



**HAL**  
open science

## Maladies auto-inflammatoires associées à l'IL-18

Philippe Mertz, Véronique Hentgen, Guilaine Boursier, Ines Elhani, Laure Calas, Jerome Delon, Sophie Georgin-Lavialle

► **To cite this version:**

Philippe Mertz, Véronique Hentgen, Guilaine Boursier, Ines Elhani, Laure Calas, et al.. Maladies auto-inflammatoires associées à l'IL-18. La Revue de Médecine Interne, 2024, 10.1016/j.revmed.2024.08.003 . hal-04815074

**HAL Id: hal-04815074**

**<https://hal.science/hal-04815074v1>**

Submitted on 2 Dec 2024

**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.

**Title: Autoinflammatory diseases associated with IL-18**

**Auteurs:** P. Mertz <sup>a,b,c,d</sup>, V. Hentgen <sup>b,c</sup>, G. Boursier <sup>b,e</sup>, I. Elhani <sup>a,b</sup>, L. Calas <sup>f,g</sup>, J. Delon <sup>d</sup>, S. Georgin-Lavialle <sup>a,b</sup>

**Affiliations:**

<sup>a</sup> Sorbonne Université, Service de médecine interne, DHU3ID, hôpital Tenon, université, Assistance publique–hôpitaux de Paris (AP–HP), 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France

<sup>b</sup> Centre de référence des maladies autoinflammatoires et de l’amylose inflammatoire (CEREMAIA)

<sup>c</sup> Centre hospitalier de Versailles, 78150 le Chesnay, France

<sup>d</sup> Université Paris Cité, Institut Cochin, Inserm, CNRS, 75014, Paris, France.

<sup>e</sup> Service de Génétique moléculaire et cytogénomique, Laboratoire de Référence des Maladies rares et Autoinflammatoires, IRMB, INSERM, CHU Montpellier, Univ Montpellier, Montpellier, France

<sup>f</sup> Laboratoire de Biochimie et Hormonologie, hôpital Tenon, université, Assistance publique–hôpitaux de Paris (AP–HP), 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France

<sup>g</sup> Sorbonne Université, INSERM, UMRS 1155 UPMC, hôpital Tenon, Paris, France

**Auteur correspondant:**

Pr. Sophie Georgin-Lavialle

Sorbonne Université, Service de médecine interne, Hôpital Tenon, Centre de référence des maladies autoinflammatoires et de l’amylose inflammatoire (CEREMAIA)

Sorbonne Université, Assistance publique–hôpitaux de Paris (AP–HP), 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France

Tel 0156016077, fax: 0156017431

Email: [sophie.georgin-lavialle@aphp.fr](mailto:sophie.georgin-lavialle@aphp.fr)

## **MOTS CLES 5**

Maladie auto-inflammatoire/ Interleukine 18/ syndrome d'activation macrophagique/  
actinopathies/ PSTPIP1/ XIAP/ CDC42/ maladie de Still

Auto-inflammatory disease/ Interleukin 18/ hemophagocytic lymphohistiocytosis/  
actinopathies/ PSTPIP1/ XIAP/ CDC42, Still disease

## RESUME

Les maladies autoinflammatoires (MAI) sont caractérisées par des dysfonctionnements de l'immunité innée, entraînant une inflammation systémique avec des manifestations cliniques variées. Le champ des MAI s'est élargi grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et à l'avancée des techniques de génomique. Une nouvelle catégorie émergente de MAI se caractérise par une élévation importante de l'interleukine 18 (IL-18), une cytokine pro-inflammatoire synthétisée dans les macrophages et activée par la caspase 1 *via* différents inflammasomes, jouant un rôle dans la régulation de l'immunité innée et adaptative. L'IL-18 est impliquée dans de nombreuses fonctions, notamment la prolifération, la survie et la différenciation des cellules immunitaires, l'infiltration tissulaire des cellules immunitaires, la polarisation des réponses immunitaires, et la production d'autres cytokines pro-inflammatoires. Cet article propose une synthèse de la littérature sur l'IL-18, ses fonctions et son implication dans le diagnostic et le traitement des MAI. Les MAI associées à une élévation de l'IL-18 comprennent la maladie de Still, les maladies associées à des mutations de *NLRCA4*, *XIAP*, *CDC42*, et *PSTPIP1*, ainsi que les déficits en IL-18BP. En dehors des maladies associées à *PSTPIP1*, ces maladies présentent toutes un risque de syndrome d'activation macrophagique. Le dosage de l'IL-18 dans le sérum peut être utile pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de ces maladies. Des thérapies ciblant l'IL-18 et ses voies de signalisation sont actuellement en cours d'étude.

## ABSTRACT

Autoinflammatory diseases (AIDs) are conditions characterized by dysfunction of innate immunity, causing systemic inflammation and various clinical symptoms. The field of AIDs has expanded due to improved comprehension of pathophysiological mechanisms and advancements in genomics techniques. A new emerging category of AIDs is characterized by a significant increase in interleukin 18 (IL-18), a pro-inflammatory cytokine synthesized in macrophages and activated by caspase 1 *via* various inflammasomes. IL-18 plays a role in the regulation of innate and adaptive immunity. IL-18 is involved in various functions, such as the proliferation, survival, and differentiation of immune cells, tissue infiltration of immune cells, polarization of immune responses, and production of other pro-inflammatory cytokines. This review analyzes the literature on IL-18 regarding its functions and its implications in the diagnosis and treatment of AIDs. IL-18-associated AIDs comprise Still's disease and diseases associated with mutations in *NLRC4*, *XIAP*, *CDC42*, and *PSTPIP1*, as well as IL-18BP deficiencies. With the exception of *PSTPIP1*-associated diseases, these conditions all carry a risk of macrophagic activation syndrome. Measuring IL-18 levels in serum can aid in the diagnosis, prognosis, and monitoring of these diseases. Therapies targeting IL-18 and its signaling pathways are currently under investigation.

## Introduction

Les maladies autoinflammatoires (MAI) sont associées à des dysrégulations de l'immunité innée, entraînant une inflammation systémique associée à des manifestations cliniques variées pouvant comporter de la fièvre, des lésions cutanéomuqueuses, des troubles musculosquelettiques et digestifs. Le domaine des maladies autoinflammatoires est en constante expansion depuis leur première description [1] grâce à l'avancée des techniques de séquençage génétique. Une façon de classer les MAI fait intervenir les mécanismes physiopathologiques principalement impliqués [2]. Ainsi, une catégorie de MAI émergente est caractérisée par une élévation importante de l'interleukine 18 (IL-18). Cette revue de la littérature est dédiée à l'IL-18 : son métabolisme, ses régulateurs, ses fonctions, son implication dans le diagnostic et le traitement des MAI.

## Physiologie de l'IL-18

Le gène de *l'IL-18* est situé sur le chromosome 11 et est régulé par deux promoteurs distincts. Ces promoteurs possèdent des séquences de régulation qui peuvent être activées en présence d'interférons  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  (*interferon consensus sequence binding protein*, ICSPBP) ou de facteurs de transcription spécifiques aux cellules hématopoïétiques (PU.1) [3]. Ce gène code pour une forme précurseur de l'IL-18, la pro IL-18, qui va rester inactive dans le cytoplasme des cellules. L'expression du gène peut être induite par différents signaux dépendants de récepteurs spécifiques de l'immunité innée comme les *toll-like receptors* (TLRs) tels que le TLR4, les interférons (notamment l'IFN- $\alpha$ ) ou induite par l'activation de la voie NF- $\kappa$ B [4–6].

Les macrophages sont les cellules qui expriment le plus le gène de l'IL-18, mais différents types cellulaires peuvent exprimer le gène de l'IL-18 après stimuli adéquat, notamment les cellules épithéliales intestinales, les kératinocytes, les cellules endothéliales et les astrocytes [7–9].

Les caspases sont des enzymes permettant de cliver une protéine inactive pour la rendre biologiquement active. La caspase 1 est induite par l'activation de différents inflammasomes qui sont des complexes moléculaires intracellulaires jouant un rôle clef dans l'immunité innée comme senseurs de signaux pathogènes ou de dangers [4,7,8]. La caspase 1 va cliver la pro-IL-18 en IL-18 qui est la forme biologiquement active. Cette dernière sera libérée dans le milieu extérieur par le biais de pores membranaires formés de gasdermines lors d'un processus de mort cellulaire appelé pyroptose [10] (voir **figure 1**). Les inflammasomes dont le

lien avec l'activation de l'IL-18 est le mieux documenté sont les inflammasomes : NLRP3, pyrine, NLRC4, NLRP6 et NLRP9B [11–14].

D'autres enzymes semblent pouvoir également catalyser la réaction de clivage permettant d'activer la pro IL-18 : c'est le cas de la caspase 8 après activation de la voie de l'apoptose Fas ligand [15,16], des caspases 4 et 5 [17], la granzyme B des cellules cytotoxiques [18], la chymase mastocytaire [19] et la meprine  $\beta$  des cellules épithéliales digestives et rénales [20]. Enfin, la pro-IL-18 libérée par les cellules mourantes peut être activée par des protéases des polynucléaires neutrophiles comme la protéinase 3 [4,7].

Le récepteur à l'IL-18 (IL-18R) appartient à la famille des récepteurs à l'IL-1 (IL1-R), et est un dimère constitué d'une sous-unité IL-18R $\beta$  exprimée de façon constitutive et d'une sous-unité inductible IL-18R $\alpha$  [8]. Ce récepteur est exprimé par de nombreux types cellulaires [21], et son expression est induite par l'IL12 ou l'IFN $\alpha$  dans les lymphocytes T (LT) et cellules NK ou encore suite à l'activation de STAT4 (*signal transducer and activator of transcription 4*) [22,23].

L'IL-18 active se lie à la sous-unité IL-18R $\alpha$  pour induire son signal, bien que son affinité pour ce récepteur soit faible (voir **figure 2**). Le domaine intracellulaire du récepteur nommé TIR (Toll IL-1 receptor) interagit avec la protéine myeloid differentiation 88 (Myd88) et initie sa signalisation intracellulaire *via* les protéines IL-1 receptor-associated kinase (IRAK) et TNF receptor associated factor 6 (TRAF6), induisant ainsi la dégradation du facteur de régulation I $\kappa$ B. Cela permet aux sous-unités p65/p50 phosphorylées de transloquer dans le noyau cellulaire et induit l'activation de NF- $\kappa$ B [4,8,10,24]. L'IL-18 va également activer au niveau des cellules la cascade des MAP kinases (MAPK), extracellular signal-regulated kinase (ERK), c-jun N-terminal kinase (JNK) et p38, le tout induisant une production d'IFN  $\gamma$  et la prolifération cellulaire [25]. Dans les cellules NK, l'IL-18 induit rapidement l'activation de la voie PI3K/AKT et mammalian rapamycin target (mTOR) favorisant la croissance et survie cellulaire ainsi que l'autophagie [26]. Cette voie intervient également dans la prolifération et la survie de cellules non immunes comme les kératinocytes et les neurones [27,28].

L'IL-18 est une cytokine pro-inflammatoire puissante qui exerce plusieurs fonctions : elle favorise la prolifération, la survie et la différenciation des lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire inné, ainsi que l'infiltration des tissus par ces cellules en stimulant

l'expression de molécules d'adhésion. De plus, elle amplifie la réponse inflammatoire en favorisant la production d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN  $\gamma$ , le TNF et l'IL1, ainsi que de leurs récepteurs [4,10,21].

L'IL-18 stimule la production d'IFN  $\gamma$  par plusieurs types de cellules immunitaires, y compris les LT Th1, LB, NK, les cellules dendritiques et les macrophages [21]. Elle est également impliquée dans la réponse immunitaire contre les infections en stimulant la production d'oxyde nitrique (NO) et de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), et en favorisant l'élimination des virus par les LT CD8<sup>+</sup> et les NK par le biais d'une augmentation de la cytotoxicité médiée par la perforine et le Fas ligand [29]. L'IFN  $\gamma$  est crucial dans la formation des granulomes [30].

L'IL-18 permet l'infiltration des tissus en augmentant l'expression de molécules d'adhésion comme les intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) dans les cellules myéloïdes et les vascular cellular adhesion molecule 1 (VCAM-1) dans les cellules endothéliales et synoviocytes [31,32].

Elle joue également un rôle clef dans la balance Th1/ Th2 et la polarisation de différentes populations lymphocytaires [4,9,33] :

- En présence d'IL12, elle induit :
  - o La stimulation des cellules NK et donc l'immunosurveillance anti-cancéreuse naturelle et anti-infectieuse. La stimulation combinée par l'IL-18, IL-12 et IL-15 permet l'émergence de cellules NK mémoire [34].
  - o La polarisation vers des LT Th1 en induisant la production d'IFN  $\gamma$  et de TNF favorisant la polarisation des macrophages vers un phénotype pro-inflammatoire M1.
- En l'absence d'IL-12 ou IL-15, elle induit la polarisation vers des LT Th2 qui vont synthétiser de l'IL-4 et IL-13 et activer les macrophages anti-inflammatoires de type M2 et les mastocytes,
- En présence d'IL-23, elle induit la polarisation vers des LT Th17 et la sécrétion d'IL-17.

L'activité de l'IL-18 est régulée principalement par *l'IL-18 binding protein* (IL-18BP), qui est présente dans le compartiment extracellulaire. L'IL-18BP présente une forte affinité pour



l'IL-18, et empêche sa liaison à son récepteur. L'expression de l'IL-18BP est induite par l'IFN  $\gamma$ , suggérant une boucle de rétrocontrôle négatif [4,8,35].

Il existe ainsi différentes fractions de l'IL-18 :

- L'IL-18 libre, qui est l'IL-18 non complexée à son inhibiteur IL-18BP et biologiquement active
- L'IL-18BP, correspondant à la fraction complexée à son inhibiteur IL-18BP et biologiquement inactive
- L'IL-18 totale, qui comprend la fraction IL-18 libre et IL-18 complexée à l'IL-18BP

L'IL-37 est une cytokine anti-inflammatoire endogène qui joue également un rôle d'inhibiteur de l'IL-18 par plusieurs mécanismes (voir **figure 2**) :

- Elle se lie à l'IL-18BP en augmentant ainsi sa capacité à inhiber l'IL-18 [4,7,8,36].
- Elle se lie à la sous-unité du récepteur IL-18R $\alpha$ , ce qui entraîne sa dimérisation avec une sous-unité alternative appelée IL-1R8 et active une cascade de signalisation intracellulaire anti-inflammatoire via STAT3 qui inhibe l'activation de la voie NF $\kappa$ B et *in fine* la production d'IFN  $\gamma$ .

### **Maladies autoinflammatoires associées à une augmentation de l'IL-18**

Contrairement à l'IL-1 $\beta$ , l'IL-18 est stable et facilement mesurable dans le sang périphérique. La plupart de l'IL-18 sécrétée est liée à l'IL-18BP, et presque toutes les publications rapportant des taux d'IL-18 font référence à l'« IL-18 totale » qui correspond à l'IL-18 libre et liée à l'IL-18BP (voir **figure 1**).

Des taux élevés d'IL-18 totale ont été rapportés dans plusieurs maladies de nature différente telles que le VIH, la bronchopneumopathie chronique obstructive, la coronaropathie, le diabète de type 2 ou encore le lupus systémique, la sarcoïdose, l'autoimmune lymphoproliférative syndrome (ALPS) ou le Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy (PFAPA) syndrome [37–44]. Cependant, des taux d'IL18 totale sérique  $\geq 10.000$  pg/ml sont actuellement considérés comme significativement associés soit à la maladie de Still, soit à des maladies monogéniques associées à un syndrome d'activation macrophagique (SAM) et considérés comme des syndromes d'hémophagocytose lymphohistiocytaire secondaires. [45]. Les infections virales pouvant mimer ou induire des véritables SAM et les syndromes d'hémophagocytose lymphohistiocytaire familiaux sont associés à des taux bas d'IL-18 et à des taux élevés de CXCL9 (une chimiokine induite par l'IFN  $\gamma$ ) [46].

Le **tableau 1** résume les différentes caractéristiques des maladies associées à une élévation de l'IL-18.

### ***Maladie de Still maladie de Still de l'adulte et l'enfant (ancienne forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique)***

Initialement décrite en 1897 chez l'enfant par Dr George F. Still puis chez l'adulte en 1971 par Dr Eric Bywaters, ces deux entités sont désormais considérées comme une seule maladie selon les dernières recommandations de l'European League against Rheumatism (EULAR) [47,48]. Une première étude en 2001 faisait déjà le lien entre taux élevés d'IL-18 dans le sérum de patients atteints de maladie de Still en comparaison à des patients atteints d'autres rhumatismes inflammatoires. Des taux élevés d'IL-18 ont depuis été décrits dans plusieurs études ou séries de cas [49–53].

L'IL-18 est actuellement considérée comme l'une des principales cytokines impliquées dans la physiopathologie de la maladie de Still. La maladie de Still semble résulter d'une activation excessive du système immunitaire inné dans un contexte où les mécanismes de résolution de l'inflammation sont inefficaces [54], entraînant une inflammation prolongée. Bien que la source exacte d'IL-18 dans la maladie de Still ne soit pas encore clairement identifiée, des études suggèrent que les mono-macrophages seraient la principale source d'après des analyses de biopsies hépatiques de patients atteints de forme pédiatrique [55,56].

La phase active de la maladie de Still se caractérise par une forte production d'IL-1, IL-18 et IL-6, ce qui entraîne un dysfonctionnement quantitatif et qualitatif des cellules NK. Cette situation est compensée par une augmentation du nombre de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et une production excessive d'IFN  $\gamma$ . De plus, il y a un manque de production de l'IL-10 (une cytokine anti-inflammatoire qui contrebalance l'effet de l'IFN  $\gamma$ ) ainsi qu'une sécrétion insuffisante d'IL-18BP. Le tout conduit à un déséquilibre en faveur de l'IL-18, ce qui active les macrophages et entraîne une forte sécrétion d'IFN  $\gamma$  et de TNF  $\alpha$ . Ces macrophages activés sécrètent davantage d'IL-1, IL-6 et TNF  $\alpha$ , provoquant un orage cytokinique et le développement du SAM.

En situation de diagnostic, un taux élevé d'IL-18 totale sérique est en faveur d'une maladie de Still plutôt que d'autres maladies systémiques (maladie de Kawasaki et dermatomyosite juvénile, lupus systémique, TRAPS) ou des hémopathies comme les leucémies. Les patients atteints de forme systémique de maladie de Still à risque de SAM ont des taux plus élevés d'IL-18 que les patients avec forme articulaire (IL-6 prédominante) [57,58].

### ***Maladies associées aux mutations de NLRC4***

Des variants gain de fonction du gène *NLRC4* ont été récemment identifiés, résultant en une activation permanente de la caspase 1 avec production d'IL-18 active continue et responsables de tableaux cliniques autoinflammatoires de sévérité variable [12,59].

Les manifestations cliniques de ces maladies vont d'une urticaire familiale [60], à des tableaux plus sévères associant syndrome d'activation macrophagique récurrent et inflammation digestive (syndrome AIFEC, pour *autoinflammation with infantile enterocolitis*) [61]. Ce dernier syndrome se présente dès la période néonatale par des épisodes de SAM récurrents et une diarrhée sécrétoire liée à une inflammation intestinale non spécifique. De façon intéressante, le tableau inflammatoire digestif finit par disparaître avec l'âge chez les enfants ayant bénéficié d'un diagnostic précoce ayant permis une prise en charge adaptée et leur croissance.

Les patients avec syndrome AIFEC ont les taux d'IL-18 les plus élevés indépendamment de l'IL-18BP.

Deux cas de mosaïcisme *NLRC4* gain de fonction restreints au compartiment hématopoïétique ont été rapportés [62,63]. Le premier patient, âgé d'environ 60 ans, présentait des symptômes modérés avec de la fièvre et une atteinte cutanée de type urticaire avec de la vascularite à l'histologie. Il a été traité avec succès avec du disulfiram, qui inhibe la gasdermine D et prévient la pyroptose. Le deuxième patient était âgé de 20 ans et présentait une maladie plus grave associant de la fièvre, myalgies, diarrhée, urticaire, et arthrite pleuro-péricardite. Il avait été traité pour un sarcome d'Ewing 5 ans auparavant. Une deuxième mutation somatique *TET2* a été trouvée en association à une mutation somatique *NLRC4*. Un traitement par canakinumab a permis de contrôler les symptômes. Les deux patients présentaient une augmentation des niveaux d'IL-18 totale > 5.000 pg/ml (taux plus bas qu'en cas de mutation *NLRC4* germinale où les taux d'IL-18 totale sont > 10.000 pg/ml).

Les patients présentant des symptômes modérés répondent bien aux traitements ciblant l'IL-1. Ceux présentant des épisodes récurrents de syndrome d'activation macrophagique nécessitent une approche plus ciblée, et l'utilisation de l'IL-18BP recombinante [59] ou de thérapies inhibant l'IFN- $\gamma$  semblent efficaces. Des essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité des traitements anti-IL-18 dans ces cas. Jusqu'à présent, aucun cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques n'a été rapporté.

### ***Maladies associées aux mutations de XIAP***

La protéine *X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP)* joue un rôle régulateur de plusieurs caspases, l'inflammasome NLRP3, NOD2 et la voie de signalisation du récepteur au TNF [64–67]. Les défauts en XIAP sont responsables de syndromes aux manifestations cliniques variées classés parmi les déficits immunitaires primitifs [68]. Le spectre des manifestations cliniques possibles associe SAM à répétition, inflammation chronique de l'intestin, manifestations cutanées, uvéite et hypogammaglobulinémie. Le défaut en XIAP est associé au *X-linked lymphoproliferative syndrome type 2 (XLP2)* souvent déclenché par des infections à EBV [69]. Ces maladies sont liées à l'X et concernent essentiellement les hommes ; de rares cas symptomatiques suite à l'inactivation d'un X ont été rapportés chez des femmes.

Les taux d'IL-18 semblent corrélés avec l'activité et la sévérité de la maladie, rendant le monitoring de l'IL-18 utile pour le suivi de ces patients [70].

Les patients au tableau le plus sévère avec début néonatal sont souvent traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques. Des essais cliniques avec des inhibiteurs de l'IL-18 sont en cours.

### ***Maladies associées aux mutations de CDC42***

La RHO GTPase *cell division control protein 42 (CDC42)* est une protéine régulant de nombreuses fonctions importantes pour l'homéostasie cellulaire dont la dynamique du cytosquelette de l'actine [71]. Des mutations dans le domaine N-terminal ont été initialement associées au syndrome de Takenouchi-Kosaki, associant retard neuro-développemental, dysmorphie et thrombopénie [72]. En 2019, de nouveaux variants dans le domaine C-terminal ont été associés à des tableaux auto-inflammatoires de début néonatal sévères associant épisodes de SAM à répétition, atteinte cutanée, digestive et cytopénies (notamment thrombopénie) rassemblés sous l'acronyme syndrome NOCARH (*neonatal onset cytopenia, autoinflammation and recurrent HLH*) [73–77]. Les patients atteints de syndrome de Takenouchi-Kosaki présentent également une inflammation chronique qui semble moins sévère que celle des patients présentant des variants C-terminaux [78]. Ces maladies font partie du spectre des actinopathies autoinflammatoires, maladies associées à des dysrégulation de l'homéostasie du cytosquelette d'actine [79].

Les patients souffrant de tableaux auto-inflammatoires liés à *CDC42* présentent un taux d'IL-18 très élevé, persistant malgré un traitement immunosuppresseur. Un patient a été traité

efficacement par greffe de cellules souches hématopoïétiques sans manifestations de la maladie pendant 2 ans, avec rechute cutanée isolée ayant bien répondu à un traitement par inhibiteurs de JAK [80].

### ***Maladies associées aux mutations de PSTPIP1***

La protéine PSTPIP1 joue un rôle dans la régulation de la dynamique du cytosquelette d'actine, la libération d'IL-1 $\beta$  et régule la signalisation de certains lymphocytes activés notamment CD4<sup>+</sup>. Des variants hétérozygotes gain de fonction du gène *PSTPIP1* codant pour une *proline-serine-thréonine phosphatase-interacting protein 1* sont responsables de deux tableaux cliniques très différents. Ces syndromes présentent des taux élevés d'IL-18 chroniques sans qu'il n'y ait de cas de SAM rapporté [81]. Ce fait pourrait montrer que l'IL-18 seule ne suffit pas à induire le SAM (phénomène co-dépendant de l'IFN  $\gamma$ ), notamment en présence d'IL17/ 23 comme c'est le cas dans ces syndromes.

D'un côté, des variants faux sens récurrents A230T et E250Q ont été associés au syndrome PAPA (*pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne*) dont le spectre des manifestations possibles a été complété pendant ces dernières années [82]. Ces patients présentent des arthrites récidivantes pouvant être favorisées par des traumatismes mineurs, associées à des manifestations dermatologiques inflammatoires variées (acné conglobata, pustulose palmo-plantaire, pyoderma gangrenosum, phénomène de pathergie, hydradénite suppurative). Des tableaux de spondyloarthrite axiale ou périphérique peuvent être observés, tout comme des tableaux d'entérocolopathie inflammatoire. Ces variants entraveraient l'interaction de PSTPIP1 avec une tyrosine phosphatase régulatrice (PTP-PEST), entraînant une sécrétion incontrôlée d'IL-1 $\beta$  par le biais de l'inflammasome pyrine [83].

De l'autre côté, des variants récurrents E250K ou E257K sont responsables du syndrome PAMI (*PSTPIP1-associated myeloid-related proteinemia inflammatory syndrome*) caractérisé par une inflammation systémique majeure associée à des lésions inflammatoires cutanées, des arthrites, une pancytopénie et un retard de croissance dès la première année de vie. Ce syndrome se caractérise par des taux élevés de calprotectine sérique (complexe formé par l'association des deux alarmines myeloid-related protein (MRP) 8/ S100A8 et MRP14/S100A9) et de zinc. Ce variant concerne un domaine protéique inhibant l'auto-dimérisation nécessaire à l'activation de PSTPIP1, aboutissant à une activation constitutionnelle de cette protéine et donc de l'inflammasome pyrine [84].

Le taux d'IL-18 ne permet pas de faire la différence entre les différentes formes de maladies associées à *PSTPIP1* et n'est pas corrélé à l'activité de la maladie. Si élevé, il constitue néanmoins un bon indicateur de pathogénicité en cas de nouveau variant mis en évidence dans le gène *PTSPIP1* et de manifestations cliniques compatibles [81].

La **figure 3** montre le lien entre les différents gènes mutés associés à des maladies autoinflammatoires monogéniques et les voies des inflammasomes.

### **Maladie associée à un déficit en IL-18BP**

Un cas de déficit en IL-18-BP a été rapporté chez un patient ayant présenté un tableau pédiatrique de polyendocrinopathie auto-immune, décédé à l'âge de 11 ans d'une hépatite fulminante suite à une infection par le virus de l'hépatite A [85].

### **Implications de l'IL-18 en pratique**

Contrairement à l'IL1 $\beta$ , l'IL-18 est stable et facilement mesurable dans le sang périphérique. Le dosage de l'IL-18 totale (IL-18 libre et associée à l'IL-18BP) est réalisé par une technique ELISA de type sandwich utilisant un anticorps monoclonal. Dans certains laboratoires spécialisés de recherche, le dosage de l'IL-18BP est réalisé. Le dosage de l'IL-18 totale est réalisé actuellement à Paris dans les services de biochimie des hôpitaux Tenon et Henri Mondor, et à Lyon dans le Service d'immunologie du centre hospitalier de Lyon Sud. Le résultat est disponible en environ 2 semaines.

En cas de suspicion clinique de maladie de Still, forme pédiatrique ou de l'adulte, des taux élevés d'IL-18 > 5.000 pg/ml [47] semblent être très spécifiques du diagnostic de maladie de Still en cas de contexte clinique évocateur et pourraient éviter des explorations invasives (notamment biopsies d'adénopathies ou de moelle osseuse pour éliminer des hémopathies). De plus, des seuils > 47.750 pg/mL semblent être prédictifs de risque de SAM chez des patients avec maladie de Still [7,50,51,57,86]. Enfin, les taux d'IL-18 sont corrélés à l'activité de la maladie, faisant de ce biomarqueur un élément de choix pour le suivi des patients. En cas de persistance d'un taux d'IL-18 élevé sous biothérapie, ce taux pourrait être prédictif d'une reprise d'activité de la maladie.

Chez les patients avec fièvre récurrente et suspicion de maladie autoinflammatoire monogénique, un dosage élevé de l'IL-18 oriente vers une activation des inflammasomes. Il pourrait inciter la prescription d'une biothérapie anti-IL1 ou, en cas d'échec, d'une demande compassionnelle de biothérapie bispécifique anti-IL1 et IL-18 (MAS825). Le résultat du dosage de l'IL-18 étant obtenu en 7 à 15 jours, ce dernier peut être utile pour démarrer une biothérapie avant confirmation du diagnostic génétique.

### **Thérapeutiques ciblées dans les maladies associées à une élévation de l'IL-18**

Des taux élevés d'IL-18 orientant vers une activation des inflammasomes, les thérapeutiques disponibles actuellement en France les plus efficaces sont celles ciblant l'IL1 $\beta$  : l'anakinra (IL1-RA recombinante) de ½ vie courte et s'administrant sous forme d'injection sous-cutanée/ quotidienne, et le canakinumab (anticorps monoclonal anti-IL-1 $\beta$ ) qui a une ½ vie plus longue et qui s'administre sous forme d'injection sous-cutanée/ 4 à 8 semaines selon les pathologies.

L'anakinra et le canakinumab ont obtenu l' autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les adultes et les enfants dans le traitement de la maladie de Still associée à des manifestations systémiques actives.

De nouvelles thérapeutiques plus ciblées sur l'IL-18 sont en cours de développement :

- Le Tadekinig alfa, de l'IL-18BP recombinante humaine, a montré une efficacité chez des patients atteints de maladie de Still compliquée ou non de SAM [87], de déficit en *XIAP* [88] ou de maladie liée à des variants gain de fonction *NLRC4* [59].
- Des essais cliniques sont en cours pour le développement de biothérapies de type anticorps bi-spécifique anti-IL-1 $\beta$  et IL-18 (MAS825) et un anticorps monoclonal anti-IL-18 (camoteskimab).

Aucune de ces thérapeutiques ne possède actuellement une AMM dans ces différentes maladies monogéniques. Il n'y a actuellement aucun consensus par rapport au traitement de ces maladies. Il s'agit le plus souvent d'indications après avis d'expert et à titre compassionnel. Le traitement de ces maladies doit être discuté de façon collégiale lors de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) nationales organisées par le Centre de Références des Maladies Autoinflammatoires et Amyloses rares (CEREMAIA) et la Filière de santé des maladies Auto-immunes et Auto-inflammatoires Rares (FAI2R).

## **Conclusion**

L'identification de l'IL-18 comme cytokine phare permet d'identifier un sous-groupe de maladies auto-inflammatoires caractérisées par une activation de la voie des inflammasomes, avec un risque de SAM (sauf pour les maladies associées à *PSTPIP1*). Dans la maladie de Still, l'IL-18 émerge comme un nouveau biomarqueur clef dans le diagnostic, le pronostic et le suivi de patients. Son rôle dans d'autres MAI monogéniques doit encore être mieux compris, mais des taux élevés ont un intérêt diagnostique certain en cas de contexte clinique évocateur de maladie liée à *NLRC4*, *XIAP*, *CDC42* ou encore *PSTPIP1* en attendant les résultats des analyses génétiques. L'élévation de l'IL-18 étant le signe d'une activation des inflammasomes, elle pourrait permettre de suggérer l'utilisation de thérapeutiques ciblant en première intention l'IL-1 $\beta$ . Des thérapeutiques ciblant spécifiquement l'IL-18 ou ses régulateurs sont en cours de développement.

## **Déclaration de liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en lien avec ce manuscrit.

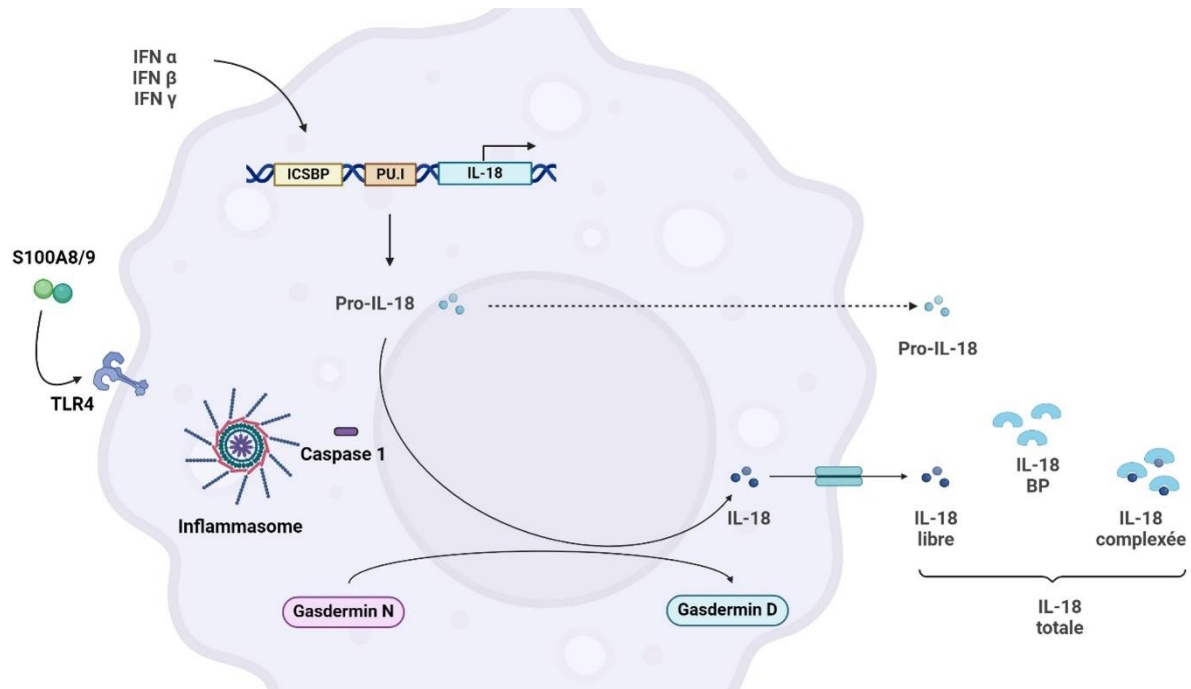
## **Remerciements**

Illustrations créées à partir de [www.BioRender.com](http://www.BioRender.com).



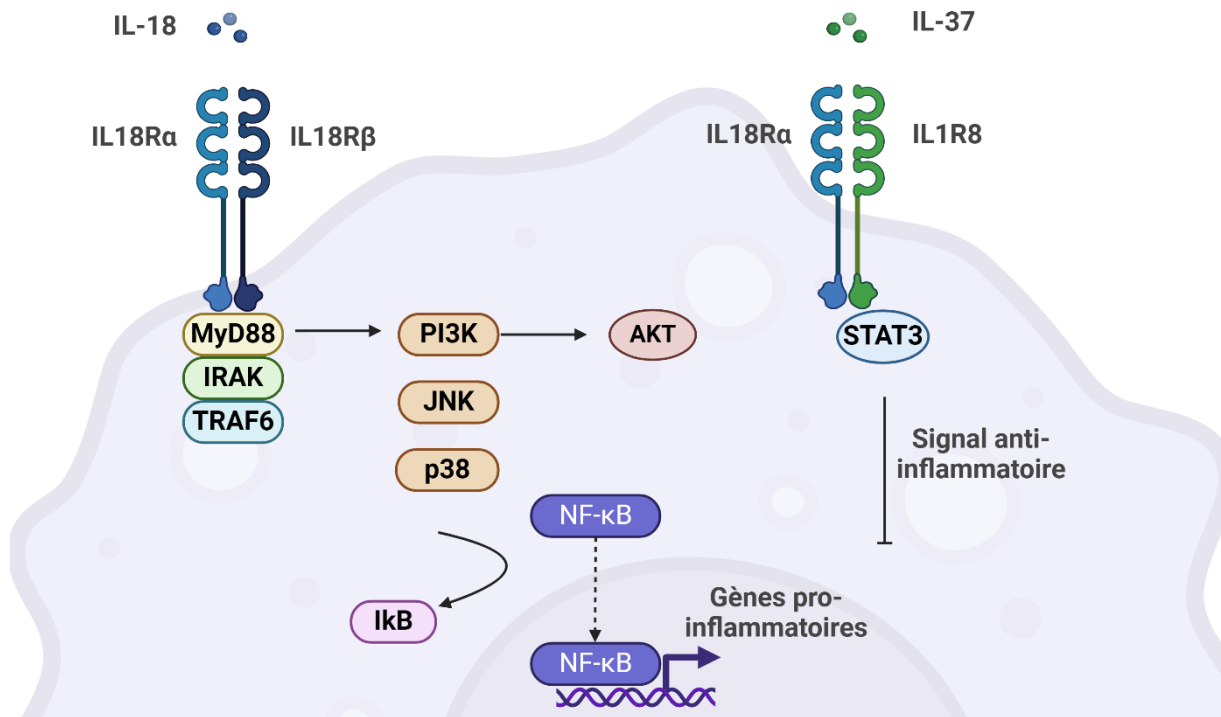
## FIGURES

**Figure 1 : Voie de l'inflammasome aboutissant à la pyroptose et à la libération d'IL18 active**



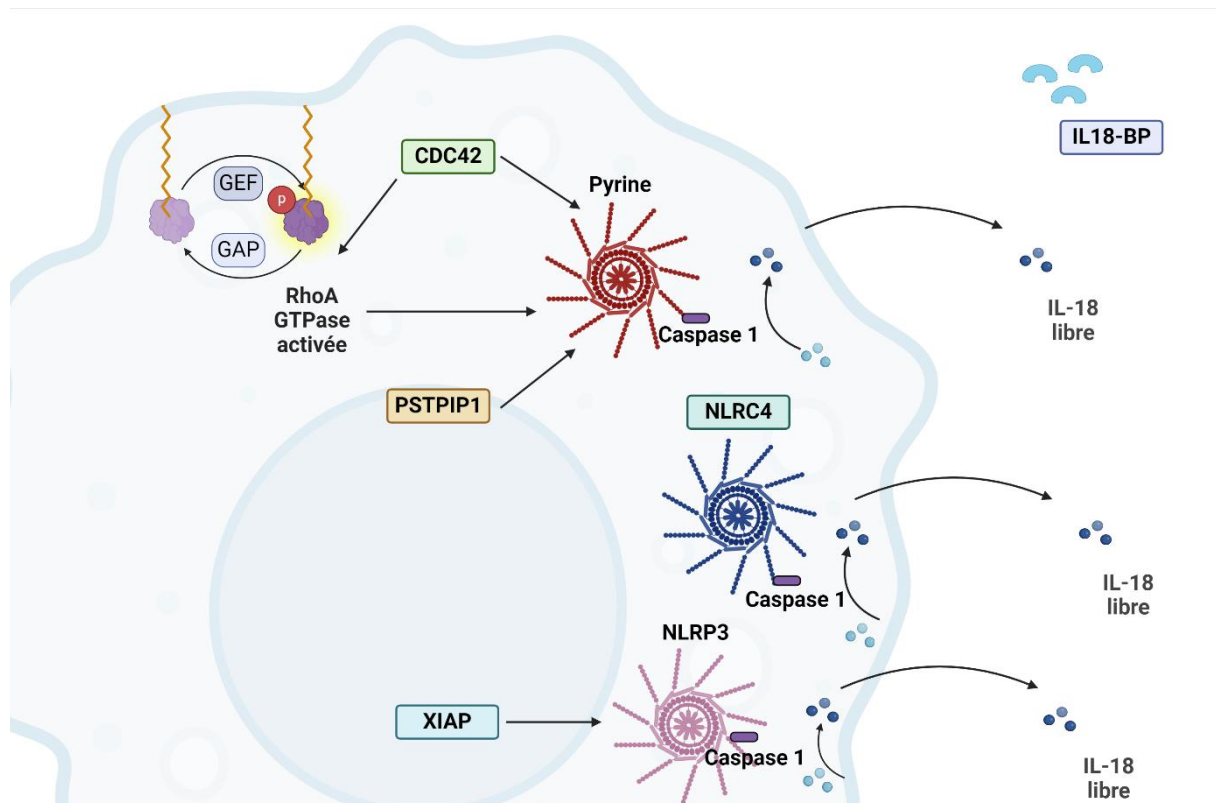
Le gène de l'IL-18, localisé sur le chromosome 11, est régulé par deux promoteurs activés par des interférons ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) et des facteurs de transcription hématopoïétiques (ICSBP, PU.1). Il code pour la pro-IL-18, inactive dans le cytoplasme jusqu'à ce que la caspase 1, activée par des inflammasomes comme NLRP3 et NLRC4, la convertisse en IL-18 active. Cette forme active est ensuite libérée lors de la pyroptose, un processus de mort cellulaire inflammatoire. Les macrophages semblent être la principale source d'IL-18.

Figure 2 : Voies de signalisation intracellulaires du récepteur à l'IL-18



Le récepteur de l'IL-18 (IL-18R) est un dimère capable de deux types de signalisation intracellulaire. La première induit une signalisation pro-inflammatoire qui est le résultat d'une dimérisation de la sous-unité constitutive IL-1Rα et d'une deuxième sous-unité inductible IL-18Rβ qui va interagir avec le ligand IL-18 libre. La deuxième induit une signalisation anti-inflammatoire qui est le résultat d'une dimérisation de la sous-unité constitutive IL-1Rα et d'une autre sous-unité inductible IL-1R8, qui va interagir avec le ligand IL-37.

**Figure 3 : Lien entre les différents gènes mutés associés à des maladies autoinflammatoires monogéniques avec élévation de l'IL-18 et les voies des inflammasomes**



Trois inflammasomes sont associés aux maladies autoinflammatoires monogéniques avec élévation de l'IL-18. Les protéines CDC42 et PSTPIP1 sont des régulateurs de l'activation de l'inflammasome pyrine. La protéine CDC42 interagit directement avec la pyrine et régule aussi en amont la RhoA GTPase, une protéine centrale dans l'activation de l'inflammasome pyrine. Des variants de type gains de fonction de la protéine NLRC4 activent de façon constitutionnelle l'inflammasome NLRC4. La protéine XIAP intervient dans l'activation de l'inflammasome NLRP3. Enfin, un variant perte de fonction de l'antagoniste naturel IL-18-BP a été rapporté chez un patient.

GAP: GTPase Activating Protein; GEF: Guanin nucleotide Exchange Factor:

## **TABLES**



**Tableau 1 : Maladies autoinflammatoires associées à une élévation de l'IL-18**

Maladies autoinflammatoires associées à une élévation de l'IL-18	Mode transmission	Principales manifestations cliniques	Principes du Traitement
Maladies polygéniques			
Maladie de Still (forme pédiatrique et de l'adulte)	/	<p style="text-align: center;">Fièvre</p> <p style="text-align: center;">Hyperleucocytose à PNN</p> <p style="text-align: center;">Rash cutané évanescent</p> <p style="text-align: center;">Arthrite</p> <p style="text-align: center;">Hépatosplénomégalie</p> <p style="text-align: center;">Polyadénopathie</p> <p style="text-align: center;">Sérites</p>	<p style="text-align: center;">Anakinra/ Canakinumab dans sa forme systémique ou compliquée de SAM</p> <p style="text-align: center;">Tocilizumab dans sa forme articulaire</p>
Maladies monogéniques			
Maladies associées aux mutations de <i>NLRC4</i>	<p style="text-align: center;">Autosomique dominant</p> <p style="text-align: center;">Formes mosaïques</p>	<p style="text-align: center;">Formes peu sévères avec urticaire familiale au premier plan</p> <p style="text-align: center;">Formes sévères associant entérocolite inflammatoire et épisodes de SAM récurrent</p>	<p style="text-align: center;">Non codifié</p> <p style="text-align: center;">Greffe de cellules souches hématopoïétiques ?</p> <p style="text-align: center;">Potentiel intérêt (restant à confirmer) des thérapeutiques ciblant spécifiquement</p>

			l'IL18
Maladies associées aux mutations de <i>XIAP</i>	Liées à l'X	XLP2 : épisodes de SAM récurrent	Non codifié Greffe de cellules souches hématopoïétiques ?  Potentiel intérêt (restant à confirmer) des thérapeutiques ciblant spécifiquement l'IL-18
Maladies associées aux mutations de <i>CDC42</i>	Autosomique dominant	Pancytopénie (thrombopénie +++)  Rash cutané  Episodes de SAM récurrent	Non codifié Greffe de cellules souches hématopoïétiques ?  Potentiel intérêt (restant à confirmer) des thérapeutiques ciblant spécifiquement l'IL-18, les inhibiteurs de l'IL-1 $\beta$ ou encore des anti-JAK

Maladies associées aux mutations de <i>PSTPIP1</i>	Autosomique dominant	Syndrome PAPA et apparentés : dermatoses neutrophiliques et tableaux spondyloarthrite like  Syndrome PAMI : pancytopénie, hépatosplénomégalie, acné inflammatoire et atteinte articulaire	Non codifié  Potentiel intérêt (restant à confirmer) des inhibiteurs de l'IL- 1 $\beta$ , des anti-TNF alpha, des anti-IL17/23 ou encore des anti- JAK
-------------------------------------------------------	----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



## REFERENCES

- [1] McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, 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. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80721-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80721-7).
- [2] Delplanque M, Fayand A, Boursier G, Grateau G, Savey L, Georgin-Lavialle S. Diagnostic and therapeutic algorithms for monogenic autoinflammatory diseases presenting with recurrent fevers among adults. *Rheumatology (Oxford)* 2022;keac712. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac712>.
- [3] Kim YM, Kang HS, Paik SG, Pyun KH, Anderson KL, Torbett BE, et al. Roles of IFN consensus sequence binding protein and PU.1 in regulating IL-18 gene expression. *J Immunol* 1999;163:2000–7.
- [4] Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev* 2018;281:138–53. <https://doi.org/10.1111/imr.12616>.
- [5] Heng TSP, Painter MW, Immunological Genome Project Consortium. The Immunological Genome Project: networks of gene expression in immune cells. *Nat Immunol* 2008;9:1091–4. <https://doi.org/10.1038/ni1008-1091>.
- [6] Mostafavi S, Yoshida H, Moodley D, LeBoité H, Rothamel K, Raj T, et al. Parsing the Interferon Transcriptional Network and Its Disease Associations. *Cell* 2016;164:564–78. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.032>.
- [7] Shimizu M, Takei S, Mori M, Yachie A. Pathogenic roles and diagnostic utility of interleukin-18 in autoinflammatory diseases. *Front Immunol* 2022;13:951535. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.951535>.
- [8] K Y, K N, H T. Interleukin-18 in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20030649>.
- [9] Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001;12:53–72. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(00\)00015-0](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(00)00015-0).
- [10] Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol* 2013;4:289. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00289>.
- [11] Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237–41. <https://doi.org/10.1038/nature04516>.
- [12] Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, Brooks SR, Marrero B, Liu Y, et al. An activating NLR4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet* 2014;46:1140–6. <https://doi.org/10.1038/ng.3089>.
- [13] Levy M, Thaiss CA, Zeevi D, Dohnalová L, Zilberman-Schapira G, Mahdi JA, et al. Microbiota-Modulated Metabolites Shape the Intestinal Microenvironment by Regulating NLRP6 Inflammasome Signaling. *Cell* 2015;163:1428–43. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.048>.
- [14] Zhu S, Ding S, Wang P, Wei Z, Pan W, Palm NW, et al. Nlrp9b inflammasome restricts rotavirus infection in intestinal epithelial cells. *Nature* 2017;546:667–70. <https://doi.org/10.1038/nature22967>.
- [15] Tsutsui H, Kayagaki N, Kuida K, Nakano H, Hayashi N, Takeda K, et al. Caspase-1-independent, Fas/Fas ligand-mediated IL-18 secretion from macrophages causes acute liver injury in mice. *Immunity* 1999;11:359–67. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80111-9](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80111-9).
- [16] Bossaller L, Chiang P-I, Schmidt-Lauber C, Ganesan S, Kaiser WJ, Rathinam VAK, et al. Cutting edge: FAS (CD95) mediates noncanonical IL-1 $\beta$  and IL-18 maturation via

- caspase-8 in an RIP3-independent manner. *J Immunol* 2012;189:5508–12. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202121>.
- [17] Shi X, Sun Q, Hou Y, Zeng H, Cao Y, Dong M, et al. Recognition and maturation of IL-18 by caspase-4 noncanonical inflammasome. *Nature* 2023;624:442–50. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06742-w>.
- [18] Omoto Y, Yamanaka K, Tokime K, Kitano S, Kakeda M, Akeda T, et al. Granzyme B is a novel interleukin-18 converting enzyme. *J Dermatol Sci* 2010;59:129–35. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.05.004>.
- [19] Omoto Y, Tokime K, Yamanaka K, Habe K, Morioka T, Kurokawa I, et al. Human mast cell chymase cleaves pro-IL-18 and generates a novel and biologically active IL-18 fragment. *J Immunol* 2006;177:8315–9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8315>.
- [20] Banerjee S, Bond JS. Prointerleukin-18 is activated by meprin beta in vitro and in vivo in intestinal inflammation. *J Biol Chem* 2008;283:31371–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802814200>.
- [21] Nakanishi K. Unique Action of Interleukin-18 on T Cells and Other Immune Cells. *Front Immunol* 2018;9:763. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00763>.
- [22] Nakahira M, Tomura M, Iwasaki M, Ahn HJ, Bian Y, Hamaoka T, et al. An absolute requirement for STAT4 and a role for IFN-gamma as an amplifying factor in IL-12 induction of the functional IL-18 receptor complex. *J Immunol* 2001;167:1306–12. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.3.1306>.
- [23] Matikainen S, Paananen A, Miettinen M, Kurimoto M, Timonen T, Julkunen I, et al. IFN-alpha and IL-18 synergistically enhance IFN-gamma production in human NK cells: differential regulation of Stat4 activation and IFN-gamma gene expression by IFN-alpha and IL-12. *Eur J Immunol* 2001;31:2236–45.
- [24] Robinson D, Shibuya K, Mui A, Zonin F, Murphy E, Sana T, et al. IGIF does not drive Th1 development but synergizes with IL-12 for interferon-gamma production and activates IRAK and NFkappaB. *Immunity* 1997;7:571–81. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80378-7](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80378-7).
- [25] Kalina U, Kauschat D, Koyama N, Nuernberger H, Ballas K, Koschmieder S, et al. IL-18 activates STAT3 in the natural killer cell line 92, augments cytotoxic activity, and mediates IFN-gamma production by the stress kinase p38 and by the extracellular regulated kinases p44erk-1 and p42erk-21. *J Immunol* 2000;165:1307–13. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.3.1307>.
- [26] El-Darawish Y, Li W, Yamanishi K, Pencheva M, Oka N, Yamanishi H, et al. Frontline Science: IL-18 primes murine NK cells for proliferation by promoting protein synthesis, survival, and autophagy. *J Leukoc Biol* 2018;104:253–64. <https://doi.org/10.1002/JLB.1HI1017-396RR>.
- [27] Hosotani Y, Kashiwamura S-I, Kimura-Shimmyo A, Sekiyama A, Ueda H, Ikeda T, et al. Interleukin-18 prevents apoptosis via PI3K/Akt pathway in normal human keratinocytes. *J Dermatol* 2008;35:514–24. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2008.00513.x>.
- [28] Zhou J, Ping F, Lv W, Feng J, Shang J. Interleukin-18 directly protects cortical neurons by activating PI3K/AKT/NF-κB/CREB pathways. *Cytokine* 2014;69:29–38. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.05.003>.
- [29] Tsutsui H, Nakanishi K, Matsui K, Higashino K, Okamura H, Miyazawa Y, et al. IFN-gamma-inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones. *J Immunol* 1996;157:3967–73.
- [30] Asano M, Nakane A, Minagawa T. Endogenous gamma interferon is essential in granuloma formation induced by glycolipid-containing mycolic acid in mice. *Infect Immun* 1993;61:2872–8. <https://doi.org/10.1128/iai.61.7.2872-2878.1993>.

- [31] Kohka H, Yoshino T, Iwagaki H, Sakuma I, Tanimoto T, Matsuo Y, et al. Interleukin-18/interferon-gamma-inducing factor, a novel cytokine, up-regulates ICAM-1 (CD54) expression in KG-1 cells. *J Leukoc Biol* 1998;64:519–27. <https://doi.org/10.1002/jlb.64.4.519>.
- [32] Morel JC, Park CC, Woods JM, Koch AE. A novel role for interleukin-18 in adhesion molecule induction through NF kappa B and phosphatidylinositol (PI) 3-kinase-dependent signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2001;276:37069–75. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103574200>.
- [33] Hitzler I, Sayi A, Kohler E, Engler DB, Koch KN, Hardt W-D, et al. Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in Helicobacter infections, which are differentially mediated by its substrates IL-1 $\beta$  and IL-18. *J Immunol* 2012;188:3594–602. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103212>.
- [34] Cooper MA, Elliott JM, Keyel PA, Yang L, Carrero JA, Yokoyama WM. Cytokine-induced memory-like natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1915–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813192106>.
- [35] Hurgin V, Novick D, Rubinstein M. The promoter of IL-18 binding protein: activation by an IFN-gamma -induced complex of IFN regulatory factor 1 and CCAAT/enhancer binding protein beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:16957–62. <https://doi.org/10.1073/pnas.262663399>.
- [36] Bufler P, Azam T, Gamboni-Robertson F, Reznikov LL, Kumar S, Dinarello CA, et al. A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13723–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.212519099>.
- [37] Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 2010;116:e35-40. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-280347>.
- [38] Iannello A, Samarani S, Debeche O, Boulassel M-R, Tremblay C, Toma E, et al. Potential role of IL-18 in the immunopathogenesis of AIDS, HIV-associated lipodystrophy and related clinical conditions. *Curr HIV Res* 2010;8:147–64. <https://doi.org/10.2174/157016210790442713>.
- [39] Liu D-H, Cui W, Chen Q, Huang C-M. Can circulating interleukin-18 differentiate between sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis? *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:593–7. <https://doi.org/10.3109/00365513.2011.597871>.
- [40] Ponasenko AV, Tsepokina AV, Khutoraya MV, Sinitsky MY, Barbarash OL. IL18-family Genes Polymorphism Is Associated with the Risk of Myocardial Infarction and IL18 Concentration in Patients with Coronary Artery Disease. *Immunol Invest* 2022;51:802–16. <https://doi.org/10.1080/08820139.2021.1876085>.
- [41] Chen S, Jiang F, Ren J, Liu J, Meng W. Association of IL-18 polymorphisms with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Asian populations: a meta-analysis. *BMC Med Genet* 2012;13:107. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-107>.
- [42] Kawayama T, Okamoto M, Imaoka H, Kato S, Young HA, Hoshino T. Interleukin-18 in pulmonary inflammatory diseases. *J Interferon Cytokine Res* 2012;32:443–9. <https://doi.org/10.1089/jir.2012.0029>.
- [43] Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:7148–53. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103681108>.
- [44] Herder C, Baumert J, Zierer A, Roden M, Meisinger C, Karakas M, et al. Immunological and cardiometabolic risk factors in the prediction of type 2 diabetes and coronary events:

- MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. *PLoS One* 2011;6:e19852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019852>.
- [45] Landy E, Carol H, Ring A, Canna S. Biological and clinical roles of IL-18 in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2024;20:33–47. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01053-w>.
- [46] Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, de Jesus AA, Tariq Z, Picarsic J, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood* 2018;131:1442–55. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-820852>.
- [47] Kudela H, Drynda S, Lux A, Horneff G, Kekow J. Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity. *BMC Rheumatol* 2019;3:4. <https://doi.org/10.1186/s41927-019-0053-z>.
- [48] Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:50. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0047-3>.
- [49] Kawashima M, Yamamura M, Tani ai M, Yamauchi H, Tanimoto T, Kurimoto M, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:550–60. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200103\)44:3<550::AID-ANR103>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200103)44:3<550::AID-ANR103>3.0.CO;2-5).
- [50] Maeno N, Takei S, Nomura Y, Imanaka H, Hokonohara M, Miyata K. Highly elevated serum levels of interleukin-18 in systemic juvenile idiopathic arthritis but not in other juvenile idiopathic arthritis subtypes or in Kawasaki disease: comment on the article by Kawashima et al. *Arthritis Rheum* 2002;46:2539–41; author reply 2541-2542. <https://doi.org/10.1002/art.10389>.
- [51] Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, Kaneda H, Wada H, Wada T, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1645–53. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq133>.
- [52] Xia Y, Cui P, Li Q, Liang F, Li C, Yang J. Extremely elevated IL-18 levels may help distinguish systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other febrile diseases. *Braz J Med Biol Res* 2017;50:e5958. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20165958>.
- [53] Krei JM, Møller HJ, Larsen JB. The role of interleukin-18 in the diagnosis and monitoring of hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome - a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2021;203:174–82. <https://doi.org/10.1111/cei.13543>.
- [54] Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:603–18. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0081-x>.
- [55] Billiau AD, Roskams T, Van Damme-Lombaerts R, Matthys P, Wouters C. Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN-gamma-producing lymphocytes and IL-6- and TNF-alpha-producing macrophages. *Blood* 2005;105:1648–51. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-2997>.
- [56] Baggio C, Bindoli S, Guidea I, Doria A, Oliviero F, Sfriso P. IL-18 in Autoinflammatory Diseases: Focus on Adult Onset Still Disease and Macrophages Activation Syndrome. *Int J Mol Sci* 2023;24:11125. <https://doi.org/10.3390/ijms241311125>.
- [57] Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, Mizuta M, Ko G, Saikawa Y, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile

idiopathic arthritis. Clin Immunol 2015;160:277–81. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.06.005>.

- [58] Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol 2016;169:8–13. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.05.010>.
- [59] Canna SW, Girard C, Malle L, de Jesus A, Romberg N, Kelsen J, et al. Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1698–701. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.022>.
- [60] Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, Kano H, Yasutomo K. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. J Exp Med 2014;211:2385–96. <https://doi.org/10.1084/jem.20141091>.
- [61] Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, Stiegler AL, Loring E, Choi M, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. Nat Genet 2014;46:1135–9. <https://doi.org/10.1038/ng.3066>.
- [62] Wang J, Ye Q, Zheng W, Yu X, Luo F, Fang R, et al. Low-ratio somatic NLRC4 mutation causes late-onset autoinflammatory disease. Ann Rheum Dis 2022;81:1173–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221708>.
- [63] De Langhe E, Van Loo S, Malengier-Devlies B, Metzemaekers M, Staels F, Vandenhoute J, et al. TET2 -Driver and NLRC4 -Passenger Variants in Adult-Onset Autoinflammation. N Engl J Med 2023;388:1626–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2212928>.
- [64] Scott FL, Denault J-B, Riedl SJ, Shin H, Renatus M, Salvesen GS. XIAP inhibits caspase-3 and -7 using two binding sites: evolutionarily conserved mechanism of IAPs. EMBO J 2005;24:645–55. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600544>.
- [65] Shiozaki EN, Chai J, Rigotti DJ, Riedl SJ, Li P, Srinivasula SM, et al. Mechanism of XIAP-mediated inhibition of caspase-9. Mol Cell 2003;11:519–27. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(03\)00054-6](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(03)00054-6).
- [66] Yabal M, Müller N, Adler H, Knies N, Groß CJ, Damgaard RB, et al. XIAP restricts TNF- and RIP3-dependent cell death and inflammasome activation. Cell Rep 2014;7:1796–808. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.05.008>.
- [67] Vince JE, Wong WW-L, Gentle I, Lawlor KE, Allam R, O'Reilly L, et al. Inhibitor of apoptosis proteins limit RIP3 kinase-dependent interleukin-1 activation. Immunity 2012;36:215–27. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.01.012>.
- [68] Rigaud S, Fondanèche M-C, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. Nature 2006;444:110–4. <https://doi.org/10.1038/nature05257>.
- [69] Mudde ACA, Booth C, Marsh RA. Evolution of Our Understanding of XIAP Deficiency. Front Pediatr 2021;9:660520. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.660520>.
- [70] Wada T, Kanegane H, Ohta K, Katoh F, Imamura T, Nakazawa Y, et al. Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency. Cytokine 2014;65:74–8. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.09.007>.
- [71] El Masri R, Delon J. RHO GTPases: from new partners to complex immune syndromes. Nat Rev Immunol 2021;21:499–513. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00500-7>.
- [72] Takenouchi T, Kosaki R, Niizuma T, Hata K, Kosaki K. Macrothrombocytopenia and developmental delay with a de novo CDC42 mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. Am J Med Genet A 2015;167A:2822–5. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37275>.
- [73] Gernez Y, de Jesus AA, Alsaleem H, Macaubas C, Roy A, Lovell D, et al. Severe autoinflammation in 4 patients with C-terminal variants in cell division control protein

- 42 homolog (CDC42) successfully treated with IL-1 $\beta$  inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1122-1125.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.017>.
- [74] Lam MT, Coppola S, Krumbach OHF, Prencipe G, Insalaco A, Cifaldi C, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *J Exp Med* 2019;216:2778–99. <https://doi.org/10.1084/jem.20190147>.
- [75] Martinelli S, Krumbach OHF, Pantaleoni F, Coppola S, Amin E, Pannone L, et al. Functional Dysregulation of CDC42 Causes Diverse Developmental Phenotypes. *Am J Hum Genet* 2018;102:309–20. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.12.015>.
- [76] Coppola S, Insalaco A, Zara E, Di Rocco M, Marafon DP, Spadaro F, et al. Mutations at the C-terminus of CDC42 cause distinct hematopoietic and autoinflammatory disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022;150:223–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.024>.
- [77] Bekhouche B, Tourville A, Ravichandran Y, Tacine R, Abrami L, Dussiot M, et al. A toxic palmitoylation of Cdc42 enhances NF- $\kappa$ B signaling and drives a severe autoinflammatory syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:1201-1204.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.020>.
- [78] Bucciol G, Pillay B, Casas-Martin J, Delafontaine S, Proesmans M, Lorent N, et al. Systemic Inflammation and Myelofibrosis in a Patient with Takenouchi-Kosaki Syndrome due to CDC42 Tyr64Cys Mutation. *J Clin Immunol* 2020;40:567–70. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00742-5>.
- [79] Mertz P, Hentgen V, Boursier G, Delon J, Georjin-Lavialle S. [Monogenic auto-inflammatory diseases associated with actinopathies: A review of the literature]. *Rev Med Interne* 2023;S0248-8663(23)00668-9. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2023.06.005>.
- [80] Kapp FG, Kretschmer S, Beckmann CCA, Wäsch L, Molitor A, Carapito R, et al. C-terminal variants in CDC42 drive type I interferon-dependent autoinflammation in NOCARH syndrome reversible by ruxolitinib. *Clinical Immunology* 2023;256:109777. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109777>.
- [81] Stone DL, Ombrello A, Arostegui JI, Schneider C, Dang V, de Jesus A, et al. Excess Serum Interleukin-18 Distinguishes Patients With Pathogenic Mutations in PSTPIP1. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:353–7. <https://doi.org/10.1002/art.41976>.
- [82] Genovese G, Moltrasio C, Garcovich S, Marzano AV. PAPA spectrum disorders. *G Ital Dermatol Venereol* 2020;155:542–50. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.20.06629-8>.
- [83] Waite AL, Schaner P, Richards N, Balci-Peynircioglu B, Masters SL, Brydges SD, et al. Pypin Modulates the Intracellular Distribution of PSTPIP1. *PLoS One* 2009;4:e6147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006147>.
- [84] Hashmi SK, Bergstrom K, Bertuch AA, Despotovic JM, Muscal E, Xia F, et al. PSTPIP1-associated myeloid-related proteinemia inflammatory syndrome: A rare cause of childhood neutropenia associated with systemic inflammation and hyperzincemia. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27439. <https://doi.org/10.1002/pbc.27439>.
- [85] Belkaya S, Michailidis E, Korol CB, Kabbani M, Cobat A, Bastard P, et al. Inherited IL-18BP deficiency in human fulminant viral hepatitis. *J Exp Med* 2019;216:1777–90. <https://doi.org/10.1084/jem.20190669>.
- [86] Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, Ikawa Y, Nakagishi Y, Yasuoka R, et al. Clinical significance of interleukin-18 for the diagnosis and prediction of disease course in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:2421–6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa634>.
- [87] Yasin S, Solomon K, Canna SW, Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C, Schiffrin E, et al. IL-18 as therapeutic target in a patient with resistant systemic juvenile idiopathic arthritis

and recurrent macrophage activation syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:442–5. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez284>.

- [88] Geerlinks AV, Dvorak AM, XIAP Deficiency Treatment Consortium. A Case of XIAP Deficiency Successfully Managed with Tadekinig Alfa (rhIL-18BP). *J Clin Immunol* 2022;42:901–3. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01236-2>.