

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

Le concept de maladie auto-inflammatoire

RÉSUMÉ : Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont liées à des anomalies de l'immunité innée d'origine monogénique ou polygénique. Il s'agit d'un groupe hétérogène caractérisé par des épisodes récurrents d'inflammation systémique pouvant toucher de nombreux organes.

L'avancée de la génétique a facilité l'identification de nouvelles MAI monogéniques germinales et somatiques en plus des 4 historiques connues que sont la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), le syndrome de fièvre périodique associé à la cryopyrine (CAPS) ou maladie auto-inflammatoire associée à la protéine NLRP3 (NLRP3-AID), le déficit en mévalonate kinase (MKD) et le syndrome de fièvre périodique associé au récepteur TNFRSF1A (TRAPS).

Leur meilleure compréhension a permis d'identifier les grandes voies physiopathologiques dans les MAI : les inflammasomopathies, les dysfonctions de la voie NF- κ B, les interféronopathies de type 1 et le déficit en ADA2 dont découlent les grands axes de prise en charge thérapeutique.

Un grand nombre de ces MAI ont des manifestations cutanées telles qu'un érythème, une aphtose, une urticaire. Dans certaines MAI (HA20, VEXAS...), l'atteinte cutanée *via* le dermatologue peut être la porte d'entrée vers le diagnostic de MAI.



M. DELPLANQUE, S. GEORGIN-LAVIALLE

Service de Médecine interne,
Hôpital Tenon, PARIS;
Centre de référence des maladies
auto-inflammatoires et des amyloses
inflammatoires (CEREMAIA), PARIS.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) constituent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une dysrégulation de l'immunité innée en l'absence d'infection ou d'auto-immunité [1, 2]. L'activation anormale de cette première phase de la réponse immunitaire non spécifique est responsable d'une réaction inflammatoire inadéquate : soit parce que la réaction est trop forte, soit parce qu'elle n'est pas justifiée ou qu'elle est inadaptée.

Les MAI débutent principalement dans la petite enfance avec des épisodes récurrents de fièvre et un syndrome inflammatoire biologique secondaires à des mutations dans les gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation de la cascade inflammatoire de la réponse immunitaire innée [3] à l'origine de symptômes pouvant toucher tous les organes.

Le concept des MAI n'a cessé d'évoluer depuis leur description par McDermott.

Ces dernières années, la génétique a permis l'identification d'un grand nombre de nouvelles mutations mais de nombreuses MAI demeurent inclassées [4]. On distingue deux grandes catégories de MAI :

- les maladies monogéniques, parmi lesquelles la plus fréquente est la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ;
- les polygéniques (ou inclassées à ce jour) que nous n'aborderons pas dans ce travail comme la maladie de Still de l'adulte.

Les principales voies physiopathologiques impliquées dans les MAI

Les maladies auto-inflammatoires sont, dans la majorité des cas, liées à l'apparition d'une inflammation non provoquée, causée par une production excessive de cytokines pro-inflammatoires ou par un arrêt défectueux des réponses inflam-

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

matoires, en l'absence de lymphocytes T autoréactifs ou spécifiques de l'antigène. Schématiquement, par opposition aux maladies auto-immunes, c'est l'immunité innée et non acquise qui dysfonctionne dans les MAI, impliquant préférentiellement les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Les cytokines dérégulées l'IL1, l'IL6, le TNF, l'IFN $\alpha\beta$ mais aussi les IL2, IL12, IL23 et IL18 peuvent être considérées comme des cibles thérapeutiques [5].

Selon la voie physiopathologique touchée, on peut distinguer plusieurs grandes familles de MAI (liste non exhaustive de MAI pour chaque voie) [6].

1. Les inflammasomopathies

Les inflammasomes sont des complexes protéiques qui en réponse à des signaux de danger recruteront la caspase 1 qui par clivage entraînera la sécrétion de IL1 et IL18, des cytokines pro-inflammatoires. Différents inflammasomes peuvent être impliqués : l'inflammasome pyrine dans la FMF, la PAAND (*Pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis*), le MKD (*Mevalonate kinase deficiency*) ou les PAID (*PSTPIP1-associated auto-inflammatory diseases*), l'inflammasome NLRP3 dans le CAPS (*Cryopyrin-associated periodic fever*), NLRC4 ou encore NLRP12. Dans ces maladies, le rôle de l'IL1 est majeur. L'activation de l'inflammasome peut également provenir d'un déséquilibre des antagonistes endogènes, comme c'est le cas dans les mutations rares de l'IL1RN (syndrome DIRA) ou IL36RN (syndrome DITRA) [7].

2. Dérégulation de la voie NF- κ B

Le TNF et la voie NF- κ B sont étroitement liés. Les récepteurs de la famille du TNF sont des activateurs importants de la voie NF- κ B, productrice de TNF. De multiples mécanismes régulent cette voie dont celle de l'ubiquitination. Cette voie est touchée dans le TRAPS (*TNF-1A receptor-related intermittent hereditary fever*), le syndrome de Blau,

les syndromes impliquant le complexe LUBAC (*Linear ubiquitin chain assembly complex*), les déficits en OTULIN (*OTU Deubiquitinase with linear linkage specificity*), les ubiquitinopathies ou l'haploinsuffisance HA20 (HA20).

3. Les interféronopathies de type 1

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une expression accrue des interférons (IFN) de type 1 pouvant aboutir à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules de l'immunité innée, parmi lesquelles on retrouve le SAVI (*Sting-associated vasculopathy with onset in infancy*), le syndrome d'Aicardi-Goutières, les anomalies du protéasome (PRAAS, *Proteasome associated autoinflammatory syndromes*).

4. Le déficit en ADA2

Un déséquilibre entre macrophages pro- et anti-inflammatoires au profit des pro-inflammatoires provoque une inflammation des parois vasculaires et la libération de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF [8].

Parmi les MAI monogéniques, la ou les mutations pathogènes peuvent être (fig. 1) :

- germinale ou *de novo*, liée(s) à la transmission d'un allèle muté d'origine maternelle et/ou paternelle ou une mutation germinale *de novo* ;
- somatique, post-zygotique, reflet de la coexistence de deux populations cellulaires chez un individu, différant sur un variant de séquence apparu *de novo* au cours de l'embryogénèse ou plus tard dans la vie. Ces mutations ne sont en général pas détectées par l'approche classique de type Sanger qui manque de profondeur de séquençage. En fonction du stade d'apparition des mutations somatiques, elles peuvent être présentes dans des proportions variables selon les tissus.

Les principales MAI avec mutations germinales ou de novo

1. Fièvre méditerranéenne familiale

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est la maladie auto-inflammatoire

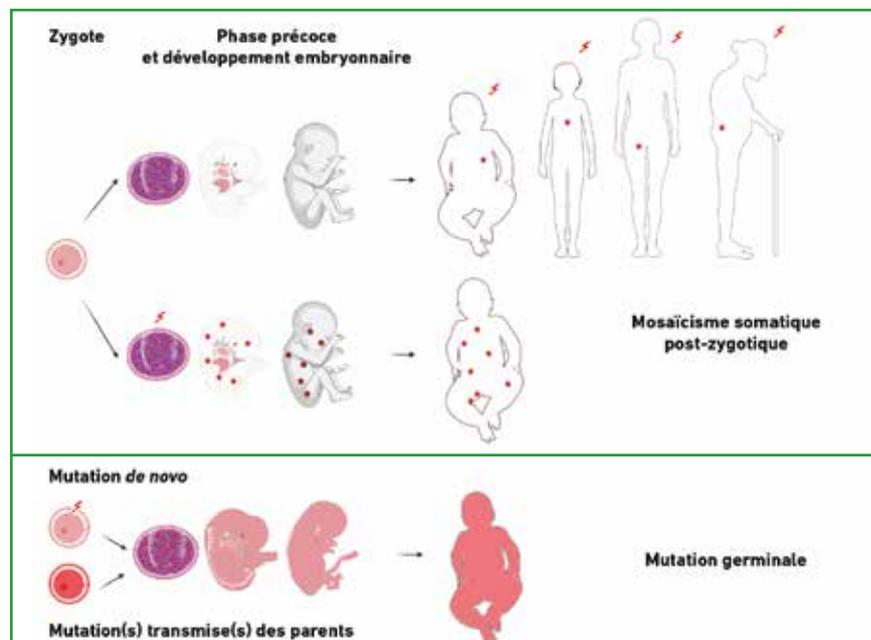


Fig. 1 : Mutations pathogènes germinales et somatiques (créé avec BioRender.com).

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI



Fig. 2 : Signes cliniques de MAI. **A :** pseudo-érysipèle de cheville (FMF); **B :** hypoacousie appareillée (CAPS); **C :** hippocratisme digital (CAPS); **D :** livedo racemosa (DADA2); **E :** pustulose (maladies associées à PSTPIP1, DIRA, DITRA) (©Sophie Georgin-Lavialle).

monogénique la plus fréquente. Elle touche principalement les Juifs séfarades et les patients originaires du bassin méditerranéen (Arménie, Turquie et Maghreb), mais aussi plus rarement les populations issues de l'empire Ottoman, les Libanais, les Grecs. Les mutations affectent le gène *MEFV* (*MEditerranean FeVer*) codant pour la pyrine et sont à l'origine d'une activation de l'inflammasome pyrine induisant la libération des cytokines pro-inflammatoires l'IL1 β et l'IL18 [9].

La FMF se caractérise par des crises récurrentes fébriles de durée de 48-72 h débutant dans l'enfance à l'origine de douleurs abdominales, thoraciques ou d'arthrites pouvant s'associer à un pseudo-érysipèle (**fig. 2A**), une atteinte cutanée spécifique touchant principalement les chevilles ou les pieds et des myalgies d'effort. Le diagnostic peut être étayé par des ensembles de critères de diagnostic et de classification [10, 11].

L'amylose inflammatoire (AA) est la principale complication chronique et la principale cause de mortalité prématurée liée à la maladie des patients avec une FMF.

2. Cryopyrinopathies (CAPS) ou maladies auto-inflammatoires associées à la mutation NLRP3 [12]

Elles peuvent survenir sporadiquement ou être héritées et sont autosomiques dominantes. Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) regroupent plusieurs entités cliniques du même spectre de maladie selon leur gravité :

- l'urticaire familiale au froid (FCAS) et le syndrome de Muckle-Wells (MWS), débutant généralement à la naissance ou plus tard dans l'enfance par des éruptions urticariennes récurrentes, une fièvre, des douleurs abdominales, des arthralgies/arthrites, des myalgies et/ou une surdité prématurée;

- le syndrome CINCA (*Chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome*) avec une triade associant une arthropathie affectant préférentiellement les genoux, une urticaire chronique non prurigineuse (débutant dès la naissance), une atteinte du système nerveux central allant d'une hypoacousie (**fig. 2B**) à une méningite chronique aseptique avec déficit intellectuel. Les patients peuvent présenter des bosses frontales et une déformation de l'enselure nasale.

Avec l'âge certains patients peuvent développer un hippocratisme digital (**fig. 2C**)

3. TRAPS ou syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale

Le TRAPS est autosomique dominant, secondaire à une mutation de la protéine de la superfamille des récepteurs du TNF de type 1A codée par le gène *TNFRSF1A* [13]. Il évolue par crises de 5 jours à 3 semaines associées à des douleurs abdominales pouvant mimer un abdomen chirurgical, une atteinte cutanée caractérisée par des placards érythémateux, œdémateux, de taille variable et à bords flous (pseudo-cellulite) sur les membres supérieurs et inférieurs. Des myalgies migratoires peuvent précéder les crises. Les douleurs thoraciques, scrotales, les arthrites, l'œdème périorbitaire et la conjonctivite sont plus rares.

4. Déficit en mévalonate kinase

Le déficit en mévalonate kinase (MKD), anciennement connu sous le nom de syndrome d'hyperIgD (HIDS) qui ne doit plus être utilisé, débute précocement dans la vie avec des crises inflammatoires d'une semaine en moyenne toutes les 4 à 8 semaines. La fièvre est marquée, souvent accompagnée de douleurs abdominales, de diarrhées, de vomissements, d'arthralgies et parfois d'arthrites. L'hépatosplénomégalie et les adénopathies douloureuses sont souvent associées. Les manifestations cutanées et muqueuses sont fréquentes et très diverses, allant de macules érythémateuses à des lésions urticariennes ou des aphtes. L'élévation des taux sériques d'IgD n'est pas spécifique du MKD et ne doit plus être recherchée mais un taux urinaire élevé d'acide mévalonique pendant une poussée inflammatoire peut orienter le diagnostic.

Le MKD est récessif et le gène muté entraîne une inflammation *via* la voie de l'IL1 β [14].

5. DADA2

Le DADA2 est une MAI autosomique récessive liée à une perte de fonction de l'ADA2 qui code pour l'adénosine désaminase 2. L'hétérogénéité clinique de cette maladie explique le grand nombre de diagnostics tardifs malgré des débuts dans l'enfance. En effet, le DADA2 peut se manifester par une grande variété de symptômes et plusieurs phénotypes existent : la vasculopathie inflammatoire prédominante mimant une polyarthrite noueuse avec un livedo *racemosa* (fig. 2D) et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, le phénotype plus hématologique avec au premier plan une splénomégalie, des adénopathies et des cytopénies ou encore un phénotype prédominant sur le déficit immunitaire. En plus du livedo, les adultes peuvent présenter une atteinte cutanée plus variée que les enfants avec des ulcères chroniques et des nodules. Le diagnostic de l'ADA2 repose sur un test génétique, ciblé ou non, guidé par le niveau d'activité de l'ADA2 et la suspicion clinique [8].

6. Haploinsuffisance A20 (HA20)

La protéine A20 est un régulateur négatif de la voie NF- κ B. Des mutations dans le gène *TNFAIP3* codant pour A20 conduisent à une MAI dominante débutant dans l'enfance, comportant de nombreux points communs avec la maladie de Behçet avec une aphtose bipolaire, une inflammation oculaire, des symptômes gastro-intestinaux, des arthromyalgies et des lésions cutanées de type folliculite. De rares cas de vascularites cérébrales ont été rapportés. La présence de fièvre récurrente avec un syndrome inflammatoire biologique en poussée, les manifestations digestives avec douleurs \pm diarrhée sanglante et la transmission dominante permettent d'orienter le diagnostic vers l'HA20 par rapport au Behçet habituellement non fébrile. Des stigmates d'auto-immunité biologique peuvent être présents, notamment thyroïdiens [15].

7. Les maladies associées à PSTPIP1

PSTPIP1 (*Proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1*) est une protéine adaptatrice du cytosquelette dont la mutation peut conduire à divers syndromes autosomiques dominants impliquant une production accrue d'IL1 β par l'inflammasome pyrine.

Le syndrome PAPA (*Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome*) est le plus fréquent et le premier décrit dans ce spectre de maladies. Il se caractérise par des épisodes récurrents de fièvre, d'acné sévère, de *pyoderma gangrenosum* (PG) et d'arthrite stérile dans les articulations périphériques (genoux, chevilles et coudes).

Le PAMI (*PSTPIP1-associated myeloid related proteinemia inflammatory syndrome*) regroupe une inflammation systémique chronique à début précoce, des lésions cutanées, des arthralgies/arthrites, une hépatosplénomégalie, une pancytopenie et un retard de croissance dans un contexte d'augmentation des concentrations sériques de calprotectine et de zinc. D'autres syndromes complètent ce spectre comme le syndrome PAPASH (*Pyoderma gangrenosum, acne and hidradenitis suppurativa*) [16]. Une pustulose (fig. 2E) est fréquemment décrite dans ces pathologies.

8. Interféronopathies de type I

Les interféronopathies de type I (IFN de type I) sont des MAI avec des signatures interférons positives où l'inflammation est souvent minime ou absente et dans lesquelles la fièvre n'est pas toujours au premier plan. Les symptômes se développent généralement dans la petite enfance et les signes évocateurs d'une atteinte de cette voie sont la présence d'une encéphalopathie, de calcifications intracrâniennes, de lésions cutanées (lipodystrophie, vascularite acrale induite par le froid et lésions de type lupus) et celle d'une auto-immunité [17].

Les principales MAI avec mutations somatiques

Les études génétiques ont facilité l'identification des formes mendéliennes des MAI mais de nombreux patients restent encore sans diagnostic. Des études récentes ont découvert que des mutations somatiques (acquises) peuvent provoquer des MAI d'apparition souvent plus tardive. Certaines pathologies ont également été décrites dans le cadre de mutations germinales mais aussi somatiques comme les cryopyrinopathies, le syndrome de Blau, les maladies avec mutation de *NLRC4* et le TRAPS [18].

1. Syndrome VEXAS (syndrome des vacuoles, de l'enzyme E1, lié à l'X, auto-inflammatoire et somatique)

Nouvelle MAI découverte à la fin 2020, elle est liée à l'acquisition de mutations somatiques du gène *UBA1* codant pour l'enzyme E1 dont le rôle est d'initier l'ubiquitination. Le syndrome VEXAS touche dans la quasi-totalité des cas des hommes de plus de 45 ans avec un syndrome inflammatoire marqué fébrile associé à des anomalies hématologiques, en particulier une anémie macrocytaire et un syndrome myélo-dysplasique, des vacuoles dans les progéniteurs myéloïdes et érythroïdes sur le myélogramme lorsqu'il est effectué. Cliniquement, les patients présentent des lésions cutanées pouvant être compatibles avec une dermatose neutrophilique, une atteinte pulmonaire souvent interstitielle, des symptômes oculaires, des chondrites récidivantes, des thromboses veineuses, des adénopathies et des arthralgies [19]. Cette MAI n'est pas rare et doit être connue des dermatologues.

2. Maladies liées aux mutations de NLRC4

Les familles décrites avec une maladie liée à *NLRC4* présentent des tableaux d'entérocolite inflammatoire grave, d'urticaire au froid, de syndrome d'acti-

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

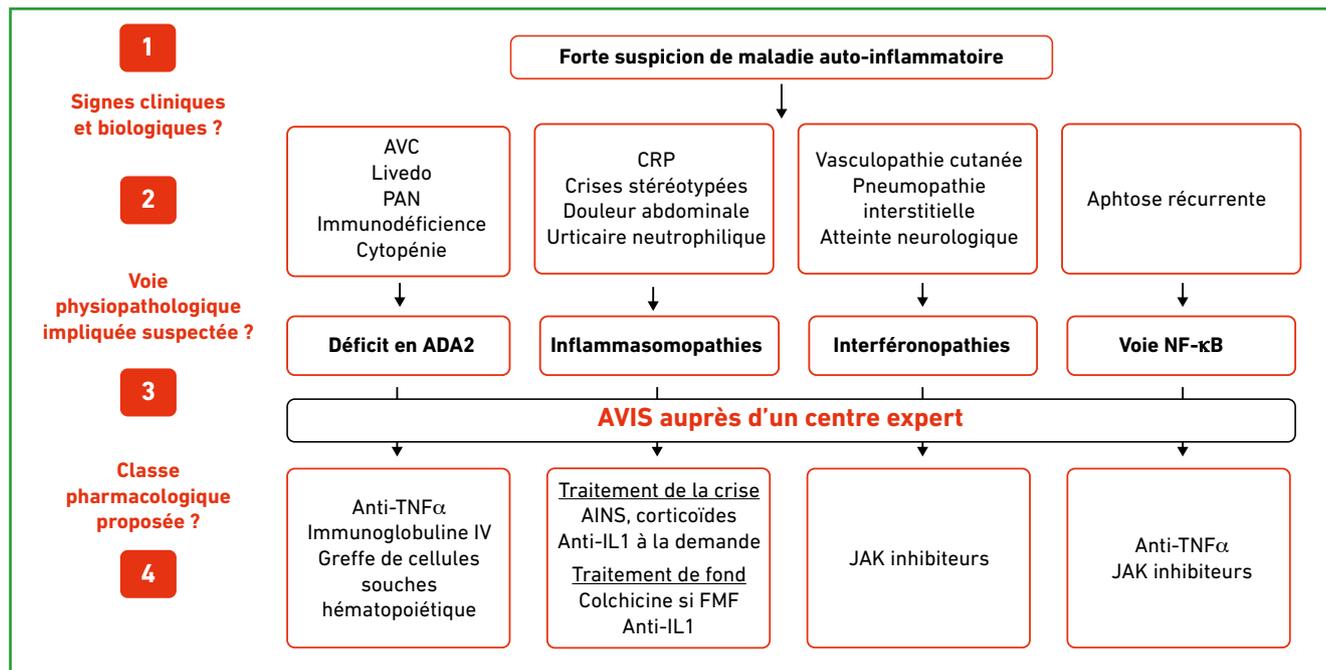


Fig. 3 : Grandes voies physiopathologiques et thérapeutiques (créé avec BioRender.com).

vation macrophagique récurrent mais le spectre clinique est large [20].

Quand et chez qui suspecter une MAI monogénique ?

Une MAI monogénique est généralement suspectée chez un patient présentant une maladie inflammatoire systémique dont les symptômes ne sont pas liés à une infection, ne remplissant pas les critères pour une maladie auto-immune et ne répondant pas aux immunosuppresseurs conventionnels.

La première étape sera de confirmer le caractère inflammatoire de la maladie. En pratique courante, on recherchera la présence de 3 CRP élevées à différentes occasions sur une période d'au moins 6 mois. L'hémogramme sanguin est souvent utile, montrant typiquement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, surtout pendant les crises. Selon les MAI, les présentations sont très polymorphes mais les organes le plus souvent atteints sont la peau, le tube digestif et les articulations.

Enfin, le terrain est également une clé de l'interrogatoire dans les MAI : la plupart de ces maladies ont un début précoce, de la naissance à la première décennie de vie. Seul un nombre limité de patients développe les symptômes à l'âge adulte. L'histoire du patient, de sa famille, ses origines géographiques, une éventuelle consanguinité nous guideront et permettront d'établir un arbre généalogique remontant aux 4 grands-parents du cas index, et nous informeront sur le caractère sporadique de la maladie mais aussi récessif (ADA2 ou MKD) ou dominant (TRAPS, CAPS, HA20) de la transmission [7].

Les principales stratégies thérapeutiques des MAI

Dans le cas des MAI monogéniques, le traitement doit être mené selon une approche "treat to target", c'est-à-dire traiter pour atteindre l'objectif. L'objectif clinique est une rémission durable avec peu ou pas de crises pour les maladies évoluant par crise ou une amélioration significative des symptômes pour les

maladies à évolution plus chronique, avec une disparition du syndrome inflammatoire biologique afin de prévenir l'apparition de l'amylose AA.

Il n'existe pas de traitement codifié pour toutes les MAI monogéniques. Dans la FMF, la colchicine constitue le pilier de la prise en charge et les anti-IL1β sont très efficaces dans les formes résistantes ou en cas de contre-indication. Dans le TRAPS, on privilégiera un traitement symptomatique. Dans les inflammasomopathies comme les CAPS, les TRAPS et le MKD, les anti IL-1β sont efficaces et constituent d'ailleurs le traitement de référence dans le CAPS. Dans le DADA2, on proposera des anti-TNFα, seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Dans le VEXAS, le traitement n'est pas encore codifié mais les anti-JAK comme le ruxolitinib et l'azacitidine ont montré une certaine efficacité [7, 19].

En l'absence de diagnostic génétique ou de thérapeutique codifiée, on s'aidera de la présentation pour identifier la voie la

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

plus probablement atteinte et proposer une prise en charge (**fig. 3**). De manière générale, le traitement de ces maladies très rares doit être discuté dans le cadre d'une réunion de consultation multidisciplinaire avec des experts.

Conclusion

Depuis la découverte du gène *MEFV* dans la FMF il y a 20 ans, de grands progrès ont été réalisés et ont permis de mieux démembrer ces maladies ainsi que les grandes voies physiopathologiques impliquées. Les lésions cutanéo-muqueuses sont très fréquentes, ce qui en fait un mode d'entrée possible dans la maladie, notamment en cas d'urticaire, de livedo ou de dermatose neutrophilique. Le dermatologue a donc un rôle clé dans l'identification précoce des MAI.

Les diagnostics sont encore peu aisés du fait de la diversité phénotypique de ces maladies, de la possibilité d'une présentation tardive dans les formes somatiques mais l'avenir avec l'identification de nouvelles MAI et les progrès permanents de la génétique permettront de mieux caractériser encore le spectre de ces MAI qui ne cesse de s'élargir.

BIBLIOGRAPHIE

- 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.
- 10th Congress of International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases (ISSAID). *Pediatr Rheumatol Online J*, 2019;17(Suppl 1):18.
- GRATEAU G, HENTGEN V, STOJANOVIC KS *et al.* How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol*, 2013;9:624-629.
- SAVIC S, CASELEY EA, McDERMOTT MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2020;16:222-237.
- KRAINER J, SIEBENHANDL S, WEINHÄUSEL A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*, 2020;109:102421.
- GEORGIN-LAVIALLE S, RODRIGUES F, HENTGEN V *et al.* Panorama des maladies auto-inflammatoires. *Rev Médecine Interne*, 2018;39:214-232.
- GEORGIN-LAVIALLE S, FAYAND A, RODRIGUES F *et al.* Autoinflammatory diseases: State of the art. *Presse Medicale Paris Fr*, 2019;48(1 Pt 2):e25-48.
- FAYAND A, SARRABAY G, BELOT A *et al.* [Multiple facets of ADA2 deficiency: Vasculitis, auto-inflammatory disease and immunodeficiency: A literature review of 135 cases from literature]. *Rev Med Interne*, 2018;39:297-306.
- PARK YH, WOOD G, KASTNER DL *et al.* Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*, 2016;17:914-921.
- LIVNEH A, LANGEVITZ P, ZEMER D *et al.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 1997;40:1879-1885.
- GATTORNO M, HOFER M, FEDERICI S *et al.* Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:1025-1032.
- QUARTIER P, RODRIGUES F, GEORGIN-LAVIALLE S. [Cryopyrin-associated periodic syndromes]. *Rev Med Interne*, 2018;39:287-296.
- GEORGIN-LAVIALLE S, KONE-PAUT I, DELALEU J *et al.* [Tumor necrosis receptor associated periodic syndrome (TRAPS): State of the art]. *Rev Med Interne*, 2018;39:256-264.
- GALEOTTI C, GEORGIN-LAVIALLE S, SARRABAY G *et al.* [Mevalonate kinase deficiency in 2016]. *Rev Med Interne*, 2018;39:265-270.
- AESCHLIMANN FA, BATU ED, CANNA SW *et al.* A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF- κ B-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:728-735.
- BOURSIER G, PIRAM M, RITTORE C *et al.* Phenotypic Associations of PSTPIP1 Sequence Variants in PSTPIP1-Associated Autoinflammatory Diseases. *J Invest Dermatol*, 2021;141:1141-1147.
- CROW YJ, STETSON DB. The type I interferonopathies: 10 years on. *Nat Rev Immunol*, 2021;1-13.
- POULTER JA, SAVIC S. Genetics of somatic auto-inflammatory disorders. *Semin Hematol*, 2021;58:212-217.
- 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*, 2022;186:564-574.
- WANG J, YE Q, ZHENG W *et al.* Low-ratio somatic NLRP4 mutation causes late-onset autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*, 2022;annrheumdis-2021-221708.

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