



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Interféronopathies de type I



Type I interferonopathies

J. Munoz^a, M. Marque^a, M. Dandurand^a,
L. Meunier^{a,b}, Y.-J. Crow^{c,d}, D. Bessis^{e,*,f,g}

^a Département de dermatologie, hôpital Caremeau, CHRU de Nîmes, 4, rue du Professeur-Debré, 30029 Nîmes, France

^b UMR CNRS 5247, institut des biomolécules Max-Mousseron, faculté de pharmacie, 15, avenue Charles-Flahault, BP 14491, 34093 Montpellier cedex 05, France

^c Laboratoire de neurogénétique et de neuro-inflammation, institut Imagine, hôpital Necker–Enfants-Malades, université Paris Descartes, 24, boulevard du Montparnasse, 75015 Paris, France

^d Manchester centre for genomic medicine, institute of human development, faculty of medical and human sciences, Manchester academic health sciences centre, university of Manchester, M13 9WL Manchester, Royaume-Uni

^e Département de dermatologie, hôpital Saint-Eloi, CHRU de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

^f Université Montpellier 1, 163, rue Auguste-Broussonnet, 34090 Montpellier, France

^g Inserm U1058, UFR de pharmacie, 15, avenue Charles-Flahault, 34093 Montpellier cedex 5, France

Reçu le 19 mars 2015 ; accepté le 11 juin 2015

Disponible sur Internet le 9 septembre 2015

MOTS CLÉS

Interféron ;
Interféronopathie ;
Syndrome
d'Aicardi-Goutières ;
Syndromes
auto-inflammatoires
liés au protéasome ;
PRAAS ;
Syndrome SAVI ;

Résumé Les interféronopathies de type 1 (IFNpathies) désignent un groupe d'affections héréditaires liées à une surexpression des interférons (IFN) de type 1. Les principales IFNpathies identifiées à ce jour sont le syndrome d'Aicardi-Goutières, le lupus-engelure familial, la spondylenchondrodysplasie, le *STING-associated vasculopathy with onset in the infancy* (SAVI), les syndromes auto-inflammatoires liés au protéasome et le syndrome de Singleton-Merten. Ces affections comportent des similitudes phénotypiques et notamment des signes cutanés évocateurs comme le lupus-engelure, et sont parfois inauguraux et présents précocement dès les premiers mois de vie. Le regroupement et la classification clinique des IFNpathies évoluent au gré de la découverte des gènes impliqués dans l'expression des IFN de type 1. L'identification précise et récente de plusieurs mécanismes de surexpression des IFN de type 1 a permis le

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : d-bessis@chu-montpellier.fr (D. Bessis).

STING ;
 Spondyloenchondro-
 splasie ;
 Syndrome de
 Singleton-Merten ;
 Vascularite ;
 Vasculopathie ;
 Engelures ;
 Lupus-engelure
 familial ;
 Syndrome
 Nakajo-Nishimura ;
 Syndrome CANDLE ;
 Syndrome JMP ;
 Syndrome JASL ;
 Lupus érythémateux
 systémique

développement de nouvelles thérapies ciblées actuellement en cours d'évaluation comme les inhibiteurs des Janus-kinases et de la transcriptase inverse.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Interferon;
 Interferonopathy;
 Aicardi-Goutières
 syndrome;
 Proteasome-
 associated
 auto-inflammatory
 syndromes;
 PRAAS;
 SAVI;
 STING;
 Spondyloenchondro-
 splasia;
 Singleton-Merten
 syndrome;
 Vasculitis;
 Vasculopathy;
 Chilblains;
 Familial chilblain
 lupus;
 Nakajo-Nishimura
 syndrome;
 CANDLE syndrome;
 JMP syndrome;
 JASL syndrome;
 Systemic lupus
 erythematosus

Summary Type I interferonopathies are a group of Mendelian disorders characterized by a common physiopathology: the up-regulation of type I interferons. To date, interferonopathies include Aicardi-Goutières syndrome, familial chilblain lupus, spondylenchondromatosis, PRoteasome-associated auto-inflammatory syndrome (PRAAS) and Singleton-Merten syndrome. These diseases present phenotypic overlap including cutaneous features like chilblain lupus, that can be inaugural or present within the first months of life. This novel set of inborn errors of immunity is evolving rapidly, with recognition of new diseases and genes. Recent and improved understanding of the physiopathology of overexpression of type I interferons has allowed the development of targeted therapies, currently being evaluated, like Janus-kinases or reverse transcriptase inhibitors.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

Ac anticorps
 AD autosomique dominant
 ANCA anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
 APS anticorps antiphospholipides
 AR autosomique récessif

CANDLE *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*
 cGAMP guanosine monophosphate-adénosine monophosphate cyclique
 cGAS guanosine monophosphate-adénosine monophosphate cyclique synthase
 DAMP *damage-associated molecular patterns*
 IFN interféron
 IFNAR *interferon-alpha/beta receptor*
 IFNpathie interféronopathie

Ig	immunoglobuline
IRF	<i>interferon regulatory factor</i>
ISG	<i>interferon stimulated genes</i>
ISGF	<i>interferon stimulated gene factor</i>
JAK/STAT	<i>janus kinases/signal transducers and activators of transcription</i>
JASL	<i>Japanese autoinflammatory syndrome with lipodystrophy</i>
JMP	<i>joint contracture, muscle atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced</i>
LEF	<i>lupus engelure familial</i>
LES	lupus érythémateux systémique
MDA5	<i>melanoma differentiation-associated gene 5</i>
PAMP	<i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PRAAS	<i>proteasome-associated autoinflammatory syndromes</i>
RCSP	retard de croissance staturopondéral
RIG-I	<i>retinoic acid-inducible gene-1</i>
SAG	syndrome d'Aicardi-Goutières
SAVI	<i>Sting associated vasculopathy with onset in the infancy</i>
STAT	<i>signal transducers and activators of transcription</i>
STING	<i>stimulator of interferon gene</i>
TBK1	<i>tank-binding kinase-1</i>
TLR	<i>toll-like receptors</i>
TRAP	<i>tartrate-resistant form of acid phosphatase</i>

Introduction

Le concept d'interféronopathie (IFNopathie) a été individualisé en 2011 [1], afin de grouper des affections héréditaires liées sur un plan physiopathogénique à une surexpression des interférons (IFN) de type 1, dont les IFN- α et β sont les représentants majeurs. Les principales IFNopathies regroupent le syndrome d'Aicardi-Goutières (SAG), le lupus-engelure familial (LEF), la spondylenchondrodysplasie, le *STING-associated vasculopathy with onset in the infancy* (SAVI), les syndromes auto-inflammatoires liés au protéasome (*PSMB8*) ou *Proteasome-associated autoinflammatory syndromes* (PRAAS) et le syndrome de Singleton-Merten (Tableau 1).

Le dermatologue joue un rôle essentiel dans la reconnaissance de ces différentes affections qui comportent toutes des signes cutanés évocateurs, parfois inauguraux et précoces dès les premiers mois de vie. Si les IFNopathies sont de description récente, il est probable que des observations préalables à leur découverte aient été méconnues ou intégrées au sein du spectre d'autres vascularites/vasculopathies ou de maladies auto-immunes. Ainsi, à titre d'exemple, des observations de SAVI ont été initialement diagnostiquées au sein du groupe des vascularites primitives comme la granulomatose avec polyangéite (nouvelle dénomination de la « granulomatose de Wegener ») [2,3]. Le regroupement et la classification clinique des IFNopathies ne cessent d'évoluer au gré de la découverte des gènes impliqués dans l'expression des IFN de type 1. Par exemple, le concept de syndromes auto-inflammatoires liés au protéasome a été proposé récemment [4] afin d'unifier plusieurs syndromes phénotypiquement proches sur un plan clinique et liés à des mutations du gène *PSMB8* comme le syndrome de Nakajo et Nishimura, le syndrome *Chronic atypical*

neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE), le syndrome *Joint contracture, muscle atrophy, microcytic anemia et panniculitis-induced childhood-onset* (JMP) et le syndrome *Japanese autoinflammatory syndrome with lipodystrophy* (JASL).

Reconnaître ces différentes affections, certes rares, n'est pas uniquement conceptuel puisque la compréhension croissante des mécanismes physiopathogéniques aboutissant à une surexpression des IFN de type 1 permet le développement récent de nouvelles thérapeutiques ciblées.

Voie de signalisation des IFN de type 1

L'immunité innée (naturelle ou native) constitue la première ligne de défense contre les agents microbiens et la base du développement de l'immunité adaptative (spécifique) par la production des IFN α et β et de diverses cytokines pro-inflammatoires. Plusieurs voies de signalisation cellulaire permettent la synthèse des IFN de type 1, soit par la détection de composants microbiens via les récepteurs *Toll-like receptors* (TLR), soit par le biais de voies de signalisation intracellulaire (voie STING, voie des hélicases) au sein des cellules infectées, après internalisation des particules ou des cellules infectées apoptotiques (Fig. 1) [5–7].

La voie TLR débute par la reconnaissance de « motifs moléculaires » microbiens nommés *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMP), correspondant à des acides nucléiques (ADN/ARN simple et double brin) ou des glycoprotéines d'enveloppe des virus et de *Damage-associated molecular patterns* (DAMP) correspondant à des signaux de stress comme l'ADN du soi liés à la mort cellulaire ou à des protéines endommagées [5–7]. Ces molécules se fixent sur les TLR, récepteurs membranaires situés à la surface cellulaire et à l'intérieur de compartiments endosomaux. Les TLR sont principalement exprimés dans les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques ainsi que les kératinocytes et les cellules épithéliales. Certains TLR comme TLR3, TLR7/8 et TLR9 sont spécialisés dans la reconnaissance d'acides nucléiques et se localisent préférentiellement au niveau intracellulaire dans les compartiments endosomaux.

La voie de STING-IFN débute par la détection d'ADN cytosolique par l'enzyme guanosine monophosphate-adénosine monophosphate cyclique (cGAMP) synthase (cGAS) et permet la production d'un second messenger di-nucléotidique cyclique cGAMP. Celui-ci se lie à la protéine *Stimulator interferon genes* (STING), protéine transmembranaire du réticulum endoplasmique, exprimée au sein de diverses cellules comme les macrophages, les fibroblastes et les cellules dendritiques [8].

La voie des hélicases *Retinoic acid-inducible gene-1* (RIG-I) et *Melanoma differentiation-associated gene 5* (MDA5/IFIH1) est activée notamment par la reconnaissance d'ARN double-brin.

Ces différentes voies d'activation aboutissent au recrutement de molécules adaptatrices permettant en fine l'activation des facteurs de transcription *Interferon regulatory factor* (IRF), en particulier IRF3 et IRF7, par leur phosphorylation et leur dimérisation (IRF3/IRF3 et IRF7/IRF7). Les facteurs de transcription nucléaires ainsi formés permettent la régulation de l'expression des gènes

Tableau 1 Principales caractéristiques cliniques, radiologiques et génétiques des interféronopathies.

IFNpathie	Gène muté/transmission	Atteinte dermatologique	Principales atteintes extracutanées	Biologie et imagerie
Syndrome d'Aicardi-Goutières	<i>TREX1</i> /AR ou <i>AD</i> , <i>RNASEH2A</i> , <i>2B</i> et <i>2C</i> /AR, <i>SAMHD1</i> /AR, <i>ADAR</i> /AR ou <i>AD</i> , <i>IFIH1</i> /AD	Engelures fréquentes avec ulcérations, nécroses et amputations possibles Rares panniculites Engelures avec caractéristiques identiques au SAG	Encéphalopathie, tétraplégie spastique, retard mental variable, microcéphalie, RCSP, épisodes fébriles à répétition	Syndrome inflammatoire, signes d'auto-immunité Calcifications intracrâniennes
Lupus engelure familial	<i>TREX1</i> /AD, <i>SAMHD1</i> /AD	Engelures et vascularite d'évolution dramatique, pustulose diffuse, placards télangiectasiques, livédo, ulcérations buccales onychodystrophie, cicatrices atrophiques	Pneumopathie interstitielle diffuse, RCSP, épisodes fébriles à répétition, infections récurrentes	Syndrome inflammatoire, signes d'auto-immunité Syndrome inflammatoire, signes d'auto-immunité, leucopénie, anémie, thrombocytose
SAVI	<i>TMEM173</i> /AD	Engelures et vascularite d'évolution dramatique, pustulose diffuse, placards télangiectasiques, livédo, ulcérations buccales onychodystrophie, cicatrices atrophiques		
SPENCD	<i>ACP5</i> /AR	Manifestations cutanées en lien avec maladies auto-immunes associées, engelures possibles	Dysplasie osseuse : enchondromes, association à des maladies auto-immunes	Syndrome inflammatoire, anémie, thrombopénie, leucopénie, signes d'auto-immunité Possibles calcifications intracrâniennes
PRAAS	<i>PSMB8</i> /AR	Eruption papulo-érythémateuse annulaire, érythème noueux, œdème violacé palpébral, hippocratisme digital, lipodystrophies, engelures possibles Psoriasis	Lipodystrophie de la partie supérieure du corps, arthropathie déformante sévère, amyotrophie	Syndrome inflammatoire, leucopénie, anémie microcytaire, signes d'auto-immunité, possibles calcifications intracrâniennes
Syndrome de Singleton-Merten	<i>IFIH1</i> et <i>DDX58</i> /AD		Calcifications vasculaires (aorte, valves cardiaques), anomalies dentaires et osseuses	

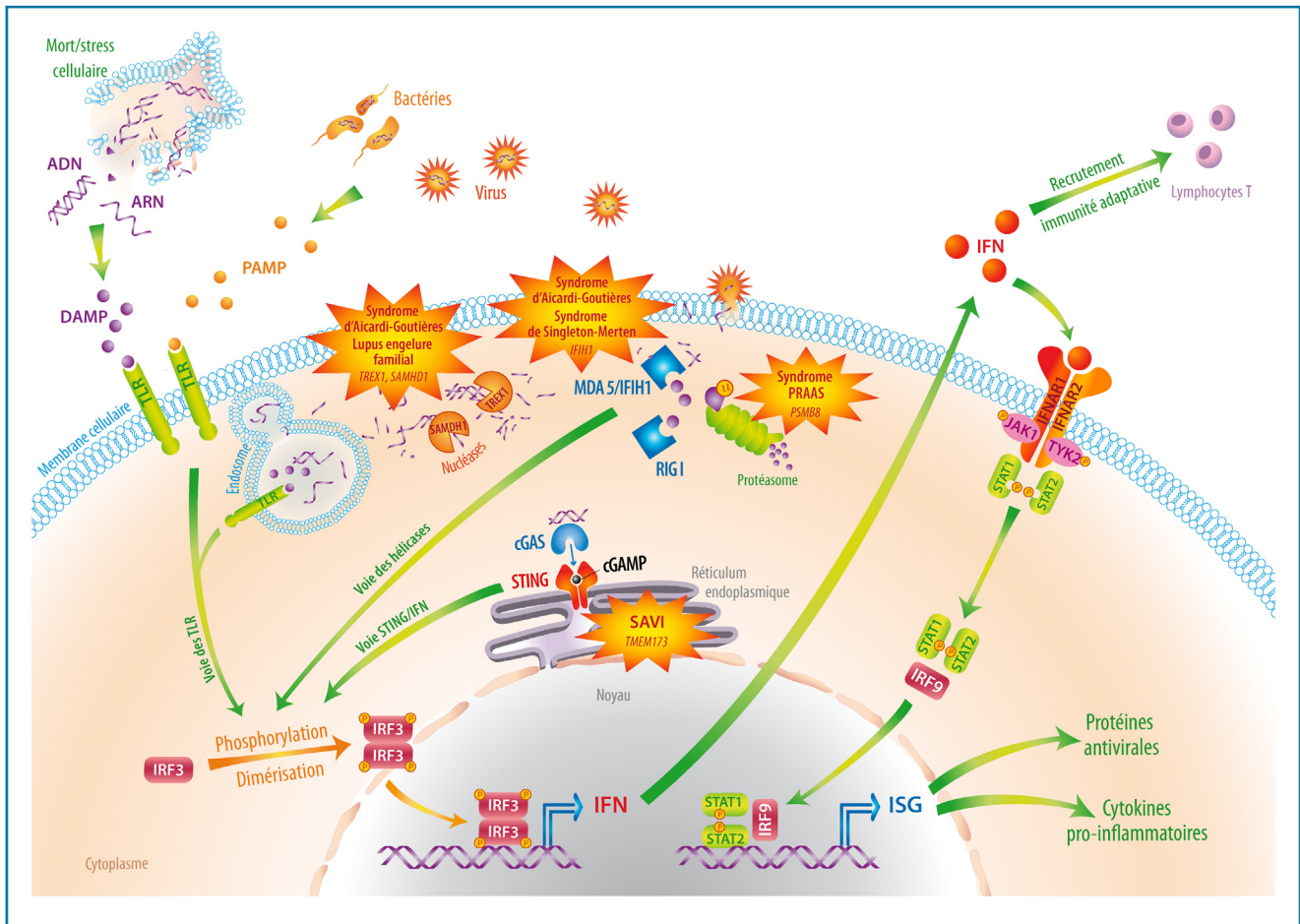


Figure 1. Voies de signalisation cellulaire et mécanismes de surexpression des interférons (IFN) de type I. La synthèse d'IFN commence par la détection de « motifs moléculaires » correspondant à une agression : les PAMP et les DAMP. Ces motifs particuliers se fixent sur des récepteurs dédiés qui sont : d'une part, les TLR, récepteurs membranaires cellulaires ou endosomaux et de l'autre, des récepteurs cytosoliques (cGAS, MDA5, RIG1). Cette reconnaissance entraîne une cascade de signalisation intracellulaire ayant pour but la synthèse d'IFN de type I. La voie de STING-IFN débute par la détection d'ADN cytosolique par l'enzyme cGAS et permet la synthèse de cGAMP, celui-ci se lie à la protéine STING, protéine transmembranaire du réticulum endoplasmique. La voie des hélicases RIG-I et MDA5/IFIH1 est activée par la reconnaissance de DAMP et PAMP intracellulaires. Ces différentes voies activent (phosphorylation et dimérisation) des facteurs de transcription nucléaires (IRF) qui permettent l'expression des gènes des IFN de type I et donc la synthèse des IFN α et β . Les IFN ainsi produits se lient à leurs récepteurs membranaires IFNAR1/IFNAR2 et génèrent un signal d'activation propagé dans la cellule via la voie de signalisation JAK/STAT. Les protéines kinases JAK conduisent à la formation d'un facteur de transcription nucléaire composé de STAT1, STAT2 et IRF9. Il se fixe en amont des ISG pour induire leur expression et ainsi la production de protéines à l'origine des propriétés antivirales des IFNs de type I. Au cours du SAG et du LEF, le défaut d'activité enzymatique des protéines TREX1 et SAMHD1 conduit à une accumulation cytosolique d'acides nucléiques reconnus comme des PAMPs ou DAMPs. Au cours du syndrome SAVI, la protéine STING est activée de manière constitutive. Dans les syndromes PRAAS, le défaut d'activité des immunoprotéasomes conduit à l'accumulation intracellulaire de protéines ubiquitinées qui constituent des motifs moléculaires cytosoliques de type DAMP. La mutation des gènes *IFIH1* et *DDX58* conduit à l'activation constitutive des récepteurs cytosoliques MDA5 et RIG-I. Tous ces dysfonctionnements ont comme conséquence l'activation chronique de la réponse à IFN de type I.

des IFN de type I et la synthèse des IFN α et β . Les IFN de type I ainsi produits agissent indirectement sur les particules infectieuses en propageant un signal cellulaire permettant la synthèse de protéines à action antivirale. Pour cela, ils se lient à leurs récepteurs membranaires dimériques *Interferon-alpha/beta receptor* (IFNAR1/IFNAR2) et génèrent un signal d'activation propagé dans la cellule via la voie de signalisation *Janus kinases/signal transducers and activators of transcription* (JAK/STAT). Les JAK sont des protéine-kinases qui activent par phosphorylation les facteurs de transcription STAT1 et STAT2, permettant leur dimérisation et leur association à la protéine IRF9. Le

complexe ainsi formé *Interferon-stimulated gene factor 3* (ISGF3), composé de STAT1, STAT2 et IRF9, agit comme facteur de transcription nucléaire. Il se fixe en amont des gènes *Interferons stimulated genes* (ISG) pour induire leur expression, aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires et de protéines aux propriétés antivirales [9]. Les IFN de type I modulent également la réponse immunitaire adaptative en stimulant l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, en contribuant à la prolifération et la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques et la maturation des cellules dendritiques.

Mécanismes de surexpression de l'IFN de type 1

Plusieurs mécanismes de surexpression des IFN de type 1 (Fig. 1) ont pu récemment être identifiés grâce à l'étude des principales IFNpathies [10] :

- le défaut d'activité enzymatique des protéines TREX1, SAMHD1, RNASEH2A/2B/2C et ADAR1 conduit à une accumulation cytosolique d'acides nucléiques reconnus comme des PAMP ou DAMP qui est responsable d'une stimulation chronique de la réponse IFN de type 1, de façon analogue aux virus. Ce mécanisme est en cause au cours du SAG et du lupus engelure familial ;
- l'activation constitutive ou l'augmentation de sensibilité au ligand de la protéine STING entraîne l'activation chronique de la voie de signalisation STING/IFN, mécanisme en cause comme au cours du SAVI ;
- le défaut d'activité des immunoprotéasomes conduit à l'accumulation intracellulaire de protéines ubiquitinées qui constituent des motifs moléculaires cytosoliques de type DAMP à l'origine d'une activation chronique de la voie de l'IFN de type 1. Ce mécanisme est imputable au cours des syndromes auto-inflammatoires liés au protéasome (*PSMB8*) ;
- l'activation constitutive d'un récepteur cytosolique à activité hélicase comme les protéines MDA5/IFIH1 et RIG-I conduit à une stimulation continue de la voie des IFN de type 1. Ce mécanisme est en cause au cours des syndromes liés à une mutation du gène *IFIH1*.

Syndrome d'Aicardi-Goutières

Le SAG constitue le paradigme des IFNpathies de type 1. Il s'agit d'une affection génétique rare dont l'incidence est estimée à 1/110 000 naissances en Grande Bretagne. Elle est transmise, majoritairement sur le mode autosomique récessif (AR), plus rarement sur le mode autosomique dominant (AD) (Tableau 1). Sept gènes sont impliqués avec, par ordre de fréquence décroissante estimée sur une cohorte de 299 familles, les gènes *RNASEH2B* (36 %, AR), *TREX1* (24 %, AR ou AD), *SAMHD1* (13 %, AR ou AD), *RNASEH2C* (12 %, AR), *ADAR* (7 %, AR ou AD), *RNASEH2A* (5 %, AR) et *IFIH1/MDA5* (3 %, AD) [11]. Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans le métabolisme des acides nucléiques ou comme récepteur cytosolique (*MDA5/IFIH1*) (Fig. 1).

Le diagnostic est le plus souvent établi dans un contexte d'encéphalopathie précoce associée à une calcification des noyaux gris centraux et des anomalies de la substance blanche [12]. Dans sa forme typique, l'atteinte clinique débute le plus souvent à partir de l'âge de 4 mois. Elle peut se révéler plus rarement en période néo- ou anténatale par une microcéphalie et des calcifications cérébrales, ou après l'âge de 1 an. Les symptômes initiaux sont souvent peu spécifiques : irritabilité extrême, difficultés de prise alimentaire, troubles du tonus et épisodes de fièvre sans point d'appel infectieux. Au cours des premières semaines de vie, les symptômes peuvent mimer des infections materno-fœtales du groupe autres (pour *Others*), rubéole, *cytomégalovirus*, virus *Herpes simplex* (TORCH) [11, 12]. Progressivement, apparaissent un retard de développement psychomoteur

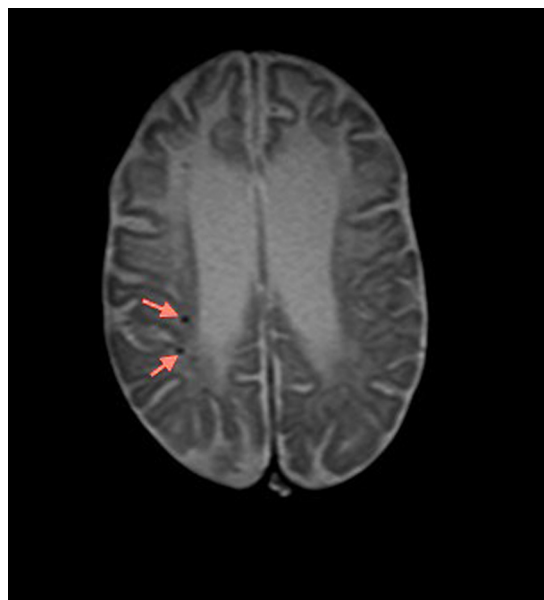


Figure 2. Anomalies IRM au cours d'un syndrome d'Aicardi-Goutières (séquence T2 en coupe axiale). Hypersignaux de la substance blanche des régions frontales, atrophie cérébrale diffuse, calcifications périventriculaire (flèches).

ou une perte des acquisitions, un ralentissement de croissance du périmètre crânien (microcéphalie acquise), parfois accompagnés de crises convulsives ou d'une cécité corticale. Les symptômes évoluent vers un tableau complet d'encéphalopathie associant dans sa forme complète (39 % des cas) une tétraplégie spastique, une dystonie des membres et une hypotonie du tronc et de l'extrémité céphalique [11]. L'imagerie cérébrale met en évidence dans les formes typiques et complètes une atrophie cérébrale, des calcifications des noyaux gris centraux et des régions périventriculaires ainsi que des hypersignaux de la substance blanche (Fig. 2). Un handicap intellectuel et moteur sévère est présent dans près de 3/4 des cas. L'atteinte neurologique est le principal facteur de mortalité conduisant directement ou indirectement au décès de l'enfant dans environ 19,3 % des cas, le plus souvent avant l'âge de 5 ans [11]. La pénétrance est variable allant de formes sévères, marquées par une atteinte neurologique invalidante, à des formes peu symptomatiques avec atteinte cutanée exclusive à type de lupus-engelure. La sévérité phénotypique est également dépendante du gène incriminé, apparaissant moindre sur le plan neurologique au cours des mutations des gènes *RNASEH2B* et *SAMHD1* contrairement aux mutations du gène *TREX1* à l'origine d'une mortalité importante (33,3 %) [11, 12].

Les anomalies biologiques du SAG sont marquées par une augmentation du taux sérique et rachidien d'IFN- α , une hyperlymphocytose et une augmentation du taux de neoptérine dans le liquide céphalorachidien [12]. Ces marqueurs sont désormais supplantés par la mise en évidence quasi-constante de la « signature IFN » sérique. Celle-ci témoigne de l'activation des ISG qui codent pour des protéines à l'origine des propriétés biologiques des IFN : cytokines, protéines de transduction du signal, facteurs de croissance et protéines antimicrobiennes. Cette signature correspond à

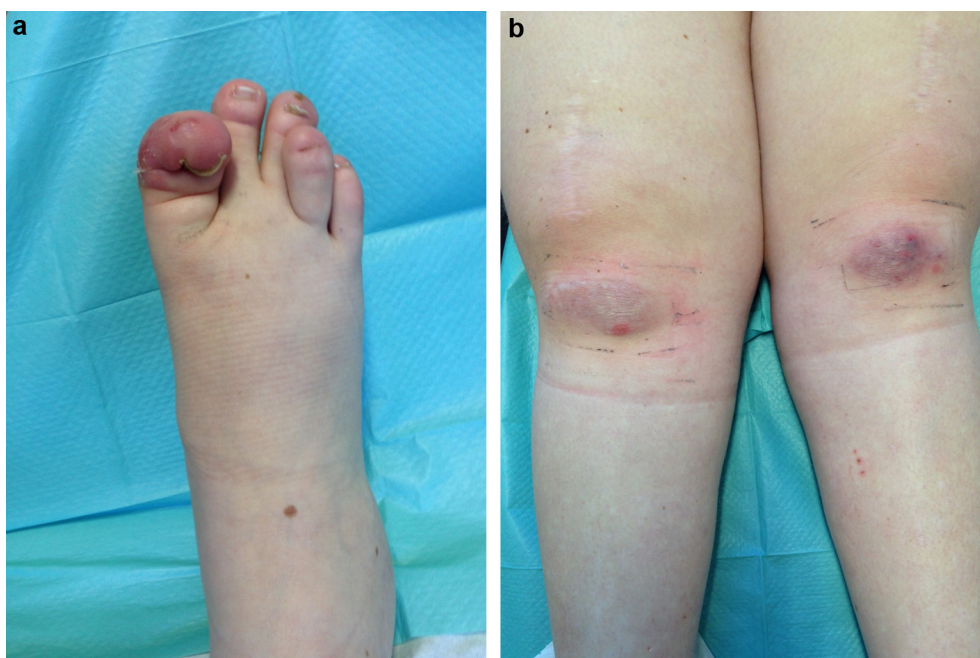


Figure 3. a et b : engelures au cours d'un syndrome d'Aicardi-Goutières : a : tuméfaction rouge-violacée et hyperkératosique des orteils ; b : plaques violacées et papules rouges inflammatoires des faces antérieures des genoux.

un score obtenu après l'analyse du transcriptome (ensemble des ARN messagers) des ISG dans le sang périphérique par amplification et quantification par *Polymerase chain reaction* (PCR) sur des puces d'hybridation. La surexpression des transcrits des IFN de type 1 est caractéristique des IFN-pathies et quasi-constante (98%) au cours des mutations des gènes *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR* et *IFIH1*. Elle est inconstante pour le gène *RNASEH2B* (69%) [11]. Le suivi de la signature IFN peut également être utilisé à visée pronostique, sa diminution constituant un critère objectif d'efficacité thérapeutique.

Le lupus-engelure est présent dans un cas sur trois de SAG et constitue la principale manifestation extraneurologique [11]. Il s'observe avec prédilection au cours du SAG lié à des mutations des gènes *SAMHD1* (54% des cas), *RNASEH2C* (38%) et *TREX1* (37%) dans sa forme AR ou AD [11]. Il s'agit de macules ou de papules de couleur rouge à pourpre, sensibles, déclenchées ou aggravées par le froid et touchant électivement les doigts, les orteils (Fig. 3a) et les oreilles. Plusieurs particularités cliniques sont évocatrices de lupus-engelure au cours du SAG ou d'autres IFNpathies et les différencient des engelures idiopathiques ou du lupus-engelure sporadique :

- précocité d'apparition des lésions au cours des premiers mois ou années de vie contrairement aux engelures idiopathiques qui surviennent en moyenne vers l'âge de 13 ans [9] ;
- localisations atypiques sur le tronc et les membres associées parfois à des lésions de panniculites, particulièrement au cours des formes AD (Fig. 3b) ;
- sévérité potentielle avec risque d'ulcération et de nécrose conduisant à des mutilations ou des amputations digitales chirurgicales.

L'atteinte histologique est similaire à celle observée au cours du lupus engelure associé au lupus érythémateux

systémique : dermite d'interface avec dégénérescence vacuolaire de la couche basale, vascularite lymphocytaire avec possible nécrose fibrinoïde et formation de thrombus, infiltrat lymphocytaire dermique superficiel et profond sans renforcement péri-ecrine et sans œdème du derme papillaire par opposition aux engelures idiopathiques [13,14]. L'immunofluorescence directe cutanée peut mettre en évidence des dépôts d'IgM, d'IgA et de C3 sur la membrane basale ainsi que des dépôts de fractions du complément sur les parois vasculaires.

Lupus engelure familial

Le lupus engelure familial (LEF) est une rare forme héréditaire de lupus érythémateux cutané du jeune enfant (moins de 10 familles rapportées en 2015) [15,16]. Il se transmet selon un mode autosomique dominant et est liée à des mutations hétérozygotes du gène *TREX1*, plus particulièrement à la mutation *c.52G>A* (*p.Asp18Asn*) et du gène *SAMHD1* [10,16]. Le LEF se caractérise par des engelures débutant au cours de la petite enfance et touchant les mains, les pieds et les oreilles (Fig. 4). Leur évolution est constamment cicatricielle et mutilante avec fréquente amputation. Des arthrites des petites et des moyennes articulations sont présentes dans deux cas sur trois mais aucune atteinte viscérale sévère, en particulier rénale, n'a été décrite. En revanche, des observations isolées de photosensibilité, d'ulcères palatins et de vasculopathie cérébrale sont rapportées [16]. La présence d'anticorps antinucléaires est constante et s'associe fréquemment à des anomalies hématologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie, thrombopénie). L'expression phénotypique dermatologique peut être variable au sein d'une même famille de LEF, avec la possibilité d'absence de tout symptôme chez un membre de



Figure 4. Lupus engelure familial : tuméfactions érythémateuses, inflammatoires et desquamatives des doigts et des orteils.

la famille porteur de la mutation à l'état hétérozygote ou d'une atteinte neurologique de type SAG [17]. Ces constatations associées à la similitude des lésions cutanées avec celles du SAG classique sont en faveur d'un spectre continu phénotypique dermatologique (LEF) et neurologique (SAG) des affections secondaires à la mutation AD de *TREX1* [18].

Lupus érythémateux systémique

Plusieurs observations documentées de maladie de type lupique satisfaisant aux critères clinicobiologiques de lupus érythémateux systémique (LES) et associée à des mutations hétérozygotes délétères du gène *TREX1* ont été publiées. Cependant, la détection de mutation du gène *TREX1*, le plus étudié au cours du LES, est variable suivant les cohortes étudiées : 2 %, 0,5 % et 0 % respectivement chez 417, 8370 et 210 patients atteints de LES [19–21]. Aucun critère clinique ne permettrait actuellement de différencier le LES-muté *TREX1* d'une forme « non-muté ».

SAVI

Le SAVI est une affection AD liée à une mutation gain de fonction du gène *TMEM173* qui code pour la protéine STING (Fig. 1) [2,19]. Les manifestations cardinales associent des lésions cutanées de vascularite et une atteinte pulmonaire interstitielle.

Les manifestations dermatologiques débutent en période néonatale ou avant l'âge de six mois, puis évoluent en trois phases consécutives et intriquées. Initialement, elles sont similaires aux engelures observées au cours du SAG et LEF et se localisent électivement sur les doigts, les orteils, la pointe du nez, les joues, les hélix et les lobules des oreilles. Des lésions pustuleuses diffuses, un livédo réticulé et inflammatoire des membres, des placards télangiectasiques en périphérie des sites d'engelures sont également fréquents et non classiquement rapportés au cours des autres IFNpathies (Fig. 5a–c) [3]. Par la suite, ces engelures s'aggravent par poussées rythmées par le froid et se compliquent constamment d'ulcérations, d'escarres ou de gangrènes digitales. Des amputations chirurgicales

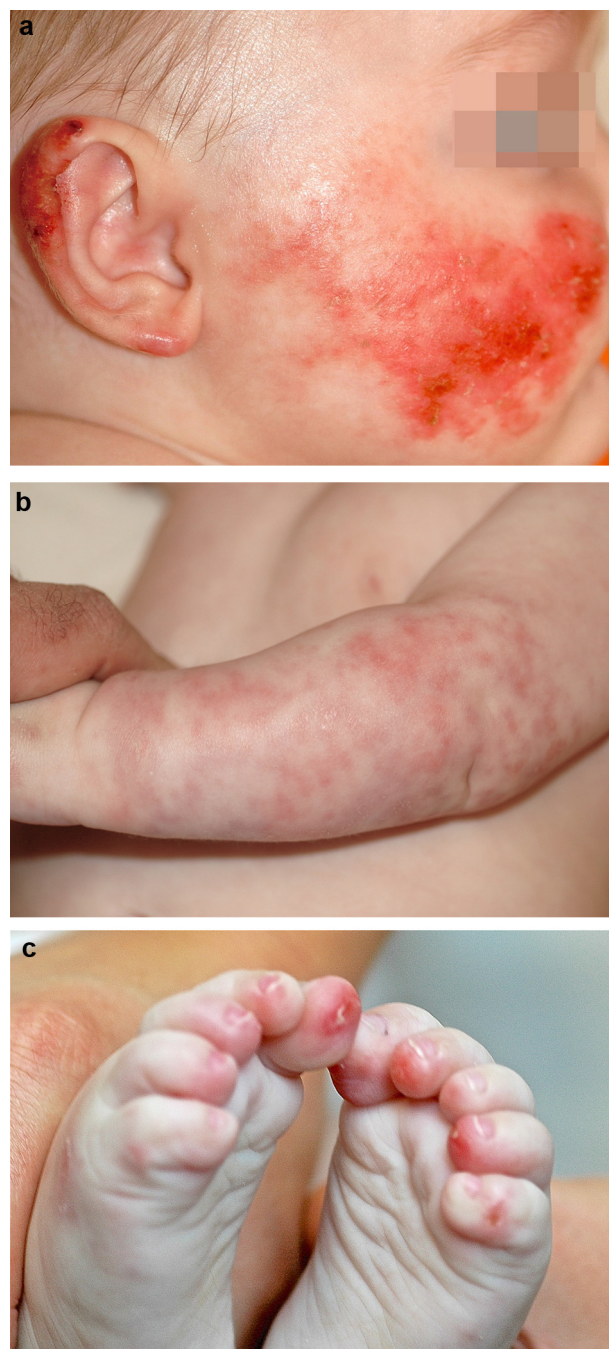


Figure 5. Syndrome SAVI – atteinte cutanée initiale à l'âge de 2 mois : a : macules rouges et télangiectasiques des joues et des oreilles, partiellement érosives et surmontées de croûtelles ; b : livédo inflammatoire d'un l'avant-bras ; c : engelures des extrémités des orteils.

et une perforation du septum nasal sont rapportées dans 4 des 4 cas décrits. Les lésions cutanées laissent place à des cicatrices atrophiques et dépigmentées associées à des plaques télangiectasiques des mains, des pieds, des oreilles, des joues et du nez. Des altérations unguéales cicatricielles à type d'onycholyse, d'onchodystrophie ou d'anonychie partielle ou complète sont également présentes en fin d'évolution (Fig. 6a–c). L'atteinte histologique cutanée en phase aiguë associe à des degrés variables un infiltrat

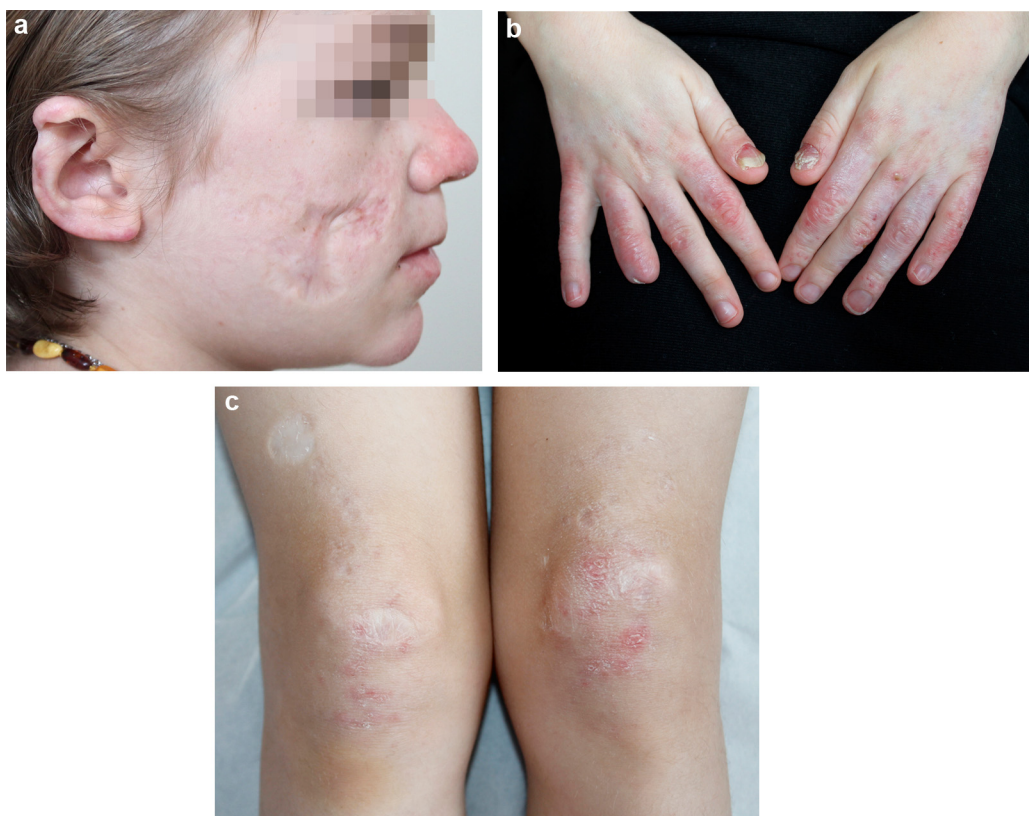


Figure 6. Syndrome SAVI – atteinte tardive à l’âge de 6 ans : a : atrophie cutanée cicatricielle profonde d’une joue et amputation partielle de l’hélix ; b : amputation partielle du quatrième doigt droit, aspect poikilodermique des faces dorsales et latérales, des doigts et onychodystrophie des pouces ; c : plaques dépigmentées et atrophiques, des faces antérieures des cuisses et des genoux secondaires à des ulcérations nécrotiques à l’emporte-pièce.

dermique inflammatoire neutrophilique avec vasculite leucocytoclasique et des lésions de microangiopathie thrombotique. L’immunofluorescence cutanée directe peut mettre en évidence des dépôts granuleux de C3 et d’IgM dans la paroi vasculaire.

La pneumopathie interstitielle diffuse est un élément clé du diagnostic, se révélant parfois par une polypnée en période néonatale. Elle est constamment associée à des adénopathies hilaires et paratrachéales (Fig. 7). Cette atteinte respiratoire engage le pronostic vital en raison du risque de fibrose pulmonaire, d’emphysème et de pneumopathies infectieuses récurrentes [2]. Des poussées fébriles et un retard de croissance staturopondéral sont typiquement associés.

La présence inconstante et fluctuante de signes biologiques d’auto-immunité comme les anticorps (Ac) antinucléaires, les Ac anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) ou les Ac antiphospholipides (APS) peut constituer une source d’erreur diagnostique avec la granulomatose avec polyangéite, le LES ou le syndrome des APS [2,3].

Syndromes auto-inflammatoires liés au protéasome (*PSMB8*)

Les syndromes auto-inflammatoires liés au protéasome (*PSMB8*) ou PRAAS [4,20] regroupent le syndrome de

Nakajo-Nishimura [21], le syndrome CANDLE [22], le syndrome JMP [23] et le syndrome JASL. Ces affections de transmission AR sont liées à des mutations du gène *PSMB8* qui code pour la sous-unité $\beta 5i$ de l’immunoprotéasome [10,21].

Le PRAAS comporte constamment une lipodystrophie et des signes cutanés et s’associe à des fréquences variables à

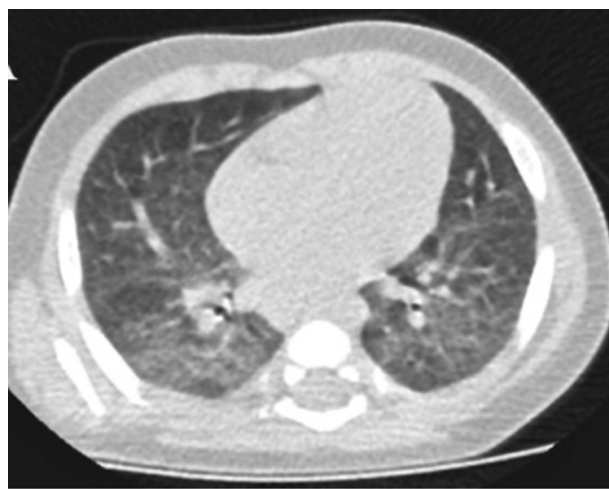


Figure 7. Pneumopathie interstitielle au cours du SAVI. La tomodensitométrie thoracique montre des plages en « verre dépoli » et des opacités réticulaires.

une fièvre périodique, une atrophie musculaire avec myosite et rétractions articulaires, un retard de croissance staturopondéral et une hépatosplénomégalie (Tableau 1). Les anomalies biologiques comprennent un syndrome inflammatoire avec une anémie chronique, une hyperleucocytose ou une lymphopénie lors des poussées, associés à une hypergammaglobulinémie, une augmentation du taux plasmatique d'interleukine 6 et la présence inconstante d'Ac antinucléaires, d'Ac anti-ADN double brin et d'ANCA.

Les signes cutanés sont variables : nodules inflammatoires évoquant un érythème noueux, éruption maculeuse et papuleuse érythémateuse parfois disposées en plaques annulaires, engelures et érythème violacé périorbitaire en lunette [4,20]. L'atteinte histologique cutanée commune est marquée par un infiltrat dermique polymorphe, dense péri-vasculaire et interstitiel composé en majorité de cellules mononuclées atypiques ou immatures d'origine myéloïde associé à la présence variable d'histiocytes, d'éosinophiles et de neutrophiles. Cette prolifération de cellules myéloïdes immatures peut évoquer une localisation cutanée de leucémie ou un syndrome de Sweet histiocytoïde [4,22].

Spondyloenchondrodysplasie

La spondyloenchondrodysplasie est définie par une dysplasie osseuse avec présence d'enchondromes (ilôts cartilagineux intra-osseux) responsable d'un retard de croissance statural [24,25]. Elle se transmet sur un mode AR et est liée à la mutation du gène *ACP5* qui code pour la protéine *Tartrate-resistant form of acid phosphatase* (TRAP). Le rôle exact de cette protéine dans la surexpression des IFN de type 1 reste, cependant, mal connu. Des manifestations extra-osseuses sont variées et marquées par l'association fréquente à diverses maladies auto-immunes de survenue précoce : syndrome de Gougerot, LES, thyroïdite auto-immune, anémie hémolytique auto-immune. Des atteintes neurologiques cliniques et radiologiques parfois similaires à celles du SAG et la présence d'engelures des extrémités des membres à évolution mutilante sont également décrites.

Syndrome de Singleton-Merten

Le syndrome de Singleton-Merten est une affection exceptionnelle, de transmission AD, liée à la mutation de *IFIH1* (également impliqué au cours du SAG) et de *RIG-I*, ces deux gènes codant pour des récepteurs cytoplasmiques à ARN viral [26,27]. Il se caractérise par des anomalies dentaires, une ostéoporose des extrémités des membres, un glaucome bilatéral et des calcifications précoces de l'aorte et des valves aortiques. La principale atteinte cutanée rapportée est une fréquente éruption érythémato-squameuse psoriasiforme du tronc, des membres parfois associées à des dépressions ponctuées des tablettes et correspondant peut-être à un authentique psoriasis.

Traitement des interféronopathies

Le traitement des IFNopathies était jusqu'à présent symptomatique, particulièrement lors des poussées inflammatoires

cutanées d'engelures et reposait avec plus ou moins de succès sur les glucocorticoïdes et divers immunosuppresseurs à visée anti-inflammatoire. La surexpression des IFN de type I étant le mécanisme central et commun à ces pathologies, la possibilité d'alternatives thérapeutiques ciblées semble prometteuse : Ac anti-IFN, inhibiteurs de JAK, inhibiteurs de reverse transcriptase et molécules bloquant les composants de la voie de l'immunité innée comme la kinase *Tank-binding kinase-1* (TBK1), STING et cGAS (Fig. 1). Les inhibiteurs des JAK-kinases et de la reverse transcriptase sont actuellement en cours d'évaluation respectivement dans le traitement du SAVI (www.ClinicalTrials.gov, number NCT01724580) et du SAG (www.ClinicalTrials.gov, number NCT02363452).

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:91–8.
- [2] Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Montealegre Sanchez GA, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:507–18.
- [3] Munoz J, Rodière M, Jeremiah N, Rieux-Laucat F, Crow YJ, Bessis D, et al. Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy: a mimic of childhood granulomatosis with polyangiitis. *JAMA Dermatol* 2015;151:872–7.
- [4] McDermott A, Jacks J, Kessler M, Emanuel PD, Gao L. Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. *Int J Dermatol* 2014;54:121–9.
- [5] Kawasaki T, Kawai T, Akira S. Recognition of nucleic acids by pattern-recognition receptors and its relevance in autoimmunity. *Immunol Rev* 2011;243:61–73.
- [6] Kato H, Takahashi K, Fujita T. RIG-I-like receptors: cytoplasmic sensors for non-self RNA. *Immunol Rev* 2011;243:91–8.
- [7] Barber GN. Cytoplasmic DNA innate immune pathways. *Immunol Rev* 2011;243:99–108.
- [8] Ahn J, Barber GN. Self-DNA, STING-dependent signaling and the origins of auto-inflammatory disease. *Curr Opin Immunol* 2014;31:121–6.
- [9] Pichlmair A, Reis e Sousa C. Innate recognition of viruses. *Immunity* 2007;27:370–83.
- [10] Crow YJ. Type I interferonopathies: Mendelian type I interferon up-regulation. *Curr Opin Immunol* 2015;32:7–12.
- [11] Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, Szykiewicz M, Forte GMA, Gornall HL, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR*, and *IFIH1*. *Am J Med Genet A* 2015;167:296–312.
- [12] Rice G, Patrick T, Parmar R, Taylor CF, Aebly A, Aicardi J, et al. Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutières syndrome. *Am J Hum Genet* 2007;81:713–25.
- [13] Cribier B, Djeridi N, Peltre B, Grosshans E. A histologic and immunohistochemical study of chilblains. *J Am Acad Dermatol* 2000;45:924–9.
- [14] Kolivras A, Aebly A, Crow YJ, Rice GI, Sass U, André J. Cutaneous histopathological findings of Aicardi-Goutières syndrome, overlap with chilblain lupus. *J Cutan Pathol* 2008;35:774–8.

- [15] Rice G, Newman WG, Dean J, Patrick T, Parmar R, Flintoff K, et al. Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutieres syndrome. *Am J Hum Genet* 2007;80:811–5.
- [16] Günther C, Hillebrand M, Brunk J, Lee-Kirsch MA. Systemic involvement in TREX1-associated familial chilblain lupus. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:e179–81.
- [17] Abe J, Izawa K, Nishikomori R, Awaya T, Kawai T, Yasumi T, et al. Heterozygous TREX1 p.Asp18Asn mutation can cause variable neurological symptoms in a family with Aicardi-Goutieres syndrome/familial chilblain lupus. *Rheumatol Oxf Engl* 2013;52:406–8.
- [18] Rice GI, Rodero MP, Crow YJ. Human disease phenotypes associated with mutations in TREX1. *J Clin Immunol* 2015;35:235–43.
- [19] Crow YJ, Casanova JL. STING-associated vasculopathy with onset in infancy – a new interferonopathy. *N Engl J Med* 2014;371:568–71.
- [20] Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, Paller AS, Si N, Babay S, et al. Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum* 2012;64:895–907.
- [21] Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, et al. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the auto-inflammatory disorder. Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:14914–9.
- [22] Torrelo A, Patel S, Colmenero I, Gurbindo D, Lendínez F, Hernández A, et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:489–95.
- [23] Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN, Mizrachi D, Hernandez MD, Sousa AB, et al. PSMB8 encoding the $\beta 5i$ proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;87:866–72.
- [24] Briggs TA, Rice GI, Daly S, Urquhart J, Gornall H, Bader-Meunier B, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with auto-immunity and a type I interferon expression signature. *Nat Genet* 2011;43:127–31.
- [25] Navarro V, Scott C, Briggs TA, Barete S, Frances C, Lebon P, et al. Two further cases of spondyloenchondrodysplasia (SPENCD) with immune dysregulation. *Am J Med Genet A* 2008;146:2810–5.
- [26] Jang M-A, Kim EK, Now H, Nguyen NTH, Kim W-J, Yoo J-Y, et al. Mutations in DDX58, which encodes RIG-I, cause atypical Singleton-Merten syndrome. *Am J Hum Genet* 2015;96:266–74.
- [27] Rutsch F, MacDougall M, Lu C, Buers I, Mamaeva O, Nitschke Y, et al. A specific IFIH1 gain-of-function mutation causes Singleton-Merten syndrome. *Am J Hum Genet* 2015;96:275–82.