

■ Revues générales

Syndromes auto-inflammatoires

RÉSUMÉ : Les syndromes auto-inflammatoires sont un ensemble hétérogène de maladies rares secondaires à un dysfonctionnement de l'immunité innée. Pour certains, une cause génétique a été identifiée, mais pour d'autres, l'étiologie demeure inconnue à ce jour.

Ils sont habituellement caractérisés par des crises récurrentes fébriles associées à des manifestations systémiques, principalement cutanées, digestives et rhumatologiques. Un syndrome inflammatoire biologique est toujours présent pendant les crises. Le sous-groupe le mieux défini est celui des fièvres récurrentes héréditaires dont la maladie la plus fréquente est la fièvre méditerranéenne familiale.

Le diagnostic précis d'un syndrome auto-inflammatoire repose sur un interrogatoire minutieux. Grâce aux progrès récents de la génétique, une quarantaine de nouvelles maladies auto-inflammatoires monogéniques ont été décrites dans les 5 dernières années.



S. GEORGIN-LAVIALLE, C. BACHMEYER

Service de Médecine interne, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et des amyloses inflammatoires (CEREMAIA), Hôpital Tenon, PARIS;
Université Paris 6, Pierre et Marie Curie (UPMC), PARIS.

Depuis la création du terme d'auto-inflammation, plusieurs définitions et en conséquence classifications des maladies auto-inflammatoires ont été proposées [1]. Nous retiendrons ici comme étant auto-inflammatoires des maladies qui ont une composante clinique et biologique inflammatoire et sont caractérisées par une anomalie de l'immunité innée. Le sous-groupe le mieux défini est celui des "fièvres récurrentes héréditaires", la plus fréquente étant la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) [2].

Depuis leur description à la fin des années 1990, de nombreuses nouvelles maladies auto-inflammatoires monogéniques ont été décrites grâce aux progrès de la génétique, surtout depuis 3 ans. Les principales caractéristiques communes aux syndromes auto-inflammatoires (SAI) d'origine génétique sont un début précoce dans la vie (avant 20 ans), une évolution par poussées récurrentes de durée variable (2 à 60 jours) avec de la fièvre associée à des symptômes digestifs, articulaires et cutanés, le tout accompagné d'un syndrome inflammatoire biologique non spécifique [1, 2].

■ Les fièvres récurrentes héréditaires monogéniques (tableau I)

1. La fièvre méditerranéenne familiale

C'est la plus connue et la plus fréquente des SAI. Ainsi, on estime qu'il existe 10 000 personnes atteintes de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) en France. La FMF est associée à des mutations du gène *MEFV* (pour *MEditerranean FeVer*) – la plus fréquente étant la M694V dans l'exon 10 – qui code une protéine dénommée pyrine (du nom grec de la fièvre : *pyros*). Les mutations de la pyrine entraînent une sécrétion accrue de l'interleukine 1. La FMF débute majoritairement avant 20 ans (entre 3 et 10 ans en général) et se manifeste par des accès d'inflammation aiguë des séreuses (notamment le péritoine). Elle est grave en raison de la survenue possible d'une amylose inflammatoire (AA).

Elle touche principalement les populations méditerranéennes (arabes de l'Est et de l'Ouest, arméniennes, juives sépharades, turques, libanaises, italiennes, grecques) et a une transmission

Revue générale

	FMF	TRAPS	MKD	Cryopyrinopathies (CAPS)		
				UFF	MWS	CINCA/NOMID
Mode de transmission	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Autosomique récessif	Autosomique dominant		
Gène	MEFV	TNFRSF1A	MVK	NLRP3		
Protéine	Pyrrine	Récepteur de type 1 du TNF α	Mévalonate kinase	Cryopyrine		
Âge de début	Enfance	À partir de 3 ans	À partir de 1 an	Première année de vie		
Durée des accès	2-4 jours	7 à 21 jours	4 à 6 jours	< 24 h	3 jours	Continu
Atteinte cutanée	Pseudo-érysipèle 7-40 %	Éruption migratrice Pseudo-érysipèle	Éruption Purpura	Éruption Urticatoire au froid	Urticatoire au froid	Urticatoire au froid
Atteinte musculosquelettique	Mono/oligoarthrite 60 % Myalgies	Myalgies Arthralgies, arthrite non érosive	Arthralgies, oligo- ou polyarthrites non érosives Myalgie	Arthralgies Myalgies	Arthralgies et/ou arthrites	Arthralgies Arthrites
Atteinte oculaire	-	Œdème périorbitaire Conjonctivite Uvéite	+	Conjonctivite Sclérite	Conjonctivite	Conjonctivite Uvéite Cécité
Atteinte ORL et nerveuse	-	-	Céphalées	Céphalées	Céphalées Surdité	Méningite chronique aseptique Retard mental Surdité
Atteinte digestive	Péritonite aseptique	+	Douleur, vomissements, diarrhée	Nausées	Douleur abdominale	
Autres symptômes	Pleurésie Orchite Péricardite	Pleuro-péricardite	Adénopathies cervicales Hépatosplénomégalie	-	-	Adénopathies Hépatosplénomégalie
Traitement des accès	Antalgiques, AINS	AINS forte dose Corticoïdes	AINS	Éviter l'exposition au froid		
Traitement de fond	Colchicine 2^e ligne: Anti-IL1, anti-IL6	Anti-IL1 2^e ligne: Anti-IL6	Anti-IL1 2^e ligne: Anti-IL6	Anti-IL1	Anti-IL1	Anti-IL1
Risque par an en l'absence de traitement	≈ 50 %	10-20 %	< 2 %	< 10 %	≈ 25 %	Rare

Tableau 1 : Caractéristiques des 4 fièvres récurrentes héréditaires "historiques". **FMF**: fièvre méditerranéenne familiale. **TRAPS**: syndrome périodique associé à des mutations du gène du récepteur du TNF de type 1A; **MKD**: déficit en mévalonate kinase; **CAPS**: syndrome périodique associé à des mutations du gène codant la cryopyrine. **UFF**: urticaire familiale au froid. **MWS**: syndrome de Muckle-Wells. **CINCA**: syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire. **S**: semaines. **AINS**: anti-inflammatoires non stéroïdiens. **ttt**: traitement.

autosomique récessive. Les poussées de FMF sont caractéristiques par leur durée (2 à 3 jours en moyenne) et l'atteinte des séreuses : péritonite, pleurite, péricardite, vaginalite testiculaire et arthrite. La peau peut être le siège d'une inflammation sous la forme d'un pseudo-érysipèle siégeant aux membres inférieurs avec une prédominance pour la région en regard de la malléole externe.

Le diagnostic repose sur les signes cliniques et sur l'analyse génétique qui montre le plus souvent deux mutations dans le gène *MEFV* [3, 4].

2. Les cryopyrinopathies

Il s'agit d'un spectre de maladies autosomiques dominantes associant des crises caractérisées par une urticaire au froid, de la fièvre, des arthromyalgies en relation avec des mutations du gène *NLRP3*. La forme la plus grave est le syndrome CINCA avec atteinte neurosensorielle au premier plan (CINCA pour chronique, infantile, articulaire, neurologique, cutané et articulaire). La forme intermédiaire est appelée syndrome de Muckle-Wells ; elle comporte une sur-

dité neurosensorielle et se complique parfois d'une amylose inflammatoire en l'absence de traitement. L'urticaire au froid familiale, la forme la moins sévère, est caractérisée par une urticaire déclenchée par l'exposition environnementale au froid. Les poussées d'urticaire y sont associées à d'autres signes : fièvre, aphtes buccaux, arthralgies et conjonctivite (**fig. 1**). Les cryopyrinopathies (CAPS pour *Cryopyrin-associated periodic syndrome*) débutent en général très tôt dans la vie (dès les premiers jours de vie) et les crises durent quelques jours [5].

3. Le syndrome TRAPS

Le syndrome TRAPS, ou fièvre héréditaire intermittente liée au récepteur de type 1A du TNF, est un syndrome très rare de transmission autosomique dominante. Il est caractérisé par de longs accès de fièvre durant 5 à 20 jours qui peuvent s'accompagner de douleurs abdominales, myalgies, raideur musculaire, conjonctivite, arthralgies, douleurs thoraciques et de deux signes qui sont assez spécifiques, bien que rares : l'œdème périorbitaire et les signes cutanés à type de pseudo-cellulite très douloureuse, pouvant toucher les 4 membres, et qui est en réalité une fasciite inflammatoire monocyttaire.

L'âge de début est variable, le plus souvent avant 20 ans, mais il peut y avoir une longue errance diagnostique. L'amylose de type AA complique parfois l'évolution de cette maladie [6].

4. Le déficit en mévalonate kinase

Le déficit en mévalonate kinase (MKD pour *Mevalonate kinase deficiency*), anciennement nommé syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D, a été appelé ainsi initialement du fait de son association à une élévation des IgD sériques dans les premières descriptions. Sa transmission est autosomique récessive. La maladie commence tôt dans l'enfance (en général la première année de vie), avec des accès inflammatoires de 7 jours récur-

rents toutes les 4 à 8 semaines. La fièvre est élevée, accompagnée de signes focaux comme des douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, arthralgies ou arthrites, céphalées, aphtes buccaux et adénopathies cervicales douloureuses.

Les enfants atteints de cette maladie ont en plus des accès inflammatoires typiques du déficit en mévalonate kinase, un retard de croissance, une dysmorphie et de graves troubles neurologiques. Les mécanismes intimes de l'inflammation créée par ce trouble métabolique ont été très récemment mieux compris ; ils aboutissent à la stimulation de la pyrine et à la surproduction d'interleukine 1 [7].

■ Les autres SAI monogéniques

De très nombreux nouveaux gènes impliqués dans des SAI monogéniques ont été découverts depuis 5 ans, une quarantaine en tout ! (<https://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/index.php>). Ils sont très souvent responsables de signes cutanés (**tableau II**). Voici une brève description des principales nouvelles maladies décrites.

1. Maladies auto-inflammatoires

>>> Le syndrome de Blau lié à des mutations de *CARD15/NOD2* est caractérisé par une granulomatose autosomique dominante avec polyarthrite atypique, uvéite et des lésions cutanées à type de lésions érythémateuses, maculo-papuleuses, discrètement squameuses, eczématiformes présente dès les premiers jours de vie. Une maladie associée à des variants de *NOD2* (NAID) a été décrite par Yao et donne chez l'adulte caucasien à partir de 35-40 ans des épisodes répétés de fièvre, d'arthromyalgies, de douleurs abdominales, de plaques érythémato-maculeuses du tronc et parfois de gonflement des extrémités.

>>> La fièvre récurrente liée aux mutations de *NLRP12* donne des poussées

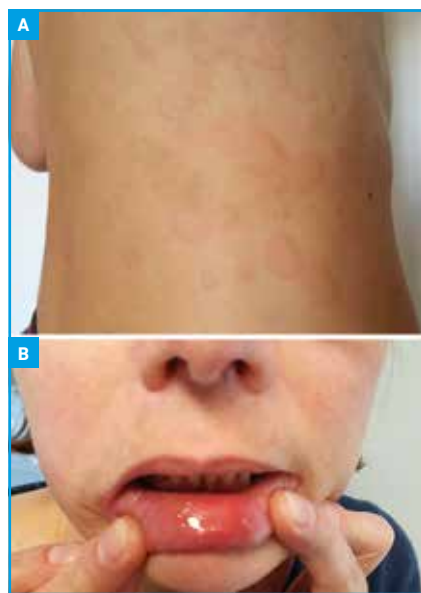


Fig. 1 : Urticaire au froid (**panel A**) et aphte buccal (**panel B**) que l'on peut rencontrer au cours d'une cryopyrinopathie par mutation de *NLRP3*.

Revue générale

fébriles avec des arthromyalgies et une urticaire au froid pouvant mimer une cryopyrinopathie. Les patients présentent parfois des aphtes buccaux.

>>> Le syndrome lié aux mutations de *NLRP3* : il s'agit d'un spectre clinique avec fièvre récurrente, arthromyalgies, parfois douleurs abdominales et

conjonctivites allant de formes bénignes avec urticaire au froid à des formes graves de type entérocolite inflammatoire ou syndromes d'activation macrophagiques récurrents [8].

>>> Les maladies liées à des mutations de *PSTPIP1* : il s'agit d'un spectre de maladies associant des arthrites récur-

rentes avec *Pyoderma gangrenosum* et acné kystique grave. S'y associent à des degrés variables une colite inflammatoire et parfois des lésions évocatrices de maladie de Verneuil. On peut rapprocher de ces maladies celles liées aux mutations de la nicastrine (*NCSTN*) qui donnent des hidradénites suppurées familiales.

Lésion cutanée	Présence dans les 4 fièvres récurrentes historiques	Présence dans les autres maladies auto-inflammatoires
Urticaire	<i>NLRP3</i> (urticaire au froid) <i>MVK</i>	<i>NLRP12</i> <i>NLRP4</i> PLAID (<i>PLC-gamma2</i>) Syndrome de Schnitzler
Dermatose neutrophilique	FMF (<i>MEFV</i>) TRAPS (<i>TNFRSF1A</i>)	PAAND (<i>MEFV</i>) DIRA (<i>IL1 RN</i>) DITRA (<i>IL36 RN</i>) Syndrome PAPA (<i>PSTPIP1</i>) Syndrome ORAS (<i>OTULIN</i>) Syndrome de Majeed (<i>LPIN2</i>) Syndromes associés aux anomalies du protéasome = CANDLE (<i>PSMB8</i>) Syndrome des abcès aseptiques
Aphtes	CAPS (<i>NLRP3</i>) MKD (<i>MVK</i>)	Fièvre liée à <i>NLRP12</i> (<i>NLRP12</i>) Syndrome de Majeed (<i>LPIN2</i>) Déficit en A20 (<i>TNFAIP3</i>) NAID (<i>NOD2</i>) Syndrome de Marshall ou PFAPA PAPA-like (<i>PSTPIP1</i>)
Érythème	FMF (<i>MEFV</i>) TRAPS (<i>TNFRSF1A</i>) Fièvre liée à <i>NLRP12</i> (<i>NLRP12</i>)	NLRP4-MAS (<i>NLRP4</i>) Fièvre liée à <i>TNFRF11A</i> (<i>TNFRF11A</i>) Arthrite juvénile systémique (<i>LACC1</i>) Maladie de Still
Pustules et/ou psoriasis		PAAND (<i>MEFV</i> exon 2) DIRA (<i>IL1 RN</i>) DITRA (<i>IL36 RN</i>) PAPA et PAMI (<i>PSTPIP1</i>) CAMPS (<i>CARD14</i>)
Pityriasis rubra pilaire		PAID (<i>PSTPIP1</i>) Maladies liées à des mutations de la nicastrine (<i>NCSTN</i>)
Acné, abcès, <i>Pyoderma gangrenosum</i> , et/ou hidradénite suppurée		NAID (<i>NOD2</i>) Syndrome de Blau (<i>NOD2</i>)
Eczéma, éruption micro-papulo-érythémateuse, "atopie-like"		Interféronopathies ADA2 (<i>CECR1</i>)
Livedo	0	
Lipodystrophie		Syndrome CANDLE (<i>PSMB8</i>)

Tableau II : Orientation en fonction des signes cutanés. Les noms des gènes sont en italique lorsqu'ils sont connus. **APLAID :** Autoinflammation and *PLCγ2*-associated antibody deficiency and immune Dysregulation. **CAMPS :** *CARD14*-mediated psoriasis. **CANDLE :** Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature. **CAPS :** Cryopyrin-associated periodic syndrome. **DIRA :** déficit du récepteur antagoniste de l'IL1. **DITRA :** déficit du récepteur antagoniste de l'IL36. **FMF :** fièvre méditerranéenne familiale. **MKD :** déficit en mévalonate kinase. **NAID :** *NOD2*-associated autoinflammatory diseases. **NLRP4-MAS :** *NLRP4* associated macrophage activation syndrome. **ORAS :** *Otulin* related autoinflammatory syndrome. **PAAND :** *Pyrin*-associated autoinflammatory syndrome with neutrophilic dermatosis. **PAPA :** syndrome arthrite pyogénique, *Pyoderma gangrenosum*, acné. **PFAPA :** Periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis adenitis. **PLAID :** *PLCγ2*-associated antibody deficiency and immune dysregulation. **SAVI :** *STING*-associated vasculopathy with onset in infancy. **TRAPS :** syndrome périodique associé au récepteur du TNFα.

>>> Le syndrome auto-inflammatoire avec dermatose neutrophilique associé à des mutations de l'exon 2 de *MEFV* (PAAND) : il s'agit d'un syndrome de transmission autosomique dominante découvert en 2016 dans une grande famille belge qui présentait des épisodes récidivants de fièvre avec arthromyalgies et dermatose neutrophilique débutant tôt dans la vie. Des mutations de la pyrine (gène *MEFV*) en position S242R ont été découvertes dans un domaine différent de celui où sont habituellement retrouvées les mutations de la FMF [3, 9].

>>> Le syndrome auto-inflammatoire avec arthrite et dyskératose associé à des mutations de *NLRP1* (NAIAD) donne des poussées de fièvre récurrente débutant tôt dans la vie avec dysimmunité, polyarthrite et atteinte cutanéomuqueuse variée.

>>> Le syndrome associé aux mutations de *TNFRSF11A* donne une maladie proche du TRAPS avec de longues poussées de fièvre.

>>> Les mutations de l'antagoniste du récepteur de l'IL1 (DIRA) sont responsables d'une maladie néonatale très inflammatoire associant une pustulose ressemblant à un psoriasis pustuleux, une ostéomyélite aseptique multifocale avec périostite.

>>> Le syndrome de Majeed avec mutations de *LPIN2* est une maladie autosomique récessive donnant des fièvres récurrentes avec ostéomyélite chronique multifocale et dermatose neutrophilique à type de syndrome de Sweet ou pustulose, voire psoriasis.

>>> Les mutations de l'antagoniste du récepteur de l'IL36 (DITRA), maladie autosomique récessive, s'accompagne de psoriasis pustuleux généralisé.

>>> L'arthrite chronique juvénile systémique (maladie de Still à début pédiatrique) d'origine génétique par mutation du gène *LACC1/FAMIN* a été décrite

chez 15 patients consanguins originaires d'Arabie saoudite ou libanaise.

>>> Le pityriasis rubra pilaire associé à des mutations du gène *CARD14* donne des poussées de psoriasis pustuleux.

2. Maladies liées à une anomalie de l'ubiquitination des protéines

>>> Le déficit en protéine A20 (mutation *TNFAIP3*) est une entité très rare décrite chez des patients présentant des maladies de Behçet familiales. Il associe aphthose buccale récidivante, baisse d'acuité visuelle par vasculite rétinienne, abcès cutanés axillaires et test de pathergie positif [10].

>>> Les maladies liées à des mutations de l'*OTULIN* entraînent des crises récurrentes prolongées (15 jours) avec fièvre débutant très tôt dans la vie associée à une panniculite nodulaire à neutrophiles, des arthromyalgies et une diarrhée.

>>> Les mutations de *HOIL-1* provoquent des épisodes de fièvre récurrente avec hépatosplénomégalie, adénopathies et infection à pyogènes à répétition.

3. Maladies associées à un déficit immunitaire

Ces entités ont été récemment décrites grâce à des techniques génétiques d'exomes dans des familles multiples et/ou consanguines. Des maladies autosomiques dominantes avec mutations de la Phospholipase C gamma 2 responsables d'auto-inflammation associée à un déficit immunitaire et une dérégulation immunitaire : le PLAID qui donne une urticaire au froid, un déficit immunitaire proche d'un déficit immunitaire commun variable (DICV) avec infections ORL et pulmonaires récidivantes, des maladies auto-immunes symptomatiques et la présence d'anticorps anti-nucléaires et l'APLAID dans une famille avec lésions cutanées suintantes, entérocolite, inflammation oculaire, pneumopathie intersti-

tielle, arthralgies et déficit immunitaire de type (DICV) modéré. Une anémie sidéroblastique avec déficit immunitaire, fièvre récurrente et retard du développement a été décrite avec des mutations de *TRNT1*, une ARN polymérase nécessaire à la maturation cytosolique et au transfert des ARNt vers les mitochondries. Le déficit en ADA2 est lié à des mutations du gène *CECR1* responsables suivant les types de mutations de vascularites (type PAN), d'AVC ischémiques dans l'enfance, de fièvre récurrente, de déficit immunitaire type DICV et d'un peu d'auto-immunité (FAN) sans ANCA [11-13].

4. Les interféronopathies

Il s'agit d'une nouvelle entité caractérisée par une surexpression des interférons (IFN) de type 1 [14]. Ces maladies touchent principalement les enfants et comportent des similitudes phénotypiques, notamment des signes cutanés évocateurs comme le lupus engelure. Ils sont parfois inauguraux et présents précocement dès les premiers mois de vie. Un syndrome autosomique récessif très particulier lié à des mutations de l'immunoprotéasome a été décrit et associe lipodystrophie, atrophie musculaire, lésions cutanées neutrophiliques ainsi qu'une fièvre périodique comme noyau clinique central. Son acronyme est le CANDLE (pour *Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*).

Il existe enfin des vasculopathies à début précoce associées aux protéines stimulant les gènes de l'interféron : le syndrome SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) avec des mutations de *TMEM173*.

Les SAI sans cause génétique connue à ce jour

1. La maladie de Still

La maladie de Still est caractérisée par l'association de 4 éléments clinico-

Revue générale

POINTS FORTS

- L'anamnèse, l'arbre généalogique de la famille, l'âge de début des signes et la durée des crises sont des éléments indispensables pour orienter vers tel ou tel syndrome auto-inflammatoire (SAI) et ainsi guider la demande d'analyse génétique.
- Une CRP élevée en poussée est nécessaire pour poser le diagnostic de SAI; un syndrome inflammatoire biologique chronique peut conduire à l'apparition d'une amylose inflammatoire (AA) qui peut compliquer tous les SAI.
- Les 4 SAI monogéniques historiques caractérisés par des fièvres récurrentes débutant le plus souvent avant l'âge de 20 ans sont: la fièvre méditerranéenne familiale (la plus fréquente), les cryopyrinopathies, le syndrome TRAPS et le déficit en mévalonate kinase
- Les lésions cutanées évocatrices de SAI sont polymorphes et comportent entre autres: urticaire (au froid ou non), érythème, aphtose (buccale ou bipolaire), folliculite, papule, éruption évanescence, dermatose neutrophilique; elles sont variables suivant les syndromes, mais le plus souvent similaires chez un même individu ou dans une même famille.

biologiques cardinaux: fièvre marquée, éruption cutanée maculo-papuleuse, évanescence, arthralgies ou arthrites et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles en l'absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires. Sensible aux biothérapies anti-IL1, la maladie de Still fait partie des syndromes auto-inflammatoires, même si les mécanismes moléculaires et cellulaires qui la sous-tendent n'ont pas encore été totalement élucidés.

2. Le syndrome de Schnitzler

Ce syndrome est défini par l'association d'une urticaire acquise à l'âge adulte et d'une IgG ou M monoclonale. Il partage avec les cryopyrinopathies une éruption très similaire sur le plan clinique et histologique (urticaire neutrophilique). Une équipe néerlandaise a rapporté la présence de mutations somatiques de *NLRP3* restreintes à la lignée myéloïde chez des patients avec un syndrome de Schnitzler.

3. Le syndrome de Marshall

Ce syndrome (appelé aussi PFAPA pour *Periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis adenitis*) est une des causes les plus fréquentes de fièvre récurrente en pédiatrie. Il associe des poussées fébriles récurrentes, de périodicité régulière (environ une fois par mois) avec pharyngite, aphtes buccaux, adénopathies cervicales, parfois céphalées, et douleurs abdominales pendant 2 à 7 jours. En théorie, les signes disparaissent à l'adolescence, mais des cas chez l'adulte ont déjà été décrits.

4. Le syndrome des abcès aseptiques

Il est défini par l'existence d'abcès tissulaires diffus à polynucléaires neutrophiles majoritairement dans des organes intra-abdominaux, et plus rarement extra-abdominaux (poumon, cerveau, peau). Il est souvent associé à la maladie de Crohn ou à la polychondrite atrophique, voire à un *Pyoderma gangre-*

nosum, 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.

La stratégie diagnostique

La survenue d'épisodes répétés fébriles AVEC un syndrome inflammatoire biologique prouvé en crise (CRP) à 3 reprises est évocatrice de SAI. L'interrogatoire est ensuite crucial pour s'orienter vers telle ou telle maladie. Les éléments les plus importants sont:

- l'âge au début des signes (1^{re} année de vie pour les CAPS ou le MKD), avant 10 ans pour la FMF, après 50 ans pour le syndrome de Schnitzler;
- la durée des crises: longues dans le TRAPS et la maladie de Still, courtes dans la FMF;
- l'origine géographique: méditerranéenne pour la FMF;
- l'arbre généalogique pour le type de transmission: récessif (parents indemnes) ou dominant (toutes les générations sont atteintes);
- les signes associés à la fièvre: au premier plan cutanés (**tableau II** et **fig. 1**) (et le type de lésions), rhumatologiques, digestifs, et au second plan ORL, ophtalmologiques, neurologiques.

La stratégie thérapeutique

Le traitement de la FMF repose sur la colchicine quotidienne à vie qui permet de prévenir les crises et l'amylose inflammatoire.

Le traitement des CAPS repose sur les anti-interleukines 1 qui ont l'autorisation de mise sur le marché; il permet de prévenir les crises et la survenue de l'amylose inflammatoire.

Dans le TRAPS, les corticostéroïdes en crise permettent de diminuer la sévérité et la durée des accès inflammatoires qui peuvent durer plusieurs semaines et dans certains cas être subintrants. Les

malades répondent cependant très bien aux biothérapies anti-IL1.

Dans le MKD, les traitements qui semblent les plus efficaces à ce jour sont les biothérapies de type anti-IL1.

Pour les autres SAI, notamment les très rares, le traitement n'est pas totalement codifié et peut nécessiter l'avis des experts du centre de référence des maladies auto-inflammatoires qui proposent à ce titre des réunions de concertation pluridisciplinaires mensuelles accessibles à tous par webconférence (<https://ceremaia.fr/professionnel.html>) [2, 3, 5-8, 11, 15].

■ Conclusion

Un syndrome auto-inflammatoire peut être évoqué par un dermatologue devant des signes cutanés débutant tôt dans la vie et évoluant par crises récidivantes stéréotypées de fièvre avec arthromyalgies, signes digestifs et syndrome inflammatoire biologique. Il faut toujours rechercher des antécédents similaires familiaux. Une biopsie cutanée peut être utile pour orienter le diagnostic étiologique, surtout en présence d'un infiltrat neutrophilique. Des progrès très importants ont été effectués depuis 5 ans

dans la physiopathologie de ces maladies, permettant de découvrir de nombreuses mutations génétiques à l'origine de SAI rares.

BIBLIOGRAPHIE

1. GRATEAU G, HENTGEN V, STOJANOVIC KS *et al.* How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol*, 2013;9:624-629.
2. GEORGIN-LAVIALLE S, RODRIGUES F, HENTGEN V *et al.* Panorama des maladies auto-inflammatoires. *Rev Med Interne*, 2018. pii: S0248-8663(18)30036-5.
3. GEORGIN-LAVIALLE S, HENTGEN V, STANKOVIC STOJANOVIC K *et al.* La fièvre méditerranéenne familiale. *Rev Med Interne*, 2018. pii: S0248-8663(18)30041-9.
4. SÖNMEZ HE, BATU ED, ÖZEN S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res*, 2016;9:13-20.
5. QUARTIER P, RODRIGUES F, GEORGIN-LAVIALLE S. Cryopyrinopathies. *Rev Med Interne*, 2017. pii: S0248-8663(17)30635-5.
6. GEORGIN-LAVIALLE S, KONE-PAUT I, DELALEU J *et al.* Le Syndrome TRAPS. *Rev Med Interne*, 2018. pii: S0248-8663(18)30038-9.
7. GALEOTTI C, GEORGIN-LAVIALLE S, SARRABAY G *et al.* [Mevalonate kinase deficiency in 2016]. *Rev Med Interne*, 2018;39: 265-270.
8. RODRIGUES F, HENTGEN V, BACHMEYER C *et al.* Les maladies associées aux mutations de NLRC4. *Rev Med Interne*, 2018. pii: S0248-8663(18)30039-0.
9. MASTERS SL, LAGOU V, JÉRU I *et al.* Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med*, 2016;8:332ra45.
10. ZHOU Q, WANG H, SCHWARTZ DM *et al.* Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*, 2016;48:67-73.
11. FAYAND A, SARRABAY G, BELOT A *et al.* Les multiples facettes du déficit en ADA2. *Rev Med Interne*, 2017. pii: S0248-8663(17)31178-5.
12. NAVON ELKAN P, PIERCE SB, SEGEL R *et al.* Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*, 2014;370:921-931.
13. ZHOU Q, YANG D, OMBRELLO AK *et al.* Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*, 2014;370:911-920.
14. PICARD C, BELOT A. [Type I interferonopathies. Literature review]. *Rev Med Interne*, 2016 Sep 19; pii: S0248-8663(16)30530-6. doi: 10.1016/j.revmed.2016.08.016. [Epub ahead of print]
15. TER HAAR NM, OSWALD M, JEYARATNAM J *et al.* Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:1636-1644.

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