

LE DOSSIER

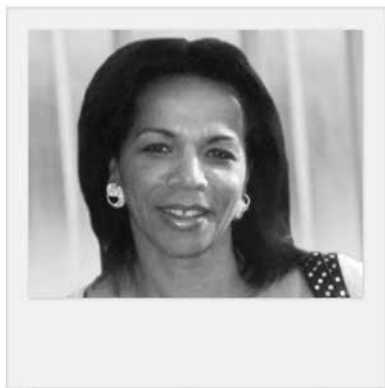
Maladies auto-inflammatoires

Qu'est-ce qu'une maladie auto-inflammatoire ? Quand y penser ?

RÉSUMÉ : Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont dues à des mutations de gènes impliqués dans la régulation de l'immunité innée. Les maladies prototypes sont des fièvres récurrentes héréditaires (FRH) dont les manifestations inflammatoires intermittentes, qui se ressemblent entre les différentes maladies, touchent préférentiellement les séreuses, la peau, les yeux, les articulations, les muscles et parfois le système nerveux central.

Leur début souvent précoce dans la vie (voire parfois en période néonatale) justifie qu'elles soient mieux connues des pédiatres. Les éruptions cutanées sont parfois très caractéristiques, constituant une véritable aide au diagnostic. Au cours des crises des FRH, les tissus touchés sont infiltrés de polynucléaires neutrophiles, et l'inflammation est détectable dans le sang par l'élévation de la protéine C-réactive (CRP).

La dérégulation de la sécrétion d'interleukine 1 (IL1) est un trait commun aux FRH, qui explique en grande partie leur contrôle par des biothérapies ciblant l'IL1. L'amylose secondaire est une complication évolutive grave des FRH dont la prévention est conditionnée par l'utilisation précoce de traitements de fond efficaces.



→ I. KONÉ-PAUT

Rhumatologie pédiatrique,
Centre de référence des maladies
auto-inflammatoires,
Hôpital de Bicêtre,
LE KREMLIN-BICÊTRE.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) représentent un ensemble de pathologies liées à un dérèglement de l'immunité innée. Le concept de syndrome auto-inflammatoire a été, pour la première fois, utilisé pour décrire le syndrome de déficit du récepteur 1 du TNF (TRAPS), considérant une pathologie comprenant des poussées inflammatoires intermittentes sans facteur déclenchant apparent [1]. Cette définition s'est ensuite étendue à trois autres maladies rares mendéliennes considérées comme des prototypes, la fièvre méditerranéenne familiale comme référence historique, le syndrome de déficit en cryopyrine (CAPS) comme modèle physiopathogénique et le déficit en mévalonate kinase.

Le concept de MAI s'est étendu progressivement à d'autres maladies mendéliennes se rapportant aux gènes de l'immunité innée comme des maladies granulomateuses, intéressant des

mutations de *NOD2/CARD15* et certaines formes de psoriasis inflammatoire comme le syndrome de déficit sur le récepteur antagoniste de l'interleukine 1 (DIRA) et le syndrome de déficit sur le récepteur antagoniste de l'interleukine 36 (DITRA). Par extension du concept, un certain nombre de maladies fréquentes, plurifactorielles présentant un masque clinique commun aux fièvres récurrentes héréditaires (comme la maladie de Still) et/ou une physiopathologie intéressant des gènes de l'immunité innée (comme la goutte) ont été intégrées progressivement dans le groupe des MAI, rendant de plus en plus complexes les tentatives de classification [2].

Une proposition de classification est montrée dans le **tableau I**. Un grand nombre de maladies inflammatoires communes – regardées jusqu'ici uniquement par leur composante auto-immune – sont aujourd'hui revisitées

Maladie	Gène, chromosome, hérédité	Protéine
Défauts d'activation de l'interleukine 1β		
CAPS Déficit en mévalonate kinase Fièvre méditerranéenne familiale TRAPS DIRA PAPA Majeed DITRA (IL36)	<i>NLRP3/CIA51 (1q44)</i> dominante <i>MVK (12q24)</i> récessive <i>MEFV (16p13.3)</i> récessive <i>TNFRSF1A (12p13)</i> dominante <i>IL1RN (2q13)</i> récessive <i>PSTPIP1 (15q24-25.1)</i> dominante <i>LPIN2 (18p11.31)</i> récessive <i>IL36RN</i> récessive	NLRP3 (cryopyrine, NALP3, PYPAF1) Mévalonate kinase (MVK) Pyrine/marenostrine TNFRSF1A (TNFR1, p55, CD120a) IL1RA PSTPIP1 (CD2BP1) Lipin-2 IL36RA
Régulation de NF-KB		
Syndrome NAPS12 : perte de fonction Syndrome de BLAU : gain de fonction	<i>NLRP12 (19q13.4)</i> dominante <i>NOD2 (16p12)</i> dominante	NLRP12 (NALP12) NOD2 (CARD15)
Anomalie de régulation de cytokines		
Chérubisme	<i>SH3BP2 (4p16.3)</i> dominante	<i>SH3-binding protein 2</i>
Anomalie du protéasome (interféron)		
Syndrome de Nakajo-Nishimura : CANDLE	<i>PSMB8 (6p21)</i> récessive	Unité β 5i du protéasome

TABLEAU I : Classification non exhaustive des MAI.

par leur composante auto-inflammatoire laquelle contribue plus ou moins à leur expression clinique et en constitue souvent le *primum movens* [3].

L'immunité innée représente le moyen de défense le plus archaïque contre les pathogènes. Par opposition à l'immunité adaptative, elle est caractérisée par une réponse rapide et non spécifique à des antigènes. Une part importante de sa physiologie, jusqu'ici peu connue, a été élucidée par la reconnaissance de maladies humaines rares dont le mécanisme relève de mutations héritées ou *de novo* de gènes impliqués dans la régulation de l'immunité innée, les maladies auto-inflammatoires. Contrairement aux mutations affectant l'immunité acquise, les mutations affectant l'immunité innée tendent pour la plupart à un gain de fonction, ce qui pose pour certaines d'entre elles la question d'un éventuel avantage sélectif.

Chez les malades, les MAI se manifestent par des fièvres récurrentes inexplicables associées de façon variable en intensité et fréquence à des atteintes d'organes (peau, yeux, muqueuses, séreuses et

articulations), de nature inflammatoire, les tissus atteints étant infiltrés de polynucléaires neutrophiles. Les manifestations dermatologiques de ces maladies constituent de véritables vignettes qui, dans un contexte d'inflammation systémique, sont un argument fort pour une MAI. La mise en évidence d'une inflammation dans le sang (élévation de la CRP) au cours des accès inflammatoires est très précieuse et constitue, dans notre expérience, un prérequis indispensable pour demander un test génétique.

Si la découverte du gène pour la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et de sa protéine correspondante à la pyrine (1997) représente un tournant historique, c'est un peu plus tard que celle du gène responsable des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) qui a permis de reconnaître un complexe multimoléculaire – l'inflammasome – à l'intérieur des leucocytes qui joue un rôle essentiel dans la détection de signaux de danger intracellulaires et dans l'activation secondaire de cytokines déclenchant une réaction inflammatoire très puissante comme l'interleukine 1 bêta [4, 5].

Au cours des syndromes CAPS, les mutations du gène de la cryopyrine (ou protéine NLRP3) entraînent une activation constitutive de l'inflammasome qui active la caspase-1 responsable de la maturation de l'interleukine 1 β (**fig. 1**). Il en découle une sécrétion permanente et dérégulée de cette cytokine aux effets inflammatoires très puissants. L'inflammasome est une plateforme très régulée, qui ne s'active qu'après un premier signal donné par un récepteur membranaire de l'immunité innée de type TLR (*Toll-like receptor*) et sous certaines conditions physiologiques [6, 7]. De plus, l'inflammasome interagit avec d'autres protéines potentiellement mutées dans d'autres MAI, comme notamment la pyrine pour la FMF et le syndrome PAPA (*pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne*). L'implication partielle de l'inflammasome NLRP3 est maintenant démontrée dans un nombre croissant de maladies fréquentes de cause multifactorielle telles que la goutte, le diabète non insulino-dépendant et les maladies fibrosantes du poumon.

Les effets biologiques de l'IL1 sont très puissants et observables alors qu'elle

LE DOSSIER

Maladies auto-inflammatoires

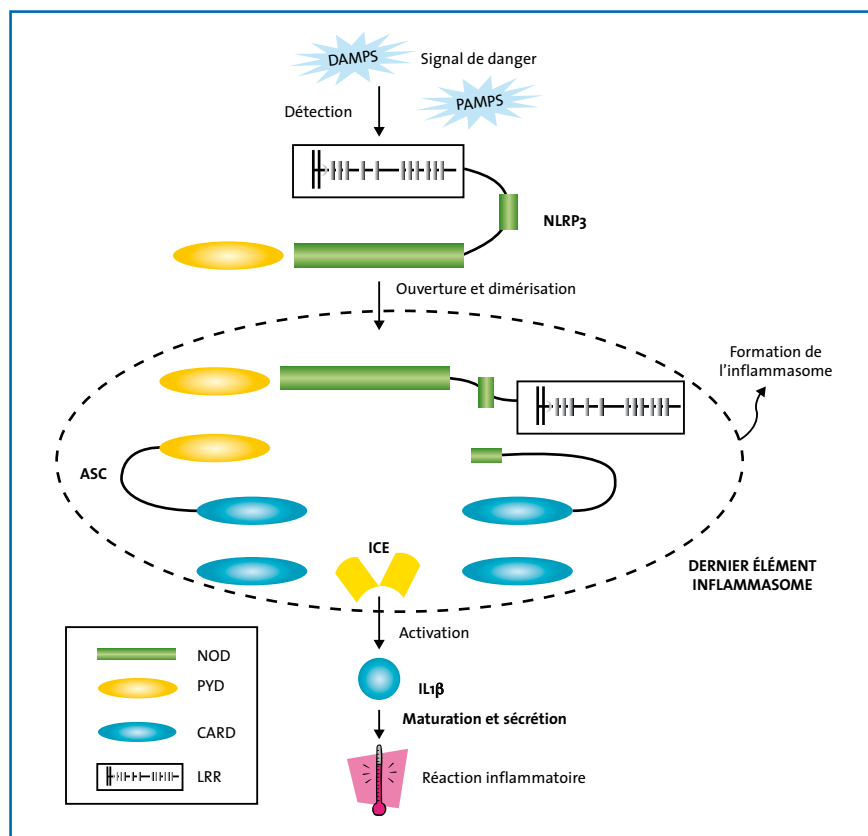


FIG. 1 : Activation de l'inflammasome NLRP3 (d'après Toutou I. et Koné-Paut I. [7]). Sous l'effet de signaux de danger : PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) et DAMPs (*danger-associated molecular patterns*) ; la protéine NLRP3 s'ouvre et entre au contact d'autres protéines : ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*) pour activer la caspase-1, ou ICE (*IL1 converting enzyme*) qui va transformer le pro-IL1 β immature en IL1 β mature.

est à peine détectable dans le sang. Ils comportent outre la fièvre, des signes généraux tels que l'asthénie et l'abaissement du seuil de la douleur qui compromettent durablement la qualité de vie des patients. Les effets sur la moelle osseuse sont une polynucléose et une thrombocytopénie. L'interleukine 1 provoque la sécrétion de l'interleukine 6 qui, au niveau du foie, induit la sécrétion de la protéine C-réactive et de la protéine sérum amyloïde, précurseur de l'amylose secondaire de type AA, qui peut compliquer l'ensemble des MAI mais avec une fréquence variable selon les pathologies [5]. Le rôle du récepteur antagoniste de l'IL1 pour contrer les effets de l'IL1 est majeur, et nécessite des concentrations beaucoup plus importantes.

Le rôle majeur de l'IL1RA est illustré par la gravité du syndrome DIRA à révélation néonatale et dont l'évolution est rapidement fatale sans traitement [8]. Les retombées thérapeutiques sont importantes.

Les biothérapies ciblant l'interleukine 1 bêta : anakinra, Kineret (analogue du récepteur antagoniste de l'IL1 : IL1RA) ; canakinumab, Ilaris (anticorps monoclonal anti-IL1 β) et rilonacept Acaryl (protéine chimérique dirigée contre le récepteur de l'IL1) ont été démontrées efficaces pour traiter les patients atteints de CAPS, de goutte et d'arthrite juvénile systémique, et devraient rentrer progressivement dans le traitement d'autres MAI rares ou fréquentes [9-11].

Bibliographie

- McDERMOTT MF, AKSENTJEVICH I, GALON J *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; 97:133-144.
- GRATEAU G, HENTGEN V, STOJANOVIC KS *et al.* How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol*, 2013;9:624-629.
- Mc GONNAGLE D, SAVIC S, MAC DERMOTT MF. The NLR network and the immunological disease continuum of adaptive and innate immune-mediated inflammation against self. *Sem Immunopathol*, 2007;29: 303-313.
- AGOSTINI L, MARTINON F, BURNS K *et al.* NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity*, 2004;20:319-325.
- DINARELLO CA. Immunological and Inflammatory Function of the Interleukin-1. *Family Annu Rev Immunol*, 2009;27: 519-550.
- CHURCH DL, COOK GP, MAC DERMOTT MF. Primers: inflammasomes and interleukin 1 β in inflammatory disorders. *Nature Rheum*, 2008;4:34-42.
- TOUITOU I, KONÉ-PAUT I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008;22:811-829.
- AKSENTJEVICH I, MASTERS SL, FERGUSON PJ *et al.* An Autoinflammatory Disease with Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist. *N Engl J Med*, 2009;360: 2426-2437.
- LACHMANN HJ, KONÉ-PAUT I, KUEMMERLE-DESCHNER JB *et al.* Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*, 2009;360:2416-2425.
- 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: 2443-2452.
- SIBLEY CH, PLASS N, SNOW J *et al.* Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum*, 2012;64:2375-2386.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.