

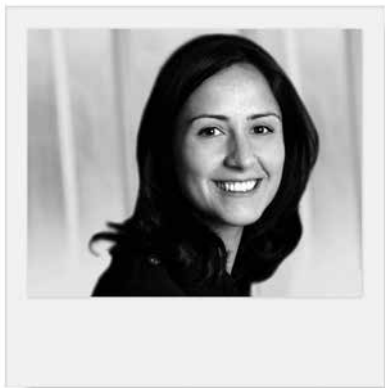
## LE DOSSIER

### Maladies auto-inflammatoires

# Autres maladies auto-inflammatoires avec atteinte cutanée prépondérante

**RÉSUMÉ :** Les maladies auto-inflammatoires (MAI) se caractérisent par des épisodes récurrents d'inflammation clinique pouvant toucher potentiellement tous les organes en particulier la peau, les articulations, le tube digestif et les yeux. L'atteinte cutanée, présente dans la plupart de ces pathologies, a une grande valeur diagnostique et est parfois difficile à traiter.

Récemment, une classification des MAI a été proposée, séparant les différents syndromes essentiellement selon le type d'atteinte cutanée associée : rash maculopapuleux non spécifique, urticaire neutrophilique, atteinte cutanée granulomateuse, atteinte pustuleuse, dermatose neutrophilique atypique. Les manifestations dermatologiques des fièvres récurrentes héréditaires ayant été traitées précédemment, nous allons décrire les autres MAI avec atteinte cutanée prépondérante.



→ **M. PIRAM**

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

**L**es maladies auto-inflammatoires (MAI) sont des pathologies liées à une dérégulation de l'immunité innée et sont responsables d'accès inflammatoires intermittents touchant principalement la peau, les yeux, les séreuses et l'appareil musculosquelettique.

La reconnaissance de l'atteinte cutanée, parfois très caractéristique, permet au dermatologue d'être un acteur majeur dans le diagnostic de ces pathologies. Les maladies prototypes, décrites dès 1997, sont les fièvres récurrentes héréditaires.

Depuis, le spectre des MAI s'est élargi et inclut de nombreuses pathologies avec atteinte cutanée. En 2013, Almeida De Jesus et Goldbach-Mansky [1] ont proposé une classification des MAI basée sur les caractéristiques dermatologiques (*tableau I*).

Les deux premières catégories ayant été traitées précédemment, nous allons décrire brièvement quelques-unes des autres pathologies.

### Syndromes avec atteinte cutanée granulomateuse

Les arthrites granulomateuses pédiatriques (PGA), regroupant le syndrome de Blau et la sarcoïdose à début précoce, sont dues à des mutations autosomiques dominantes en gain de fonction dans le gène *NOD2/CARD15* [2] situé sur le chromosome 16 et impliqué dans la pathogenèse de la maladie de Crohn. Historiquement, le terme de syndrome de Blau était utilisé pour les cas familiaux et celui de sarcoïdose à début précoce pour les cas sporadiques. L'identification de mutations identiques a permis de classer ces deux maladies en une seule et même entité.

La maladie se caractérise par une inflammation granulomateuse touchant les yeux (uvéïte chronique), les articulations (polyarthrite), la peau, et débute avant l'âge de 4 ans. Une fièvre peut être associée, et d'autres organes peuvent être atteints. L'atteinte cutanée, souvent la première manifestation de la maladie, se caractérise par une éruption érythéma-

## LE DOSSIER

# Maladies auto-inflammatoires

| Catégories                                                                                           | Pathologies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fièvres périodiques accompagnées d'un rash maculopapuleux non spécifique et de douleurs abdominales. | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Fièvre méditerranéenne familiale (FMF).</li> <li>● Déficit en mévalonate kinase (MKD).</li> <li>● Syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                          |
| Syndromes associés à une urticaire neutrophilique = cryopyrinopathies.                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Urticaire familiale au froid (FCAS).</li> <li>● Syndrome de Mücke-Wells (MWS).</li> <li>● Syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA), également nommé maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal (NOMID).</li> </ul>                                                                                                                                 |
| Syndromes avec atteinte cutanée granulomateuse.                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Syndrome de Blau, sarcoïdose à début précoce.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Syndromes avec atteinte cutanée pustuleuse et fièvre récurrente ou prolongée.                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Déficit du récepteur antagoniste de l'interleukine 1 (DIRA).</li> <li>● Déficit du récepteur antagoniste de l'interleukine 36 (DITRA).</li> <li>● Syndrome Majeed.</li> <li>● Syndrome arthrite pyogénique stérile, pyoderma gangrenosum et acné (PAPA).</li> <li>● Maladie inflammatoire du tube digestif à début précoce (EO-IBD).</li> <li>● Psoriasis médié par CARD14 (CAMPS).</li> </ul> |
| Syndromes avec dermatose neutrophilique atypique dus à une anomalie du protéasome.                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dermatose neutrophilique atypique chronique avec lipodystrophie et fièvre (CANDLE).</li> <li>● Syndrome de Nakajo-Nishimura.</li> <li>● Syndrome associant contracture et atrophie musculaires, anémie microcytaire et lipodystrophie (JMP).</li> </ul>                                                                                                                                        |
| Syndromes associant auto-inflammation et déficit immunitaire.                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>● HOIL deficiency.</li> <li>● Syndrome PLAID.</li> <li>● Syndrome APLAID.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

**TABLEAU 1 :** Classification des MAI (d'après Almeida De Jesus et Goldbach-Mansky [1]).

teuse maculeuse ou micropapuleuse finement squameuse d'allure ichtyosiforme [3]. La biopsie cutanée montre un infiltrat inflammatoire dermique granulomateux sans nécrose caséuse. Le traitement optimal n'est pas codifié ; les atteintes parfois très sévères sont traitées par bolus de corticoïdes, immunosuppresseurs, biothérapies (TNF ou anti-IL1) ou chirurgie.

### Syndromes avec atteinte cutanée pustuleuse et fièvre

#### 1. DIRA (*deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist*)

Décrite en 2009, la mutation homozygote du récepteur antagoniste de l'IL1 résulte

en une protéine tronquée non sécrétée, n'ayant plus le pouvoir d'inhiber les puissantes cytokines pro-inflammatoires IL1 $\alpha$  et IL1 $\beta$ . La maladie se caractérise par une pustulose néonatale, une ostéomyélite et une périostite. L'atteinte cutanée, très précoce (0-2 mois) a un aspect clinique et anatomopathologique de psoriasis pustuleux, résistant aux dermocorticoïdes [4]. L'atteinte osseuse se manifeste par des gonflements articulaires et des douleurs à la mobilisation. Les patients sont apyrétiques ou peu fébriles, mais ont une élévation nette des marqueurs biologiques de l'inflammation. Le traitement par anti-IL1 (anakinra) a une efficacité spectaculaire, améliorant aussi bien l'atteinte cutanée qu'osseuse [4].

#### 2. Syndrome DITRA (*deficiency of the interleukin-36-receptor antagonist*)

Le DITRA (*fig. 1*) est une maladie autosomique récessive due à une mutation du gène *IL36RN* codant pour la récepteur antagoniste de l'IL36 et responsable d'une production élevée de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL8 ou les interleukines 36, membres de la famille de l'interleukine 1, surexprimées dans la peau des sujets atteints.

La maladie a été décrite en 2011 [5] chez 16 membres de 9 familles tunisiennes souffrant de psoriasis pustuleux généralisé. La maladie s'était déclarée durant la première décennie dans 3/4 des cas. Tous avaient une éruption diffuse érythémateuse plus ou moins squameuse, rapidement pustuleuse, évoluant par poussées et accompagnée de fièvre élevée, d'asthénie et d'un syndrome inflammatoire biologique. La maladie se complique fréquemment d'infections cutanées ou de sepsis. La prise en charge thérapeutique est difficile et fait appel à des traitements systémiques.

#### 3. Syndrome de Majeed

Le syndrome de Majeed est une pathologie rare, autosomique récessive, due à la mutation du gène *LPIN2*, localisé sur le chromosome 18, dont la fonction est mal connue [6]. La maladie est caractérisée par une triade : ostéomyélite récurrente multifocale à début néonatal, anémie congénitale dysérythropoïétique, dermatose neutrophilique en particulier syndrome de Sweet. Une éruption pustuleuse psoriasiforme et une fièvre récurrente complètent souvent le tableau. L'efficacité des traitements anti-IL1 suggère que la pathogenèse de la maladie est médiée par l'interleukine 1.

#### 4. Syndrome PAPA

Le syndrome PAPA, décrit en 1997 [7], est un acronyme pour *pyoderma gangrenosum*, arthrite pyogénique et acné. Il s'agit d'une MAI autosomique



**FIG. 1 :** Nourrisson de 3 mois atteint de syndrome DITRA (A). Notez l'éruption érythémateuse squameuse diffuse et les lésions pustuleuses (B).

dominante due à des mutations du gène *PSTPIP1/CD2BP1*, situé sur le chromosome 15, responsables d'une hyperphosphorylation de la protéine PSTPIP1 altérant son interaction avec la pyrine au sein de l'inflammasome et participant à l'hypersécrétion d'IL1 $\beta$ . La maladie se déclare dans l'enfance par des poussées récurrentes d'arthrites douloureuses ; l'atteinte cutanée est plus tardive. En l'absence de traitement, la maladie se complique de cicatrices cutanées inesthétiques et de destruction articulaire progressive. Les anti-IL1 et les anti-TNF, efficaces sur l'inflammation articulaire et les ulcérations cutanées, sont inefficaces sur l'acné sévère associée.

Les syndromes PASH (*pyoderma gangrenosum*, acné, hidradénite suppurée)

et PAPASH (arthrite pyogénique, *pyoderma gangrenosum*, acné, hidradénite suppurée), décrits en 2012 et 2013, se rapprochent cliniquement du syndrome PAPA [8, 9].

### Syndromes avec dermatose neutrophilique atypique dus à une anomalie du protéasome

L'acronyme CANDLE, proposé en 2010 par Torrelo *et al.* [10], décrit une dermatose neutrophilique atypique chronique avec lipodystrophie et température élevée. La maladie se caractérise par l'apparition, dans les premiers mois de vie, d'une fièvre prolongée et de plaques érythémato-violacées annulaires, diffuses, évoluant par poussées et disparaissant en quelques semaines avec une évolution ecchymotique (fig. 2). Au niveau des mains, les lésions prédominent en regard des articulations interphalangiennes. Sont également associés un érythème et un œdème périorbitaires, un épaissement des lèvres et une lipodystrophie de prédominance faciale et d'installation progressive ainsi qu'un retard de croissance staturo-pondérale, une hépatosplénomégalie, une atteinte articulaire et ophtalmologique. Cette description est à rapprocher du syndrome JMP (*joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced childhood-onset lipodystrophy*) [11] et du syndrome de Nakajo-Nishimura, rapporté au Japon depuis plusieurs décennies [12], qui se complique de contractures articulaires et d'anomalies cardiaques avec mort subite.

Ces syndromes ont en commun des mutations du gène *PSMB8* codant pour la sous-unité inductible  $\beta 5$  du protéasome, voué à se transformer en immunoprotéasome après stimulation par l'interféron. L'immunoprotéasome a un rôle dans le maintien de l'homéostasie cellulaire en dégradant les protéines cellulaires



**FIG. 2 A ET B :** Lipodystrophie du haut du corps et lésions érythémato-violacées chez une petite fille atteinte du syndrome CANDLE (collection Unité de Dermatologie pédiatrique, CHU de Bordeaux).

endommagées. Une anomalie de fonction de l'immunoprotéasome pourrait être responsable d'une accumulation de protéines endommagées, favorisant un stress cellulaire et la production d'interféron. Aucun traitement n'a actuellement fait preuve de son efficacité. Des agents bloquants le signal de l'interféron (inhibiteurs de JAK) sont à l'essai.

### Syndromes associant auto-inflammation et déficit immunitaire

Trois maladies monogéniques auto-inflammatoires associées à un déficit immunitaire ont été décrites ces deux dernières années [1]. Deux d'entre elles sont dues à des mutations dominantes du gène *PLCG2*:

– le syndrome PLAID (*PLC $\gamma$ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation*) donne une urticaire au froid, une auto-immunité et une susceptibilité aux infections ;

## LE DOSSIER

# Maladies auto-inflammatoires

– le syndrome APLAID (*autoinflammation and PLC $\gamma$ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation*) associe plaques érythémateuses et lésions vésiculo-pustuleuses récurrentes, arthralgies, érosions de la cornée, pneumopathie interstitielle, et se complique d'infections sinopulmonaires récidivantes;

– la troisième pathologie, autosomique récessive, concerne des mutations dans le gène *HOIL* et est responsable d'une fièvre récurrente à début précoce avec hépatosplénomégalie, diarrhée chronique, eczéma érythrodermique, cardiomyopathie et infections à répétition.

### Bibliographie

1. ALMEIDA DE JESUS A, GOLDBACH-MANSKY R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol*, 2013;147:155-74.
2. MICELI-RICHARD C, LESAGE S, RYBOJAD M *et al.* CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet*, 2001;29:19-20.
3. WOUTERS CH, MAES A, FOLEY KP *et al.* Blau syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatr Rheumatol*, 2014;12:33.
4. MINKIS K, AKSENTJEVICH I, GOLDBACH-MANSKY R *et al.* Interleukin 1 receptor antagonist deficiency presenting as infantile pustulosis mimicking infantile pustular psoriasis. *Arch Dermatol*, 2012;148:747-752.
5. 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.
6. FERGUSON PJ, CHEN S, TAYEH MK *et al.* Homozygous mutations in *LPIN2* are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet*, 2005;42:551-557.
7. LINDOR NM, ARSENAULT TM, SOLOMON H *et al.* A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc*, 1997;72:611-615.
8. MARZANO AV, TREVISAN V, GATTORNO M *et al.* Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol*, 2013;149:762-764.
9. BRAUN-FALCO M, KOVNERYSTYY O, LOHSE P *et al.* Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:409-415.
10. TORRELO A, PATEL S, COLMENERO I *et al.* Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:489-495.
11. GARG A, HERNANDEZ MD, SOUSA AB *et al.* An autosomal recessive syndrome of joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010;95:E58-E63.
12. KANAZAWA N. Nakajo-Nishimura syndrome: an autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy. *Allergol Int*, 2012;61:197-206.

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