

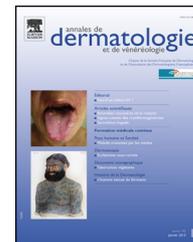


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



CLINIQUE

Fièvres récurrentes héréditaires



Hereditary recurrent fever

K. Stankovic Stojanovic^{a,b}, S. Georgin-Lavialle^{a,b},
G. Grateau^{a,*,b}

^a Service de médecine interne, centre de référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale, hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^b Département hospitalo-universitaire inflammation immunopathologie biothérapie (I2B), faculté de médecine Paris 6, Pierre-et-Marie-Curie, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Reçu le 26 mars 2014 ; accepté le 3 juin 2014

Disponible sur Internet le 9 juillet 2014

Introduction

La découverte des gènes impliqués dans les fièvres récurrentes héréditaires a profondément bouleversé la physiopathologie et la nosologie des maladies de l'inflammation. Les gènes en cause codent des protéines qui appartiennent à l'immunité innée, ce qui a permis ainsi de définir une nouvelle classe de maladies, ou un défaut génétique de l'immunité innée joue un rôle prépondérant. Ce groupe de maladie a été dénommé « auto-inflammatoire », qualificatif miroir d'auto-immun, terme qui qualifie une partie des maladies où le défaut majeur porte sur l'immunité adaptative [1]. La définition et la classification reste l'objet de nombreuses questions qui reflètent le développement de nos connaissances sur les mécanismes de l'inflammation.

Nous suivrons ici une démarche classique qui témoigne de l'intérêt que garde la dimension clinique dans ces maladies. Ainsi, nous envisagerons les fièvres récurrentes héréditaires, noyau originel des maladies auto-inflammatoires : la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), le déficit en mévalonate kinase (MK), le syndrome périodique associé au récepteur du *tumor necrosis factor*, TNF (TRAPS), dont les gènes ont été découverts entre 1997 et 2001. Une autre grande famille de syndromes périodiques associés à des mutations du gène de la cryopyrine (*NLRP3*) est appelée cryopyrinopathies ou CAPS pour *cryopyrin-associated periodic syndromes* et comporte différents tableaux cliniques, dominés par une inflammation et une éruption urticarienne. Les cryopyrinopathies sont subdivisées en urticaire familiale au froid (*familial cold autoinflammatory syndrome* ou FCAS), syndrome de Muckle Wells (MWS) et syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) aussi appelé NOMID (*neonatal onset multisystemic inflammatory disease*), le syndrome DIRA pour « déficit de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 » et le syndrome lié aux mutations de *NLRP12*.

Ce groupe s'est progressivement élargi à des maladies partageant des caractéristiques cliniques, fonctionnelles ou génétiques avec les premières. Nous choisirons quelques

DOIs des articles originaux :

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.06.003>,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.06.004>.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : gilles.grateau@tnn.aphp.fr,
ggrateau@gmail.com (G. Grateau).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.06.005>

0151-9638/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

exemples de maladies que l'on peut rattacher ainsi au groupe originel comme le syndrome PAPA pour les maladies génétiques mendéliennes et comme le syndrome de Schnitzler comme exemple de maladie non mendélienne.

Les fièvres récurrentes héréditaires

Ces maladies se manifestent par des poussées inflammatoires récurrentes, sans périodicité véritable, à début pédiatrique le plus souvent. Le diagnostic est difficile dans les premières années de vie quand coexistent les infections essentiellement virales. C'est la répétition d'accès similaires, parfois espacés de plusieurs mois ou années, en dehors d'un contexte viral qui fait évoquer le diagnostic. Dans tous les cas, les marqueurs de l'inflammation sont élevés pendant les poussées et normaux en dehors (sauf dans les formes les plus graves où l'inflammation peut être permanente mais à un moindre degré). Toutes ces maladies peuvent ainsi se compliquer d'amylose AA. La distinction entre ces maladies se fonde sur l'origine ethnique et géographique, la durée de l'accès, la nature des signes focaux, complétées par l'analyse génétique. L'atteinte cutanée est très fréquente dans ces maladies et contribue au diagnostic (Tableau 1).

La fièvre méditerranéenne familiale

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est la plus fréquente des maladies auto-inflammatoires héréditaires. On estime qu'en France entre 5000 et 10 000 personnes, d'origine essentiellement juive sépharade, arabe maghrébine et arménienne sont atteintes de cette maladie. La maladie débute avant l'âge de 20 ans dans 85 % des cas. Les accès cliniques sont caractéristiques par leur

durée de 36 heures en moyenne et l'atteinte des séreuses : péritonite, pleurite, péricardite, vaginalite testiculaire et arthrite. La peau peut être le siège d'une inflammation (30 % des cas environ) sous la forme d'un pseudo-érysipèle siégeant aux membres inférieurs avec une prédominance pour la région en regard de la malléole externe. Il peut prendre un aspect purpurique et durer jusqu'à 8 jours. L'autre signe cutané est un purpura vasculaire qui peut révéler la maladie chez l'enfant.

Le diagnostic repose sur les signes cliniques et sur l'analyse génétique qui montre le plus souvent deux mutations dans le gène *MEFV* (*MEditerranean FeVer*).

La colchicine est le traitement de fond de cette maladie. La place des biothérapies, essentiellement inhibiteurs de l'interleukine (IL) 1 est limitée [2–4].

Le déficit en mévalonate kinase ou syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D

Le déficit en mévalonate kinase est essentiellement une maladie pédiatrique avec un début très précoce dans la vie, la plupart des enfants développant la maladie dans leur première décennie. Les poussées fébriles ont un début brutal et durent 4 à 6 jours. Elles sont le plus souvent associées à des douleurs abdominales très intenses, accompagnées par des vomissements et/ou diarrhées. Viennent ensuite une irritabilité, des adénopathies cervicales et une splénomégalie qui peuvent être trouvées chez la moitié des patients lors des poussées de la maladie. L'atteinte articulaire prend majoritairement la forme d'arthralgies ou d'oligoarthralgies. Les manifestations cutanéomuqueuses sont fréquentes (70%), polymorphes, et comprennent des lésions maculopapuleuses morbilliformes, des macules érythémateuses parfois

Tableau 1 Signes cutanés des fièvres héréditaires et des maladies auto-inflammatoires.

Groupes de maladies	Maladie	Signe cutané typique	Autres signes cutanés	Histologie
Fièvres génétiques	FMF	Pseudo-érysipèle	Purpura vasculaire	Fasciite monocytaire
	TRAPS	Fasciite migratrice	Variés : lésions serpiginieuses	
	Déficit en mévalonate kinase	Maculopapules morbilliformes	Variés : macules purpuriques	Urticaire neutrophilique
	Cryopyrinopathie	Urticaire		
Maladies auto-inflammatoires mendéliennes	DIRA	Pustulose		
	Syndrome PAPA	Pyoderma gangrenosum		
	Acné			
	Syndrome de Blau	Micropapules érythémateuses		Granulome épithélioïde
Maladies auto-inflammatoires non mendéliennes	Syndrome de Majeed	Dermatose neutrophilique		
	Immunoprotéasomopathie	Nodules inflammatoires		
	Syndrome de Schnitzler	Urticaire		Urticaire neutrophilique
	Maladie de Still	Macules érythémateuses fugaces		
Abcès aseptiques	Pyoderma gangrenosum			

purpuriques, des lésions urticariennes et moins fréquemment des aphtes buccaux voire digestifs et génitaux.

Le diagnostic repose sur la mesure du déficit enzymatique par mesure du substrat, le mévalonate, normalement absent de l'urine et présent au cours d'un accès inflammatoire. Le dosage de l'activité enzymatique est plus difficile et n'est pas de pratique courante. L'analyse génétique contribue également au diagnostic qui est établi lorsque deux mutations du gène *MVK* sont détectées.

Le traitement des poussées fait appel aux corticostéroïdes et à l'inhibition de l'IL-1 [5].

Le TRAPS (*TNF receptor associated periodic fever syndrome*)

Le TRAPS (*TNF receptor associated periodic fever syndrome*) est un acronyme pour un syndrome auto-inflammatoire associé à des mutations dans le gène du récepteur au *tumor necrosis factor* (TNF) *TNFRSF1A* et qui cause de longs épisodes de fièvre récurrents.

Les accès de TRAPS durent généralement plus de 5 jours et jusqu'à 3 semaines, même si des poussées de moins de 5 jours ont déjà été rapportées. Les signes les plus fréquents sont les douleurs abdominales qui peuvent mimer des urgences chirurgicales; on peut également observer lors des poussées des douleurs thoraciques, scrotales, articulaires, un œdème orbitaire, une conjonctivite. Plusieurs types d'éruption cutanée peuvent être observés parmi lesquelles la lésion la plus typique est la fasciite qui se manifeste par un placard érythémateux migratoire centrifuge douloureux parfois qualifié de « pseudocellulite », et qui correspond en fait à une atteinte des fascias; elle siège habituellement sur les membres supérieurs et inférieurs, mais peut s'observer sur le tronc. Elle s'accompagne souvent de « myalgies » intenses. D'autres types de lésions moins typiques ont été décrits: lésions urticariennes, des plaques érythémateuses banales, parfois serpigneuses, et des lésions non érythémateuses qui peuvent mimer celles d'un œdème angio-neurotique.

Le diagnostic de TRAPS requiert la présence d'une mutation dans le gène *TNFRSF1A* à l'état hétérozygote. Une difficulté provient de la signification indéterminée de certains variants comme R92Q. La ségrégation du variant avec le phénotype clinique au sein d'une famille est un argument supplémentaire en faveur de son implication dans la maladie.

Le traitement des poussées repose principalement sur les corticostéroïdes. L'indication et les modalités d'un traitement de fond par biothérapie ne sont pas codifiées.

Les cryopyrinopathies

Les cryopyrinopathies (en anglais CAPS pour *cryopyrin-associated periodic syndromes*) sont un ensemble de maladies autosomiques dominantes associées à différentes mutations d'un seul gène *NLRP3* (*NOD-like receptor containing a pyrin domain 3*, anciennement appelé *CIA1* pour *cold induced autoinflammatory syndrome*) qui code une protéine appelée la cryopyrine, en référence à cryo (froid) pour l'urticaire au froid et pyrine (fièvre) pour le caractère inflammatoire de ces maladies. Il existe au sein des cryopyrinopathies trois entités décrites séparément: l'urticaire familiale au froid (en anglais familial *cold autoinflammatory*

syndrome ou FCAS), le syndrome de Muckle Wells (MWS) et le syndrome CINCA dont l'acronyme est défini par *chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*.

L'atteinte cutanée est la pierre angulaire du diagnostic de ces maladies où l'urticaire, ou des lésions de type urticaire, sont constantes, hormis quelques familles exceptionnelles. On peut encore individualiser ces trois syndromes qui mettent en exergue les caractéristiques cliniques de ces maladies, même si on considère maintenant qu'elles forment un continuum clinique et génétique.

L'urticaire familiale au froid est caractérisé par, généralement, des éruptions urticariennes associées à des pics fébriles de courte durée (<24 heures) induites par une exposition au froid ou même un simple changement de température et survenant de façon retardée de quelques minutes à quelques heures. Des arthralgies et une conjonctivite sont également fréquemment observées lors des poussées. D'autres symptômes observés après une exposition au froid comportent: des sueurs profuses, une somnolence, une soif intense et des nausées.

Le syndrome de Muckle et Wells est caractérisé par des épisodes récurrents d'urticaire et de fièvre pouvant survenir tôt dans l'enfance. Les poussées de fièvre (généralement modérée, <38 °C) peuvent s'associer aux mêmes manifestations observées dans l'urticaire familiale au froid (arthralgies, conjonctivite, somnolence), mais ne sont pas strictement déclenchées par une exposition au froid. Au cours de l'évolution de la maladie, une surdité de perception et une polyarthrite peuvent survenir. L'amylose inflammatoire (AA) est une complication des formes avancées de la maladie.

Le syndrome CINCA est le syndrome clinique le plus grave associé à des mutations du gène de la cryopyrine. Une éruption de type urticarien peut survenir lors des premiers jours de vie. De nombreux patients présentent une discrète dysmorphie faciale. L'atteinte ostéoarticulaire est caractéristique de la maladie avec une hypertrophie osseuse touchant les genoux (y compris la rotule) ainsi que les extrémités distales des mains et des pieds, et des arthrites. L'atteinte du système nerveux central (SNC) comprend une méningite chronique aseptique, une atrophie cérébrale avec retard mental et épilepsie, une surdité de perception et une papillite qui peut conduire à une atrophie optique et une perte de la vision.

L'analyse génétique permet de réunir les trois phénotypes et des mutations de *NLRP3* sont trouvées chez 70% des patients présentant un phénotype clinique de cryopyrinopathie, situées dans l'exon 3 de *NLRP3* qui code le domaine NACHT de la cryopyrine. Parmi les 30% de patients avec un phénotype compatible et sans mutation détectée en routine, une proportion majoritaire correspond à des mosaïques.

Le traitement de ces maladies a été transformé par l'inhibition de l'interleukine 1 [6].

La fièvre périodique liée à des mutations de la protéine NLRP12

Cette maladie a été décrite chez des familles guadeloupéennes, puis italiennes dont le phénotype associe fièvre récurrente, arthromyalgies après exposition au froid, éruption urticarienne, surdité de perception, aphtose,

adénopathies, douleurs abdominales. Le phénotype est très variable, la maladie pouvant débuter dans l'enfance ou à l'âge adulte. Les membres atteints dans ces familles étaient porteurs de mutations non ambiguës du gène *NLRP12*, un membre de la famille NLRP [7].

Le déficit génétique en inhibiteur de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 β (DIRA)

Cette maladie a pour acronyme DIRA en anglais pour *deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist*. C'est une maladie très grave de transmission autosomique récessive liée à des mutations du gène *IL1RN*, qui code l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 β . La maladie débute à la période néonatale et associe une ostéomyélite aseptique multifocale avec périostite, une pustulose. Les manifestations cutanées sont variables allant de simples pustulètes à une pustulose généralisée. Les atteintes osseuses sont des lésions ostéolytiques. L'ensemble peut mimer une infection néonatale grave. La maladie est liée à des mutations homozygotes du gène *IL1RN* entraînant une absence de sécrétion de l'antagoniste du récepteur à l'interleukine 1 (IL1-Ra) qui habituellement inhibe l'interleukine 1 β [8].

Les maladies mendéliennes liées à des mutations des gènes de l'immunité innée

Le syndrome PAPA

Le syndrome PAPA (*Pyogenic arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne*) associe des arthrites récurrentes à polynucléaires neutrophiles aseptiques et deux types d'atteintes dermatologiques : un pyoderma gangrenosum et une acné kystique grave. Les signes sont variables, la maladie peut commencer à l'âge adulte, même si un début dans l'enfance est plus fréquent ; les arthrites peuvent être destructrices et toucher les petites ou les grosses articulations ; l'acné peut être absente ou banale. Cette maladie est liée à des mutations du gène *PSTPIP1* qui code une protéine appelée CD2-BP1 (CD2-binding protéine 1) qui peut se lier à la marénostrine/pyrine. Plus récemment, Braun-Falco et al. ont individualisé un syndrome voisin du PAPA, défini par la triade pyoderma gangrenosum, acné et hidrosadénite suppurée et nommé ainsi PASH [9].

Le syndrome de Blau

Le syndrome de Blau, ou granulomatose systémique juvénile familiale, est une maladie auto-inflammatoire autosomique dominante caractérisée par des granulomes non caséux et une inflammation des articulations, de la peau et de l'œil, formant une triade arthrite, dermatite, uvéite. La maladie débute généralement dans les premières années de vie. L'atteinte articulaire typique est une polyarthrite déformante des petites et moyennes articulations avec téno-synovite et kystes synoviaux. L'éruption typique, présente chez la plupart des patients, est micropapuleuse, érythémateuse, diffuse, en écailles rosées ou brunes, siègeant sur le dos et les extrémités, parfois prurigineuse, comportant histologiquement un granulome épithélioïde du derme superficiel et profond, sans nécrose. L'atteinte ocu-

laire comporte une uvéite qui se complique fréquemment de cataracte et de glaucome.

Le gène responsable, *NOD2/CARD15* qui appartient à la superfamille des récepteurs NOD-like (NOD pour *nucleotide oligomerisation domain*) ou NLR qui sont des récepteurs intracellulaires pour les peptidoglycanes bactériens.

Le syndrome de Majeed

Cette maladie associe une ostéomyélite récurrente multifocale aseptique (CRMO pour *chronic recurrent multifocal osteomyelitis*) et une anémie congénitale dysérythropoïétique. D'autres signes peuvent s'associer comme une fièvre récurrente, une dermatose neutrophilique, allant du syndrome de Sweet à la pustulose chronique. Des mutations du gène *LPIN2* ont été décrites dans le syndrome de Majeed.

Le syndrome de Nakajo-Nishimura et CANDLE

Le syndrome de Nakajo-Nishimura est parfois également appelé la fièvre périodique japonaise. Il débute dans l'enfance et se manifeste par des poussées de fièvre récurrente, une éruption de type lupique au visage, avec un œdème inflammatoire des paupières, des nodules érythémateux, notamment aux extrémités des membres, ressemblant à des engelures. Il y a une atrophie musculaire et graisseuse progressive qui prédomine à la partie supérieure du corps. Cette atrophie aboutit à des contractures majeures des membres. Une hépatosplénomégalie, une macroglossie, des anomalies du système nerveux central sont inconstantes. Ce syndrome a également été décrit dans d'autres populations et plus récemment des dermatologues espagnols ont décrit un syndrome qu'ils ont nommé CANDLE pour *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*. Cet acronyme met en exergue l'atteinte cutanée et ses particularités histopathologiques qui sont la présence d'une infiltration neutrophilique et de cellules myéloïdes atypiques. Le phénotype complet de ces malades est identique à celui du syndrome japonais. Dans ces deux syndromes, des mutations du gène *PSMB8*, qui code la sous-unité $\beta 5i$ de l'immunoprotéasome ont été identifiées [10].

Les formes non mendéliennes des syndromes auto-inflammatoires

Dans cette vaste catégorie entrent maintenant de nombreuses maladies inflammatoires multisystémiques : elles présentent des similitudes cliniques, histologiques, physiopathologiques ou génétiques avec les syndromes auto-inflammatoires héréditaires mais semblent avoir une origine multifactorielle. Nous nous limiterons à quelques exemples où les signes cutanés sont au premier plan.

Le syndrome de Schnitzler

Le syndrome de Schnitzler a été défini par l'association d'une urticaire acquise à l'âge adulte et d'une IgM monoclonale par Schnitzler en 1972 [11]. La synthèse des cas publiés depuis a montré que le syndrome de Schnitzler est une maladie inflammatoire multisystémique

caractérisée par une éruption qui est maculeuse rose/rouge ou légèrement surélevée, une fièvre récurrente, des douleurs osseuses et/ou articulaires, des adénopathies, une hépatosplénomégalie. L'individualité repose sur la présence de l'IgM monoclonale. L'évolution est chronique et peut s'accompagner d'une anémie inflammatoire, voire se compliquer d'amylose. La biopsie cutanée est particulièrement informative car elle révèle une infiltration importante du derme par des polynucléaires neutrophiles sans vascularite ni œdème significatifs, caractéristiques de l'urticaire à neutrophiles des cryopyrinopathies. L'histologie offre ici un élément de similarité supplémentaire à celui qu'apporte la clinique entre le syndrome de Schnitzler et les cryopyrinopathies. Cette similarité est encore enrichie par des données physiopathologiques et thérapeutiques : la production d'IL-1 par les monocytes est augmentée et explique ainsi la réponse franche aux médicaments inhibiteurs de l'interleukine 1 comme dans les cryopyrinopathies [12].

La maladie de Still

La maladie de Still est une entité hétérogène touchant les enfants et les adultes caractérisée par l'association de 4 éléments clinico-biologiques cardinaux : fièvre marquée, éruption cutanée évanescence, arthralgies ou arthrites et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles en l'absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti-nucléaires. Ainsi définie, la maladie de Still était une maladie auto-inflammatoire avant l'heure, même si les mécanismes moléculaires et cellulaires qui la sous-tendent n'ont pas encore été élucidés.

Le syndrome des abcès aseptiques

Le syndrome des abcès aseptiques est défini par l'existence d'abcès tissulaires diffus à polynucléaires neutrophiles majoritairement dans des organes intra-abdominaux. Dans 10% des cas, des localisations extra-abdominales des abcès peuvent survenir (poumon, cerveau, peau). Les autres symptômes sont des arthralgies et myalgies notamment des mollets. Le syndrome des abcès aseptiques est souvent associé à la maladie de Crohn ou à la polychondrite atrophique, voire à un pyoderma gangrenosum mais il peut être isolé. Il y a parfois des antécédents familiaux de maladie inflammatoire du tube digestif, de sarcoïdose, mais pas d'abcès aseptique. L'association syndromique des abcès aseptiques avec d'autres maladies suggère des mécanismes physiopathologiques communs approchés par des études génétiques et fonctionnelles [13].

Classifications des syndromes auto-inflammatoires

Il existe actuellement plusieurs classifications des syndromes auto-inflammatoires en rapport avec des définitions différentes, qui peuvent intégrer ou non une composante inflammatoire clinique. Nous ne retiendrons que deux exemples qui privilégient soit la dimension fonctionnelle, soit la dimension clinique de ces maladies.

Ainsi, le **Tableau 2** classe, en fonction de leurs mécanismes moléculaires et cellulaires, les syndromes auto-inflammatoires qui sont définis sans incorporer de

Tableau 2 Classification moléculaire et fonctionnelle des maladies auto-inflammatoires [14].

Groupes	Maladies	Gène (chromosome)	Protéine (synonymes) ou stimulus pathogène
<i>Activation de l'IL-1 bêta (inflammasomopathies)</i>			
Intrinsèque	FCAS ^a , MWS ^b , NOMID ^c /CINCA ^d	<i>NLRP3/CIA51</i> (1q44)	<i>NLRP3^e</i> (cryopyrine, NALP3, PYPAF1)
Extrinsèque	FMF ^f PAPA ^g	<i>MEFV</i> (16p13.3) <i>PSTPIP1</i> (15q24–25.1) Complexe <i>LPIN2</i> (18p11.31) <i>MVK</i> (12q24) <i>NLRP7</i> (19q13)	Pyrine (marénostrine) <i>PSTPIP1^h</i> (CD2-BP1 ⁱ)
	CRMO ^j /SAPHO ^k Syndrome de Majeed HIDS ^l	<i>IL1RN</i> Complexe	Lipin-2
Complexe/acquise	Môle hydatidiforme récurrente DIRA ^m Goutte, pseudogoutte Fibroses Diabète de type 2 Syndrome de Schnitzler	Complexe Complexe Sporadique	Mevalonate kinase <i>NLRP7</i> (NALP7, PYPAF3, NOD12) <i>IL-1R^a</i> Acide urique/pyrophosphate de calcium Asbestos/silice Hyperglycémie
<i>Activation de NF-κB</i>	Maladie de Crohn	Complexe <i>NOD2</i> (16p12) <i>ATG16L1^o</i> (2q37.1)	Muramyl dipeptide <i>NOD2ⁿ</i> (CARD15) <i>ATG16L1^o</i> <i>IRGM^p</i>

Tableau 2 (Suite)

Groupes	Maladies	Gène (chromosome)	Protéine (synonymes) ou stimulus pathogène
	Syndrome de Blau Fièvre périodique guadeloupéenne/FCAS2	<i>IRGM</i> (5q33.1) <i>NOD2</i> (16p12) <i>NLRP12</i> (19q13.4)	NOD2 (CARD15) NLRP12 (NALP12)
Défaut du repliement des protéines	TRAPS ^q Spondyloarthropathies	<i>TNFRSF1A</i> (12p13) Complexe <i>HLA-B</i> (6p21.3) <i>ERAP1</i> (5q15)	TNFRSF1A ^r (TNFR1, p55, CD120 ^a) HLA-B27 ^s ERAP1 ^t (ARTS1)
Désordres du complément	SHU atypique ^u DMLA ^w	<i>CFH</i> (1q32) <i>MCP</i> (1q32) <i>CFI</i> (4q25) <i>CFB</i> (6p21.3) Complexe Complexe <i>CFH</i> (1q32)	Complément facteur H MCP ^v (CD46) Complément facteur I Complément facteur B <i>Auto-anticorps</i> Complément facteur H
Anomalies de la signalisation de cytokine	Chérubisme SH3BP2	(4p16.3)	SH3-Binding protein 2
Activation macrophagique	HLH familiale ^x Syndrome de Chediak-Higashi Syndrome de Griscelli Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X– Syndrome de Hermansky-Pudlak HLH secondaire Athérosclérose	<i>UNC13D</i> (17q21.1) <i>PRF1</i> (10q22) <i>STX11</i> (6q24.2) Complexe <i>LYST</i> (1q42.3) <i>RAB27A</i> (15q21.3) <i>SH2D1A</i> (Xq25) <i>HPS1-8</i> Complexe Complexe	Munc13-4 Perforine 1 Syntaxine 11 Virus <i>LYST</i> ^y (CHS1) <i>RAB27A</i> <i>SAP</i> ^z <i>HPS1-8</i> ^{aa} Cholestérol

^a Familial cold autoinflammatory syndrome.^b Muckle Wells syndrome.^c Neonatal-onset multisystem inflammatory disease.^d Chronic neurologic cutaneous and articular syndrome.^e Nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat, and pyrin domain-containing protein 3.^f Familial Mediterranean fever.^g Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne.^h Proline serine threonine phosphatase-interacting protein.ⁱ CD2-binding protein 1.^j Chronic recurrent multifocal osteomyelitis.^k Synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite.^l Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome.^m Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist.ⁿ Nucleotide-binding oligomerization domain-containing.^o Autophagy-related 16-like 1.^p Immunity-related GTPase family M.^q TNF receptor associated periodic syndrome.^r TNF receptor superfamily 1A.^s Human leukocyte antigen B27.^t Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1.^u Syndrome hémolytique et urémique.^v Membrane cofactor protein.^w Dégénérescence maculaire liée à l'âge.^x Hémophagocytose lymphohistiocytaires.^y Lysosomal trafficking regulator.^z SLAM-associated protein.^{aa} Hermansky-Pudlak syndrome 1-8.

Tableau 3 Une classification clinique des maladies auto-inflammatoires.

Clinique	Mécanisme	Transmission
<i>Épisodique et multisystémique</i>		
FMF	Activation de l'inflammasome	Mendélienne ; <i>MEFV</i>
TRAPS	Multiple	Mendélienne ; <i>TNFRSF1A</i>
Déficit en mévalonate kinase	Activation de l'inflammasome	Mendélienne ; <i>MK</i>
Syndrome Muckle Wells, FCU/FCAS	Activation de l'inflammasome	Mendélienne ; <i>NLRP3</i>
Fièvre guadeloupéenne–PFAPA	Activation de NF-κB Dysrégulation de l'IL-1 n	Mendélienne ; <i>NLRP12</i> Non mendélienne
<i>Épisodique touchant les articulations</i>		
Goutte	Activation de l'inflammasome	Non mendélienne
Pseudogoutte	Activation de l'inflammasome	Non mendélienne
<i>Épisodique touchant les os</i>		
CRMO	Non caractérisée	Non mendélienne
<i>Persistante et multisystémique</i>		
CINCA/NOMID	Activation de l'inflammasome	Mendélienne ; <i>NLRP3</i>
ACJ	Non caractérisée	Non mendélienne
Maladie de Still de l'adulte	Non caractérisée	Non mendélienne
Syndrome de Schnitzler	Dysrégulation de l'IL-1	Non mendélienne
Syndrome de Nakajo-Nishimura	Dysrégulation de l'IL-6, et de l'interféron	Mendélienne ; <i>PSMB8</i>
HLH familiale	Altération des lymphocytes T cytotoxiques et activation compensatrice des macrophages	Mendélienne ; <i>UNC13D, PRF1, STX11</i>
Maladie de Behçet	Non caractérisée	Non mendélienne
Maladie de Crohn	Activation de NF-κB	Non mendélienne
Syndrome de Blau	Activation de NF-κB	Mendélienne ; <i>NOD2</i>
Syndrome PAPA	Dysrégulation de l'IL-1	Mendélienne ; <i>PSTPIP1/CD2-BP1</i>
SAPHO	Non caractérisée	Non mendélienne
Syndrome de Majeed	Non caractérisée	Mendélienne ; <i>LPIN2</i>
DIRA	Dysrégulation de l'IL-1	Mendélienne ; <i>IL1RN</i>
<i>Persistante touchant la peau</i>		
DITRA	Dysrégulation de l'IL-1	Mendélienne ; <i>IL36RN</i>
Syndrome de Sweet	Non caractérisée	Non mendélienne
Panniculite neutrophilique	Non caractérisée	Non mendélienne
Acrodermatite de Hallopeau	Non caractérisée	Non mendélienne
Urticaire retardée à la pression	Non caractérisée	Non mendélienne
<i>Persistante touchant le tube digestif</i>		
Entérocolite juvénile	Inactivation de la voie de l'IL-10	Mendélienne ; <i>IL10RA et IL10RB</i>

dimension inflammatoire clinique. Il comporte 6 groupes de maladies définies dont celles liées à une production excessive d'interleukine 1 décrites sous le terme d'inflammasomopathies qui est le plus riche et qui comporte des sous-groupes reflétant ainsi le poids accordé à cette cytokine dans cette conception [14]. La goutte et la chondrocalcinose, habituellement considérées comme des maladies métaboliques peuvent aussi être conçues comme des maladies auto-inflammatoires dont les mécanismes mettent en jeu l'interleukine 1.

Le **Tableau 3** propose une classification principalement fondée sur les principaux éléments cliniques de nature inflammatoire [15]. En sont exclues des maladies qui font appel, en partie, aux mêmes mécanismes mais qui ne sont pas inflammatoires au sens clinique (diabète, dégénérescence maculaire liée à l'âge, etc.).

Bien que la définition initiale des syndromes auto-inflammatoires fut construite en miroir des maladies auto-immunes, certaines maladies possèdent des caractéristiques auto-immunes et auto-inflammatoires, comme la maladie de Behçet ou la maladie de Crohn. Cette idée a été clairement exposée par Mc Gonagle et Mc Dermott sous forme d'un continuum allant du pôle des maladies auto-immunes mendéliennes au pôle des maladies auto-inflammatoires mendéliennes en traversant trois groupes intermédiaires distingués par des critères immunologiques et génétiques [16].

Conclusions

Les maladies auto-inflammatoires sont des maladies rares, dont l'expression cutanée est riche. Certains signes sont

rare mais spécifiques (comme la fasciite migratrice du TRAPS) et permettent d'évoquer le diagnostic. D'autres sont au contraire très communs, comme l'urticaire. Dans ce cas c'est la présence d'une inflammation sanguine associée, inhabituelle pour une urticaire banale, qui doit faire évoquer une forme rare d'urticaire parmi lesquelles les cryopyripathies se distinguent par le caractère familial et des signes d'atteinte organique. Dans les cas compliqués, la confrontation de l'ensemble des éléments cliniques, histologiques et génétiques est nécessaire à la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Références

- [1] McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133–44.
- [2] Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:387–91.
- [3] Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:265–71.
- [4] Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:533–41.
- [5] Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2155–8.
- [6] Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416–25.
- [7] Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, Cochet E, Yu JW, Lackmy-Port-Lis M, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1614–9.
- [8] Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426–37.
- [9] Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH): a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:409–15.
- [10] Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H, zumi K, Kawachi I, Nishizawa M, et al. A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. *J Clin Invest* 2011;121:4150–60.
- [11] Schnitzler L. Lésions urticariennes chroniques permanentes (érythème pétaoloïde?). Cas cliniques, n° 46 B. Angers: Journée Dermatologique; 1972 [Abstract 46].
- [12] de Koning HD, Schalkwijk J, van der Meer JW, Simon A. Successful canakinumab treatment identifies IL-1 β as a pivotal mediator in Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1352–4.
- [13] André MF, Piette JC, Kémény JL, Ninet J, Jégo P, Delèvaux I, et al. Aseptic abscesses: a study of 30 patients with or without inflammatory bowel disease and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:145–61.
- [14] Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621–68.
- [15] Grateau G, Hentgen V, Stojanovic KS, Jéru I, Amselem S, Steichen O. How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:624–9.
- [16] McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006;3:e297.