HAL open science

Fièvre méditerranéenne familiale et autres maladies auto-inflammatoires : de la génétique à la pratique médicale

I. Touitou

▶ To cite this version:

I. Touitou. Fièvre méditerranéenne familiale et autres maladies auto-inflammatoires : de la génétique à la pratique médicale. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2020, 204, pp.517 - 523. 10.1016/j.banm.2020.03.010 . hal-03490355

HAL Id: hal-03490355

https://hal.science/hal-03490355v1

Submitted on 20 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407920301308
Manuscript_fef27efcc13285a94256bc45adf9c566

Reçu le 31/12/2018, accepté le 6/05/2019

Fièvre méditerranéenne familiale et autres maladies auto-inflammatoires: de la génétique à la pratique médicale

Family Mediterranean fever and other auto-inflammatory diseases: from genetics to medical practice

Isabelle TOUITOU

Cellules souches, plasticité cellulaire, médecine régénérative et immunothérapies, INSERM, Université de Montpellier, Département de génétique médicale, maladies rares et médecine personnalisée, CEREMAIA, CHU Montpellier, Montpellier, France
E-mail : isabelle.touitou@inserm.fr

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Mots-Clés : Maladies du système immunitaire, Diagnostic précoce
Key-words: Immune System Diseases, Early Diagnosis

RÉSUMÉ

Les maladies auto-inflammatoires (MAI), sont un groupe de maladies rares dues à une dérégulation du système immunitaire inné. Elles se caractérisent par des fièvres récurrentes, associant de façon variable sérites, inflammation cutanée, et déficit neurosensoriel. Le syndrome biologique inflammatoire est constant. Il existe des formes multifactorielles de l'adulte comme la goutte, la maladie de Crohn ou de Behçet, et des formes monogéniques débutant en général chez l'enfant. Nous avons identifié le premier gène en 1997 dans le cadre d'un consortium français. A ce jour, une quarantaine de gènes ont pu être impliqués. Trois voies physiopathologiques principales sont activées : l'inflammasome, le NF-κB, et l'interféron, aboutissant à un excès de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Leur compréhension a permis le développement de tests génétiques et de thérapeutiques ciblées efficaces. Un diagnostic précoce permet d'initier un traitement adapté, d'améliorer la qualité de vie des patients, et de leur éviter des complications parfois létales comme l'amylose rénale ou un déficit fonctionnel majeur.

SUMMARY

Auto-inflammatory diseases (AID) are a group of rare diseases due to a deregulation of the innate immune system. They are characterized by recurrent fevers, variably combining serositis, skin inflammation, and sensorineural deficiency. The biological inflammatory syndrome is constant. In adults, there are multifactorial forms such as gout, Crohn's or Behçet's disease, whereas monogenic forms usually occur in childhood. We have identified the first gene in 1997 as part of a French consortium. To date, about forty genes have been pinpointed in AIDs. Three main pathophysiological pathways are

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

activated in these diseases: inflammasome, NF-κB, and interferon. Their activation results in excess secretion of pro-inflammatory cytokines. Their understanding has enabled the development of genetic tests and targeted effective therapies. Early diagnosis enables to initiate appropriate treatment, to improve the life of these patients and to avoid potential lethal complications such as renal amyloidosis or major functional deficiency.

INTRODUCTION

L'expression « maladie auto-inflammatoire » (MAI) a été proposée pour faire écho au terme de « maladie auto-immune » par McDermott dans l'article identifiant la cause génétique du syndrome périodique associé aux récepteurs du TNF (TRAPS) [1]. La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est le prototype des fièvres récurrentes héréditaires (FRH), la première de ce type dont le gène a été identifié en 1997 [2, 3]. Les FRH elles-mêmes sont devenues le sous-groupe prototypique des MAI. Les MAI ont été définies à l'époque comme des syndromes fébriles périodiques héréditaires présentant une dérégulation du système immunitaire inné avec comme caractéristique l'absence de titres élevés d'auto-anticorps et de cellules T auto-réactives [4]. Depuis, ce groupe s'est élargi au fur et à mesure de l'identification de nouveaux gènes [5]. Le périmètre des MAI, leur classification [6] et même leur nomenclature [7] a beaucoup évolué.

Le spectre clinique et biologique des MAI s'est élargi de la même façon, mais il existe de très nombreux chevauchements phénotypiques qui rendent leur diagnostic différentiel parfois compliqué. Les MAI ont en commun les signes cliniques (fièvre) et biologiques (élévation de la CRP) de l'inflammation qui évoluent par crises aigues le plus souvent. Dans les FRH, les fièvres récurrentes sont associées à des épanchements abdominaux, articulaires et des rashs cutanés. Entre les crises, les patients ont une vie normale et la plupart du temps ne présentent plus aucun symptôme. Si le praticien n'est pas au fait de ces maladies, il pourra considérer que le patient est dans une démarche de justification d'absentéisme. Autre conséquence plus grave, le retard de traitement soumet le patient au risque d'amylose, de cécité, surdité, ou autre complication majeure. Dans les MAI nouvellement identifiées, des formes non systémiques [8, 9] ou associant une interféronopathie [10, 11], un déficit immunitaire [12] ou des signes d'autoimmunité peuvent se voir.

Les MAI monogéniques ont un début pédiatrique, élément important à rechercher pour le diagnostic. En dehors de la FMF qui est relativement fréquente dans les populations Méditerranéennes (jusqu'à un porteur sur 5 chez les arméniens), ce sont des maladies extrêmement rares. Les MAI multifactorielles comme la goute, la maladie de Crohn ou de Behçet, sont beaucoup plus communes et se révèlent autour de la trentaine.

Le but de cet article est de montrer comment l'identification des gènes des MAI a permis de mieux comprendre leur physiopathologie, les mécanismes moléculaires altérés, et de déboucher sur des progrès diagnostique et thérapeutiques pour le patient.

IDENTIFICATION DES GENES

Les progrès fulgurants de la génétique moléculaire ces vingt dernières années ont naturellement accéléré la découverte des gènes responsables de MAI (Figure 1). Il existe des formes de transmission autosomique récessive ou dominante, mais aucune liée à l'X à notre connaissance [13].

Les années clonage positionnel

Il aura fallu environ 5 ans et deux consortia concurrents (dont le nôtre) pour parvenir à la découverte du gène de la FMF en 1997 [2, 3]. La FMF est une maladie récessive autosomique, qui concerne presque exclusivement les populations du contour de la Méditerranée [14]. Cette particularité a bénéficié aux généticiens qui ont recherché un effet fondateur et appliqué une stratégie de clonage par homozygotie [15]. L'association du clonage positionnel avec l'approche gène candidat a abouti à la mise en évidence du gène responsable

du TRAPS en 1999 [1]. Deux autres gènes de FRH ont ensuite été identifiés [16, 17], dont celui des syndromes associés à la cryopyrine (CAPS). Depuis le nom de cryopyrine a été remplacé par NOD-Like-Receptor Pyrin containing (NLRP)-3. Plusieurs autres protéines de la famille des NLR sont mutées dans les MAI (Figure 1).

L'essor des approches par séquençage nouvelle génération

Le premier gène de MAI ayant bénéficié du séquençage de l'exome (whole exome sequencing ou WES) a été celui de l'antagoniste du récepteur de l'interféron 36, responsable du déficit du même nom (DITRA) [9]. Il s'agit d'une stratégie de chasse aux gènes devenue routinière; la difficulté étant dans le cadre de maladies rares, de trouver une seconde famille présentant une anomalie dans le même gène.

MAI monogéniques et multifactorielles

Des études d'association ont été menées en parallèle dans les MAI multifactorielles. Ainsi certains variants de séquence présents dans les gènes responsables des formes monogéniques ont été retrouvé dans le Crohn [18, 19], la maladie de Behçet, notamment les risques de complications vasculaires [20-22] ou la sclérose en plaque [23, 24]. Il s'agit soit de mutations de maladies récessives en simple dose, soit de polymorphismes fonctionnels à pénétrance incomplète. Leur accumulation chez ces patients aurait un effet pro-inflammatoire non spécifique [13].

CLASSIFICATION ET PHYSIOPATHOLOGIE

Comme il n'y a toujours pas de consensus quant à leur classification, il nous parait plus simple de décrire la physiopathologie des MAI sur la base des voies signalétiques dérégulées dans ces maladies. Plusieurs revues détaillées sont disponibles [25-27].

Très schématiquement on peut considérer trois groupes :

Inflammasomopathies (Figure 2)

Ce sont les premières connues, et les mieux étudiées. Il s'agit de maladies induites par l'activation d'un complexe protéique appelé inflammasome [28], dans lequel intervient un détecteur de signal inflammatoire [10, 29]. Il en existe plusieurs [30], parmi lesquels NLRP3 [31], muté dans les CAPS, NLRP1, muté dans le syndrome NAIAD (NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis) [32], NLRC4 [33], muté dans le syndrome d'activation macrophagique [34] et d'entérocolite [35], et la pyrine mutée dans la FMF [2, 3]. Les mutations fonctionnelles dans les protéines formant ces inflammasomes entraînent en général une augmentation de la libération de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine (IL)1β, ou l'IL18 [36].
L'hétérogénéité génétique des FRH ne permet pas toujours d'appréhender un gène sur de simples critères cliniques tant les tableaux présentés par les patients peuvent se ressembler. A l'inverse, on sait que des mutations d'un même gène, voire parfois une même mutation familiale, peuvent donner des phénotypes très différents.
L'exemple des PAAD (pyrin-associated autoinflammatory disease) en est une illustration riche en découvertes. La forme principale des PAAD est la FMF, fièvre récurrente causée par des mutations récessives dans le gène *MEFV* (Mediterranean FeVer) qui code la pyrine. En dehors de tout stimulus inflammatoire, la pyrine sauvage est phosphorylée, ce qui permet à une protéine chaperonne (14-3-3) de venir s'y fixer, empêchant la formation de

l'inflammasome. Après la détection de signaux inflammatoires, la pyrine est déphosphorylée, et la protéine 14-3-3 est libérée, permettant à l'inflammasome de se former. Dans le cas de la FMF, les mutations qui sont principalement localisées dans l'exon 10, modifieraient la structure de la pyrine, empêchant sa phosphorylation. En recherchant par WES le gène responsable de dermatose neutrophilique, qui est une MAI à tropisme cutané très différente de la FMF, des chercheurs ont eu la surprise de découvrir des mutations hétérozygotes localisées dans ou à proximité du site de fixation de 14-3-3 de la pyrine [37, 38]. Ils ont appelé PAAND (Pyrin-Associated Autoinflammatory disease with Neutrophilic Dermatosis) cette autre forme de PAAD. Dans ces deux sous types de PAAD, les mutations diminuent la liaison du 14-3-3 à la pyrine et entraînent une activation spontanée ou plus facilement déclenchée de l'inflammasome, avec comme conséquence une réaction inflammatoire liée à la sécrétion excessive d'IL1.

Maladies liées à NF-κB

La voie du facteur nucléaire κB (NF-κB) est activée par la liaison d'un ligand avec le récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale (TNFR1). Elle joue un rôle central dans le déclenchement du processus inflammatoire en produisant des cytokines majeures telles que IL1, IL6 et TNF. La voie NF-κB est étroitement régulée par de multiples mécanismes post-traductionnels, dont l'ubiquitination [39]. La régulation négative de la voie NF-κB [40], essentielle pour arrêter le processus inflammatoire, dépend du niveau d'ubiquitination des protéines associées au TNFR1 et d'autres composés intermédiaires. A20 et l'otuline sont des protéines qui influencent le niveau d'ubiquitination, et une carence de l'une ou l'autre peut entraîner une activation NF-κB avec surproduction de cytokines pro-inflammatoires [39, 41, 42].
L'haploïnsuffisance en A20, tout comme la maladie de Behçet, se manifeste par des ulcères buccaux et génitaux et, plus rarement, par une uvéite [43]. Cependant, la transmission est dominante, l'apparition des symptômes se produit à un plus jeune âge et l'atteinte gastro-intestinale est grave et au premier plan du tableau clinique. Les présentations cliniques sont extrêmement diverses. Au cours de leur vie, les patients atteints présentent simultanément ou séquentiellement des manifestations autoinflammatoires et auto-immunes. Une immunodéficience légère affectant principalement les réponses humorales est moins fréquente.
La carence en otuline entraîne des manifestations inflammatoires systémiques à un très jeune âge, avec panniculite, lipodystrophie et maladie intestinale inflammatoire [44].

Les Interféronopathies

Le terme "interféronopathies" a d'abord été utilisé pour décrire un groupe de maladies monogéniques caractérisées par une augmentation de la signalisation de l'interféron de type I en 2011 [45]. Ces maladies n'ont cependant été proposées comme faisant partie des MAI qu'en 2015 [10], et cette classification n'étant pas consensuelle, nous ne ferons donc qu'évoquer ces maladies. Les interféronopathies sont très hétérogènes, et environ 20 gènes ont été impliqués dans leur pathogenèse. Le prototype est le syndrome d'Aicardi-Goutières, caractérisé par des signes neurologiques prédominants.

IMPACTS POUR LE PATIENT

Organisation des soins en France pour les MAI

En tant que maladies rares, les MAI ont bénéficié des appels d'offres de la direction générale de l'offre des soins. Plusieurs vagues de labélisation ont conduit à la reconnaissance de centres de référence comme le centre de référence des MAI et de l'amylose, CEREMAIA (https://ceremaia.fr), et de laboratoires experts. Ces structures sont coordonnées au sein de la filière des MAI et maladies autoimmunes rares FAI2R (https://www.fai2r.org/). Par ailleurs, nous avons développé un registre internet des mutations responsables de MAI qui met à disposition un score de pathogénicité clinique pour tous les variants de séquence présents dans les gènes responsables de MAI (https://infevers.umai-montpellier.fr/web/) [46, 47].

Diagnostic génétique

L'impact de ce réseau a été majeur pour le patient qui attendait parfois son diagnostic plusieurs dizaines d'années. Les fièvres récurrentes de l'enfant ne sont pas rares, et les causes sont souvent bénignes. Il peut donc être difficile de repérer une maladie héréditaire (surtout les cas sporadiques liés à une transmission récessive ou dominantes avec mutation *de novo*). Les gènes ont été implémentés dans les laboratoires de diagnostic spécialisés au fur et à mesure de leur découverte, initialement par le séquençage des mutations principales. La plupart des laboratoires ont adopté le séquençage de panels de gènes, en raison de l'hétérogénéité génétique décrite plus haut. Mais le rendement reste encore faible (moins de 20%), ce qui laisse penser qu'il reste beaucoup de gènes, ou mécanismes moléculaires à découvrir. Pourtant, seul un diagnostic précoce peut permettre la mise en route d'un traitement ciblé adéquat et éviter les complications que l'on ne devrait plus voir dans ces maladies.

Ciblage des traitements sur la physiopathologie

On connait depuis longtemps l'intérêt des glucocorticoïdes, qui interagissent au niveau de la voie du NF-κB dans les MAI. On commence à comprendre l'effet spectaculaire de la colchicine dans la FMF [48]. Cet extrait alcaloïde de *Colchicum autumnale* déstabilise les microtubules et l'on sait que l'inflammasome de la pyrine est localisée au niveau des sites à forte polymérisation d'actine [49]. Elle inhibe l'activation de l'inflammasome pyrine par différents pathogènes ou leur toxine, sans toutefois perturber la liaison à la protéine 14-3-3 ou la phosphorylation de la pyrine. La colchicine peut induire d'autres effets, comme la réduction de la mobilité des leucocytes ou de la phagocytose au siège de l'inflammation [48]. La colchicine n'est pas efficace dans les autres MAI.
L'impact majeur de la découverte des gènes des MAI et de la compréhension de leur physiopathologie a été le développement de drogues antagonistes des cytokines en excès dans ces maladies. Ainsi, des traitements biologiques ciblant l'IL1 ont été testés dans les inflammasomopathies avec un effet immédiat [50]. Les biothérapies utilisées en France comprennent l'Anakinra (antagoniste non glycosylé recombinant du récepteur de l'IL1 (IL1Ra) qui bloque à la fois IL1α et IL1β) et le Canakinumab (un anticorps monoclonal ayant une forte affinité spécifique pour IL1β qui ne réagit pas avec IL1α ou IL1Ra). De la même façon, l'observation de taux élevés d'IL18 dans le sérum de personnes présentant des mutations de *NLRC4*, a incité les médecins à conduire une étude de phase 3 randomisée, à double insu et contrôlée par placebo sur le rhIL-18 (protéine recombinante se liant à l'IL-18).
Les antagonistes du TNF curieusement sont moins efficaces que les antagonistes de l'IL1 dans le TRAPS.

CONCLUSION

La FMF est un modèle pour la science et la médecine. Elle intéressait peu les chercheurs avant la découverte du gène en cause (*MEFV*). Depuis, les études se sont accélérées et ont permis la évidence d'une famille de protéines intervenant dans des complexes moléculaires de structure proche appelés inflammasomes. La détection d'un signal de danger induit leur activation qui aboutit à une réaction inflammatoire dont le but est d'éliminer ce signal. Des mutations dans l'un des gènes constituant ou régulant ces inflammasomes induisent une anomalie de la régulation de l'inflammation, qui lorsqu'elle devient excessive, déclenche la maladie. Ces découvertes ont permis de mieux comprendre non seulement ces maladies rares, mais l'inflammation en général. Elles ont permis une meilleure prise en charge des patients atteints de MAI, par le développement de tests spécifiques et de molécules thérapeutiques efficaces.

RÉFÉRENCES

[1] McDermott MF, Aksentijevich 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;97:133-44.

[2] TheFrenchFMFConsortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet. 1997;17:25-31.

[3] TheInternationalFMFConsortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell. 1997;90:797-807.

[4] Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. Clin Immunol. 2013;147:155-74.

[5] Touitou I, Galeotti C, Rossi-Semerano L, Hentgen V, Piram M, Kone-Paut I. The expanding spectrum of rare monogenic autoinflammatory diseases. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:162.

[6] Savic S, McDermott MF. Clinical genetics in 2014: New monogenic diseases span the immunological disease continuum. Nat Rev Rheumatol. 2015;11:67-8.

[7] 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;77:1558-65.

[8] Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, *et al.* Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. N Engl J Med. 2011;365:620-8.

[9] Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, *et al.* Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. Am J Hum Genet. 2011;89:432-7.

[10] Moghaddas F, Masters SL. Monogenic autoinflammatory diseases: Cytokinopathies. Cytokine. 2015;74:237-46.

[11] Davidson S, Steiner A, Harapas CR, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Interferonopathies. Curr Rheumatol Rep. 2018;20:38.

[12] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, *et al.* Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol. 2015;35:696-726.

[13] Touitou I. Inheritance of autoinflammatory diseases: shifting paradigms and nomenclature. J Med Genet. 2013;50:349-59.

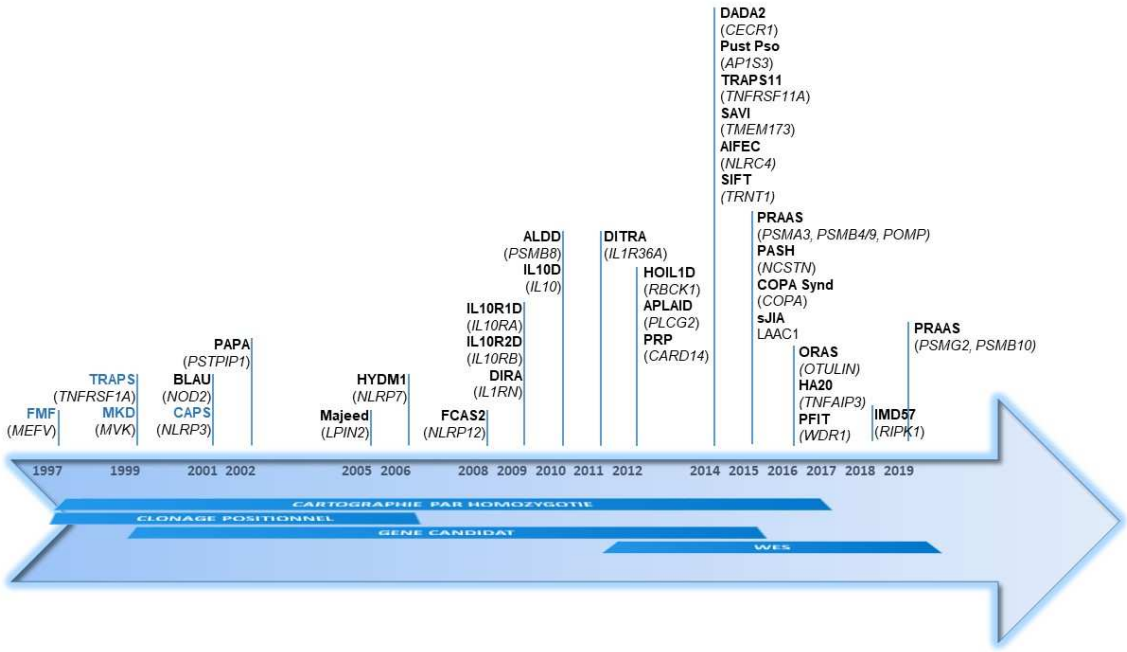
[14] Heller H, Sohar E, Pras M. Ethnic distribution and amyloidosis in familial Mediterranean fever (FMF). Pathol Microbiol (Basel). 1961;24:718-23.

[15] Aksentijevich I, Pras E, Gruberg L, *et al.* Refined mapping of the gene causing familial Mediterranean fever, by linkage and homozygosity studies. Am J Hum Genet. 1993;53:451-61.
[16] Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, *et al.* Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. Nat Genet. 1999;22:178-81.
[17] Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet. 2001;29:301-5.
[18] Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. Lancet. 2000;355:378-9.
[19] Fidder H, Chowers Y, Ackerman Z, *et al.* The familial Mediterranean fever (MEVF) gene as a modifier of Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2005;100:338-43.
[20] Touitou I, Magne X, Molinari N, *et al.* MEFV mutations in Behcet's disease. Hum Mutat. 2000;16:271-2.
[21] Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. Clin Exp Rheumatol. 2003;21:S35-7.
[22] Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M, Ehrenfeld M, Langevitz P, Livneh A. Common FMF alleles may predispose to development of Behcet's disease with increased risk for venous thrombosis. Scand J Rheumatol. 2007;36:48-52.
[23] Shinar Y, Livneh A, Villa Y, *et al.* Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients. Genes Immun. 2003;4:197-203.
[24] Kumpfel T, Hoffmann LA, Rubsamen H, *et al.* Late-onset tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in multiple sclerosis patients carrying the TNFRSF1A R92Q mutation. Arthritis Rheum. 2007;56:2774-83.
[25] Martinon F, Aksentijevich I. New players driving inflammation in monogenic autoinflammatory diseases. Nat Rev Rheumatol. 2014;11:11-20.
[26] de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular Mechanisms in Genetically Defined Autoinflammatory Diseases: Disorders of Amplified Danger Signaling. Annu Rev Immunol. 2015;33:823-74.
[27] Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. Nat Immunol. 2017;18:832-42.
[28] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. Mol Cell. 2002;10:417-26.
[29] Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. Curr Rheumatol Rep. 2018;20:40.
[30] Masters SL. Specific inflammasomes in complex diseases. Clin Immunol. 2013; 147: 223-8.
[31] Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. Immunity. 2004;20:319-25.
[32] Grandemange S, Sanchez E, Louis-Plence P, *et al.* A new autoinflammatory and autoimmune syndrome associated with NLRP1 mutations: NAIAD (NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis). Ann Rheum Dis. 2016;76:1191-8.
[33] Franchi L, Kamada N, Nakamura Y, *et al.* NLRC4-driven production of IL-1beta discriminates between pathogenic and commensal bacteria and promotes host intestinal defense. Nat Immunol. 2012;13:449-56.

[34] Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, *et al.* An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. Nat Genet. 2014;46:1140-6.
[35] Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, *et al.* Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. Nat Genet. 2014; 46: 1135-9.
[36] Romberg N, Vogel TP, Canna SW. NLRC4 inflammasomopathies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17:398-404.
[37] Masters SL, Lagou V, Jeru I, *et al.* Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. Sci Transl Med. 2016;8:332ra45.
[38] Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, *et al.* A novel Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to Familial Mediterranean Fever. Ann Rheum Dis. 2017;76:2085-94.
[39] Aksentijevich I, Zhou Q. NF-kappaB Pathway in Autoinflammatory Diseases: Dysregulation of Protein Modifications by Ubiquitin Defines a New Category of Autoinflammatory Diseases. Front Immunol. 2017;8:399.
[40] Afonina IS, Zhong Z, Karin M, Beyaert R. Limiting inflammation-the negative regulation of NF-kappaB and the NLRP3 inflammasome. Nat Immunol. 2017;18:861-9.
[41] Steiner A, Harapas CR, Masters SL, Davidson S. An Update on Autoinflammatory Diseases: Relopathies. Curr Rheumatol Rep. 2018;20:39.
[42] Kone-Paut I, Georgin-Laviallec S, Galeotti C, *et al.* New data in causes of autoinflammatory diseases. Joint Bone Spine. 2019;86:554-61..
[43] 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.
[44] Zhou Q, Yu X, Demirkaya E, *et al.* Biallelic hypomorphic mutations in a linear deubiquitinase define otulipenia, an early-onset autoinflammatory disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113:10127-32.
[45] Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. Ann N Y Acad Sci. 1238:91-8.
[46] Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, *et al.* The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. Hum Mutat. 2008;29:803-8.
[47] Van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y, *et al.* New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). J Med Genet. 2018;55:530-7.
[48] Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1972;287:1302.
[49] Waite AL, Schaner P, Hu C, *et al.* Pyrin and ASC co-localize to cellular sites that are rich in polymerizing actin. Exp Biol Med (Maywood). 2009;234:40-52.
[50] Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, *et al.* Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med. 2009;360:2416-25.

FIGURES ET LÉGENDES

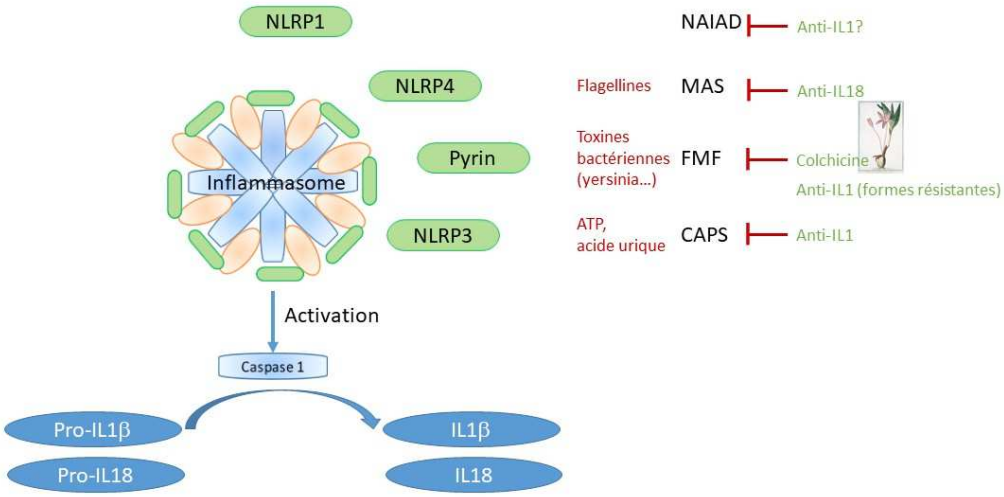
Figure 1 : Chronologie de l'identification des gènes responsables de MAI



La découverte des gènes responsables de MAI a bénéficié des avancées considérables des approches de génétique moléculaire. En gras sont indiqués les noms de maladie, en italique le nom des genes. ADAR adenosine deaminase RNA specific, AGS Aicardi-Goutières syndrome, AIFEC autoinflammation with infantile enterocolitis, ALDD autoinflammation, lipodystrophy, and dermatosis syndrome, AP1S3 adaptor-related protein complex 1, sigma-3 subunit, APLAID autoinflammation, antibody deficiency, and immune dysregulation, PLCG2-associated, CAPS cryopyrin-associated periodic syndrome, CARD14 caspase recruitment domain-containing protein 14, DADA2 deficiency of adenosine deaminase 2, DIRA deficiency of interleukin 1 receptor antagonist, DITRA deficiency of interleukin 36 receptor antagonist, FCAS2 familial cold autoinflammatory syndrome 2, FMF familial mediterranean fever, HOIL-1D HOIL1 deficiency, HYDM1 hydatidiform mole, recurrent, 1, IFIH1 interferon induced with helicase C domain 1, IL10 interleukin 10, IL10D interleukine 10 deficiency, IL10R1D interleukin 10 receptor A deficiency, IL10R2D interleukin 10 receptor B deficiency, IL10RA interleukin 10 receptor, alpha, IL10RB interleukin 10 receptor, beta, IL1RN interleukin 1 receptor antagonist, IL36RN interleukin 36 receptor antagonist, LACC1 laccase domain containing 1, LPIN2 LIPIN 2, MEFV Mediterranean fever, MVK mevalonate kinase, MKD mevalonate kinase deficiency, NLRC4 NLR family, caspase recruitment domain-containing 4, NLRP3 NLR pyrin domain-containing protein 3, NLRP7 NLR pyrin domain-containing protein 7, NLRP12 NLR pyrin domain-containing protein 12, NOD2 nucleotide-binding oligomerization domain 2, PAPA pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangernosum and acne, PLCG2 phospholipase C, gamma-2, PRP pityriasis rubra pilaris, PSMB8 proteasome subunit, beta-type, 8, PSTPIP1 proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1, RBCK1 Ranbp-type and C3HC4-type inc finger-containing 1, SAVI sting-associated vasculopathy, infantile-onset, sJIA systemic juvenile idiopathic arthritis, TMEM173 transmembrane protein 173, TNFRSF1A tumour necrosis factor receptor super family 1A, TNFRSF11A tumour necrosis factor receptor super family

member 11A, TRNT1 tRNA nucleotidyl transferase 1, TRAPS TNF receptor-associated periodic syndrome, TREX1 three prime repair exonuclease 1.

Figure 2: Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les inflammasomopathies



Quatre principaux inflammasomes responsables de MAI sont représentés. Leur structure est similaire avec un détecteur (en gris foncé), un adaptateur ASC (en gris moyen), et l'effecteur qui est la pro-caspase 1 (en gris clair). Après détection d'un signal moléculaire associés aux agents pathogènes ou aux dommages cellulaires, un inflammasome spécifique se forme qui induit l'activation de la pro-caspase 1 en caspase, laquelle à son tour permet de catalyser les pro-IL1 et 18 en leur forme active. Ces découvertes ont permis l'avènement de biothérapies très efficaces. Les abréviations sont les mêmes que dans la figure 1.

Table des abréviations

ADAR	adenosine deaminase RNA specific
AGS	Aicardi-Goutières syndrome
AIFEC	autoinflammation with infantile enterocolitis
ALDD	autoinflammation, lipodystrophy, and dermatosis syndrome
AP1S3	adaptor-related protein complex 1, sigma-3 subunit
APLAID	autoinflammation, antibody deficiency, and immune dysregulation, PLCG2-associated
CAPS	syndromes associés à la cryopyrine
CARD14	caspase recruitment domain-containing protein 14
CRP	C Reactive Protein
DADA2	deficiency of adenosine deaminase 2
DITRA	Deficit en antagoniste du récepteur de l'interféron 36
FAI2R	filière des MAI et maladies autoimmunes rares
FCAS	familial cold autoinflammatory syndrome
FMF	fièvre méditerranéenne familiale
FRH	fièvres récurrentes héréditaires
HOIL1D	HOIL1 deficiency
HYDM1	hydatidiform mole, recurrent
IFIH1	interferon induced with helicase C domain 1
IL	Interleukin
IL1RN	interleukin 1 receptor antagonist
IL36RN	interleukin 36 receptor antagonist
LACC1	laccase domain containing 1
MAI	maladie auto-inflammatoire
MEFV	Mediterranean FeVer
NAIAD	NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis
NFκB	facteur nucléaire κB
NLRP	NOD-Like-Receptor Pyrin containing
NOD2	nucleotide-binding oligomerization domain 2
PAAD	pyrin-associated autoinflammatory disease
PAAND	Pyrin-Associated Autoinflammatory disease with Neutrophilic Dermatosis
PAPA	pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangernosum and acne
PRP	pityriasis rubra pilaris
PSTPIP1	proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1
RBCK1	Ranbp-type and C3HC4-type inc finger-containing 1
SAVI	sting-associated vasculopathy, infantile-onset
TMEM173	transmembrane protein 173
TNFR1	récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale
TNFRSF	tumour necrosis factor receptor super family
TRAPS	syndrome périodique associé aux récepteurs du TNF
TREX1	three prime repair exonuclease 1

TRNT1	tRNA nucleotidyl transferase 1 family member
WES	whole exome sequencing