

Revue générale

Interféronopathies de type I

RÉSUMÉ : Les interféronopathies de type I sont des maladies auto-inflammatoires monogéniques secondaires à une activation constitutive des interférons de type I. Les signes cardinaux sont neurologiques (syndrome pyramidal, calcifications des noyaux gris centraux) et dermatologiques (engelures), associés à d'autres atteintes évocatrices.

Un taux élevé d'interféron de type I mesuré à plusieurs reprises chez les patients est un argument supplémentaire pour entreprendre des recherches génétiques permettant l'amélioration des connaissances de ces voies physiopathologiques. Ainsi, des traitements ciblés semblent prometteurs, tant pour les interféronopathies de type I monogéniques que multifactorielles.



I. MELKI^{1, 2, 3}, B. BADER-MEUNIER³, M.-L. FRÉMOND²

¹ Service de Pédiatrie générale, maladies infectieuses et médecine interne pédiatrique, Centre de référence des maladies rhumatologiques et auto-immunes systémiques rares en pédiatrie (RAISE), Hôpital Robert Debré, PARIS,

² Laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation, Institut Imagine, PARIS,

³ Service d'Immunologie et Rhumatologie pédiatrique, Centre de référence des maladies rhumatologiques et auto-immunes systémiques rares en pédiatrie (RAISE), Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Les interféronopathies de type I regroupent les pathologies monogéniques secondaires à une production excessive et inappropriée d'interférons de type I (IFN I) et ont été individualisées en 2011 [1]. L'identification de ce groupe de pathologies mendéliennes rares a permis de souligner la relation essentielle entre le métabolisme des acides nucléiques, les récepteurs de l'immunité innée et la production d'IFN I [2].

La théorie des interféronopathies de type I

Les IFN I (comprenant essentiellement l'interféron alpha et l'interféron bêta) sont des cytokines antivirales aux propriétés puissantes (*fig. 1*). L'induction, la transmission et la résolution de la réponse immunitaire engendrée par les IFN I est minutieusement régulée. Le concept d'interféronopathie de type I, récemment individualisé, repose sur

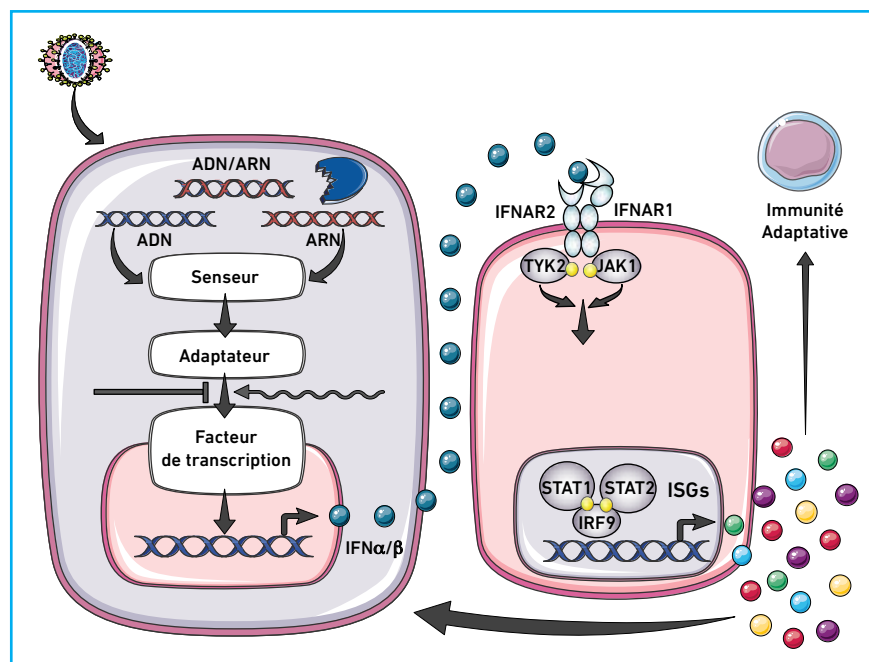


Fig. 1 : Voie de signalisation physiologique de l'interféron de type I.

l'hypothèse que certaines pathologies seraient secondaires au déséquilibre de ces voies de signalisation complexes et à la sécrétion constitutive excessive et inappropriée d'IFN I [1, 3, 4]. L'inhibition de celle-ci par des thérapeutiques ciblées permettrait de valider cette hypothèse si les symptômes allégués s'amélioraient, voire disparaissaient. Les interféronopathies de type I sont caractérisées par une élévation à des taux variables de l'IFN alpha (IFN α) sérique et une expression accrue, souvent constante, des gènes étant sous la dépendance des IFN I (*Interferon stimulated genes* – ISGs) traduite par la présence d'une "signature IFN" pour tous les génotypes, à de rares exceptions.

Avant l'individualisation de cette nouvelle entité, la survenue d'une infection virale était le principal stimulus connu pour activer la voie de l'IFN I, l'orga-

nisme sain à l'état basal ne sécrétant quasiment pas d'IFN I. Ainsi, l'identification des interféronopathies de type I a permis d'approfondir nos connaissances sur l'immunité innée en réponse aux virus. En effet, ces pathologies peuvent être secondaires à des mutations engendrant soit l'activation de la voie de l'IFN I, soit un défaut de son rétrocontrôle négatif.

Les mécanismes suivants ont été identifiés (fig. 2) :

- une sécrétion inappropriée d'IFN I secondaire à une accumulation anormale d'acides nucléiques endogènes, résultant par exemple d'un défaut d'activité d'une exonuclease (*TREX1*), d'une déoxynucléoside triphosphate triphosphohydrolase (*SAMHD1*);
- une stimulation inappropriée de la voie de l'IFN I due à une modification de composition des acides nucléiques

endogènes, résultant par exemple de la persistance de ribonucléotides dans les hybrides ARN-ADN (*RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*);

- une augmentation de sensibilité d'un récepteur d'un acide nucléique, entraînant une activation constitutive du récepteur, par exemple à l'ARN double brin (*IFIH1*);
- une augmentation de la sensibilité d'une molécule "adaptatrice" à un récepteur des acides nucléiques (*TMEM173*);
- un défaut de régulation négative de l'activation de la voie de l'IFN I en réponse à un acide nucléique (*ISG15*, *USP18*);
- d'autres mécanismes peu compris (gènes du protéasome) ou non encore identifiés (*ACP5*).

La principale hypothèse actuelle de l'origine de la stimulation de la voie de l'IFN I est l'accumulation d'acides nucléiques endogènes provenant du noyau, de la mitochondrie ou encore de rétroéléments (génome de rétrovirus intégré dans notre génome au cours de l'évolution et doté d'un système de réplication propre). Cette accumulation résulte par exemple d'un défaut d'exonuclease.

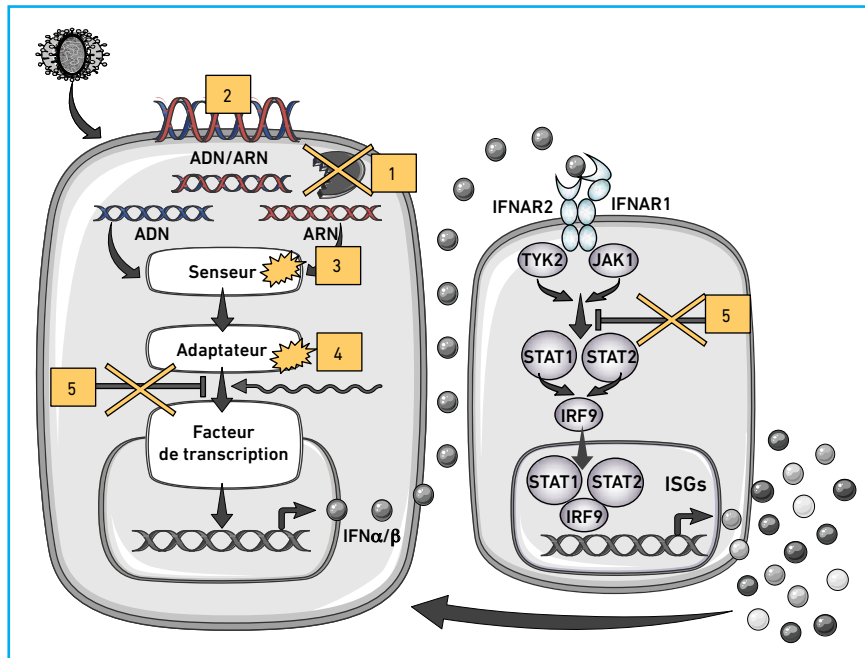


Fig. 2 : Mécanismes physiopathologiques des interféronopathies de type I engendrant une activation inappropriée de la voie de l'IFN I. 1 : défaut d'activité enzymatique (exemple d'une exonuclease [*TREX1*], d'une déoxynucléoside triphosphate triphosphohydrolase [*SAMHD1*] engendrant une accumulation anormale d'acides nucléiques endogènes. 2 : modification de composition des acides nucléiques endogènes, résultant par exemple de la persistance de ribonucléotides dans les hybrides ARN-ADN (*RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*). 3 : augmentation de sensibilité d'un récepteur d'un acide nucléique, entraînant son activation constitutive du récepteur, par exemple à l'ARN double brin (*IFIH1*). 4 : augmentation de la sensibilité d'une molécule "adaptatrice" à un récepteur des acides nucléiques (*TMEM173*). 5 : défaut de régulation négative de l'activation de la voie de l'IFN I en réponse à un acide nucléique (*ISG15*, *USP18*).

Les interféronopathies de type I, un groupe hétérogène de maladies monogéniques

1. Le syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS), paradigme des interféronopathies de type I

L'AGS a été la première interféronopathie décrite en 1984 par deux neuro-pédiatres français, Jean Aicardi et Françoise Goutières : au sein de familles issues de parents souvent apparentés, plusieurs individus atteints présentaient des signes évocateurs de TORCH (acronyme des affections virales per-partum engendrant des encéphalopathies : toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus [CMV], herpès) sans agent pathogène infectieux retrouvé [5]. Les récurrences au sein d'une même famille firent suspecter une étiologie génétique d'emblée,

Revue générale

mais le premier gène impliqué dans ce syndrome ne fut découvert qu'en 2006 par Yanick J. Crow, généticien anglais [6].

Ce syndrome se présente typiquement comme une encéphalopathie de début néonatal, d'évolution souvent sévère avec microcéphalie, spasticité bilatérale et dystonie, associée sur le plan radiologique à des calcifications des noyaux gris centraux, une atteinte de la substance blanche et une atrophie cérébrale. Sur le plan biologique, une méningite lymphocytaire chronique peut être mise en évidence, associée à une élévation des ptérines et néoptérines. L'élévation de l'IFN α dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et à un degré moindre dans le sérum a été mise en évidence peu après la description initiale grâce à une méthode indirecte (activité IFN) par Pierre Lebon, virologue français [7]. Des atteintes extraneurologiques peuvent être associées, incluant notamment une atteinte cutanée à type de lupus engelure, une atteinte oculaire (glaucome) et des manifestations cliniques et/ou biologiques auto-immunes dont certaines répondent aux critères de classification de lupus systémique [8].

Par la suite, le spectre clinique résultant des mutations responsables d'AGS typique s'est élargi et comporte :

- des formes atténuées avec une atteinte neurologique moindre et un début plus tardif;
- une nécrose bilatérale striatale de début tardif;
- une paraparésie spastique de début tardif avec une imagerie cérébrale normale;
- des calcifications idiopathiques intracérébrales;
- un syndrome de Moya-Moya (vasculopathie cérébrale);
- une atteinte cutanée de type engelures isolées ou lupus engelure;
- un syndrome de Singleton-Merten (SMS): acro-ostéolyse, contractures, psoriasis, glaucome, calcifications aortiques et valvulaires, chute précoce des dents définitives;
- un lupus systémique.

À ce jour, 7 gènes ont été impliqués dans la survenue de l'AGS : *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1* et *IFIH1*. Les mutations de ces gènes entraînent toutes soit une anomalie du métabolisme des acides nucléiques, soit une anomalie des récepteurs aux acides nucléiques. Le **tableau I** regroupe la description des pathologies secondaires à des mutations impliquées dans l'AGS et les anomalies fonctionnelles résultant des différentes mutations. La plupart de ces pathologies sont autosomiques récessives et entraînent une mutation perte de fonction. Plus rarement, elles peuvent être dominantes, entraînant un gain de fonction (*IFIH1*), ou dominantes négatives (rares cas rapportés pour les gènes *TREX1* et *ADAR1*). Il faut souligner la grande variabilité phénotypique pour une même mutation, y compris au sein d'une même famille.

Dans une étude récente, une signature IFN était positive chez la majorité des patients ayant un AGS, à l'exception de patients portant des mutations dans *RNASEH2B* (22,8 % d'entre eux avaient une signature négative) [9].

L'AGS est donc une pathologie auto-inflammatoire (par dysfonctionnement primitif du système immunitaire inné) liée à une sécrétion accrue d'IFN I, engendrant une hyperexpression des gènes sous sa dépendance (ISGs). Il peut représenter un modèle de maladie monogénique médiée par les acides nucléiques du soi, entraînant de l'auto-immunité, notamment de lupus systémique précoce et syndromique.

2. Les autres interféronopathies de type I

Depuis l'individualisation du concept d'interféronopathie de type I en 2011, 25 génotypes différents ont été rapportés à ce jour comme responsables de ces pathologies monogéniques. Leur phénotype, dont les signes cardinaux étaient initialement considérés exclusivement comme neurologiques et cutanés, n'a fait

que s'étendre à mesure de l'amélioration de nos connaissances et des cas rapportés, et un chevauchement existe désormais entre des syndromes préalablement décrits comme distincts.

Les manifestations des interféronopathies monogéniques identifiées actuellement figurent dans le **tableau I**. Les différentes interféronopathies de type I ont souvent en commun une atteinte cutanée très évocatrice : lupus engelure, télangiectasies et vascularite des extrémités (oreilles, doigts, orteils, nez), avec parfois des ulcérations cutanées allant jusqu'à la perte de substance, le *livedo*, la panniculite. L'atteinte neurologique est variable, avec parfois uniquement des réflexes vifs associés à des calcifications intracrâniennes fréquentes (les plus aisément visibles au scanner cérébral). La plupart d'entre elles commencent dans l'enfance, parfois très précocement, mais elles peuvent se déclarer plus tardivement.

Certains génotypes sont associés à une auto-immunité ou des manifestations inflammatoires :

- auto-immunité notamment lupique et/ou hématologique (*TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1*, *IFIH1*, *ACP5*, *C1q*, *TMEM173*, gènes du protéasome) [5-7];
- myosite (*ACP5*, *TMEM173*, gènes du protéasome);
- arthrite non destructrice et arthropathie de Jaccoud (*IFIH1*, *DDX58*, *SAMHD1*, *TMEM173*, *TREX1*, gènes du protéasome, *DNASE2*, *COPA*);
- fièvre récurrente (*TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1*, *IFIH1*, *ACP5*, *TMEM173*, gènes du protéasome);
- atteinte sclérodermoforme (*ACP5*);
- pneumopathie interstitielle sévère ou hémorragie intra-alvéolaire (*TMEM173*, *COPA*) [10, 11].

Certains génotypes de description plus récente ont des phénotypes à ce jour distincts :

- entéropathie exsudative précoce, lentigines (*SKIV2L*) [12];

Gène impliqué	Mode de transmission	Fonction de la protéine mutée	Phénotype chez l'homme
<i>TREX1</i>	AR ou AD	3'-5' ADN exonucléase	AGS, lupus engelure familial, lupus systémique
<i>RNASEH2A</i>	AR	Les RNases H2 A, B, C modifient la composition des hybrides ADN/ARN	AGS
<i>RNASEH2B</i>	AR		AGS, paraparésie spastique
<i>RNASEH2C</i>	AR		AGS
<i>SAMHD1</i>	AR	dNTP triphosphohydrolase triphosphatase et ribonucléase	AGS, lupus engelure familial, maladie vasculaire cérébrale (AVC, Moya-Moya), LLC
<i>ADAR1</i>	AR ou AD	Déamination de l'adénosine en inosine dans l'ADNdb	AGS, dyschromatose héréditaire, nécrose stritale bilatérale, paraparésie spastique
<i>IFIH1</i> (MDA5)	AD	Récepteur cytoplasmique de l'ARNdb	AGS, paraparésie spastique, lupus systémique, SMS
<i>DDX58</i> (RIG-I)	AD	Récepteur cytoplasmique de l'ARNdb	SMS atypique
<i>TMEM173</i> (STING)	AD	Molécule adaptatrice impliquée dans la voie de cGAS (reconnaissance ADN)	SAVI (atteinte cutanée et pulmonaire prédominante)
<i>IGS15</i>	AR	Régulation négative de la synthèse d'IFN par stabilisation d'USP18	Susceptibilité aux infections à mycobactéries et calcifications cérébrales
<i>USP18</i>	AR	Régulation négative d'IFNAR	Pseudo-TORCH
<i>POLA1</i>	Lié à l'X	Polymérase pour les hybrides ADN/ARN	XLPR (hyperpigmentation cutanée à type de lentigines, déficit immunitaire avec infections récurrentes pulmonaires, inflammation digestive et urinaire)
<i>SKIV2L</i>	AR	Hélicase de l'ARN	THES (entéropathie exsudative précoce, lentigines, dysmorphie, anomalies du cheveu)
<i>PSMB8, PSMB4, PSMB9, PSMB10, PSMA3, PSMG2, POMP</i>	AR, rarement AD	Déubiquination	PRAAS (dermatose neutrophilique chronique avec lipodystrophie et fièvre)
<i>ACP5</i> (TRAP)	AR	Phosphatase lysosomale acide	Dysplasie osseuse (SPENCD), paraparésie spastique, pathologies auto-immunes multiples : lupus systémique, myosite, état sclérodermique, auto-immunité hématologique
<i>C1q</i>	AR	Voie alterne du complément	Lupus systémique
<i>DNASE2</i>	AR	Désoxyribonucléase	Anémie néonatale, atteinte hépatique et rénale, arthrites
<i>COPA</i>	AD	Protéine du transport entre le réticulum endoplasmique et le Golgi	Hémorragie intra-alvéolaire, pneumopathie interstitielle, arthrites, néphropathie de type lupique
<i>PNPT1</i>	AR	Polynucléotide phosphorylase	Encéphalopathie avec surdité héréditaire

Tableau 1 : Interféronopathies mendéliennes connues. AGS: syndrome d'Aicardi-Goutières; AD: autosomique dominant; AR: autosomique récessif; AVC: accident vasculaire cérébral; IFN: interféron; IFNAR: récepteur de l'interféron; LLC: leucémie lymphocytaire chronique; PRAAS: *proteasome-associated autoinflammatory syndrome* (anciennement appelé CANDLE, *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy*); SAVI: *STING-associated vasculopathy with onset in infancy*; SMS: syndrome de Singleton-Merten; SPENCD: spondylenchodrodysplasie; THES: *trichohepato-enteric syndrome*; XLPR: *X-linked reticulate pigmentary disorder*.

– déficit immunitaire, lentigines, atteinte digestive inflammatoire, atteinte respiratoire (*POLA1*) [13];
 – anémie anténatale et néonatale, atteinte hépatique et néphrologique (protéinurie), arthrites (*DNASE2*) [14];

– encéphalopathie avec perte d'audition héréditaire (*PNPT1*) [15].

Plusieurs de ces interféronopathies sont également associées à un déficit immunitaire: les mutations du gène

ISG15 sont associées à une susceptibilité aux infections aux mycobactéries, les mutations des gènes *ACP5* et des gènes du protéasome sont associées à un déficit de l'immunité adaptative, notamment B [16, 17].

Revue générale

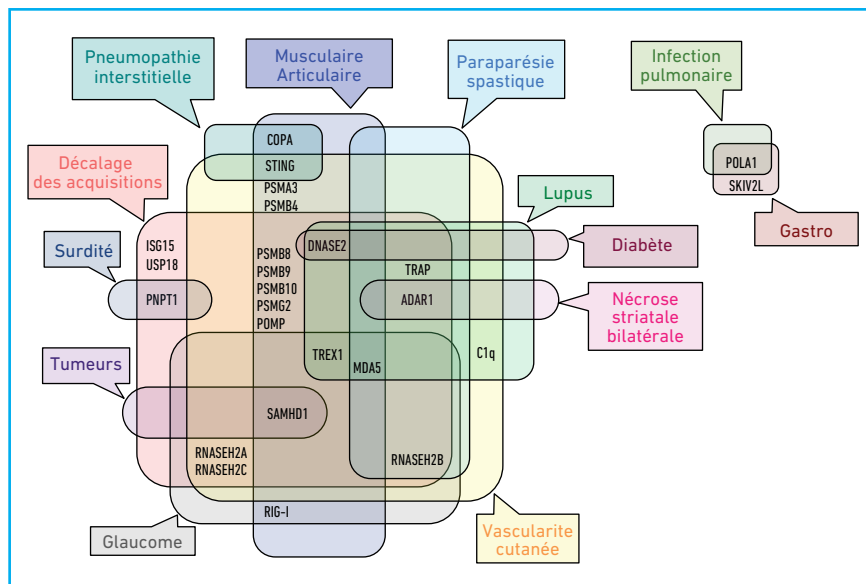


Fig. 3 : Associations de signes évocateurs d'interféronopathies de type I d'après les gènes impliqués à ce jour.



Fig. 4 : Signes cliniques évocateurs (non exhaustifs) des interféronopathies. A : engelure d'un doigt. B : engelure d'une oreille. C : calcifications intracrâniennes dans un syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS). D : pneumopathie interstitielle diffuse avec images en verre dépoli dans un SAVI.

Quand évoquer le diagnostic d'interféronopathie de type I ?

Un interrogatoire reconstituant l'anamnèse familiale complète et un examen clinique minutieux permettent de faire suspecter une interféronopathie de type I devant l'association de certains des signes suivants (fig. 3 et 4) :

>>> La présence de plusieurs sujets atteints au sein de la même famille ; il peut cependant y avoir une grande variabilité phénotypique intrafamiliale.

>>> Un jeune âge de survenue, en faveur d'une pathologie monogénique ; des formes plus tardives (à l'âge adulte) ont toutefois été rapportées.

>>> Un phénotype neurologique évocateur : spasticité se manifestant par un syndrome pyramidal, une paraparésie spastique, une dystonie aiguë ou subaiguë, une épilepsie/encéphalopathie convulsivante, une cécité corticale, un décalage des acquisitions variable, une ataxie, une psychose, une maladie vasculaire et un AVC dans certains cas, ainsi que plus rarement des neuropathies démyélinisantes ou multifocales. Mise en évidence à l'imagerie de calcifications intracrâniennes (scanner), d'anomalies de la substance blanche/leucoencéphalopathie, de retard à la myélinisation, de nécrose striatale bilatérale, de kystes de la substance blanche, d'anévrismes intracrâniens/Moya-Moya (IRM).

>>> Une atteinte cutanée évocatrice : lupus engelure, vascularite nécrosante des extrémités des oreilles et du nez, télangiectasies, ulcérations cutanées, livedo, panniculite et lentigines.

>>> Une petite taille secondaire soit à une dysplasie osseuse (*ACP5*) ou inhérente à la pathologie (*TMEM173*).

>>> Une fièvre récurrente.

>>> Un phénotype pulmonaire : pneumopathie interstitielle isolée ou non, fibrose pulmonaire, hémorragie intra-alvéolaire ou alvéolite macrophagique.

>>> Une atteinte musculo-squelettique : arthralgies (pouvant être fugaces et migratrices), arthrites, rétractions articulaires, arthropathie de Jaccoud, rupture tendineuse, myalgies et myosites, voire calcinose. Les radiographies peuvent mettre en évidence une acroostéolyse, un élargissement des cavités médullaires des os métacarpiens, des arthropathies déformantes/subluxations sans destruction articulaire, parfois des calcinose.

>>> Une atteinte ophtalmologique évocatrice : glaucome.

>>> Une atteinte néphrologique : néphropathies lupiques.

>>> Une atteinte gastroentérologique : maladies inflammatoires chroniques intestinales précoces de type entéropathie exsudative très sévère.

>>> Une atteinte cardiovasculaire évocatrice de type calcification aortique.

>>> Des anomalies dentaires : chute précoce des dents définitives.

>>> Une association à de l'auto-immunité (non forcément spécifique) ou un déficit immunitaire inconstant.

La présence d'un syndrome inflammatoire (hyperleucocytose, CRP et VS

POINTS FORTS

- Les interféronopathies de type I sont des maladies auto-inflammatoires secondaires à une activation constitutive des IFN I.
- Le diagnostic doit être suspecté devant le phénotype clinique suivant : atteinte neurologique centrale et cutanée, mais également glaucome, pneumopathie interstitielle, auto-immunité et autres signes évocateurs lorsqu'ils sont associés.
- Des biomarqueurs de la voie IFN I appuient le diagnostic lorsqu'ils sont positifs.
- De nouvelles thérapies ciblées ont montré leur efficacité dans ces pathologies, comme les inhibiteurs de JAK1/2.

augmentés) est très inconstante et non nécessaire à la suspicion du diagnostic.

Comment explorer la voie des IFN I ?

Devant l'association de signes cliniques évocateurs, la mise en évidence d'une augmentation d'IFN I, en l'absence d'infection récente, confirmée au moins à 2 reprises permettra de suspecter une interféronopathie de type I. Actuellement, plusieurs techniques différentes permettent de mesurer l'IFN I :

>>> L'activité interféron est la mesure de la capacité antivirale d'un liquide biologique (sérum/plasma ou LCR) comparée à celle d'un liquide contrôle sur des cellules rénales de Madin-Darby bovines *in vitro*. La présence d'un taux élevé d'IFN I dans le liquide évalué permet de ralentir la mort cellulaire induite par le virus de la stomatite vésiculaire. En France, nous avons la chance d'avoir accès à cet examen en routine (laboratoire de virologie, hôpital Cochin, Paris).

>>> La signature interféron est calculée par la médiane de la PCR sur sang total d'un certain nombre d'ISGs comparée à celle de contrôles. Cet examen a récemment été labellisé en routine au sein du laboratoire d'immunologie de l'Hôpital

Femme Mère Enfant de Lyon. Le prélèvement se fait sur tube spécial PAXgene ARN et présente l'avantage d'être stable à température ambiante pendant 72 h.

>>> Le taux d'interféron peut être mesuré dans plusieurs liquides biologiques (sérum/plasma, LCR, autres) grâce à la technique du *Single Molecule Array* (Simoa) alliant la sensibilité d'un super-ELISA et la spécificité d'un anticorps reconnaissant un sous-type d'IFN I spécifique (par exemple IFN α 2) ou plusieurs sous-types d'IFN α regroupés (PAN-IFN α). Cette technique nécessitant l'acheminement rapide (dans les 4 h suivant le prélèvement) au laboratoire de recherche présente l'avantage de détecter des quantités très faibles d'IFN α et permet des mesures plus fines dans des situations intermédiaires.

>>> L'étude génétique, effectuée dans un laboratoire de référence, permettra d'identifier une mutation connue. En l'absence de celle-ci, une recherche de mutation non encore décrite se discutera avec un laboratoire de recherche par des techniques de NGS de type WES ou WGS. Au cours des dernières années, ces investigations ont permis de compléter la description phénotypique de ces pathologies, une meilleure connaissance des différentes voies physiopathologiques responsables de la régulation de

l'IFN I, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Perspectives thérapeutiques

Face à une morbidité et une mortalité conséquentes, résistantes aux thérapies immunosuppressives conventionnelles, des thérapies ciblées n'ont été proposées que très récemment dans les interféronopathies de type I, suite à l'individualisation de leurs mécanismes physiopathologiques.

Un traitement par inhibiteurs de la protéine JAK1 (Janus kinase 1) a été proposé car celle-ci intervient dans le processus de signalisation de l'IFN α après stimulation du récepteur de l'IFN (IFNAR). L'efficacité de ce traitement a été rapportée chez plusieurs patients porteurs de SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*, une interféronopathie secondaire à des mutations gain de fonction – autosomiques dominantes – dans *TMEM173*) ou PRAAS (*proteasome-associated autoinflammatory syndrome*, interféronopathie secondaire à des mutations perte de fonction des gènes du protéasome) [18, 19]. L'hypothèse que certains acides nucléiques provenant de rétro-éléments viraux pouvaient être à l'origine de l'élévation de l'IFN I au cours de l'AGS a conduit à proposer une combinaison de traitements antirétroviraux *in vivo* chez des patients atteints d'un AGS avec une signature IFN positive : la diminution de cette signature a conforté cette hypothèse [20].

Les prochaines découvertes dans le domaine des interféronopathies permettront certainement d'étendre ces possibilités thérapeutiques. L'accès à des molécules anti-IFN ou bloquant directement son récepteur IFNAR est une alternative séduisante et permettrait en outre, si des effets bénéfiques étaient significativement rapportés chez ces patients, de confirmer la théorie des interféronopathies de type I.

Revue générale

Des interféronopathies mendéliennes aux interféronopathies complexes

Le lupus systémique est généralement considéré comme multifactoriel et concerne préférentiellement la femme adulte dans sa deuxième décennie. Dans une petite proportion de patients, son origine monogénique a été rapportée, surtout lorsqu'il survient précocement [21]. Le rôle de l'IFN I dans sa physiopathologie est bien connu et il peut donc être considéré comme une interféronopathie complexe [22]. L'identification d'interféronopathies mendéliennes comme cause de lupus systémique monogénique à côté d'autres causes génétiques (déficit du complément, défaut d'apoptose B, rasopathies...) illustre l'hétérogénéité du lupus systémique et l'intérêt de traitements personnalisés en fonction de la physiopathologie. Elle ouvre donc la perspective de thérapies ciblées sur l'IFN α chez certains patients. De façon similaire, l'IFN I a été impliqué dans la physiopathologie et le degré d'activité de la dermatomyosite, autre interféronopathie complexe [23]. Un traitement ciblant l'IFN α (inhibiteur de JAK1) a permis d'obtenir une rémission complète chez des patients pédiatriques et adultes atteints de formes sévères, réfractaires à de multiples lignes thérapeutiques [24].

Conclusion

L'identification récente de maladies mendéliennes associées à une surexpression de la voie de l'IFN I ouvre un champ nouveau en pédiatrie et en médecine en général. Ces découvertes illustrent les chevauchements possibles, voire le continuum entre dysfonctionnement de l'immunité adaptative et de l'immunité innée, se traduisant par des pathologies associant inflammation, auto-immunité et déficit immunitaire. Au-delà de l'approfondissement de nos connaissances immédiates, l'étude de pathologies rares permet éga-

lement de les étendre à des maladies plus fréquentes et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblées prometteuses en cas de résistance à des traitements conventionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. CROW YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci*, 2011;1238:91-98.
2. CROW YJ, MANEL N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol*, 2015;15:429-440.
3. CROW YJ. Type I interferonopathies: mendelian type I interferon up-regulation. *Curr Opin Immunol*, 2015;32:7-12.
4. RODERO MP, CROW YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*, 2016;213:2527-2538.
5. AICARDI J, GOUTIÈRES F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol*, 1984;15:49-54.
6. CROW YJ, HAYWARD BE, PARMAR R *et al*. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. *Nat Genet*, 2006;38:917-920.
7. LEBON P, BADOUAL J, PONSOT G *et al*. Intrathecal synthesis of interferon-alpha in infants with progressive familial encephalopathy. *J Neurol Sci*, 1988;84:201-208.
8. CROW YJ, CHASE DS, LOWENSTEIN SCHMIDT J *et al*. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet A*, 2015;167A:296-312.
9. RICE GI, MELKI I, FRÉMOND M-L *et al*. Assessment of type I interferon signaling in pediatric inflammatory disease. *J Clin Immunol*, 2017;37:123-132.
10. PICARD C, THOUVENIN G, KANNENGISSER C *et al*. Severe pulmonary fibrosis as the first manifestation of interferonopathy (TMEM173 mutation). *Chest*, 2016;150:e65-e71.
11. WATKIN LB, JESSEN B, WISZNIEWSKI W *et al*. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet*, 2015;47:654-660.
12. ECKARD SC, RICE GI, FABRE A *et al*. The SKIV2L RNA exosome limits activation of the RIG-I-like receptors. *Nat Immunol*, 2014;15:839-845.
13. STAROKADOMSKYY P, GEMELLI T, RIOS JJ *et al*. DNA polymerase- α regulates the activation of type I interferons through cytosolic RNA:DNA synthesis. *Nat Immunol*, 2016;17:495-504.
14. RODERO MP, TESSER A, BARTOK E *et al*. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. *Nat Commun*, 2017;8:2176.
15. DHIR A, DHIR S, BOROWSKI LS *et al*. Mitochondrial double-stranded RNA triggers antiviral signalling in humans. *Nature*, 2018;560:238-242.
16. ZHANG X, BOGUNOVIC D, PAYELLE-BROGARD B *et al*. Human intracellular ISG15 prevents interferon- α/β over-amplification and auto-inflammation. *Nature*, 2015;517:89-93.
17. BREHM A, LIU Y, SHEIKH A *et al*. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest*, 2015;125:4196-4211.
18. FRÉMOND M-L, RODERO MP, JEREMIAH N *et al*. Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:1752-1755.
19. SANCHEZ GAM *et al*. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*, 2018;128:3041-3052.
20. RICE GI *et al*. Reverse-transcriptase inhibitors in the Aicardi-Goutières syndrome. *N Engl J Med*, 2018;379:2275-2277.
21. OMARJEE O *et al*. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev*, 2019;18:102361.
22. MATHIAN A *et al*. Monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus with single-molecule array digital enzyme-linked immunosorbent assay quantification of serum interferon- α . *Arthritis Rheumatol*, 2019;71:756-765.
23. MELKI I *et al*. Circulating interferon- α measured with a highly sensitive assay as a biomarker for juvenile inflammatory myositis activity: comment on the article by Mathian *et al*. *Arthritis Rheumatol*, 2020;72:195-197.
24. AESCHLIMANN FA *et al*. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib. *Brain*, 2018;141:e80.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.