## Revues générales

# Actualités sur les nouveaux syndromes auto-inflammatoires

**RÉSUMÉ : Les syndromes auto-inflammatoires regroupent un ensemble de pathologies caractérisées par une inflammation clinico-biologique et résultant de l'implication de molécules de l'immunité innée en l'absence d'infection ou d'auto-immunité. Depuis une dizaine d'années, la "révolution" des techniques modernes de biologie moléculaire a permis l'identification de nouvelles mutations, permettant ainsi d'en bouleverser la nosographie générale et de guider les pistes thérapeutiques futures. Les exemples sont nombreux : haplo-insuffisance A20, syndrome VEXAS, déficit en ADA2…**
**Nous nous concentrons ici sur les nouveautés de ce champ immense dans la pratique du dermatologue, en nous attardant sur les concepts globaux, les apports récents de la biologie moléculaire et les dernières entités décrites.**

**T. MAHÉVAS**
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Selon une définition récemment proposée par un consensus international en 2018, les syndromes auto-inflammatoires sont un ensemble de pathologies causées par un défaut ou une dysrégulation du système immunitaire inné, devant être évoqués face à des épisodes d'inflammation biologique récurrents ou continus mesurés par un dosage de la protéine C réactive élevé (critère obligatoire) et en l'absence d'implication du système immunitaire adaptatif [1]. Ils peuvent se révéler par des symptômes dermatologiques polymorphes : urticaire, éruption maculo-papuleuse fugace, pseudo-érysipèle, aphtose récurrente, engelures, livedo, panniculite, lipodystrophie ou pustuloses volontiers aseptiques. Ces symptômes peuvent être associés à un cortège de signes cliniques systémiques : fièvre, rhumatismes inflammatoires, sérites, douleurs abdominales, surdité, méningite aseptique récidivante, accidents vasculaires cérébraux (AVC), syndrome hémophagocytaire ou polyadénopathies.

Depuis la description initiale des quatre maladies principales (fièvre méditerranéenne familiale, syndrome TRAPS [*tumor necrosis factor-receptor*], cryopyrinopathies [CAPS] et déficit en mévalonate kinase [MKV]), une kyrielle de syndromes auto-inflammatoires ont été décrits grâce aux progrès des techniques de séquençage.

## Quelques rappels préliminaires

**Le NGS (*next-generation sequencing*)** est une technique de séquençage de haut débit reposant sur des techniques de bio-informatique, permettant de comparer des échantillons contenant des millions de molécules d'ADN d'individus différents et de constituer des librairies de fragments d'ADN. La comparaison des sujets malades et qualifiés de sains ou de référence permet d'identifier des mutations sur des gènes jusqu'alors non connus comme mutés dans une maladie. On peut ainsi identifier des mutations sur différents exons et dépister un mosaïcisme de mutations *de novo*.

**Le système immunitaire inné** désigne les acteurs du système immunitaire

# Revues générales

impliqués dans la réponse immunitaire avant la réponse adaptative. Il fait également référence à un système immunitaire sélectionné au cours de l'évolution humaine et dont les acteurs seraient le produit d'un système immunitaire primitif et conservé ou archéo-système immunitaire (TLR). En réponse à des signaux de danger (PAMPS) de nature infectieuse (LPS, ADN ou ARN viral) ou non infectieuse (DAMPS) – cristaux d'urate – les espèces réactives de l'oxygène des récepteurs de l'immunité (PPR pour *pattern recognition receptor*) vont entraîner l'activation de voies moléculaires (NFKB), la production de cytokines pro-inflammatoires (INF de type I, TNF et IL1, IL6) et aboutir au recrutement et à l'activation des éléments adaptatifs (cellule dendritique, lymphocytes B et T, PNN).

On peut citer dans ces éléments l'inflammasome, un complexe protéique impliquant plusieurs molécules comme la pyrine ou NLRP3 qui, sous l'effet d'un signal de danger, va recruter la caspase 1 qui va cliver notamment la pro-IL1 (IL1β), générant la surproduction d'IL1. Les processus d'ubiquitination consistant au marquage post-traductionnel des protéines en vue de leur destruction par le protéasome et la voie NOD2 aboutissent à la suractivation de la voie IRF 3 et NFKB, entraînant la production d'interférons et d'autres cytokines pro-inflammatoires.

L'activation dérégulée d'un des éléments du système immunitaire inné peut aboutir, en réponse à un stimuli normal, à la surproduction de molécules pro-inflammatoires (inflammasomopathies).

## Physiopathologie des syndromes auto-inflammatoires [2]

Ils résultent de l'atteinte d'éléments moléculaires impliqués aux différents stades de la réponse innée. On peut les appréhender à l'échelle protéomique et métabolomique ou à une échelle génomique et clonale selon les mécanismes impliqués.

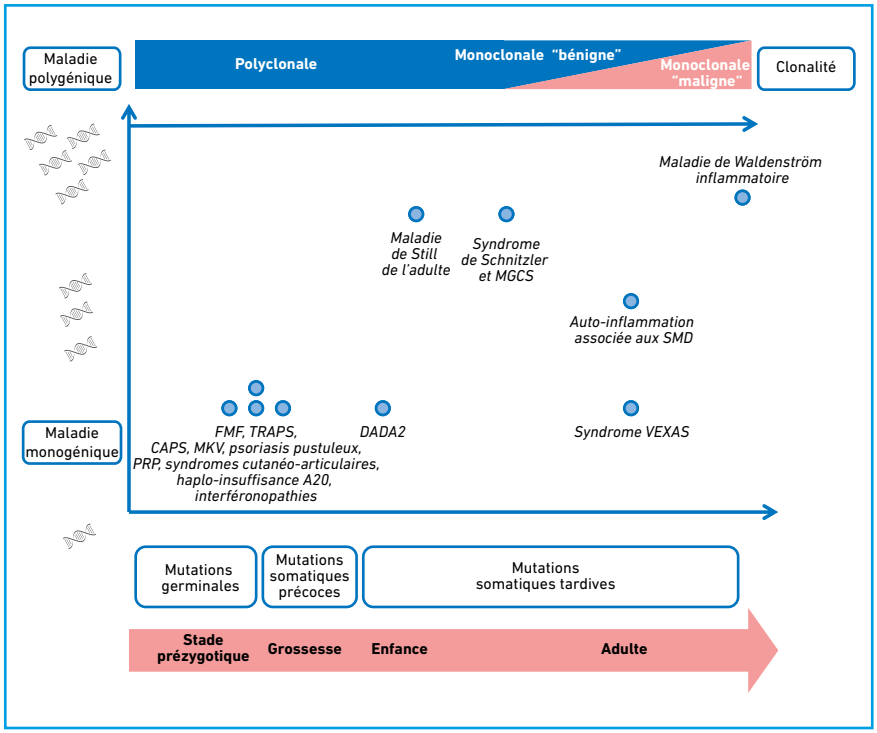


**Fig. 1 :** Représentation générale des syndromes auto-inflammatoires.

### 1. Approche protéomique et métabolomique (*fig. 1*)

On peut schématiquement diviser les syndromes auto-inflammatoires en 5 catégories :

>>> Inflammasomopathies liées à des mutations gains de fonction de la pyrine (FMF), de NLRP3 (CAPS), de NLRP12 et de NLRC4 entraînant la surproduction d'IL1 et 18.

>>> Interféronopathies de type I qui, *via* des senseurs de l'ADN et des ARN viraux, entraînent la surproduction d'INF de type I.

>>> Ubiquitinopathies entraînant un déficit de protéolyse par le protéasome, l'activation dérégulée de la voie NFKB, et la surproduction d'INF et de cytokines pro-inflammatoires.

>>> Anomalie des récepteurs inhibiteurs (IL36-RA et IL1-RA qui trappent habituellement l'IL36 et 1).

>>> Déficit en ADA2 entraînant un défaut de balance entre macrophages M1/M2.

D'autres atteintes plus récentes comme les actinopathies sont en cours de démembrement.

### 2. Approche génomique et clonale (*fig. 2*)

Différents niveaux de lecture de biologie cellulaire permettent de rendre compte de l'essentiel des mécanismes à l'origine des syndromes auto-inflammatoires. Ces derniers peuvent résulter de mutations sur un seul gène, constituant ainsi une maladie monogénique, en opposition à des maladies plus complexes impliquant plusieurs gènes, pour lesquelles on parle de maladies polygéniques. Les mutations peuvent être germinales, c'est-à-dire survenues avant la conception, en opposition aux mutations somatiques

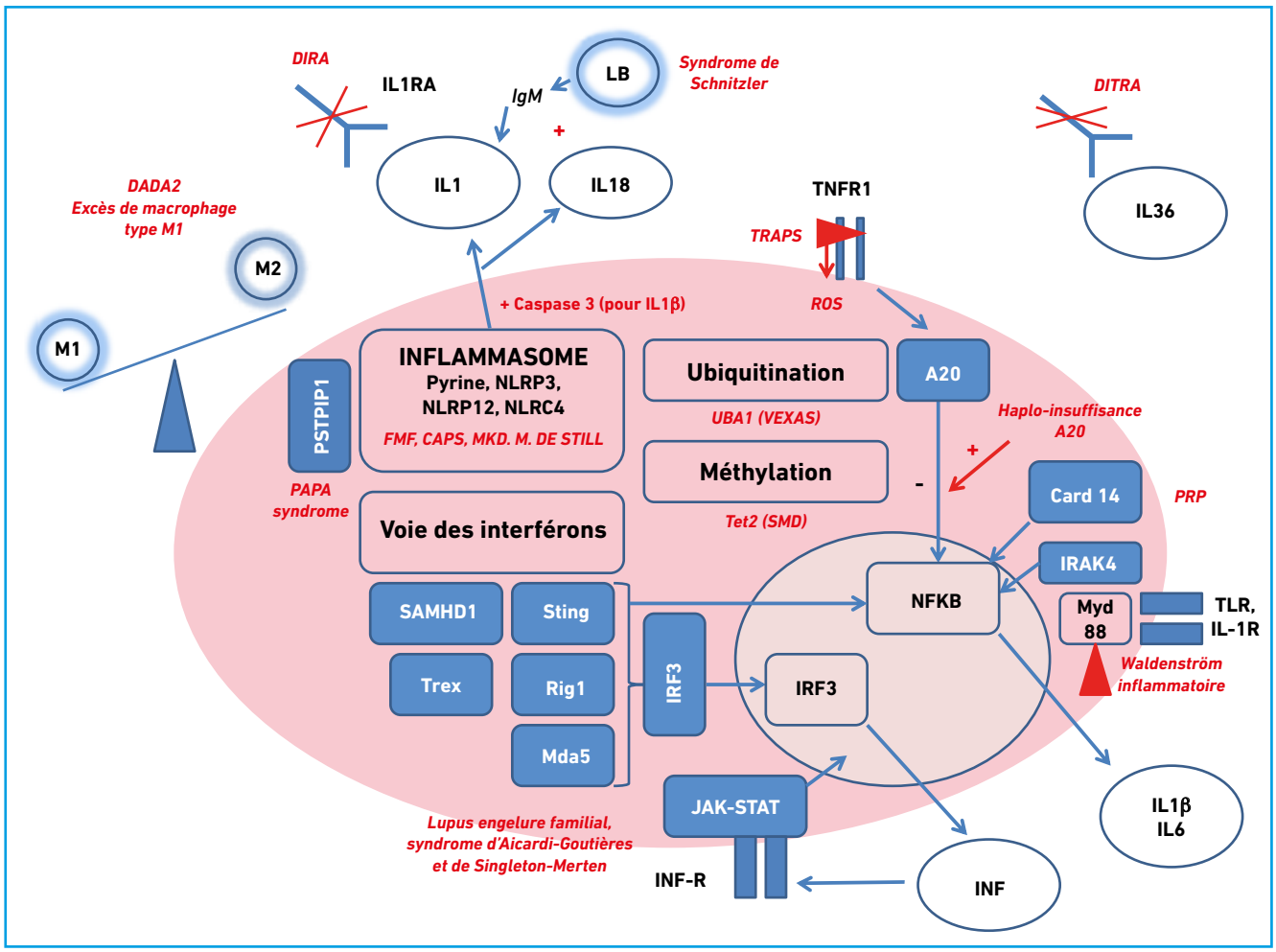


**Fig. 2 :** Physiopathologie des syndromes auto-inflammatoires.

survenues en post-zygotique ou acquises au cours de la vie de l'individu.

L'ensemble ou une lignée cellulaire peuvent être mutés ou, à l'inverse, une partie dans des proportions variables. C'est ce qu'on appelle le mosaïcisme. Enfin, une même population cellulaire mutée sous l'effet du microenvironnement et de facteurs extrinsèques peut acquérir des capacités prolifératives qui peuvent être dérégulées (prolifération clonale maligne), régulées (prolifération clonale bénigne) ou stimuler une prolifération polyclonale.

C'est ce dynamisme lésionnel qui explique la grande variabilité phénotypique des syndromes auto-inflammatoires [3].

## Panorama et nouveautés dans les syndromes auto-inflammatoires

La multiplicité des entités décrites ces dernières années nous incite à nous concentrer sur trois nouvelles descriptions dans lesquelles le dermatologue est en première ligne : le syndrome VEXAS (*Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic*), le déficit en adénosine désaminase 2 (DADA2) et l'haplo-insuffisance A20. Nous aborderons ensuite un certain nombre de maladies auto-inflammatoires avec des atteintes cutanées que nous regrouperons dans des sous-ensembles : les psoriasis pustuleux, l'éruption papulosquameuse associée à une mutation de *CARD14* (CAPE), les syndromes cutanéo-articulaires et formes associées ou non à des mutations du gène codant pour PSTPIP1 et/ou la nicastrine, les interféronopathies de type I, la maladie de Still de l'adulte, le syndrome de Schnitzler et enfin les syndromes auto-inflammatoires clonaux associés aux hémopathies.

### 1. Syndrome VEXAS : une mutation somatique "bénigne" clonale [4-7]

Le syndrome VEXAS est une maladie auto-inflammatoire monogénique liée à l'X, résultant d'une mutation somatique du gène *UBA1* codant pour la protéine E1 impliquée dans l'ubiquitination des pro-

# Revues générales

**Fig. 3 :** Syndrome de Sweet lymphohistiocytaire dans le cadre d'un syndrome VEXAS.

téines dans les progéniteurs myéloïdes et décrite fin 2020.

Le tableau clinique, touchant quasi exclusivement des hommes (lié à l'X), est dominé par de la fièvre, des arthralgies, des atteintes pulmonaires de type pneumopathies interstitielles et des manifestation cutanées de type syndrome de Sweet lymphohistiocytaire (***fig. 3***) dont l'origine clonale des cellules présentes dans la peau est désormais démontrée, un livedo, des papules, des lésions annulaires et des pseudo-leucémides. L'examen de moelle osseuse des patients révèle des vacuoles. L'association à un syndrome myélodysplasique est retrouvée dans 25 % des cas, à une gammapathie plus rarement.

Les patients présentent en outre des chondrites de type polychondrite chronique atrophiante (PCA). L'association connue de longue date entre PCA, syndrome myélodysplasique et syndrome de Sweet lymphohistiocytaire conduit rétrospectivement à reclasser la majorité de ces patients en syndrome VEXAS. Le traitement, encore mal évalué, repose sur la corticothérapie, les anti-TNF, les anti-JAK et peut aller jusqu'à l'azacitidine.

**2. DADA2 dans des pseudo-panartérites noueuses** [8-11]

Le déficit en ADA2 a été décrit en 2014 et résulte de mutations du gène de l'*ADA2*, de transmission autosomique dominante, qui intervient dans le métabolisme des purines et induit un défaut dans la balance des macrophages M1/M2, augmentant les M1 pro-inflammatoires.

La présentation clinique, pour partie dermatologique, est évoquée devant un tableau clinique de pseudo-panartérite noueuse (PAN) avec un livedo *racemosa* (***fig. 4***), des nodules sous-cutanés des

**Fig. 4 :** Livedo *racemosa* dans le cadre d'un DADA2.

jambes, un phénomène de Raynaud, de l'atrophie blanche et des nécroses cutanées. Les patients présentent souvent des épisodes répétés de fièvre et des arthralgies ou arthrites.

Outre le syndrome inflammatoire biologique, on observe parfois des cytopénies. Des cas d'aplasie médullaire idiopathique et d'érythroblastopénie ont été rapportés. La biopsie cutanée révèle le plus souvent un aspect de vascularite nécrosante et thrombosante des vaisseaux de petit et moyen calibre du derme.

L'association à des AVC ischémiques récidivants est classique, parfois chez le sujet jeune. L'atteinte vasculaire cérébrale semble plus fréquente dans les formes de l'adulte que la forme hématologique. L'association livedo à grande maille et AVC, connue sous le nom de syndrome de Sneddon, doit faire évoquer ce diagnostic quand la recherche d'antiphospholipides est négative et qu'il existe un syndrome inflammatoire biologique.

La sensibilité du DADA2 aux anti-TNF, habituellement peu efficaces dans les PAN classiques, est particulièrement manifeste. Dans les formes sévères, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être proposée.

**3. Haplo-insuffisance A20 et pseudo-Behçet familiaux** [12, 13]

L'haplo-insuffisance A20 a été décrite en 2015 dans des groupes de "Behçet familiaux". Elle résulte de la perte de fonction du gène *TNFAIP3*, codant pour la protéine A20, régulatrice négative de la voie NFKB. Touchant principalement les femmes, les symptômes sont dominés par une aphtose (***fig. 5***) associée à une atteinte digestive ulcéreuse et un cortège de signes systémiques tels que des arthralgies inflammatoires et des rétinopathies.

Elle doit être évoquée comme diagnostic différentiel d'un Behçet avec aphtose

**Fig. 5 :** Aphtose dans le cadre d'une haplo-insuffisance A20 (avec l'aimable autorisation du Dr Chasset).

**Fig. 6 :** Psoriasis pustuleux généralisé dans le cadre d'un DITRA.

**Fig. 7 :** Kératodermie palmaire orangée dans le cadre d'un PRP avec mutation *CARD14*.

sur un faisceau d'arguments devant un début pédiatrique, un mode de transmission autosomique dominant familial, des douleurs abdominales, une uvéite antérieure plutôt que postérieure ou une vascularite rétinienne sévère, une polyarthrite plutôt qu'une oligo-arthrite, un syndrome inflammatoire important, habituellement peu élevé dans une maladie de Behçet classique, et enfin une prépondérance de l'atteinte intestinale avec des hémorragies digestives. En outre, la fréquence d'une positivité des anticorps anti-nucléaires (AAN) est responsable d'une errance diagnostique fréquente dans cette pathologie et traduit aussi "le pont" que constitue cette entité entre auto-inflammation et auto-immunité.

### 4. Formes monogéniques de psoriasis pustuleux

Trois mutations causales sont identifiées dans des formes de psoriasis pustuleux sévères (anciennement Von Zumbusch) : IL36 RN, CARD 14 et AP1S3 [14, 15].

Le déficit en IL36 récepteur antagoniste (IL36 Ra) ou DITRA, qui résulte de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène *IL36RN*, a été décrit en 2011 initialement dans des cas de psoriasis pustuleux de familles tunisiennes. Il résulte d'une mutation perte de fonction dans le gène codant pour le récepteur inhibiteur de l'IL36 impliqué dans la physiopathologie du psoriasis pustuleux. Depuis la publication princeps, des cas de mutations sporadiques ou familiaux ont été décrits dans d'autres régions du monde. Des inhibiteurs de l'IL36 sont actuellement développés dans le traitement de ces formes monogéniques. Le phénotype clinique associé à ces formes semble dominé par le psoriasis pustuleux (***fig. 6***) qui peut s'accompagner de poussées fébriles, d'arthrites, d'une cholangite neutrophilique et de poussées d'hypocalcémie, mais des mutations ont aussi été identifiées dans des formes de psoriasis généralisé pustuleux de la grossesse, de pustulose exanthématique aiguë généralisée et, dans une moindre mesure, dans des psoriasis pustuleux palmoplantaires ou de forme acrale de Hallopeau.

Les mutations des gènes codant pour CARD14 et AP1S3 sont aussi rapportées comme impliquées dans les psoriasis pustuleux. Enfin, le DIRA ou déficit en récepteur antagoniste de l'IL1 entraîne des pustuloses proches du psoriasis pustuleux et des ostéomyélites stériles multifocales avec périostéite et répondant à l'anakinra (antagoniste du récepteur à l'IL1).

### 5. Éruption papulosquameuse associée à une mutation de CARD14 [16]

CARD14 est une molécule activatrice de la voie NFKB exprimée par les kératinocytes. Les mutations perte de fonction de *CARD14* ont été initialement mises en évidence dans des familles tunisiennes atteinte de pityriasis rubra pilaire (PRP) familial. Le diagnostic peut être évoqué devant des patients présentant une éruption papulosquameuse partageant des éléments sémiologiques de psoriasis (éruption erythématosquameuse) et de PRP (papules folliculaires, intervalles de peau saine, kératodermie palmoplantaire orangée ; ***fig. 7***), un début précoce, un caractère familial et une atteinte du visage, la fréquence des formes articulaires et des formes pustuleuses (cf. supra). L'efficacité réduite des thérapeutiques usuelles, habituellement active dans ces pathologies (MTX, anti-TNF), contraste avec l'efficacité des anti-IL17 et des anti-IL12-23.

### 6. Syndromes cutanéo-articulaires et formes associées ou non à des mutations de PSTPiP1 et/ou la NCSTN codant pour la nicastrine [17]

*PSTPiP1* est un gène codant pour une CD2 *binding protein 1* qui peut se lier à l'inflammasome pyrine. Il s'agit d'un spectre de pathologies auto-inflammatoires pouvant associer à des degrés divers des polyarthrites riches en neutrophiles, une hidradénite suppurée (***fig. 8***), des dermatoses neutrophiliques comme le *pyoderma gangrenosum* et des pustuloses.

**Fig. 8 :** Hidradénite suppurée dans le cadre d'un syndrome PAPASH.

# Revues générales

Un des plus fréquents est le syndrome PAPA, associant des arthrites pyogéniques, un *pyoderma gangrenosum*, une acné nodulokystique sévère, une aphtose et des abcès aseptiques. Citons également le PAMI (*PSTPiP1-associated myeloid-related-proteinemia inflammatory syndrome*) qui associe des arthrites pyogéniques, un *pyoderma gangrenosum*, des ulcères nécrotiques et une pustulose. Des atteintes rénales sont possibles ainsi que des cytopénies (thrombopénie). Les patients ont souvent une hyperzincémie et une calprotectine élevée. D'autres entités ont été décrites et associées à des degrés divers à une hidradénite suppurée, un *pyoderma gangrenosum* et une maladie de Crohn mais restent exceptionnelles.

Des mutations du gène codant pour la nicastrine (protéase de type gamma sécrétase) ont été décrites dans des formes familiales d'hidradénite suppurée. Elles peuvent également entraîner des acnés sévères et du *pyoderma gangrenosum* et constituent un diagnostic différentiel des hidradénites suppurées.

Des études plus récentes qui se sont intéressées aux autres syndromes cutanéo-articulaires comme le PASH, le PAPASH, le PsAPASH et le PASS n'ont pas retrouvé de mutation du complexe de la gamma sécrétase ou PSTPiP1, témoignant de mécanismes probablement plus complexes à l'origine de l'inflammation.

**7. Interféronopathies de type I** [18, 19]

Les interféronopathies sont la conséquence d'une activation dérégulée de la voie de signalisation de l'interféron de type I, le plus souvent de transmission mendélienne. Le dermatologue peut être au premier plan dans le diagnostic de ces pathologies et notamment en cas de lupus à début pédiatrique et de type engelure, *a fortiori* lorsqu'il existe un contexte familial. Les mutations les plus fréquemment retrouvées sont alors TREX-1 ou plus rarement *SAMHD1* ou *TMEM173* (STING).

Les éléments impliqués dans la production d'interféron sont le plus souvent des molécules qualifiées de PPR (*pathogen recognation protein*) comme des TLR (*toll-like receptor*) ou les RIG1-*like receptor* (RLR) qui reconnaissent des signaux de danger, comme des ARN viraux, des ARN double brin et des séquences d'ARN répétées dérivées de virus. Les molécules telles que MDA5, STING, TREX, SAMHD1 sont toutes des molécules senseurs des ARN ou ADN viraux ou de l'hôte.

Les mutations gain de fonction de *MDA5* entraînent par exemple un syndrome d'Aicardi-Goutières (encéphalopathie subaiguë avec calcification des noyaux gris centraux et méningite lymphocytaire) ou un syndrome de Singleton-Merten. Des mutations perte de fonction de *TREX1* entraînent des syndromes d'Aicardi-Goutières et des tableaux de lupus engelures familiaux. STING entraîne un syndrome connu sous le nom de SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) provoquant de la fièvre, une vasculopathie (livedo, télangiectasies, engelures, nécroses) et une pneumopathie interstitielle diffuse.

Ce sous-ensemble de pathologies doit être plus généralement évoqué devant la survenue d'engelures en contexte pédiatrique ou familial. L'association lipodystrophies et/ou panniculite neutrophilique nommée *proteasome-associated autoinflammatory syndrome* (PRAAS) peut faire évoquer une mutation de *PSMB8*. Enfin, des formes familiales de lupus systémique associées à une vascularite urticarienne hypocomplémentémique peut résulter d'une mutation de *DNASE1L3*.

**8. Maladie de Still** [20]

La maladie de Still de l'adulte est une maladie auto-inflammatoire systémique qui survient chez l'adulte jeune et se traduit par une fièvre, des polyarthralgies/arthrites inflammatoires, une pharyngite et une atteinte cutanée. Les complications extra-cutanées sont nombreuses : myocardite, sérites, cytolyse hépatique, syndrome d'activation hémophagocytaire.

**Fig. 9 :** Éruption cutanée de maladie de Still avec histologie de dermatose urticarienne neutrophilique (DUNE).

L'atteinte cutanée est fréquemment retrouvée, aux alentours de 60 %. L'éruption classique est pseudo-urticarienne (***fig. 9***), faite de macules ou de papules saumonées d'origine vespérale. D'autres atteintes persistantes ou atypiques sont retrouvées dans 30 % des cas et semblent grevées d'un plus mauvais pronostic. Une augmentation des taux d'IL6 et d'INFγ a été mise en évidence dans les lésions persistantes de maladie de Still en comparaison aux lésions évanescentes. L'histologie cutanée retrouve souvent un aspect de dermatose urticarienne neutrophilique comme dans le syndrome de Schnitzler ou les CAPS. Ont aussi été décrites une éruption flagellée, lichénoïde, des formes de pseudo-dermatomyosite.

La physiopathologie complexe de cette entité passe par l'hyperactivation de l'inflammasome et la voie NLRP3 et de la caspase 1, qui vont activer la surproduction d'IL1β et d'IL18.

**9. Syndrome de Schnitzler et maladie de Waldenström** [21]

Décrit en 1972 par Liliane Schnitzler, ce syndrome associe la fièvre, l'atteinte osseuse et l'éruption cutanée pseudo-urticarienne avec une histologie de

**Fig. 10 :** Éruption urticarienne de type DUNE dans le cadre d'un syndrome de Schnitzler.

dermatose urticarienne neutrophilique (***fig. 10***), un syndrome inflammatoire biologique et une gammapathie monoclonale le plus souvent IgM, essentiellement kappa. Une authentique hémopathie est associée dans 20 % des cas.

Ce syndrome fait partie des gammapathies monoclonales de signification clinique (MGCS), en opposition aux gammapathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) sans conséquence clinique et sans hémopathie associée. Deux cas de mutations somatiques de *NLRP3* ont été rapportés, même si cela a été infirmé dans une plus grande cohorte de patients. La grande sensibilité aux antagonistes du récepteur à l'IL1 (anakinra) est manifeste.

## POINTS **FORTS**

- Les syndromes auto-inflammatoires sont un ensemble de pathologies causées par un défaut ou une dysrégulation du système immunitaire inné, devant être évoqués face à des épisodes d'inflammation biologique récurrents ou continus mesurés par un dosage de la protéine C réactive élevé et en l'absence d'implication du système immunitaire adaptatif.
- L'apport des nouvelles techniques de séquençage haut débit a permis d'identifier de nouvelles mutations dans les syndromes auto-inflammatoires et est devenu un outil incontournable dans leur exploration.
- Le syndrome VEXAS peut être évoqué devant un tableau de polychondrite atrophiante, syndrome de Sweet lymphohistiocytaire et myélodysplasie, et résulte d'une mutation du gène *UBA1* située sur le chromosome X.
- Le déficit en adénosine désaminase 2 peut être évoqué en cas de livedo *racemosa* et de pseudo-PAN à début précoce. Il s'associe volontiers à des AVC et des cytopénies.
- L'haplo-insuffisance A20 est responsable de pseudo-Behçet familiaux à prédominance féminine, avec une grande fréquence des atteintes digestives ulcéreuses et des uvéites antérieures.

Plus rarement, d'authentiques maladies de Waldenström inflammatoires ont été décrites, associées très fréquemment, à la différence du syndrome de Schnitzler, à une mutation de *Myd88* dont on connaît l'implication dans l'activation de la voie NFKB.

# Revues générales

**10. Maladies auto-inflammatoires clonales hématologiques** [3, 22]

De description récente, le syndrome VEXAS cité plus haut et les maladies auto-inflammatoires clonales font écho au concept d'hématopoïèse clonale et à l'acquisition au cours de la vie d'un individu d'un certain nombre de mutations somatiques dans des lignées cellulaires, qui constitueront une population clonale allant de la non-pathogénicité (hématopoïèse clonale de signification indéterminée ou CHIP) à la pathogénicité bénigne (inflammation) jusqu'à une authentique maladie clonale maligne (cancer). Ainsi, dans un certain nombre de syndromes myélodysplasiques, on observe des manifestations inflammatoires très polymorphes : vascularites, dermatoses neutrophiliques, polyarthrites inclassées, chondrites, fièvre nue, syndrome inflammatoire inexpliqué.

Ces manifestations résultent pour partie de mutations de gènes codant pour des protéines impliquées dans la méthylation des cytosines aboutissant à la régulation épigénétique de l'ADN. Des mutations particulièrement retrouvées dans ces situations ont été identifiées : *UBA1*, *DNMT3A*, *TET2* et *ASXL1*. Des mutations inactivatrices de *DNMT3A* et *TET2* ont été rapportées comme associées aux maladies auto-immunes et inflammatoires. Les mutations de *TET2*, enfin, entraînent une dérégulation du niveau de méthylation du gène *Foxp3* exprimé par les T régulateurs, provoquant un état pro-inflammatoire des cellules monocytaires et macrophagiques, et semblent influencer la production des cytokines pro-inflammatoires Th1 et Th17.

## Conclusion

Le spectre des maladies auto-inflammatoires est en perpétuelle expansion et certaines associations pathologiques connues antérieurement (PCA, SMD et syndrome de Sweet lymphohistiocytaire rebaptisé récemment VEXAS avec mutation d'*UBA1*) sont maintenant démembrées à la faveur de l'utilisation des nouvelles techniques de séquençage du génome et du NGS. Les maladies auto-inflammatoires, des formes congénitales (mutations germinales et somatiques précoces) aux formes acquises au cours de la vie (mutations somatiques), peuvent être rencontrées à tout âge par les dermatologues.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A *et al.* Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1558-1565.
2. Georgin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarrabay G *et al.* Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020;34:101529.
3. Mustjoki S, Young NS. Somatic mutations in "benign" disease. *N Engl J Med*, 2021;384:2039-2052.
4. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA *et al.* Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*, 2020;383:2628-2638.
5. Zakine E, Schell B, Battistella M *et al.* UBA1 Variations in neutrophilic dermatosis skin lesions of patients with VEXAS syndrome. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1349-1354.
6. Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF *et al.* Further characterization of clinical and laboratory features occurring in VEXAS syndrome in a large-scale analysis of multicenter case-series of 116 French patients. *Br J Dermatol*, 2021; 186:564-574.
7. Francès C, el Rassi R, Laporte JL *et al.* Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine*, 2001; 80:173-179.
8. 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.
9. Chasset F, Fayand A, Moguelet P *et al.* Clinical and pathological dermatological features of deficiency of adenosine deaminase 2: A multicenter, retrospective, observational study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1794-1798.
10. Fayand A, Chasset F, Boutboul D *et al.* DADA2 diagnosed in adulthood versus childhood: A comparative study on 306 patients including a systematic literature review and 12 French cases. *Semin Arthritis Rheum*, 2021;51:1170-1179.
11. 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.
12. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW *et al.* A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-kB-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:728-735.
13. 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.
14. Bachelez H. Pustular psoriasis: the dawn of a new era. *Acta Derm Venereol*, 2020;100:adv00034.
15. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR *et al.* Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 2011;365:620-628.
16. Craiglow BG, Boyden LM, Hu R *et al.* CARD14-associated papulosquamous eruption: A spectrum including features of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:487-494.
17. Gottlieb J, Madrange M, Gardair C *et al.* PAPASH, PsAPASH and PASS autoinflammatory syndromes: phenotypic heterogeneity, common biological signature and response to immunosuppressive regimens. *Br J Dermatol*, 2019; 181:866-869.
18. Picard C, Belot A. [Type I interferonopathies. Literature review]. *Rev Med Interne*, 2018;39:271-278.
19. Özçakar ZB, Foster J, Diaz-Horta O *et al.* DNASE1L3 mutations in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum*, 2013;65: 2183-2189.
20. Mitrovic S, Fautrel B. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: new insights from pathophysiology and literature findings. *J Clin Med*, 2021;10:2633.
21. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JI *et al.* Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood*, 2018;131:974-981.
22. Danlos F-X, Papo M, Micol J-B. [Clonal haematopoiesis: A concise review]. *Rev Med Interne*, 2019;40:684-692.


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