

MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES MONOGÉNIQUES

UNE INTRODUCTION SUR UN MODE TRANSLATIONNEL AUX INFLAMMASOMOPATHIES

MOUTSCHEN M (1)

RÉSUMÉ : Les maladies auto-inflammatoires désignent une vaste gamme de maladies dues, avant tout, à une anomalie de régulation de l'immunité naturelle. Certaines sont polygéniques et très influencées par l'environnement, d'autres sont monogéniques. Cet article est consacré à une famille de maladies auto-inflammatoires monogéniques très importante car elle comprend l'emblématique fièvre familiale méditerranéenne, la première maladie auto-inflammatoire décrite comme telle et qui touche lourdement les populations de l'Est de la Méditerranée. Nous aborderons les mécanismes de régulation des inflammasomes et l'impact de certaines mutations sur leur fonctionnement. Les principes généraux du traitement et du diagnostic seront aussi abordés. Les autres maladies auto-inflammatoires, dont les interféronopathies de type 1 et les anomalies de l'axe NF-kb et du TNF- α , mériteraient d'être traitées ultérieurement.

MOTS-CLÉS : *Maladie auto-inflammatoire - Inflammasomopathie - Fièvre familiale méditerranéenne - Pyrine - Cryopyrine - IL-18 - Amyloïdose - Colchicine - Canakinumab - Anakinra*

MONOGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASES. AN INTRODUCTION ON A TRANSLATIONAL MODE TO INFLAMMASOMOPATHIES.

SUMMARY : Autoinflammatory diseases refer to a broad spectrum of diseases that are primarily due to an abnormality in the regulation of natural immunity. Some are polygenic and highly influenced by the environment, others are monogenic. This article is devoted to a family of monogenic autoinflammatory diseases that is very important because it includes the emblematic Mediterranean familial fever, the first autoinflammatory disease described as such and which heavily affects the Eastern Mediterranean populations. We will discuss the regulatory mechanisms of inflammasomes and the impact of certain mutations on their function. General principles of treatment and diagnosis will also be discussed. Other autoinflammatory diseases (including type 1 interferonopathies and NF-kb and TNF- α axis abnormalities) deserve to be discussed later on.

KEYWORDS : *Autoinflammatory disease - Inflammasomopathy - Familial Mediterranean fever - Pyrin - Cryopyrin - IL-18 - Amyloidosis - Colchicine - Canakinumab - Anakinra*

INTRODUCTION

On appelle maladies auto-inflammatoires une famille très hétérogène comprenant de nombreuses maladies dont le point commun est l'implication centrale d'une dérégulation d'une ou de plusieurs voies de *l'immunité naturelle*. La notion d'immunité naturelle est elle-même vaste et hétérogène puisqu'elle recouvre l'ensemble des mécanismes ancestraux de reconnaissance et d'élimination des microorganismes pathogènes; elle s'oppose à *l'immunité adaptative* (dite moderne car apparue il y a 450 millions d'années chez les premiers poissons à mâchoires) et est représentée par les lymphocytes T et B. Les mécanismes ancestraux dont nous parlons ici sont, quant à eux, relativement similaires chez tous les organismes multicellulaires et reposent, notamment, sur des récep-

teurs capables de reconnaître des signatures moléculaires propres aux micro-organismes pathogènes («*Pathogen Associated Molecular Patterns*» ou PAMPs), comme l'endotoxine ou les ARN double brin. L'engagement de ces récepteurs (appelés «*Pattern Recognition Receptors*» ou PRR) par les ligands microbiens correspondants induit la libération de cytokines inflammatoires telles que les interférons, les interleukines (IL : IL-18, l'IL-6), le TNF- α , par des voies de signalisation complexes.

La notion de maladie auto-inflammatoire implique ainsi une activation inappropriée de l'un ou de plusieurs de ces mécanismes protecteurs ancestraux. L'activation y est considérée comme inappropriée car disproportionnée en intensité ou en durée par rapport aux stimuli microbiens présents. Elle peut même se produire en l'absence de tout stimulus microbien identifiable. Il n'est pas inutile de rappeler ici que la plupart des PRR ont la capacité de se lier, non seulement à des PAMPs d'origine microbienne, mais aussi à des biomolécules de l'hôte, produites ou révélées lors de dommages cellulaires («*Damage Associated Molecular Patterns*» ou DAMPs).

(1) Professeur ordinaire, ULiège, Chef de Service, Service des Maladies infectieuses et Médecine générale, CHU Liège, Belgique.

Nous attirons l'attention du lecteur sur la distinction habituellement faite entre maladies auto-immunes et maladies auto-inflammatoires. Bien que de l'inflammation soit évidemment présente dans les deux familles de maladies, on considère qu'une perte de tolérance des lymphocytes T ou B joue un rôle initiateur dans les maladies auto-immunes alors que c'est une activation anormale de l'immunité naturelle qui est le déclencheur des maladies auto-inflammatoires. Par définition, on peut donc toujours mettre en évidence des auto-anticorps et/ou des lymphocytes T auto-réactifs dans les maladies auto-immunes alors que ce n'est pas le cas dans la plupart des maladies auto-inflammatoires.

Néanmoins, certaines maladies ont, à la fois, une composante auto-immune et une composante auto-inflammatoire. C'est, par exemple, le cas du lupus érythémateux systémique. Dans cette affection, l'ADN de nos cellules est reconnu comme un auto-antigène par les lymphocytes B (les anticorps anti-ADN sont d'ailleurs pathognomoniques et pathogènes dans cette maladie), mais notre ADN altéré (notamment lors du processus apoptotique) est aussi reconnu comme un DAMP par certains récepteurs de l'immunité naturelle et la double reconnaissance est centrale dans la pathogénie du lupus (pour revue voir (1)).

Nous nous focaliserons ici sur les maladies auto-inflammatoires monogéniques, c'est-à-dire celles qui sont provoquées par la mutation d'un seul gène, à l'état homozygote ou hétéro-

zygote. Les gènes impliqués dans ces maladies dites monogéniques codent souvent pour des protéines-clé, hautement connectées, dans des réseaux de signalisation (cf théorie des interactomes et des *diseasomes* (2)), ce qui explique que la modification de fonction d'une seule d'entre elles suffit à entraîner une maladie. À côté de ces maladies monogéniques, il existe de très nombreuses affections dans lesquelles la génétique est plus complexe. Dans ce cas, c'est la conjonction de multiples polymorphismes génétiques et de facteurs d'environnement qui fait émerger la maladie. On pense à des affections telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la maladie de Behçet, la maladie de Still, voire à des maladies *a priori* considérées comme non inflammatoires telles que l'athérosclérose, la goutte ou le diabète de type 2, dont plusieurs sont discutées dans ce numéro thématique.

Les maladies auto-inflammatoires monogéniques sont classées selon le mécanisme impliqué. On distingue schématiquement les inflammasomopathies, les maladies auto-inflammatoires liées à des anomalies de régulation du TNF- α ou de facteurs transcriptionnels qui contrôlent son expression (les facteurs NF- κ B), les anomalies de signalisation des cytokines inflammatoires, et les interféronopathies de type 1 (Tableau I).

Il nous est évidemment impossible d'être exhaustif vu le nombre et la diversité des maladies impliquées. Dans cet article, nous

Tableau I. Différents types de maladies auto-inflammatoires monogéniques

CATÉGORIES	MALADIES	CARACTÉRISTIQUES
Inflammasomopathies		Gène muté responsable
Impliquant l'inflammasome pyrine	Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF)	Gène MEFV (pour MEditerranean FeVer)
	Syndrome de fièvre périodique avec hypergammaglobulinémie D (HIDS)	Gène de la Mévalonate Kinase (MVK)
	Syndrome PAPA Syndrome PASH	Gène «Proline-Serine-Threonine Phosphatase Interacting Protein 1» (PSTPIP1)
Impliquant l'inflammasome NLRP3	«Cryopyrin Associates Periodic Syndromes» (CAPS)	Hérédité autosomale dominante - «Familial Cold Autoinflammatory Syndrome» (FCAS) - Syndrome de Muckle-Wells - «Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular» syndrome (CINCA)
Autres maladies inflammatoires monogéniques (non développées dans cet article)		
<ul style="list-style-type: none"> - Anomalies de régulation ou de l'expression du TNF-alpha - Anomalies de signalisation des cytokines inflammatoires - Interféronopathies de type 1 		

NLRP3 : «NOD-Like Receptor family, Pyrin domain containing 3». PAPA : «Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne». PASH : «Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis».

aborderons les inflammasomopathies, sans développer les autres maladies auto-inflammatoires monogéniques (dont le groupe des interféronopathies de type 1). Le but est d'introduire les lecteurs et lectrices aux principaux concepts moléculaires et cliniques du vaste champ des maladies auto-inflammatoires. À ce niveau-là non plus, nous ne pourrions être exhaustifs. De nombreuses revues plus focalisées ont été récemment publiées et seront référencées dans le texte.

QU'ENTEND-ON PAR INFLAMMASOMOPATHIES ?

C'est la famille de maladies à laquelle appartient la Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF), la première maladie auto-inflammatoire monogénique décrite (3) et une des plus prévalentes. Comme leur nom l'indique, les inflammasomopathies sont dues à des mutations qui touchent des protéines impliquées dans le fonctionnement des *inflammasomes*. Ces derniers sont des complexes protéiques intracytoplasmiques présents, notamment, dans les polynucléaires et les macrophages (pour revue voir (4)). Ils comprennent toujours une protéine «senseur» qui «perçoit» soit la présence de microorganismes, soit des modifications physico-chimiques du milieu cellulaire induites par leur présence. Ce signal perçu par la protéine «senseur» déclenche l'oligomérisation d'un complexe qui comprend, outre ces protéines «senseurs» (dites aussi de nucléation vu leur rôle initiateur de l'oligomérisation), une protéine adaptatrice et des précurseurs de l'enzyme caspase 1. L'oligomérisation aboutit à l'activation de la caspase-1 et cette dernière est responsable de la maturation, par clivage direct, de deux pro-cytokines (interleukines : IL) très importantes pour les réponses inflammatoires : l'IL-1 β et l'IL-18. D'autres cytokines comme l'IL-1 α seront libérées lors de la mort cellulaire par un processus appelé pyroptose (pour revue voir (5)). Il existe de nombreux inflammasomes qui diffèrent essentiellement par leur protéine «senseur».

INFLAMMASOMOPATHIES IMPLIQUANT L'INFLAMMASOME PYRINE

La pyrine (initialement appelée marénostrine) est la protéine codée par le gène MEFV (pour MEditerranean FeVer) dont certaines mutations sont responsables de la FMF. Bien que le gène de cette maladie ait été identifié en 1997 (6), il aura fallu plus d'une vingtaine d'années pour

comprendre le rôle exact de la protéine correspondante dans le déclenchement des phénomènes inflammatoires.

La pyrine est la protéine de nucléation de l'inflammasome éponyme. Elle n'interagit pas directement avec les PAMPs microbiens, mais est sensible à des modifications de l'activité d'enzymes appelées Rho GTPases pour «*Ras homologous Guanosine Triphosphatases*» (7). Ces Rho GTPases sont responsables de la phosphorylation sur thréonine de la pyrine via des kinases, appelées PKN1 et PKN2 (pour «*Protein Kinase Novel*» 1 et 2). Cette phosphorylation de la pyrine permet son interaction avec des protéines régulatrices de la famille 14-3-3 responsables de l'inhibition constitutive de l'oligomérisation (8). En cas d'exposition à certaines toxines bactériennes, comme celles de *Yersinia pestis* ou de *Clostridioïdes difficile* par exemple, les Rho GTPases sont inhibées, les protéines 14-3-3 ne maintiennent plus leur effet inhibiteur sur la pyrine et la nucléation de l'inflammasome se produit. C'est un mécanisme de protection tout à fait comparable à ce qu'on observe dans le monde végétal («*guard theory*») (pour revue voir (9)).

Certaines mutations du gène MEFV, notamment au niveau de l'exon 10, réduisent la capacité de la pyrine à être phosphorylée par les PKN et abaissent ainsi son seuil d'activation, en présence de concentrations infimes de toxines bactériennes par exemple. C'est ce qui explique que les individus hétérozygotes pour de telles mutations ont eu un avantage sélectif lors des épidémies des derniers millénaires (de peste notamment). À l'heure actuelle, plus de 10 % des populations issues de l'Est de la Méditerranée (Turcs, Arméniens, Arabes, Juifs non-ashkénazes) sont hétérozygotes pour une des mutations pathogènes de ce gène, ce qui explique le grand nombre d'homozygotes, malades de FMF, dans les pays correspondants (10).

Chez les homozygotes ou les hétérozygotes composites (ils sont dits composites car ils portent deux mutations différentes sur chaque allèle), la maladie se manifeste dès l'enfance, avec des épisodes qui associent de la fièvre, de l'inflammation des séreuses (péritonite, pleuro-péricardite) et un accroissement des protéines de la phase aiguë de l'inflammation à la biologie sanguine. Ces épisodes durent, généralement, de un à trois jours et surviennent de façon spontanée ou sont induits par des facteurs divers (stress, menstruations etc.). L'impact de cette maladie sur la qualité de vie, la scolarité et l'absentéisme professionnel est majeur (11). À long terme, une complication redoutable de la

maladie est l'amyloïdose SAA, avec ses atteintes notamment rénales et cardiaques. Cette complication est due à la formation de dépôts extracellulaires insolubles de fibrilles issues de la «*Serum Amyloid A protein*» (SAA); il s'agit d'une protéine de la phase aiguë de l'inflammation synthétisée par le foie sous l'influence de l'IL-6 (elle-même sous le contrôle de l'IL-1 β libérée par l'activation des inflammasomes) (pour revue voir (12)). L'amyloïdose pourrait toucher jusqu'à 60 % des patients atteints de la FMF (13).

Le traitement de base de la FMF reste la colchicine, une substance d'origine végétale, qui agit en activant les Rho GTPases via la dépolymérisation de la tubuline (14), permettant ainsi d'amplifier l'effet inhibiteur des protéines 14-3-3 sur l'inflammasome. Chez une proportion significative de patients (de l'ordre de 10 %), la colchicine ne permet cependant pas de réduire la fréquence des crises à moins de une par mois et d'autres traitements inhibant directement l'IL-1 β sont nécessaires (15). Nous le discuterons plus loin.

L'inflammasome pyrine joue aussi un rôle central dans des maladies dues à des mutations qui touchent, non pas le gène MEFV lui-même, mais des gènes codant pour des protéines impliquées dans sa régulation. Citons notamment l'intéressant syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D (ou HIDS). Ce syndrome associe des poussées fébriles récurrentes plus longues que dans la FMF (jusqu'à 7 jours) et accompagnées d'éruptions maculeuses typiques (16). Le HIDS est une maladie autosomale récessive due à des mutations du gène de la mévalonate kinase (MVK), une enzyme juste en aval de la HMG-CoA réductase dans la synthèse du cholestérol. Les mécanismes liant cette voie du cholestérol à l'activation de la pyrine sont restés longtemps mal compris. On sait, à présent, que cette voie est également responsable de la synthèse de certains acides gras comme le farnésyl-pyrophosphate ou le géranylgeranyl-pyrophosphate qui modifient, de façon traductionnelle, de nombreuses protéines de régulation et influencent ainsi leur fonction. Ce processus, appelé prénylation, est essentiel pour la régulation de plusieurs inflammasomes dont l'inflammasome pyrine (17). Les patients qui présentent deux mutations pathogènes de MVK ont donc une prénylation insuffisante qui entraîne une activation anormale de l'inflammasome pyrine (probablement via une perte d'activité des Rho GTPases). La raison pour laquelle ces patients présentent aussi, le plus souvent, des concentrations accrues d'IgD reste inconnue, mais pourrait être liée au rôle des protéines

14-3-3 dans la commutation de classe des lymphocytes B (18).

L'inflammasome pyrine est également impliqué dans quelques affections liées à des mutations du gène «*Proline-Serine-Threonine Phosphatase Interacting Protein 1*» (PSTPIP1) qui code pour la protéine «*CD2-Binding Protein 1*» (CD2BP1). Cette protéine a de nombreuses fonctions encore mal connues, mais interagit directement avec la pyrine en modulant son activation indirecte par les toxines bactériennes. Certaines mutations de PSTPIP1 provoquent donc des maladies auto-inflammatoires qui présentent des similitudes avec la FMF, mais avec des caractéristiques propres qui reflètent les autres propriétés de CD2-BP1 (19). Citons, par exemple, le PAPA, une maladie autosomale dominante qui associe arthrite pyogène, *Pyoderma gangrenosum* et acné, ou encore le PASH qui associe *Pyoderma gangrenosum*, acné et hydrosadénite suppurative (19).

AUTRES INFLAMMASOMOPATHIES

Il existe d'autres inflammasomes et d'autres maladies auto-inflammatoires correspondantes. Elles partagent certaines similitudes avec la FMF, mais ont leurs caractéristiques propres. Vu la rareté de ces affections, nous ne les détaillerons pas ici. Citons, néanmoins, les maladies impliquant l'inflammasome dont la protéine senseur est NLRP3 pour «*NOD-Like Receptor family, Pyrin domain containing 3*». Cette protéine était autrefois appelée cryopyrine (pour revue voir (20)).

L'inflammasome NLRP3 est comparable à l'inflammasome pyrine pour ce qui est de son rôle dans la maturation de l'IL-1 β et de l'IL-18. À la différence de la pyrine dont l'activation est sous le contrôle étroit des protéines 14-3-3 et des Rho GTPases, la cryopyrine interagit avec de multiples PAMPs et DAMPs. La nucléation de l'inflammasome NLRP3 est également déclenchée par l'efflux de potassium, les espèces réactives de l'oxygène, certaines particules lipidiques ou des cristaux (tels que ceux d'acide urique, de cholestérol ou de sels d'aluminium). C'est d'ailleurs dans l'élucidation des mécanismes de la goutte que le groupe de J. Tschopp a décrit, dès 2006, le rôle fondamental de l'inflammasome NLRP3 dans l'inflammation dite «métabolique» (21). Certaines mutations «gain de fonction» de NLRP3 (elles sont dites «gain de fonction» car elles abaissent le seuil d'activation de l'inflammasome) sont associées à trois maladies auto-inflammatoires à hérédité autosomale

dominante collectivement appelées CAPS (pour «*Cryopyrin Associated Periodic Syndromes*»).

Par ordre de sévérité croissante, notons le FCAS («*Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*») qui associe de la fièvre, de l'urticaire et des conjonctivites, le syndrome de Muckle-Wells dans lequel on retrouve les mêmes manifestations mais aussi une surdité neurosensorielle, ainsi qu'un risque élevé d'amyloïdose secondaire (de type AA) et, enfin, le CINCA («*Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome*»). Le CINCA se manifeste dès les premières semaines de la vie et comprend (outre la fièvre) des manifestations graves telles que méningites inflammatoires, arthropathies déformantes et anomalies morphologiques de la face. Nous renvoyons le lecteur à des articles de revue récents sur les CAPS pour plus de détails sur ces maladies (22, 23). De même, d'autres inflammasomes tels que NLRP4 ou NLRP12 peuvent être impliqués dans des maladies auto-inflammatoires monogéniques. Nous ne les aborderons pas ici.

PRINCIPES DU TRAITEMENT DES INFLAMMASOMOPATHIES PYRINE OU NLRP3

Toutes les maladies dont on vient de parler sont dues à une nucléation spontanée ou trop intense d'inflammasomes. Il en résulte une libération accrue d'IL-1 β et d'IL-18, des symptômes cliniques liés à l'inflammation systémique (dont fièvre, douleurs articulaires et inflammation des séreuses) ainsi que la libération d'autres protéines de la phase aiguë de l'inflammation dont la protéine SAA responsable d'une amyloïdose rénale ou cardiaque avec une incidence variable selon les maladies considérées et les mutations en cause.

Le traitement de base de toutes ces affections reste la colchicine, un alcaloïde extrait des plantes du genre *colchicum* (essentiellement le crocus d'automne). L'utilisation de ces plantes dans le traitement des maladies inflammatoires est rapportée depuis l'antiquité, notamment dans le papyrus égyptien dit d'Ebers daté de 1500 avant Jésus-Christ (24). Par son action sur la dépolymérisation de la tubuline, la colchicine relève le seuil d'activation des inflammasomes pyrine et NLRP3. Son effet thérapeutique dans la crise de goutte passe aussi par ce mécanisme (21). Chez 10 % des patients atteints de FMF, le traitement par colchicine est insuffisant pour un contrôle optimal des poussées inflammatoires et l'on parle alors de résistance

à la colchicine (25). Les mécanismes de cette résistance restent discutés et sont probablement différents d'un patient à l'autre. Certains auteurs ont décrit des polymorphismes du gène TUBB1 (qui code pour la tubuline) au niveau du site de fixation de la colchicine (26). Pour des mutations identiques au niveau du gène MEFV, certains patients pourraient répondre à la colchicine et pas d'autres, en fonction des polymorphismes touchant cet autre gène. À ces 10 % de patients dont la maladie est intrinsèquement résistante à la colchicine, il faut ajouter ceux qui ne tolèrent pas le médicament à la dose habituelle de 1 à 2 mg par jour (diarrhée, nausées, vomissements) et se révèlent, pour cette raison, peu ou pas observants au traitement, avec les conséquences qui en découlent, notamment au niveau des poussées fébriles et de l'amyloïdose à long terme.

Pour cette raison, des médicaments plus modernes, agissant directement sur l'IL-1 β ont été développés. Citons, notamment, le canakinumab (Ilaris[®]) (un anticorps monoclonal humain dirigé contre cette cytokine) et qui a fait l'objet d'une étude pivot dans trois maladies auto-inflammatoires, dont la FMF avec résistance à la colchicine et le HIDS (27). Dans cette étude, 61 % des patients avec une FMF résistante à la colchicine avaient une réponse complète avec une injection sous-cutanée mensuelle de canakinumab (150 mg). On passait même à 71 % avec une dose de 300 mg. Une réponse totale ou partielle était observée chez la quasi-totalité des patients (27). Un autre médicament est également disponible en Belgique, l'anakinra (Kineret[®]) : il s'agit d'une forme recombinante d'un antagoniste naturel du récepteur de l'IL-1 (28, 29). D'un point de vue clinique, la principale différence entre les deux médicaments est la demi-vie très courte de l'anakinra (de 4 à 6 h) contre plusieurs semaines pour l'anticorps monoclonal canakinumab. Ceci implique une administration quotidienne pour l'anakinra alors que le traitement par canakinumab est mensuel. D'autres différences existent toutefois, comme l'antagonisme conjoint de l'IL-1 α et de l'IL-1 β par l'anakinra et non par le canakinumab qui est spécifique de l'IL-1 β . En pratique, la plupart des patients atteints de FMF résistante à la colchicine ou de HIDS (qui ne répond classiquement pas bien à la colchicine (30)) sont actuellement traités par canakinumab. L'anakinra présente toutefois un intérêt dans certaines situations particulières comme les patients dont les poussées de FMF sont rares et ne justifient pas un traitement continu par un anticorps monoclonal par ailleurs très cher. C'est aussi le cas lors d'une grossesse au cours de laquelle il peut être

raisonnable d'utiliser une molécule à courte durée de vie comme l'anakinra. Il est important de noter que dans la FMF, tant le canakinumab que l'anakinra sont toujours utilisés en association avec la colchicine (sauf intolérance). En effet, seule la colchicine a, jusqu'ici, fait la preuve de son effet préventif du risque d'amyloïdose SAA (31).

D'autres molécules sont en développement ou en cours d'enregistrement et devraient arriver en Belgique ces prochaines années comme le riloncept, une molécule hétérodimérique constituée des deux récepteurs de l'IL-1 β (le récepteur spécifique IL-1R1 et le récepteur accessoire IL-1RAcP) (32). Comme on l'a vu plus haut, l'activation des inflammasomes induit la libération d'une autre cytokine inflammatoire : l'IL-18. Un antagoniste de cette cytokine (la forme recombinante d'une protéine qui se lie physiologiquement à l'IL-18 : la «*recombinant human interleukin-18 binding protein*» ou tadekinig α) fait actuellement l'objet d'études de phase 3 dans différentes maladies auto-inflammatoires.

IMPLICATIONS PRATIQUES POUR LE DIAGNOSTIC DES INFLAMMASOMOPATHIES

À l'exception de la FMF dont la prévalence est évaluée à une personne sur 500 dans les populations de l'Est de la Méditerranée, les autres maladies auto-inflammatoires monogéniques sont, à titre individuel, beaucoup plus rares. Prises collectivement, toutes les maladies auto-inflammatoires monogéniques représentent néanmoins une cause importante de manifestations inflammatoires inexplicables. On y sera attentif devant des phénomènes récurrents et inexplicables de fièvre, douleurs articulaires, douleurs abdominales, pleuro-péricardites, et d'éruption cutanée. C'est la répétition des phénomènes au fil des ans, souvent depuis l'enfance et l'absence de cause infectieuse ou auto-immune classique susceptible de les expliquer, qui devra faire évoquer le diagnostic. En fonction du type d'hérédité, on retrouvera ou non une histoire familiale. Dans le cas de la FMF, une notion de consanguinité sera parfois retrouvée chez les parents. Dans cette même maladie, une origine turque ou arménienne sera un élément supplémentaire en faveur du diagnostic.

Compte tenu de l'impact majeur de ces maladies sur la qualité de vie, la scolarité et l'absentéisme ainsi que de leur association à un risque

élevé d'amyloïdose, il faudra demander une analyse génétique devant toute suspicion de maladie auto-inflammatoire monogénique. Ces analyses sont actuellement réalisées en panel, ce qui veut dire que, quelles que soient les spécificités du tableau clinique, des mutations ponctuelles ou de petites délétions/insertions seront recherchées dans une centaine de gènes connus comme étant, à l'heure actuelle, le plus souvent impliqués dans les maladies auto-inflammatoires monogéniques. L'interprétation des résultats est parfois complexe et demande la discussion du cas en concertation avec les généticiens.

CONCLUSIONS

Les maladies auto-inflammatoires sont une famille nosologique d'importance croissante dans tous les domaines de la médecine. Celles qui sont liées à la mutation d'un seul gène (dites monogéniques) sont le plus souvent considérées, à titre individuel, comme des maladies orphelines. Il est néanmoins important d'en connaître l'existence, compte tenu du poids majeur qu'elles représentent pour les patients atteints (y compris le risque important d'amyloïdose SAA) et l'existence de traitements efficaces tels que la colchicine ou les antagonistes de l'IL-1 β . Prises collectivement, ces maladies ne sont pas si rares et représentent une part importante des tableaux de fièvre/syndrome inflammatoire inexplicables au long cours. Enfin, ces maladies représentent de véritables modèles, extrêmement utiles pour la compréhension des phénomènes inflammatoires qui surviennent dans de multiples maladies bien plus fréquentes, qu'elles soient infectieuses, métaboliques, cancéreuses ou dégénératives. Dans cet article, nous nous sommes limités à décrire les inflammasomopathies. Les autres maladies auto-inflammatoires (dont les interféronopathies de type 1 et les anomalies de régulation de l'axe NF- κ B-TNF- α) devraient être abordées ultérieurement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fillatreau S, Manfroi B, Dörner T. Toll-like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:98-108.
2. Vidal M, Cusick ME, Barabási AL. Interactome networks and human disease. *Cell* 2011;144:986-98.
3. Estren S, Fazekas JF. Benign paroxysmal peritonitis; a case report. *Bull N Engl Med Cent* 1947;9:37-42.

4. Tartey S, Kanneganti TD. Inflammasomes in the pathophysiology of autoinflammatory syndromes. *J Leukoc Biol* 2020;**107**:379-91.
5. Wei Y, Yang L, Pandeya A, et al. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage. *J Mol Biol* 2022;**434**:167301.
6. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;**17**:25-31.
7. Xu H, Yang J, Gao W, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature* 2014;**513**:237-41.
8. Jéru I, Papin S, L'hoste S, et al. Interaction of pyrin with 14.3.3 in an isoform-specific and phosphorylation-dependent manner regulates its translocation to the nucleus. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:1848-57.
9. Khan M, Subramaniam R, Desveaux D. Of guards, decoys, baits and traps: pathogen perception in plants by type III effector sensors. *Curr Opin Microbiol* 2016;**29**:49-55.
10. Fumagalli M, Cagliani R, Pozzoli U, et al. A population genetics study of the familial Mediterranean fever gene: evidence of balancing selection under an overdominance regime. *Genes Immun* 2009;**10**:678-86.
11. Suticen E, Atas N, Guler AA, et al. Work productivity impairment in patients with familial Mediterranean fever and effects of interleukin-1 antagonists. *Clin Rheumatol* 2021;**40**:2865-71.
12. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;**44**:585-603.
13. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci* 1968;**4**:995-9.
14. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016;**17**:914-21.
15. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis* 2019;**14**:224.
16. Durel CA, Aouba A, Bienvenu B, et al. Observational study of a French and Belgian multicenter cohort of 23 patients diagnosed in adulthood with mevalonate kinase deficiency. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e3027.
17. Politiek FA, Waterham HR. Compromised protein prenylation as pathogenic mechanism in mevalonate kinase deficiency. *Front Immunol* 2021;**12**:724991.
18. Xu Z, Fulop Z, Wu G, et al. 14-3-3 adaptor proteins recruit AID to 5'-AGCT-3'-rich switch regions for class switch recombination. *Nat Struct Mol Biol* 2010;**17**:1124-35.
19. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:13501-6.
20. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol* 2010;**10**:210-5.
21. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;**440**:237-41.
22. Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): what do we know today? *J Clin Med* 2021;**10**:E128.
23. Gupta A, Tripathy SK, Phulwara RH, et al. Cryopyrin-associated periodic fever syndrome in children: A case-based review. *Int J Rheum Dis* 2020;**23**:262-70.
24. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, et al. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol* 2018;**178**:350-6.
25. Özen S, Sag E, Ben-Chetrit E, et al. Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. *Rheumatology (Oxford)* 2021;**60**:3799-808.
26. Akbaba TH, Ustabas G, Kasap-Cuceoglu M, et al. Analysis of polymorphisms in the colchicine binding site of tubulin in colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Mol Biol Rep* 2020;**47**:9005-11.
27. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;**378**:1908-19.
28. Liao Z, Haimovitz A, Chen Y, Rosenstreich DL. Characterization of a human interleukin 1 inhibitor. *J Immunol* 1985;**134**:3882-6.
29. Freeman BD, Buchman TG. Interleukin-1 receptor antagonist as therapy for inflammatory disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2001;**1**:301-8.
30. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;**1**:13.
31. Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;**314**:1001-5.
32. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:2443-52.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Moutschen M, Service des Maladies infectieuses, CHU Liège, Belgique.
Email : mmoutschen@chuliege.be