénotypique, associée à une pénétrance parfois incomplète, rend l'interprétation des variants de NLRP12 parfois difficile et impose une confrontation rigoureuse entre les données cliniques, biologiques et génétiques.

LES INTERFÉRONOPATHIES DE TYPE I

Les interféronopathies de type I constituent un groupe de maladies auto-inflammatoires monogéniques caractérisées par une activation inappropriée, persistante et excessive de la voie des interférons de type I, principalement l'interféron- α (IFN- α) et l'interféron- β (IFN- β) [1,2,24]. Ces cytokines jouent physiologiquement un rôle essentiel dans la défense antivirale. Leur production prolongée en dehors d'une infection virale entraîne cependant une inflammation chronique et des lésions tissulaires multisystémiques.

Sur le plan physiopathologique, ces maladies résultent de variants affectant des protéines impliquées dans la

détection, le métabolisme ou la clairance des acides nucléiques, ou encore dans la régulation négative de la signalisation des interférons [24]. L'accumulation anormale d'ADN ou d'ARN endogène est alors interprétée à tort comme un signal viral, entraînant l'activation persistante de capteurs de l'immunité innée, notamment les voies cGAS-STING, MDA5 ou RIG-I. Cette activation induit les facteurs de transcription IRF3 et IRF7, responsables d'une production excessive d'interférons de type I et d'une surexpression des gènes stimulés par les interférons (interferon-stimulated genes, ISG), définissant la « signature interféron » [24,25]. Cette signature peut constituer un outil d'orientation diagnostique, en particulier devant un phénotype pédiatrique associant atteinte neurologique, cutanée, pulmonaire ou vasculaire.

Parmi les principales interféronopathies pédiatriques, le syndrome d'Aicardi-Goutières (Aicardi-Goutières syndrome, AGS) est l'entité la plus anciennement décrite et la mieux reconnue [2,25]. Il peut être lié à des variants pathogènes touchant plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme des acides nucléiques ou la réponse antivirale, notamment TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1 et IFIH1 [2,25]. Les manifestations neurologiques sont au premier plan et débutent le plus souvent au cours de la première année de vie par une encéphalopathie subaiguë associant retard ou régression psychomotrice, spasticité, microcéphalie acquise et méningite lymphocytaire aseptique. L'imagerie cérébrale peut objectiver des calcifications intracrâniennes, des anomalies de la substance blanche et une atrophie cérébrale. Les manifestations cutanées à type de pseudo-engelures, ou chilblains, localisées principalement aux extrémités, sont fréquentes et constituent un signe d'orientation important [25].

La vascularite associée à STING à début infantile (STING-associated vasculopathy with onset in infancy, SAVI) est due à des variants gain de fonction du gène TMEM173, codant STING [2,26]. Elle se manifeste par une vascularite sévère des petits vaisseaux, responsable de lésions cutanées inflammatoires, d'ulcérations et de nécroses acrales pouvant atteindre les doigts, les oreilles ou le nez. L'atteinte pulmonaire constitue une caractéristique majeure de cette entité, sous forme de pneumopathie interstitielle diffuse progressive, souvent précoce et responsable d'une morbidité importante. Un retard staturopondéral, une fièvre récurrente, une inflammation biologique chronique et des manifestations articulaires peuvent également être observés [26].

Le syndrome CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature), actuellement intégré au spectre des protéasomopathies auto-inflammatoires ou PRAAS (proteasome-associated autoinflammatory syndromes), est le plus souvent lié à des variants affectant des gènes du protéasome, notamment PSMB8. Il débute habituellement dans les premiers mois de vie par des poussées fébriles récurrentes, des lésions

cutanées violacées infiltrées, une panniculite, une lipodystrophie progressive, un retard de croissance, une amyotrophie et des manifestations articulaires. Le caractère chronique de l'inflammation et la lipodystrophie progressive constituent des éléments importants d'orientation clinique [2,27].

D'autres interféronopathies élargissent ce spectre clinique. Le syndrome COPA, secondaire à des variants du gène COPA, associe principalement une pneumopathie interstitielle, des arthrites inflammatoires et une atteinte rénale auto-immune, illustrant le chevauchement entre auto-inflammation et auto-immunité [2]. Les déficits en USP18, ISG15 ou SOCS1, qui interviennent dans le rétrocontrôle négatif de la voie des interférons, peuvent se manifester par une inflammation cérébrale sévère, parfois néonatale, et une activation majeure de la signature interféron [1,2]. L'identification de ces maladies est importante, car l'activation de la voie JAK-STAT en aval du récepteur aux interférons de type I a ouvert la voie à l'utilisation des inhibiteurs de JAK dans certaines formes sévères ou réfractaires [27].

LES NF-KBOPATHIES

Les NF-κBopathies regroupent des maladies auto-inflammatoires monogéniques caractérisées par une dérégulation de la voie du facteur nucléaire κB (NF-κB), une voie de signalisation centrale dans l'immunité innée, l'immunité adaptative, la survie cellulaire et la production de cytokines pro-inflammatoires [1,2]. Physiologiquement, l'activation de NF-κB est finement contrôlée par plusieurs protéines régulatrices, notamment celles impliquées dans l'ubiquitination, la déubiquitination, la signalisation du TNF, des TLR et des récepteurs de l'IL-1. Des variants pathogènes affectant ces protéines peuvent entraîner une activation excessive ou prolongée de NF-κB, ou altérer les mécanismes de rétrocontrôle négatif de cette voie, conduisant à une inflammation systémique chronique [1,2].

Le déficit en A20, ou haplo-insuffisance en A20 (HA20), constitue l'une des principales NF-κBopathies. Il est secondaire à des variants hétérozygotes perte de fonction du gène TNFAIP3, codant A20, une protéine clé du rétrocontrôle négatif de la voie NF-κB [28]. La symptomatologie clinique est très hétérogène et débute souvent dans l'enfance. Elle associe fréquemment une fièvre récurrente, une aphtose buccale et/ou génitale douloureuse, des arthralgies ou arthrites, ainsi que des manifestations cutanées à type d'érythème noueux, de pustulose, de lésions vasculitiques ou de rash inflammatoire. Une atteinte digestive est fréquente et peut mimer une maladie de Crohn. D'autres manifestations peuvent être observées, notamment des uvéites, des cytopénies auto-immunes, une atteinte lupique ou des thyroïdites auto-immunes, traduisant le chevauchement étroit entre auto-inflammation et auto-immunité au cours de cette affection [28].

La maladie de Blau est une granulomatose auto-inflammatoire rare, de transmission autosomique dominante, liée à des variants gain de fonction du gène NOD2, également appelé CARD15 [1,29]. Elle se manifeste classiquement dans l'enfance par une triade associant une dermatite granulomateuse, une arthrite granulomateuse et une uvéite chronique. L'atteinte cutanée apparaît souvent précocement, sous forme d'éruption papuleuse, lichénoïde ou érythémateuse. L'atteinte articulaire est généralement polyarticulaire, chronique, volontiers symétrique, touchant les grosses articulations, notamment les poignets et les chevilles, ainsi que les petites articulations. L'uvéite est souvent bilatérale et peut engager le pronostic visuel en l'absence de traitement adapté. Des atteintes systémiques plus rares, notamment hépatiques, rénales, vasculaires ou pulmonaires, ont également été rapportées [29].

Le déficit en OTULIN, également appelé syndrome auto-inflammatoire lié à OTULIN (OTULIN-related autoinflammatory syndrome, ORAS) ou otulinopénie, est une maladie rare liée le plus souvent à des variants bialléliques perte de fonction du gène OTULIN [30]. OTULIN code une déubiquitinase linéaire impliquée dans le contrôle des chaînes linéaires d'ubiquitine et dans la régulation négative de la voie canonique NF- κ B. Le défaut de cette régulation entraîne une inflammation systémique sévère, souvent d'apparition très précoce, parfois dès la période néonatale ou les premiers mois de vie. Le tableau clinique associe typiquement des fièvres récurrentes ou persistantes, une inflammation biologique importante, des lésions cutanées à type de panniculite douloureuse, de nodules inflammatoires ou de lésions pustuleuses, ainsi qu'un retard de croissance et parfois des atteintes articulaires, digestives ou une susceptibilité infectieuse [2,30].

Les anomalies de RIPK1 illustrent le lien entre dérégulation de NF- κ B, signalisation du TNF et mort cellulaire inflammatoire. Des variants empêchant le clivage physiologique de RIPK1 par la caspase-8 sont responsables du syndrome CRIA (cleavage-resistant RIPK1-induced autoinflammatory syndrome), une maladie auto-inflammatoire autosomique dominante caractérisée par des épisodes récurrents de fièvre, des adénopathies, une splénomégalie, des douleurs abdominales, des arthralgies, des aphtes buccaux et parfois des manifestations digestives inflammatoires [31]. La perturbation de RIPK1 favorise une activation inflammatoire excessive, associée à une sensibilité accrue à l'apoptose et à la nécroptose dépendantes du TNF, soulignant l'importance des voies de mort cellulaire programmée dans certaines maladies auto-inflammatoires [31].

Ainsi, les NF- κ Bopathies occupent une place particulière dans le spectre des maladies auto-inflammatoires, car elles associent souvent des manifestations inflammatoires systémiques, des signes auto-immuns, des atteintes granulomateuses ou vasculitiques et, dans certaines formes, une susceptibilité accrue aux infections. Leur reconnaissance

repose sur l'intégration du phénotype clinique, du profil inflammatoire biologique et de l'analyse génétique, en particulier devant des tableaux précoces associant fièvre récurrente, aphtose, arthrite, atteinte cutanée, atteinte digestive ou granulomatose systémique.

LES MALADIES LIÉES À LA DÉRÉGULATION DES CYTOKINES

Certaines maladies auto-inflammatoires monogéniques résultent d'une dérégulation directe de cytokines pro-inflammatoires ou de leurs antagonistes naturels. Ces affections illustrent le rôle central de l'équilibre entre signaux pro-inflammatoires et mécanismes de rétrocontrôle dans le maintien de l'homéostasie immunitaire innée. Les deux entités les mieux caractérisées dans ce groupe sont le déficit en antagoniste du récepteur de l'interleukine-1, ou DIRA (Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist), et le déficit en antagoniste du récepteur de l'interleukine-36, ou DITRA (Deficiency of the Interleukin-36 Receptor Antagonist) [1,2].

Le DIRA est une maladie auto-inflammatoire rare, de transmission autosomique récessive, causée par des variants bialléliques du gène IL1RN, codant l'antagoniste naturel du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1Ra) [32]. L'absence ou le déficit fonctionnel de cette protéine entraîne une activation excessive et non contrôlée de la voie de l'IL-1, responsable d'une inflammation systémique sévère. La maladie débute habituellement dès la période néonatale ou au cours des premiers mois de vie. Le tableau clinique associe une pustulose diffuse stérile, des lésions osseuses inflammatoires à type d'ostéites multifocales, de périostites et d'ostéomyélite stérile, ainsi que des douleurs ou tuméfactions articulaires. Contrairement à de nombreux autres syndromes auto-inflammatoires, la fièvre peut être absente, modérée ou inconstante, ce qui peut retarder le diagnostic [32].

En l'absence de traitement, l'évolution du DIRA peut être rapidement sévère, avec une inflammation persistante, des lésions osseuses destructrices, un retard de croissance et un risque de complications potentiellement fatales. Le diagnostic repose sur l'association d'un phénotype néonatal évocateur, d'un syndrome inflammatoire biologique et de la confirmation génétique par l'identification de variants pathogènes bialléliques de IL1RN. Le traitement substitutif par antagoniste recombinant du récepteur de l'IL-1 permet généralement un contrôle rapide de l'inflammation, soulignant le lien direct entre l'anomalie moléculaire et la cible thérapeutique [32].

Le DITRA est une maladie auto-inflammatoire liée à des variants bialléliques du gène IL36RN, codant l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-36 (IL-36Ra) [33]. Le défaut de régulation de la voie de l'IL-36 entraîne une inflammation cutanée excessive, dominée par des épisodes récidivants de psoriasis pustuleux généralisé. Les poussées associent habituellement une éruption pustuleuse diffuse, une fièvre,

une altération de l'état général et un syndrome inflammatoire biologique. Elles peuvent se compliquer de troubles hydro-électrolytiques, d'hypoalbuminémie, de surinfection cutanée ou, dans les formes sévères, d'une défaillance systémique [33].

Les épisodes de DITRA sont souvent déclenchés par des infections, un stress, certains médicaments ou l'interruption d'un traitement anti-inflammatoire. Le diagnostic doit être évoqué devant des poussées sévères et récidivantes de psoriasis pustuleux généralisé, en particulier lorsqu'elles débutent précocement ou surviennent dans un contexte familial. La confirmation repose sur l'analyse génétique de IL36RN. La prise en charge vise à contrôler l'inflammation cutanée et systémique ; elle repose sur des traitements anti-inflammatoires et immunomodulateurs adaptés à la sévérité, avec un intérêt croissant pour les approches ciblant spécifiquement la voie de l'IL-36 dans les formes sévères ou réfractaires [33].

AUTRES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES MONOGÉNIQUES

Certaines maladies auto-inflammatoires monogéniques rares résultent de mécanismes physiopathologiques distincts des grandes voies précédemment décrites. Elles peuvent impliquer des anomalies de l'ubiquitination, de la débubiquitination, de l'apoptose, de la nécroptose, de l'autophagie, du cytosquelette ou d'autres mécanismes de régulation de l'immunité innée [1,2]. Ces entités illustrent le chevauchement croissant entre auto-inflammation, auto-immunité et immunodéficience, avec des phénotypes souvent complexes associant inflammation systémique, susceptibilité infectieuse, cytopénies ou atteintes vasculaires.

Le syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TNF receptor-associated periodic syndrome, TRAPS) est une maladie auto-inflammatoire monogénique rare, le plus souvent de transmission autosomique dominante, liée à des variants pathogènes du gène TNFRSF1A, codant le récepteur de type 1 du TNF (TNFR1) [34]. Historiquement classé parmi les fièvres périodiques héréditaires, il occupe une place particulière au sein des maladies auto-inflammatoires, car sa physiopathologie ne repose pas uniquement sur une dérégulation directe d'une cytokine, mais également sur des anomalies de repliement protéique et de trafic intracellulaire.

Sur le plan physiopathologique, certains variants de TNFRSF1A, en particulier ceux affectant les domaines extracellulaires riches en cystéine, entraînent un mauvais repliement du récepteur TNFR1. Le récepteur muté peut être retenu dans le réticulum endoplasmique, où son accumulation induit un stress du réticulum endoplasmique et l'activation de la réponse aux protéines mal repliées (unfolded protein response, UPR) [35]. Ce mécanisme s'accompagne d'une augmentation du stress oxydatif mitochondrial et d'une activation de voies inflammatoires

intracellulaires, contribuant à la production excessive de cytokines pro-inflammatoires. Une diminution du clivage membranaire du TNFR1 et une altération de la production de sa forme soluble ont également été impliquées, bien que les mécanismes exacts puissent varier selon les variants [34,35].

Cliniquement, le TRAPS se caractérise par des accès inflammatoires prolongés, durant généralement plusieurs jours à plusieurs semaines, plus longs que ceux observés dans la fièvre méditerranéenne familiale. Les crises associent une fièvre récurrente, des myalgies migratrices parfois en rapport avec une fasciite, des douleurs abdominales, des arthralgies, des manifestations cutanées à type de rash érythémateux migrateur, ainsi qu'une atteinte oculaire à type d'œdème périorbitaire ou de conjonctivite. Des douleurs thoraciques ou abdominales liées à des sérites peuvent également être observées [34,36]. Comme dans d'autres maladies auto-inflammatoires chroniques, la complication la plus redoutée est l'amylose AA, en particulier chez les patients présentant une inflammation persistante ou insuffisamment contrôlée.

Le diagnostic repose sur l'association d'un phénotype clinique évocateur, d'un syndrome inflammatoire biologique pendant les poussées, parfois persistant entre les crises, et de l'identification d'un variant pathogène de TNFRSF1A. L'interprétation génétique doit être prudente, car certains variants de faible pénétrance peuvent être associés à des phénotypes incomplets ou plus modérés. La prise en charge repose sur le contrôle de l'inflammation systémique. Les inhibiteurs de l'IL-1 ont aujourd'hui une place majeure dans les formes actives ou sévères de TRAPS, conformément aux recommandations récentes consacrées aux maladies auto-inflammatoires IL-1-médiées [37].

Le déficit en adénosine désaminase 2, ou DADA2 (Deficiency of Adenosine Deaminase 2), constitue l'une des principales entités de ce groupe. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive liée à des variants bialléliques perte de fonction du gène ADA2, anciennement appelé CECR1. Le phénotype initialement décrit est celui d'une vascularite systémique des petits et moyens vaisseaux mimant une périartérite noueuse, associée à des épisodes fébriles récurrents et à une inflammation biologique chronique.

Le spectre clinique du DADA2 est aujourd'hui reconnu comme très large. Il comprend des manifestations cutanées, notamment un livedo racemosa, des nodules sous-cutanés ou des ulcérations, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques précoces, une hypertension artérielle, des atteintes digestives ou rénales, ainsi que des arthralgies ou arthrites. Des manifestations hématologiques et immunologiques peuvent également être observées, incluant cytopénies, hypogammaglobulinémie, déficit immunitaire variable, lymphoprolifération ou insuffisance médullaire [38]. Cette diversité phénotypique explique que le diagnostic puisse être évoqué devant une vascularite pédiatrique inexpliquée, des AVC précoces, des cytopénies associées à

une inflammation systémique, ou un tableau d'immunodéficience avec manifestations auto-inflammatoires.

La confirmation diagnostique repose sur l'identification de variants pathogènes bialléliques de ADA2 et, lorsque disponible, sur la mise en évidence d'une diminution de l'activité enzymatique ADA2. La reconnaissance précoce du DADA2 est essentielle, car les inhibiteurs du TNF constituent le traitement de référence des formes inflammatoires et vasculaires, en particulier pour prévenir les récives d'accidents vasculaires cérébraux. Dans les formes dominées par une insuffisance médullaire sévère ou un déficit immunitaire profond, une discussion spécialisée autour d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut être nécessaire [38].

Les anomalies du complexe LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex) constituent un autre exemple de maladie associant auto-inflammation et immunodéficience. Ce complexe, composé notamment de HOIP, HOIL-1 et SHARPIN, intervient dans la formation des chaînes linéaires d'ubiquitine et dans la régulation de voies majeures telles que NF- κ B et la signalisation du TNF. Les déficits en composants de LUBAC, notamment RBCK1 codant HOIL-1 ou RNF31 codant HOIP, peuvent entraîner des tableaux associant inflammation systémique précoce, susceptibilité aux infections bactériennes, atteinte musculaire ou amylopectinose, et manifestations cutanées ou digestives [39].

Les maladies liées à CDC42 appartiennent au groupe émergent des actinopathies immunitaires. Les variants de CDC42, protéine impliquée dans la régulation du cytosquelette d'actine, peuvent être responsables de phénotypes complexes associant inflammation systémique précoce, fièvre récurrente, atteintes cutanées, cytopénies, anomalies hématologiques, retard de croissance, manifestations dysmorphiques ou susceptibilité infectieuse variable [40]. Certaines formes sont associées à une activation anormale de voies inflammatoires, notamment la voie STING, soulignant le lien entre anomalies du cytosquelette, trafic intracellulaire et auto-inflammation.

Enfin, les déficits en WDR1, gène impliqué dans la dynamique du cytosquelette d'actine, peuvent être responsables de tableaux associant fièvres périodiques, immunodéficience, thrombopénie, anomalies des neutrophiles et inflammation systémique [41]. Ces maladies illustrent l'importance croissante des anomalies du cytosquelette dans la physiopathologie de certaines maladies auto-inflammatoires, en particulier par leurs effets sur la fonction des cellules myéloïdes et l'activation de l'inflammasome.

Ainsi, ces entités rares élargissent considérablement le spectre des maladies auto-inflammatoires monogéniques. Leur reconnaissance repose sur l'analyse intégrée du phénotype clinique, du profil immunologique, des anomalies

hématologiques ou infectieuses associées et des données génétiques. Elles soulignent la nécessité d'une approche multidisciplinaire associant pédiatres, rhumatologues, immunologistes, hématologues et généticiens.

PLACE DU SYNDROME PFAPA DANS LA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le syndrome PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis) occupe une place particulière dans la démarche diagnostique des fièvres récurrentes de l'enfant. Il ne s'agit pas d'une maladie auto-inflammatoire monogénique classique, aucun gène causal unique n'ayant été identifié à ce jour, mais plutôt d'un syndrome auto-inflammatoire multifactoriel ou polygénique. Il représente néanmoins l'une des causes les plus fréquentes de fièvre périodique en pédiatrie et constitue un diagnostic différentiel majeur des fièvres périodiques héréditaires (42). Le PFAPA débute habituellement avant l'âge de cinq ans et se caractérise par des épisodes fébriles réguliers, durant quelques jours, séparés par des intervalles asymptomatiques avec croissance et examen clinique normaux. Les poussées associent classiquement une fièvre élevée, une pharyngite, des adénopathies cervicales et une aphtose buccale, tandis que le syndrome inflammatoire biologique disparaît entre les crises. L'absence d'atteinte sévère d'organe, de retard de croissance, de diarrhée chronique, de sérites, de rash urticarien, de déficit immunitaire ou d'inflammation persistante entre les poussées aide à le distinguer des maladies auto-inflammatoires monogéniques. La réponse rapide aux corticostéroïdes lors des crises constitue un élément d'orientation, bien qu'elle ne soit pas spécifique. Le diagnostic reste essentiellement clinique et doit être retenu après exclusion des infections récurrentes, des hémopathies, des déficits immunitaires et des fièvres périodiques héréditaires lorsque le phénotype est atypique ou qu'il existe des signes d'alarme. La prise en charge repose sur les corticostéroïdes lors des poussées ; la colchicine ou l'amygdalectomie peuvent être discutées dans les formes fréquentes ou invalidantes (43).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE SUSPICION DE MALADIE AUTO-INFLAMMATOIRE

Le diagnostic des maladies auto-inflammatoires (MAI) repose avant tout sur une démarche clinique rigoureuse, intégrant l'âge de début, le caractère récurrent ou persistant de l'inflammation, les atteintes d'organes associées, les antécédents familiaux et le contexte ethnique ou géographique. Une MAI doit être évoquée chez un enfant présentant des épisodes fébriles récurrents ou une inflammation systémique persistante inexpliquée, en particulier lorsque les poussées s'accompagnent de manifestations cutanées, articulaires, digestives, séreuses, oculaires, neurologiques ou vasculaires [1,2,14]. Le diagnostic doit également être envisagé devant une inflammation chronique sans cause infectieuse évidente, une

mauvaise réponse aux antibiotiques, des antécédents familiaux de fièvres récurrentes, une consanguinité ou un phénotype syndromique évocateur (Figure 2).

La première étape consiste à exclure les principaux diagnostics différentiels, notamment les infections récurrentes ou chroniques, les hémopathies malignes, les cancers solides, les maladies auto-immunes systémiques et les déficits immunitaires primitifs. Cette étape est essentielle, car plusieurs MAI peuvent mimer une infection, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, une vascularite, une connectivite ou une hémopathie. À l'inverse, certaines immunodéficiences peuvent s'accompagner d'une inflammation systémique et de manifestations auto-inflammatoires, ce qui souligne l'importance d'une évaluation immunologique adaptée au contexte clinique [1,2].

L'analyse phénotypique permet ensuite d'orienter les explorations. Des crises fébriles courtes, durant 12 à 72 heures, associées à des sériles et à des arthrites des grosses articulations orientent vers une fièvre méditerranéenne familiale. Une éruption urticarienne non prurigineuse, une sensibilité au froid, une hypoacousie ou une atteinte neurologique évoquent les syndromes périodiques associés à la cryopyrine. Des accès fébriles prolongés, associés à des myalgies migratrices, un rash migrateur et un œdème périorbitaire, sont évocateurs d'un TRAPS. Des épisodes fébriles avec adénopathies cervicales, douleurs abdominales, diarrhée, aphtose ou déclenchement post-vaccinal orientent vers un déficit en mévalonate kinase. Une atteinte neurologique précoce, des lésions pseudo-engelures, une pneumopathie interstitielle ou une lipodystrophie doivent faire évoquer une interféronopathie de type I. Enfin, l'association d'une aphtose, d'une colite inflammatoire, d'arthrites, d'uvéite ou de granulomatose peut orienter vers une haplo-insuffisance en A20 ou une maladie de Blau [1,2,14,27].

Les examens biologiques initiaux ont pour objectif de confirmer l'existence d'une inflammation, d'évaluer sa sévérité et de rechercher des signes d'orientation. Ils comprennent habituellement une numération formule sanguine avec plaquettes, la CRP, la vitesse de sédimentation, le fibrinogène, la ferritine, le bilan hépatique, la LDH, l'ionogramme sanguin, la fonction rénale, ainsi qu'une bandelette urinaire ou une quantification de la protéinurie. Selon le contexte, il peut être utile de compléter par un dosage pondéral des immunoglobulines, une exploration lymphocytaire, des auto-anticorps, un bilan infectieux ciblé et une imagerie adaptée aux atteintes d'organe suspectées [1,2].

La protéine amyloïde sérique A (SAA) occupe une place particulière dans l'évaluation des MAI. Elle constitue un marqueur sensible de l'inflammation systémique et peut rester élevée malgré une normalisation de la CRP, traduisant une inflammation subclinique persistante. Son dosage est particulièrement utile dans le suivi des maladies exposant au

risque d'amylose AA, notamment la fièvre méditerranéenne familiale, le TRAPS, les CAPS ou le déficit en mévalonate kinase. Une élévation prolongée de la SAA justifie une intensification de la surveillance et, dans certains cas, une adaptation thérapeutique afin de prévenir les complications amyloïdes [6,17].

Certains biomarqueurs peuvent orienter vers des groupes physiopathologiques particuliers. Une élévation très importante et persistante de l'interleukine-18 (IL-18) doit faire évoquer en priorité les maladies associées à NLRC4, certaines inflammasomopathies sévères et les tableaux compliqués de syndrome d'activation macrophagique [10,19]. À l'inverse, une signature interféron positive, définie par la surexpression des gènes stimulés par les interférons, oriente vers une interféronopathie de type I, notamment le syndrome d'Aicardi-Goutières, SAVI ou CANDLE/PRAAS [24,27]. Ces biomarqueurs ne remplacent cependant pas l'analyse phénotypique ; ils doivent être interprétés en fonction du contexte clinique, de l'âge de début, de l'évolution et des résultats génétiques.

L'exploration génétique doit être raisonnée. Lorsqu'un phénotype est très évocateur, un test ciblé du gène suspect peut être proposé, par exemple MEFV en cas de fièvre méditerranéenne familiale typique, NLRP3 devant un CAPS ou TNFRSF1A devant un TRAPS évocateur. Lorsque le tableau est compatible avec une MAI mais non spécifique, le recours à un panel multigénique de maladies auto-inflammatoires constitue l'approche la plus adaptée. En cas de panel négatif, de phénotype complexe, d'atteinte syndromique ou de suspicion de maladie non encore identifiée, un séquençage de l'exome, idéalement en trio, peut être discuté. Le séquençage du génome peut être envisagé dans certaines situations, notamment en cas de forte suspicion clinique persistante malgré un exome non contributif [1,2].

L'interprétation des résultats génétiques représente une étape critique. L'identification d'un variant ne suffit pas toujours à confirmer le diagnostic, en particulier lorsqu'il s'agit d'un variant de signification inconnue. L'analyse doit intégrer le mode de transmission, la fréquence du variant dans les bases de données populationnelles, les prédictions bio-informatiques, la ségrégation familiale, la concordance avec le phénotype et, lorsque disponible, les données fonctionnelles. Certaines situations nécessitent une attention particulière, notamment les variants de faible pénétrance, les formes oligogéniques et le mosaïcisme somatique, particulièrement décrit dans les CAPS liés à NLRP3. En cas de résultat négatif ou discordant, il est nécessaire de réévaluer le diagnostic différentiel et de discuter le dossier en réunion multidisciplinaire associant cliniciens, immunologistes et généticiens [13,14].

En pratique, la démarche diagnostique doit donc suivre une progression structurée : reconnaître un phénotype évocateur, exclure les principales causes infectieuses, tumorales, auto-immunes et immunodéficientes,

documenter l'inflammation, rechercher des biomarqueurs d'orientation, puis réaliser une exploration génétique adaptée au degré de suspicion clinique. Cette stratégie permet de distinguer les diagnostics confirmés des situations

de MAI probable ou non classée, qui nécessitent une surveillance longitudinale, une réévaluation régulière et parfois un traitement ciblé lorsque l'inflammation est sévère ou persistante.

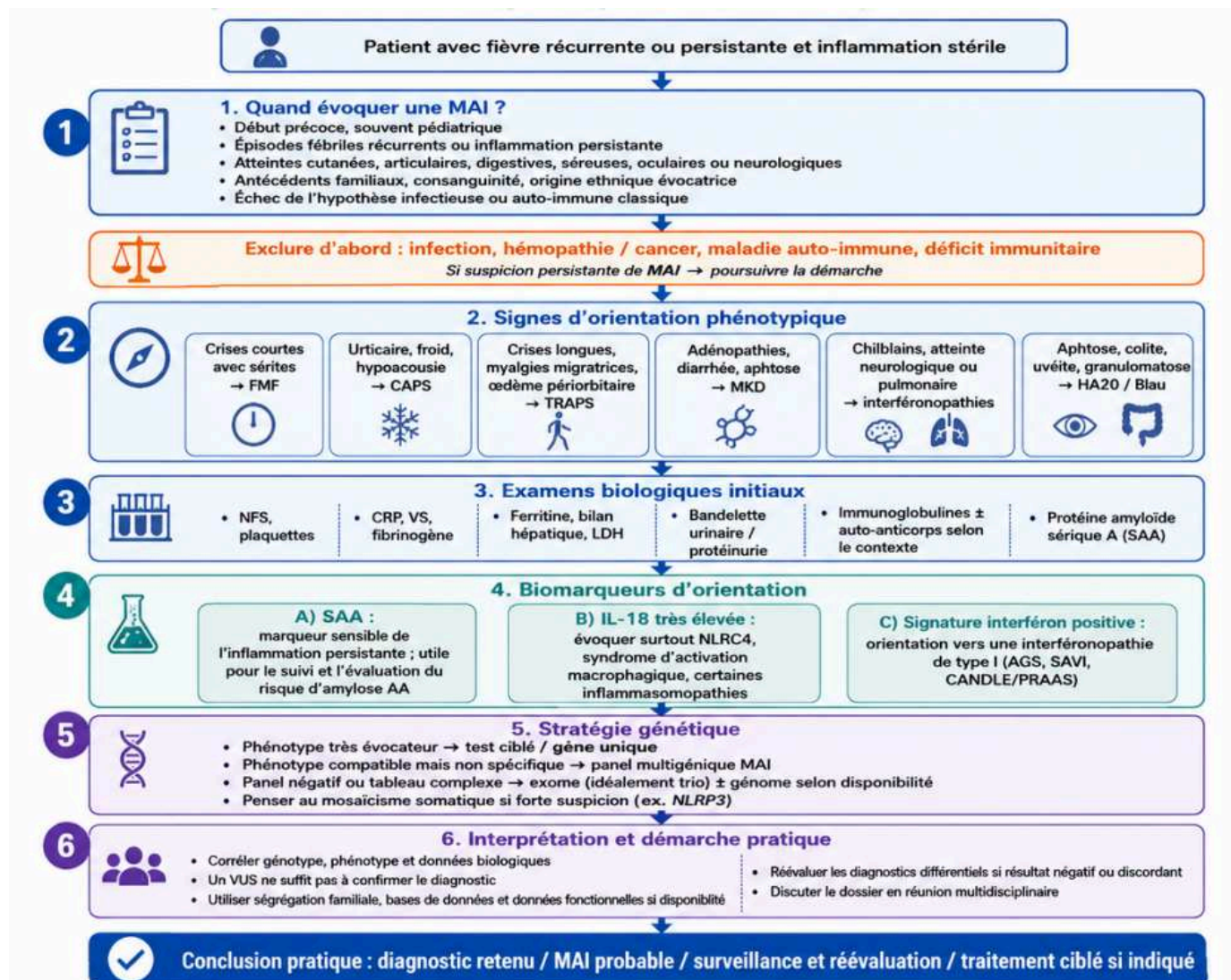


Figure 2. Démarche diagnostique devant une suspicion de maladie auto-inflammatoire.

Abréviations : AGS : syndrome d'Aicardi-Goutières; CAPS : Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes / syndromes périodiques associés à la cryopyrine; CANDLE/PRAAS : Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature / Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndromes; CRP : protéine C-réactive; FMF : fièvre méditerranéenne familiale; HA20 : haplo-insuffisance en A20; IL-18 : interleukine-18; LDH : lactate déshydrogénase; MAI : maladies auto-inflammatoires; MKD : Mevalonate Kinase Deficiency / déficit en mévalonate kinase; NFS : numération formule sanguine; SAA : protéine amyloïde sérique A; SAM : syndrome d'activation macrophagique; SAVI : STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy; TRAPS : TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome; VUS : Variant of Uncertain Significance / variant de signification inconnue; VS : vitesse de sédimentation.

CONCLUSION

Les maladies auto-inflammatoires constituent un groupe hétérogène et en constante expansion de maladies liées à une dérégulation de l'immunité innée. Les progrès récents de la génétique moléculaire et de l'immunologie ont profondément modifié leur compréhension, en permettant d'identifier les principales voies physiopathologiques impliquées, notamment l'activation des inflammasomes, la voie des interférons de type I, la signalisation NF- κ B, la dérégulation des cytokines pro-inflammatoires, le stress du réticulum endoplasmique, les anomalies de l'ubiquitination et les mécanismes de mort cellulaire programmée.

Chez l'enfant, ces maladies doivent être évoquées devant des fièvres récurrentes ou persistantes inexplicables, en particulier lorsqu'elles s'associent à des manifestations cutanées, articulaires, digestives, neurologiques, oculaires, vasculaires ou séreuses. Leur diagnostic reste complexe en raison d'une grande hétérogénéité clinique, d'un chevauchement fréquent avec les maladies auto-immunes et les déficits immunitaires, ainsi que de l'existence de formes incomplètes ou atypiques. L'analyse précise du phénotype, l'évaluation du syndrome inflammatoire, la recherche de biomarqueurs orientatifs, tels que la protéine sérum amyloïde A, l'IL-18 ou la signature interféron, et le recours raisonné aux explorations génétiques sont essentiels pour orienter le diagnostic étiologique.

La classification actuelle des maladies auto-inflammatoires repose de plus en plus sur le mécanisme moléculaire prédominant plutôt que sur la seule présentation clinique. Cette approche permet de mieux comprendre les phénotypes observés, d'interpréter les résultats génétiques et d'identifier les patients pouvant bénéficier de traitements ciblés. Les inhibiteurs de l'IL-1, les anti-TNF et les inhibiteurs de JAK illustrent l'impact majeur de la médecine de précision dans ces pathologies, en permettant un contrôle plus efficace de l'inflammation et la prévention de complications sévères, notamment l'amylose AA, les atteintes neurologiques, pulmonaires ou vasculaires irréversibles.

Ainsi, la reconnaissance précoce des maladies auto-inflammatoires constitue un enjeu majeur en pédiatrie. Elle nécessite une approche multidisciplinaire associant pédiatres, rhumatologues, immunologistes, dermatologues, neurologues, hématologues et généticiens. L'intégration des données cliniques, biologiques, immunologiques et génétiques permettra d'améliorer le diagnostic, d'adapter les stratégies thérapeutiques et d'optimiser le pronostic à long terme des enfants atteints de ces maladies rares.

Conflit d'intérêt : aucun

RÉFÉRENCES

- An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory Diseases: A Review. *J Rheumatol*. 2024;51:848-61.
- Belot A. Maladies auto-inflammatoires : aspects physiopathologiques. *Bull Acad Natl Med*. 2025;209:282-92.
- Wekell P, Berg S, Karlsson A, Fasth A. Toward an Inclusive, Congruent, and Precise Definition of Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:497.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022.
- Vineetha M, Palakkal S, Skaria L, et al. Autoinflammatory syndromes: A review. *JSSTD*. 2020;2:5-12.
- Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:585-603.
- Masumoto J, Zhou W, Morikawa S, et al. Molecular biology of autoinflammatory diseases. *Inflamm Regen*. 2021.
- Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:407-20.
- The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90:797-807.
- Alehashemi S, Goldbach-Mansky R. Human autoinflammatory diseases mediated by NLRP3-, pyrin-, NLRP1-, and NLRP4-inflammasome dysregulation: updates on diagnosis, treatment, and the respective roles of IL-1 and IL-18. *Front Immunol*. 2020;11:1840.
- Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean fever. *Presse Med*. 2019;48:e61-e76.
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:644-51.
- Louvrier C, Assrawi E, El Khouri E, et al. NLRP3-associated autoinflammatory diseases: phenotypic and molecular characteristics of germline versus somatic mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1254-61.
- Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:925-37.
- van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency: an updated clinical overview and therapeutic perspectives. *Front Immunol*. 2024.
- van Heusden NS, Cuijpers I, Meijer N, et al. Pyrin inflammasome activation triggers an IL-18-driven IFN- γ response in mevalonate kinase deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2026.
- Romano M, Arici ZS, Piskin D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:907-21.
- Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, et al. Clinical, molecular, and genetic characteristics of PAPA syndrome: a review. *Curr Genomics*. 2010;11:519-27.
- Rodrigues F, Hentgen V, Bachmeyer C, et al. Les maladies auto-inflammatoires associées aux mutations de NLRC4 : revue systématique de la littérature. *Rev Med Interne*. 2018;39:279-86.
- Blicharz L, Czuwara J, Rudnicka L, Torrelo A. Autoinflammatory keratinization diseases: the concept, pathophysiology, and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;65:377-402.
- Rosa B, Tabolacci E, Pietrobono R, et al. NLRP12 as a regulator of inflammation: insights into the correlation with autoinflammatory disorders. *Genes*. 2026;17:421.
- Wang HF. NLRP12-associated systemic autoinflammatory diseases in children. *Pediatr Rheumatol*. 2022;20:9.
- Demir F, Sözeri B. NLRP12-associated autoinflammatory disease: much more than the FCAS phenotype. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41:2115-21.
- Munoz J, Marque M, Dandurand M, Meunier L, Crow YJ, Bessis D. Interféronopathies de type I. *Ann Dermatol Venerol*. 2015;142:653-63.
- Dell'Isola GB, Dini G, Culpepper KL, et al. Clinical spectrum and currently available treatment of type I interferonopathy Aicardi-Goutières syndrome. *World J Pediatr*. 2023;19:635-43.
- Frémond ML, Hadchouel A, Berteloot L, et al. Overview of STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI) among 21 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:803-818.e11.
- Cetin Gedik K, Lamot L, Romano M, et al. The 2021 EULAR/ACR points to consider for diagnosis and management of autoinflammatory type I interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:601-13.
- Elhani I, Riller Q, Boursier G, Hentgen V, Rieux-Laucat F, Georgin-Lavialle S. A20 haploinsufficiency: a systematic review of 177 cases. *J Invest Dermatol*. 2024;144(6):1282-1294.e8. doi:10.1016/j.jid.2023.12.007.
- Wang OJ, Jacob M, Crawford RI, Lam JM. Blau syndrome (juvenile systemic granulomatosis): state-of-the-art review. *Pediatr Dermatol*. 2025;42(4):728-34. doi:10.1111/pde.16001.
- Caballero-Oteyza A, Crisponi L, Peng XP, et al. OTULIN-related conditions: report of a new case and review of the literature using GenIA. *Clin Immunol*. 2024;265:110292. doi:10.1016/j.clim.2024.110292.
- Tao P, Sun J, Wu Z, et al. A dominant autoinflammatory disease caused by non-cleavable variants of RIPK1. *Nature*. 2020;577:109-114. doi:10.1038/s41586-019-1830-y.
- Barros WRG, Gonçalves Júnior J. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist: a systematic review. *Arch Rheumatol*. 2024;39:566-78. doi:10.46497/ArchRheumatol.2024.10882.
- Okorie N, et al. Cutaneous findings and treatments in deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA): a review of the literature. *Exp Dermatol*. 2024. doi:10.1111/exd.14934.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2160-67.

- Simon A, Park H, Maddipati R, et al. Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:9801-6.
- Cudrici C, Deutch N, Aksentijevich I. Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome: current perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21:3263.
- Romano M, Arici ZS, Piskin D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:907-21.
- Lee PY. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): review. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37:101844. doi:10.1016/j.berh.2023.101844.
- Boisson B, Laplantine E, Prando C, et al. Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency. *Nat Immunol*. 2012;13:1178-1186. doi:10.1038/ni.2457.
- Gernez Y, de Jesus AA, Alsaleem H, et al. Mutations at the C-terminus of CDC42 cause distinct hematopoietic and autoinflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:217-28.e12.
- Standing ASI, Malinova D, Hong Y, et al. Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia syndrome caused by WDR1 mutation. *J Exp Med*. 2017;214:59-71. doi:10.1084/jem.20161228.
- Meertens B, Hoste L, Tavernier SJ and Haerynck F (2024) The riddle of recurrent fever: a clinical approach to pediatric autoinflammatory diseases. *Front. Pediatr*. 12:1448176.
- Hausmann J, Dedeoglu F, Broderick L. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome and syndrome of unexplained recurrent fevers in children and adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(6):1676-87.