

Protocole National de Diagnostic et de Soins

INTERFÉRONOPATHIES



2024

Ce PNDS a été rédigé sous l'égide de :

Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant RAISE

Et des Filières

des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI²R

des maladies rares du système nerveux central BRAIN-TEAM

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « INTERFÉRONOPATHIES »

Ce PNDS a été coordonné par le **Pr Alexandre BELOT**, le **Pr Marie-Louise FRÉMOND** et le **Dr Isabelle MELKI**

Alexandre BELOT¹, Odile BOESPFLUG-TANGUY², Guilaine BOURSIER³, Marie HULLY⁴, Bénédicte NEVEN⁵, Florence RENALDO⁶, Héroïse REUMAUX⁷, Sébastien VIEL⁸, Marie-Louise FRÉMOND⁵, Isabelle MELKI⁹ et collaborateurs*

1. Rhumatopédiatrie, Lyon
2. Neuropédiatrie, Robert Debré, Paris
3. Génétique, Montpellier
4. Neuropédiatrie, Necker, Paris
5. Rhumatopédiatrie, Necker, Paris
6. Neuropédiatrie, Trousseau, Paris
7. Rhumatopédiatrie, Lille
8. Immunologie, Lyon
9. Rhumatopédiatrie, Trousseau, Paris

* Collaborateurs :

Florence AESCHLIMANN, Rhumatopédiatrie, Necker, Paris ; Xavier AYRIGNAC, Neurologie, Montpellier ; Didier BESSIS, Dermatologie, Montpellier ; Fleur COHEN, Médecine interne, Pitié Salpêtrière, Paris ; Cécile FRACHETTE, Pédiatrie, Lyon ; Sophie GEORGIN LAVIALLE, Médecine interne, Tenon, Paris ; Alice HADCHOUEL, Pneumopédiatrie, Necker, Paris ; Marie INGLESE-ROUX, Médecine Générale, Bagnolet ; Eric JEZIORSKI, Pédiatrie, Montpellier ; Karine JOSEPH, association ELA ; Isabelle KONÉ-PAUT, Rhumatopédiatrie, Kremlin-Bicêtre, Paris ; Estibaliz LAZARO, Médecine interne, Bordeaux ; Jean-Christophe LEGA, Médecine interne, Lyon ; Nadia NATHAN, Pneumopédiatrie, Trousseau, Paris ; Pascal PILLET, Rhumatopédiatrie, Bordeaux ; Laura POLIVKA, Dermatologie, Necker, Paris ; Christophe RICHEZ, Rhumatologie, Bordeaux ; Anne-Sophie ROMAIN, Pédiatrie, Trousseau, Paris ; Florence UETWILLER, Pédiatrie, Tours ; Elise VIVAR, association ELA ; Anne WELFRINGER, Dermatologie, Necker, Paris.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

Informations destinées aux professionnels de santé

FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org
BRAIN-TEAM : Filière de Santé Maladies Rares du système Nerveux Central : www.brain-team.fr
DEFISCIENCE- Filière de santé des Maladies rares du neurodéveloppement : [Accueil - Défiscience \(defiscience.fr\)](#)
Orphanet, www.orpha.net

Informations destinées aux patients

Alliance maladies rares, www.alliance-maladies-rares.org
EURORDIS – Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, www.eurordis.org
FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org
BRAIN-TEAM : Filière de Santé Maladies Rares du système Nerveux Central : www.brain-team.fr
DEFISCIENCE- Filière de santé des Maladies rares du neurodéveloppement : [Accueil - Défiscience \(defiscience.fr\)](#)
FMO – Fédération des maladies orphelines, www.maladies-orphelines.fr
Maladies Rares Info Services, www.maladiesraresinfo.org
Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) <https://etpmaladiesrares.com/>
Cortisone Infos <http://www.cortisone-info.fr/>
Maladies Rares Infos Service : <http://www.maladiesraresinfo.org/>
Ligne Santé Infos Droits 01 53 62 40 30
AFVD Association Francophone pour vaincre les douleurs, www.association-afvd.com
ELA Association européenne contre les leucodystrophies, <https://ela-asso.com/>

Sommaire

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « INTERFÉRONOPATHIES »	2
Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients	3
Informations destinées aux professionnels de santé.....	3
Informations destinées aux patients.....	3
Sommaire	4
Liste des abréviations	6
Synthèse à destination du médecin traitant	8
1. Introduction	10
1.1 Définition	10
1.2 Épidémiologie	10
1.3 Physiopathologie	10
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	16
3. Diagnostic et évaluation initiale.....	17
3.1 Objectifs.....	17
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	17
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	17
3.3.1 Quand suspecter une interféronopathie ?	17
3.3.2 Chez l'enfant	18
3.3.3 Particularités pouvant faire évoquer une interféronopathie chez l'adulte.....	25
3.3.4 Syndrome d'Aicardi-Goutières, paradigme des interféronopathies.....	25
3.3.5 SAVI et le syndrome COPA	30
3.3.6 PRAAS/CANDLE.....	34
3.3.7 Autres interféronopathies.....	35
3.4 Confirmation du diagnostic	35
3.4.1 Activité interféron.....	35
3.4.2 Signature interféron.....	35
3.4.3 Dosage IFN-I par Single Molecule Array (Simoa)	35
3.4.4 Examens de génétique	36
3.4.5 Autres examens.....	36
3.5 Diagnostic différentiel	37
3.6 Évaluation de la sévérité /extension	40
3.7 Annonce du diagnostic et conseil génétique.....	41
4. Prise en charge thérapeutique.....	42
4.1 Objectifs.....	42
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	42
4.3 Prise en charge thérapeutique médicamenteuse à visée immunologique	42
4.3.1 Les corticoïdes.....	43
4.3.2 Inhibiteurs de JAK.....	43
4.3.3 Perspectives thérapeutiques	47
4.3.4 Prises en charge associées.....	47
4.3.4.1 Atteinte cutanée : protection du froid et soins locaux	47
4.3.4.2 Nutrition/croissance.....	48
4.3.4.3 Prise en charge neurologique dans l'AGS	48

PNDS Interféronopathies

4.4	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	49
4.5	Recours aux associations de patients.....	50
5.	Suivi	51
5.1	Objectifs.....	51
5.2	Vaccination	52
5.3	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	55
5.4	Rythme et contenu des consultations.....	55
6.	Transition.....	56
7.	Grossesse	58
ANNEXE 1 – Liste des Filières de Santé Maladies Rares dont les Centres Maladies Rares sont impliqués dans la prise en charge des interféronopathies		59
ANNEXE 2 – IRM cérébrale : iconographie.....		60
ANNEXE 3 – Tableau des vaccinations au cours des Interféronopathies		63
BIBLIOGRAPHIE.....		67
	Diagnostic et évaluation initiale.....	67
	Prise en charge.....	67
	Suivi	68
	Transition	68
	Grossesse.....	69

Liste des abréviations

AAN	Anticorps anti-nucléaires
AD	Autosomique dominant
AGS	Aicardi-Goutières Syndrome
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
AR	Autosomique récessif
AVC	Accident vasculaire cérébral
BOOP	Bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CANDLE	Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature
CCP	Peptide C citrullinés
COP	Pneumopathie organisée cryptogénique
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal et Médecine Foétale
CRP	Protéine C réactive
DLCO	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
EMG	Électromyogramme
ETP	Éducation thérapeutique du patient
FR	Facteur rhumatoïde
GoF	Gain of function
HAS	Haute autorité de santé
HIA	Hémorragie intra-alvéolaire
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IEM	Institut d'éducation motrice
IMPRO	Institut médico-professionnel
IFN	Interféron (IFN-I : interféron de type I)
Ig	Immunoglobuline
IME	Institut médico-éducatif
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISGs	Interferon-stimulated genes
JAKi	Inhibiteurs de JAK
JMP	Joint contractures, muscle atrophy, anaemia, and panniculitis-induced lipodystrophy
LBA	Liquide broncho-alvéolaire
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LoF	Loss of function
LS	Lupus systémique
MAT	Micro-angiopathie thrombotique
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
NNS	Syndrome Nakajo-Nishimura
PCR	Polymerase chain reaction
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PRAAS	Proteasome-associated autoinflammatory syndromes
RGO	Reflux gastro-œsophagien

PNDS Interféronopathies

SAVI	STING-associated vasculopathy with onset in infancy
SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SIMOA	Single molecule array
SNC	Système nerveux central
TORCH	Acronyme des infections congénitales engendrant des encéphalopathies : toxoplasmose, rubéole, CMV, herpès
VS	Vitesse de sédimentation

Synthèse à destination du médecin traitant

Les interféronopathies de type I constituent un ensemble de maladies partageant un excès de production ou de signalisation des cytokines clés de la réponse anti-virale : les interférons de type I (IFN-I).

Ces maladies génétiques rares sont responsables d'une activation constitutive et inappropriée de la production de ces cytokines ou de leur voie de signalisation, même en l'absence de toute stimulation virale. Plus d'une trentaine de maladies différentes ont été décrites, la plus fréquente étant le syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS). Les gènes identifiés sont le plus souvent impliqués dans le métabolisme des acides nucléiques intra-cytoplasmiques, leurs voies de détection et de signalisation, concourant dans tous les cas à une production excessive d'IFN-I. Le début des symptômes est habituellement précoce (la première année de vie le plus souvent) mais le diagnostic peut également être porté à l'âge adulte. Il faut rechercher une consanguinité (cas des formes récessives) ou des atteintes familiales de transmission verticale (cas des formes dominantes).

Ces maladies présentent un ensemble de signes caractéristiques de cette entité clinique. Les signes évocateurs du diagnostic sont nombreux mais certains le sont plus particulièrement :

- Neurologiques :
 - Clinique : phase pseudo-encéphalitique avec retard/régression psychomotrice, encéphalopathie fixée après une phase de régression, ou spasticité (tétra-paraparésie) associées à une microcéphalie et/ou une méningite lymphocytaire aseptique.
 - Radiologique : calcifications cérébrales, anomalies de signal de la substance blanche, atrophie cérébrale.
- Cutanés : engelures, nécroses cutanées, lésions cutanées évocatrices de lupus systémique (LS), vascularite, *livedo*, lésions de panniculite.
- Ophtalmologique : glaucome précoce.
- Musculo-squelettiques : myalgie ou authentique myosite, déformation des articulations avec calcification des zones d'insertion des enthèses sur l'os, subluxation articulaire (main de Jaccoud comme observé dans l'arthropathie lupique, non destructrice).
- Certains génotypes peuvent se révéler ou sont associés à des manifestations pulmonaires (pneumopathie interstitielle évoluant vers la fibrose pulmonaire, hémorragie alvéolaire) ou rénales (glomérulonéphrite lupique).
- Biologiques : lymphopénie, dissociation entre une VS élevée et une CRP normale, positivité des anticorps anti-nucléaires.

Les interféronopathies de type I peuvent mimer d'autres maladies plus fréquentes comme une foetopathie virale ou le LS.

L'expressivité de la maladie est variable, y compris au sein d'une même famille. Ainsi, l'interrogatoire doit comporter une enquête familiale précise.

Le marqueur de ces maladies est l'augmentation des IFN-I dans le sang périphérique et/ou le liquide céphalo-rachidien (LCR). Cette exploration est possible uniquement dans des laboratoires

PNDS Interféronopathies

spécialisés hospitaliers. Selon le point d'appel clinique, lorsque ce diagnostic est évoqué, il faut donc adresser le patient à un centre expert de ces pathologies rares (Annexe 1).

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif. La prise en charge est pluridisciplinaire, hospitalière et ambulatoire et comporte en premier lieu des traitements symptomatiques.

Dans les cas d'atteinte systémique et cutanée, un traitement immunosuppresseur peut être discuté en centre expert. Ce dernier repose sur le blocage des IFN-I et de leurs effets délétères. Ces traitements rendent plus susceptibles aux infections virales, notamment du groupe herpès (HSV, VZV...). Les vaccins doivent donc être mis à jour, en dehors de la contre-indication relative des vaccins vivants lorsqu'une immunosuppression est en cours.

Le suivi du développement, l'accompagnement du handicap, le lien avec les structures médico-sociales sont aussi des éléments importants pour la prise en charge qui peuvent être apportés par le médecin traitant.

1. Introduction

1.1 Définition

Les interféronopathies de type I sont une nouvelle classe de maladies inflammatoires associées à un excès de production ou de signalisation des IFN-I, d'origine génétique (prouvée ou supposée). Dans le texte, nous y ferons référence par le terme « interféronopathies ». À ce jour, plus de 30 maladies génétiques ont été identifiées. Ces maladies partagent des éléments phénotypiques communs comme des anomalies neurologiques (spasticité, dystonie, atteinte cognitive, calcifications des noyaux gris centraux, leucodystrophie), dermatologiques (engelures, vascularite), pulmonaires (pneumopathie interstitielle ou hémorragie alvéolaire) et immunologiques (anticorps anti-nucléaires - AAN, lymphopénie) avec une activation généralement constante de la voie de l'IFN-I (dans le sang et/ou le LCR). Malgré des phénotypes hétérogènes et une sévérité variable, elles s'accompagnent souvent d'une morbidité et d'une mortalité élevées. L'amélioration de la description génétique de ces troubles permet désormais une meilleure caractérisation des manifestations cliniques spécifiques.

1.2 Épidémiologie

Les interféronopathies sont des maladies très rares et concernent quelques centaines de patients en France (sur la base d'une extraction réalisée auprès de la banque nationale de données maladies rares/BNDMR en 2022). Il s'agit de maladies hétérogènes dont le diagnostic peut être porté dans l'enfance ou à l'âge adulte et dont les manifestations peuvent aller d'une forme néonatale sévère, à une forme asymptomatique uniquement associée à une signature IFN positive. Cette signature transcriptomique reflète la surexpression de gènes induits par l'interféron (*interferon-stimulated genes - ISGs*) dans le sang total. L'expressivité variable des signes cliniques et la pénétrance incomplète de la maladie peuvent rendre le diagnostic des interféronopathies difficile.

1.3 Physiopathologie

Les IFN-I (comprenant essentiellement l'IFN- α et l'IFN- β) sont des cytokines aux multiples fonctions, en particulier dans la défense antivirale (Figure 1) et la réponse antitumorale. La reconnaissance d'acides nucléiques, principalement viraux, induit la production d'IFN-I puis l'activation de gènes impliqués dans les réponses antivirales et inflammatoires. La résolution de la réponse immunitaire engendrée par ces IFN-I est habituellement minutieusement régulée ; en effet, l'organisme sain à l'état basal ne sécrète quasiment pas d'IFN-I.

Le concept d'interféronopathie, énoncé en 2011, regroupe les maladies génétiques dont la physiopathologie est imputable à une sécrétion excessive et/ou inappropriée d'IFN-I. La physiopathologie des interféronopathies implique soit l'activation de la voie de l'IFN-I, soit un défaut de son rétrocontrôle négatif. L'identification des interféronopathies a permis d'approfondir les connaissances sur l'immunité innée en réponse aux virus.

Des mécanismes impliquant des protéines agissant directement sur les acides nucléiques ont été identifiés (Figure 1, Tableau 1) :

(1) Une accumulation anormale d'acides nucléiques endogènes (*TREX1*, *SAMHD1*)

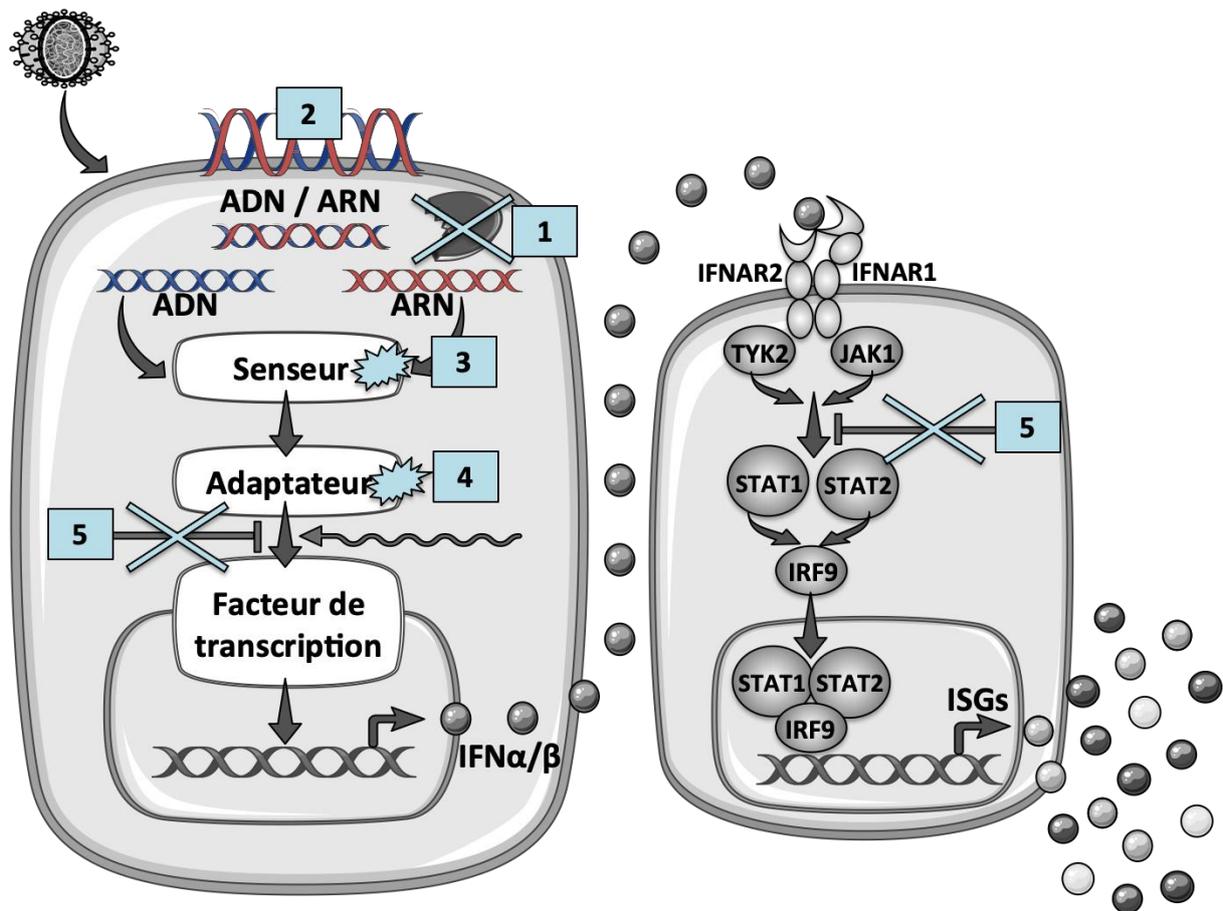
PNDS Interféronopathies

- (2) Une modification de composition des acides nucléiques endogènes (*RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *ADAR1*),
- (3) Une augmentation de sensibilité d'un récepteur d'un acide nucléique, entraînant une activation constitutive du récepteur, par exemple à l'ARN double brin (*IFIH1*),
- (4) Une activation constitutive d'une molécule « adaptatrice » d'un récepteur des acides nucléiques (*STING1*).

D'autres mécanismes indirects ou encore mal compris ont également été mis en évidence :

- (5) Un défaut de régulation négative de l'activation de la voie de l'IFN-I en réponse à un acide nucléique (*ISG15*, *USP18*, *STAT2*).
- (6) Un défaut de régulation de la signalisation de STING (*COPA*)
- (7) D'autres mécanismes : voie du complément (*C1q*), voie des TLR (*TLR7*, *UNC93B1*), mécanismes peu compris (gènes codant des protéines du protéasome) ou non encore identifiés (*ACP5*).

Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques des interféronopathies engendrant une activation inappropriée de la voie de l'IFN-I.



1 : défaut d'activité enzymatique (exemple d'une exonucléase [*TREX1*], d'une déoxynucléoside triphosphate triphosphohydrolase [*SAMHD1*]) engendrant une accumulation anormale d'acides nucléiques endogènes. 2 : modification de composition des acides nucléiques endogènes, résultant par exemple de la persistance de ribonucléotides dans les hybrides ARN-ADN (*RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*). 3 : augmentation de sensibilité d'un récepteur d'un acide

PNDS Interféronopathies

nucléique, entraînant son activation constitutive par exemple à l'ARN double brin (IFIH1). 4 : augmentation de la sensibilité d'une molécule "adaptatrice" à un récepteur des acides nucléiques (STING). 5 : défaut de régulation négative de l'activation de la voie de l'IFN-I en réponse à un acide nucléique (ISG15, USP18).

PNDS Interféronopathies

Tableau 1 : Interféronopathies génétiques décrites à ce jour

Gène impliqué	Mode de transmission	Fonction de la protéine mutée	Phénotype chez l'homme
ACP5 (TRAP)	AR	Phosphatase lysosomale acide	Dysplasie osseuse avec petite taille (SPENCD), paraparésie spastique, pathologies auto-immunes multiples : LS, myosite, état sclérodermique, auto-immunité hématologique
ADAR1	AR ou AD	Déamination de l'adénosine en inosine dans l'ADNdb	AGS, dyschromatose héréditaire, nécrose striatale bilatérale, paraparésie spastique, LS
ATAD3A	De novo, AD ou AR [#]	Métabolisme de l'ADN mitochondrial	Retard de développement, paraparésie spastique, neuropathie périphérique, atteinte sclérodermique, cardiopathie hypertrophique, vitiligo
C1q	AR	Voie alterne du complément	LS, infections
COPA	AD	Protéine du transport entre l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique	Hémorragie intra-alvéolaire, pneumopathie interstitielle, arthrites, néphropathie de type lupique
DDX58 (RIG-I)	AD	Récepteur cytoplasmique de l'ARNdb	SMS atypique
DNASE2	AR	Déoxyribonucléase	Anémie néonatale, atteinte hépatique et rénale, arthrites
IFIH1 (MDA5)	AD	Récepteur cytoplasmique de l'ARNdb	AGS, paraparésie spastique, LS, SMS
IKBKΔ5	Lié à l'X	Régulateur de NF κ B	NEMO-NDAS : nodules inflammatoires de type PRAAS, uvéites, livedo, dents coniques
ISG15	AR	Régulation négative de la synthèse d'IFN par stabilisation d'USP18	Susceptibilité aux infections à mycobactéries et calcifications cérébrales
LSM11	AR	Métabolisme des pré-ARN messagers des histones	AGS

PNDS Interféronopathies

PNPT1	AR	Polynucléotides phosphorylase	Encéphalopathie avec surdité héréditaire
POLA1	Lié à l'X	Polymérase pour les hybrides ADN/ARN	XLPDR (hyperpigmentation cutanée à type de lentigines, déficit immunitaire avec infections récurrentes pulmonaires, inflammation digestive et urinaire)
PSMB4, PSMB8, PSMB9, PSMB10, PSMA3, PSMG2 (PAC2), POMP, PSMD12, PSMC3	AR (mono ou digénique), rarement AD	Déubiquination (dysfonction du protéasome)	PRAAS (dermatose neutrophilique chronique avec lipodystrophie et fièvre) Retard de développement neurologique et déficience intellectuelle (PSMC3)
RNASEH2A RNASEH2B RNASEH2C	AR	Les RNases H2 A, B, C modifient la composition des hybrides ADN-ARN	AGS, paraparésie spastique
RNU7-1	AR	Métabolisme des pré-ARN messagers des histones	AGS
SAMD9L	AD (GoF)	Régulation de la traduction des protéines	Panniculite, dermatose neutrophilique, calcification cérébrale, Ataxie/atrophie cérébelleuse, infections virales, déficit B
SAMHD1	AR (rarement AD)	dNTP triphosphohydrolase triphosphatase et ribonucléase	AGS, lupus engelure familial, maladie vasculaire cérébrale (AVC, Moya-Moya), LLC
SKIV2L	AR	Hélicase de l'ARN	THES (entéropathie exsudative précoce, lentigines, dysmorphie, anomalies du cheveu)
STING1 (TMEM173)	AD (rarement AR)	Molécule adaptatrice impliquée dans la voie de cGAS (reconnaissance ADN)	SAVI (atteinte cutanée et pulmonaire prédominante, syndrome inflammatoire et fièvre récurrente, atteinte articulaire), LS
STAT2	AR*	Régulation négative d'IFNAR (interaction avec USP18)	Pseudo-TORCH

PNDS Interféronopathies

TLR7	Lié à l'X (GoF)	Voie des TLR	LS avec neuro-inflammation
TREX1	AR ou AD (LoF)	3'-5' ADN exonucléase	AGS, lupus engelure familial, LS
UNC93B1	AR ou AD (GoF)	Voie des TLR	Lupus engelure familial et LS
USP18	AR	Régulation négative d'IFNAR	Pseudo-TORCH

AGS : Syndrome d'Aicardi-Goutières ; ARNdb : ARN double brin ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; AVC : accident vasculaire cérébral ; GoF : *gain-of-function* ; IFN : interféron ; IFNAR : interféron- α/β receptor ; LLC : leucémie lymphocytaire chronique ; LoF : *loss-of-function* ; LS : lupus systémique ; PRAAS : proteasome-associated autoinflammatory syndrome (anciennement appelé CANDLE, chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy) ; SAVI : STING-associated vasculopathy with onset in infancy ; SMS : syndrome de Singleton-Merten ; SPENCD : spondylenchodrodysplasie ; THES : tricho-hepato-enteric syndrome ; XLPDR : X-linked reticulate pigmentary disorder

*par mutations qui entraînent un défaut de régulation négative et un gain-de-fonction de la voie JAK-STAT

#un seul patient exploré

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'interféronopathie. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de groupe de maladies rares sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'interféronopathie. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées sachant qu'il s'agit d'un domaine en constante mutation tant sur le plan de la recherche fondamentale que translationnelle.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Rechercher les arguments anamnestiques, cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir le diagnostic.
- Indiquer le test génétique, annoncer le diagnostic et les conséquences pour les apparentés.
- Proposer au patient une prise en charge adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin référent en lien avec le médecin traitant, les spécialistes et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence.

Les spécialistes le plus souvent impliqués sont les neuropédiatres, rhumatopédiatres, dermatopédiatres, immuno-hématologues pédiatres, pneumopédiatres, internistes, neurologues, rhumatologues, pneumologues, généticiens, chirurgiens orthopédiques et médecins de médecine physique et réadaptation.

D'autres professions sont également impliquées en fonction des situations :

- Recours à des professionnels paramédicaux : diététicien(ne) (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux), psychologue (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux) ; infirmier(e)s, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychomotricien(ne)s, orthoprothésistes, orthophonistes, enseignants d'activité physique adaptée dont la prise en charge peut-être comprise dans le cadre de la réalisation d'un dossier MDPH.
- Recours à d'autres professionnels : assistant(e) social(e), aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), auxiliaire de vie, éducateurs(trices) spécialisé(e)s.
- Structures médicosociales et éducatives : CAMSP, SESSAD, IEM, IME, IMPRO...

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.3.1 Quand suspecter une interféronopathie ?

Plus de 30 interféronopathies génétiques ont été rapportées à ce jour (Tableau 1). Initialement considéré comme exclusivement neurologique et cutané, leur phénotype s'est étendu à mesure de l'amélioration de nos connaissances et des cas rapportés, et un chevauchement existe désormais entre des syndromes préalablement décrits comme distincts. Les interféronopathies présentent une variabilité phénotypique, y compris pour un même génotype ou au sein d'une même famille. Dans certains cas, il existe une pénétrance incomplète. Cependant, des particularités phénotypiques similaires doivent faire suspecter le diagnostic.

3.3.2 Chez l'enfant

L'interrogatoire est une étape essentielle dans la démarche diagnostique pour recueillir l'anamnèse familiale et l'arbre généalogique, en incluant les grands parents, les oncles et tantes et la fratrie du propositus. L'examen clinique minutieux permet d'orienter vers une interféronopathie si certains des éléments suivants sont associés (Figure 3) :

► **La présence de plusieurs sujets atteints au sein de la même famille**

Cependant, une variabilité phénotypique intrafamiliale est possible.

► **Le jeune âge de survenue**

Il est en faveur d'une pathologie génétique Mendélienne. Des formes de révélation plus tardive (à l'âge adulte) ont toutefois été rapportées.

► **Une présentation neurologique évocatrice :**

Il s'agit de la **présentation clinique** la plus fréquente, on distingue 3 situations :

- **Une présentation « encéphalitique »**, typique, précoce (<1 an) : tableau de régression psychomotrice au cours de la 1^{ère} année de vie, après un développement psychomoteur normal, contemporain d'une méningo-encéphalite lymphocytaire aseptique persistante (quelques semaines à quelques mois) et fréquemment précédée de prodromes (stagnation dans les acquis psychomoteurs, irritabilité, troubles du sommeil, difficultés alimentaires et/ou fièvre inexplicée). À la suite de cette période encéphalitique, on observe un tableau séquellaire avec le développement d'une microcéphalie, associée à une quadriparésie dystono-spastique, une bradykinésie, une dysarthrie, une hypotonie axiale +/- sévère, un retard psychomoteur, des troubles cognitifs et parfois une épilepsie, une poursuite oculaire anormale voire des mouvements oculaires anormaux. Un facteur favorisant la décompensation aiguë peut être retrouvé (virose, vaccination).
- **Une présentation pseudo-TORCH** : tableau néonatal (anténatal) plus bruyant de fœtopathie d'allure infectieuse sans virus mis en évidence (pseudo-TORCH). L'examen neurologique néonatal anormal associé à une hépatosplénomégalie, une élévation des enzymes hépatiques, une thrombocytopenie, évoquent une infection congénitale. Des calcifications cérébrales *in utero* peuvent parfois orienter. L'existence d'une récurrence dans la fratrie ou des antécédents familiaux neuro-inflammatoires peuvent faire évoquer le diagnostic.
- **Une présentation atypique**, souvent plus tardive : paraparésie/paraplégie spastique ; accès aigu ou subaigu de dystonie ; ataxie ; trouble psychiatrique ; déficit neurologique évocateur d'AVC, de vasculopathie ; syndrome opso-myoclonique.

Par ailleurs, il faut toujours y penser devant :

- Un tableau de méningite lymphocytaire aseptique isolée et/ou associée à une ou plusieurs atteintes extra-neurologiques (cutanée, pulmonaire, digestive, cardiaque...).
- Un tableau neurologique inexplicé et associé à une, voire plusieurs atteintes extra-neurologiques, notamment cutanée.

► A l'imagerie cérébrale (Annexe 2) :

- Calcifications intracérébrales dans la substance blanche profonde, à la jonction cortico-sous corticale, dans les noyaux gris centraux, (thalamus, noyaux dentelés) ; elles ne sont visibles en IRM que sur des séquences particulières type "SWI" (*Susceptibility Weighted Imaging*), et parfois uniquement au scanner.
- Anomalies de la substance blanche/leucoencéphalopathie (hypersignal T2 et/ou hypersignal FLAIR) : retard de myélinisation, hypomyélinisation (normo T1), zones de démyélinisation (hypoT1), plus rarement kystes intra-parenchymateux (en particulier lobes temporaux).
- Atrophie cortico-sous-corticale, nécrose striatale bilatérale, avec souvent présence de lactates à la spectroscopie de RMN (résonance magnétique nucléaire).
- Anomalies vasculaires : sténoses vasculaires et anévrismes intracrâniens, Moya-Moya.

► Des atteintes extra-neurologiques évocatrices :

- Atteinte cutanée caractéristique :
 - Lésions de types pseudo-engelures ou lupus engelures qui se différencient des engelures classiques par la précocité d'apparition dans les premiers mois ou années de vie, par leur persistance en été, par des localisations atypiques et par leur évolution possiblement sévère (nécrosantes voire mutilantes) (Figure 2) ;
 - Vascularite nécrosante des extrémités des oreilles et du nez, atteinte des joues ;
 - Placard érythémateux et télangiectasique ;
 - Ulcérations et nécroses cutanées et digitales avec cicatrices mutilantes (pouvant aller jusqu'à l'amputation), atrophiques et anéto-dermiques.
 - Acrosyndrome avec phénomène de Raynaud, acrocyanose plus rarement érythermalgie.
 - D'autres lésions cutanées sont observées : *livedo*, panniculite avec lipodystrophie séquellaire, lentigines, psoriasis, atteinte sclérodermiforme, éruption annulaire érythémato-violine, ulcérations de la muqueuse buccale, altérations unguéales cicatricielles à type d'onycholyse, d'onychodystrophie ou d'anonychie. Une photosensibilité peut également être observée.

Figure 2 : Vasculopathie cutanée avec engelures et ulcérations



PNDS Interféronopathies

- Une petite taille secondaire soit à une dysplasie osseuse (*ACP5*) ou inhérente à la pathologie (*STING1*).
- Une atteinte pulmonaire : pneumopathie interstitielle diffuse (PID) isolée ou non (cf. Figure 3), pouvant évoluer vers la fibrose pulmonaire (plus fréquent dans le SAVI), hémorragie intra-alvéolaire (HIA) diffuse (plus fréquent dans le syndrome COPA).

Figure 3 : Pneumopathie interstitielle diffuse



- Une atteinte musculo-squelettique : arthralgies (parfois fugaces et migratrices), arthrites le plus souvent non destructrices, rétractions articulaires, ténosynovites, arthropathie de Jaccoud (Figure 4), rupture tendineuse, myalgies et myosites, voire calcinose. Une acro-ostéolyse, un élargissement des cavités médullaires des os métacarpiens, des arthropathies déformantes/subluxations sans destruction articulaire, des calcinose peuvent être retrouvées sur les radiographies.

Figure 4 : Mains de Jaccoud



- Une atteinte ophtalmologique évocatrice : glaucome précoce.
- Une atteinte endocrinienne : hypothyroïdie, puberté précoce.
- Une fièvre récurrente (non périodique), inconstante.

PNDS Interféronopathies

- Une atteinte néphrologique : protéinurie, néphropathies glomérulaires de type lupique essentiellement.
- Une atteinte cardio-vasculaire caractéristique : cardiomyopathie hypertrophique ; plus rarement : hypertension artérielle pulmonaire, calcification aortique ou valvulaire.
- Des anomalies dentaires : chute précoce des dents définitives ; des retards de chute des dents lactéales ont été observés chez certains patients.
- Une atteinte hépato-gastroentérologique, très rare : hépato-splénomégalie, de rares phénotypes gastro-entérologiques ont été rapportés (maladies inflammatoires chroniques intestinales précoces de type entéropathie exsudative très sévère), de rares hépatites.
- Une atteinte du système immunitaire : association à de l'auto-immunité (non forcément spécifique), lymphopénie inconstante, défaut inconstant des populations lymphocytaires T mémoires.
- Enfin, **l'atteinte isolée atypique, précoce ou sévère d'un organe** peut révéler une interféronopathie monogénique : dans ce contexte, il est licite de discuter l'exploration de la voie de l'IFN-I.
- Des particularités biologiques évocatrices résumées dans l'encadré ci-dessous : En particulier, un syndrome inflammatoire (hyperleucocytose, CRP et VS augmentés) est inconstant et non nécessaire à la suspicion du diagnostic.

Encadré biologique : particularités biologiques dans les interféronopathies

- ❖ Signature interféron positive de façon constante (à l'exception de 20-25% des patients avec mutation de *RNASEH2B*, certains patients COPA asymptomatiques)
- ❖ Syndrome inflammatoire inconstant, le plus souvent modéré
- ❖ Dissociation CRP et VS fréquente (CRP normale et VS élevée)
- ❖ Auto-immunité biologique avec AAN+, parfois ANCA (anti-ADN peu fréquents sauf dans le cadre d'un LS)
- ❖ Facteur rhumatoïde fréquemment positif même en l'absence d'atteinte articulaire, anti-CCP positifs
- ❖ Étude du complément normale sauf déficit monogénique en C1q et consommation du complément dans le cadre d'un LS
- ❖ Lymphopénie T et anomalie de répartition des lymphocytes T (excès de T naïfs et défaut de T mémoires) observée dans le SAVI et COPA et de façon inconstante dans l'AGS, défaut des tests de transformation lymphoblastique (antigènes et OKT3) dans le SAVI

Une auto-immunité ou des manifestations inflammatoires sont associées à certaines entités génétiques :

PNDS Interféronopathies

- Auto-immunité lupique et/ou hématologique (*TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1*, *IFIH1*, *ACP5*, *C1Q*, *STING1*, *COPA*, gènes du protéasome, *TLR7*, *UNC93B1*)
- Myosite (*ACP5*, *STING1*, gènes du protéasome)
- Arthrite déformante non destructrice et arthropathie de Jaccoud (*IFIH1*, *RNU7-1*, *DDX58*, *SAMHD1*, *STING1*, *TREX1*, gènes du protéasome, *DNASE2*, *COPA*)
- Fièvre récurrente (*TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD*, *ADAR*, *IFIH1*, *ACP5*, *STING1*, gènes du protéasome).
- Atteinte sclérodermiforme (*ACP5*, *ATAD3A*)
- PID sévère ou HIA (*STING1*, *COPA*)
- Micro-angiopathie thrombotique - MAT (*LSM11*)

PNDS Interféronopathies

Tableau 2 : Signes cliniques évocateurs des interféronopathies de type I

Système	Signes cliniques spécifiques	Associés
Général	Fièvre récurrente Retard de croissance, petite taille	
Neurologique	Atteinte centrale : <ul style="list-style-type: none"> • Spasticité, paraparésie spastique • Crises convulsives • Décalage des acquisitions • Méningite lymphocytaire inconstante ou augmentation des (néo)ptérines ou IFN (activité ou dosage) dans le LCR • Calcifications intra-cérébrales (scanner, IRM) • Anomalies de la substance blanche (IRM) • Moya-Moya / AVC Atteinte périphérique : <ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie périphérique démyélinisante 	
Dermatologique	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudo-Engelures / Lupus engelures • Vascularite nécrosante, placard télangiectasique (joues, oreilles, nez, extrémités), nécroses cutanées avec évolution mutilante • Rash malaire • Livedo • Panniculite • Peau sclérodermiforme • Psoriasis • Lentigines 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions dyschromiques et symétriques • Lipodystrophie • Ulcérations muqueuses buccales • Acrosyndrome (Raynaud, acrocyanose) • Photosensibilité
Pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • PID • Hémorragie intra-alvéolaire • Fibrose 	

PNDS Interféronopathies

Musculo-squelettique	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgies, arthrites le plus souvent non destructrices (subluxation articulaire avec espaces inter-articulaires souvent initialement intacts) • Arthropathie de Jaccoud, rupture tendineuse • Faiblesse musculaire, myosite • Calcinoses • Ostéonécrose 	
Rénal	<ul style="list-style-type: none"> • Glomérulonéphrite lupique 	
Ophthalmologique	<ul style="list-style-type: none"> • Glaucome • Œdème papillaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Sclérite • Conjonctivite, kératite
Dentaire	<ul style="list-style-type: none"> • Retard à la chute des dents lactéales (nécessité de plusieurs avulsions dentaires) • Chute précoce des dents définitives • Anomalies de l'émail dentaire 	
Hématologique	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie hémolytique auto-immune • Thrombocytopénie ou thrombocytose 	
Immunologique	<ul style="list-style-type: none"> • Marqueurs de réponse à l'IFN-I majoré dans le sang (activité ou ISGs/signature) • IFN-α plasmatique augmenté dans le sang) (Simoa, actuellement uniquement réalisé en recherche) • Auto-immunité parfois non spécifique • Auto-anticorps lupiques • Lymphopénie T, défaut de répartition des T mémoires/naïfs, défaut de test de transformation lymphoblastique 	<ul style="list-style-type: none"> • Susceptibilité aux mycobactéries (ISG15) • Infections récurrentes virales ou bactériennes
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomyopathie hypertrophique • Calcification de l'aorte ou des vaisseaux sanguins • Hypertension artérielle pulmonaire • Hépatite auto-immune, cytolyse hépatique isolée, calcifications hépatiques • MICI précoce 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome métabolique

3.3.3 Particularités pouvant faire évoquer une interféronopathie chez l'adulte

En plus des différentes manifestations d'organe détaillées ci-dessus, les antécédents familiaux, l'évolution de la pathologie et la réponse thérapeutique peuvent orienter vers le diagnostic.

Une interféronopathie doit aussi être évoquée chez un adulte présentant une pathologie systémique particulièrement sévère et/ou ne répondant pas aux thérapeutiques immunosuppressives habituelles.

Certains patients peuvent remplir des critères diagnostiques de LS, de vascularite à ANCA, de polyarthrite rhumatoïde ou de PID. La présence de certaines atypies (Tableau 3) doit faire évoquer le diagnostic d'interféronopathie et son dépistage selon les modalités expliquées au paragraphe « Confirmation du diagnostic ».

Tableau 3 : Quand évoquer une interféronopathie chez l'adulte ?

Chez un patient remplissant certains critères de classification de ces maladies :	Polyarthrite rhumatoïde
	PID inclassable
	Vascularite à ANCA
	LS
	Maladie systémique inclassée avec : Atteinte cutanée et neurologique Atteinte cutanée et pulmonaire ± Atteinte rénale
	Paraparésie spastique
Devant les signes d'alerte :	Tableau psychiatrique avec manifestations d'allure psychotique ou hallucinations
	Début précoce
	Histoire familiale, arbre généalogique (transmission AD, AR ou liée à l'X)
	Gravité du phénotype
Devant les signes évocateurs :	Résistance aux traitements conventionnels
	Retard statural
	Spasticité, calcifications cérébrales
	Glaucome précoce
	Anomalies dentaires
	Hypertension pulmonaire
	Calcifications valvulaires ou aortiques
	Auto-immunité biologique ± clinique de LS ou vascularite
Lymphopénie	

3.3.4 Syndrome d'Aicardi-Goutières, paradigme des interféronopathies

Décrit en 1984 par deux neuropédiatres français éponymes, Jean Aicardi et Françoise Goutières, le syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS) a été la première interféronopathie individualisée :

PNDS Interféronopathies

plusieurs enfants présentaient des signes évocateurs de TORCH, sans agent pathogène infectieux retrouvé. Les récurrences au sein d'une même famille de parents souvent apparentés firent suspecter d'emblée une étiologie génétique. Ce n'est qu'en 2006 que le premier gène impliqué dans ce syndrome fut découvert par Yanick J. Crow, généticien anglais.

La présentation clinique typique est une encéphalopathie de début précoce (< 1 an), secondaire à une phase pseudo-encéphalitique d'évolution souvent sévère, avec microcéphalie, spasticité et dystonie. Sur le plan radiologique, des calcifications des noyaux gris centraux, une atteinte de la substance blanche et une atrophie cérébrale sont fréquemment retrouvées et très évocatrices d'AGS (cf. paragraphe 3.3.2). Les signes biologiques peuvent associer une méningite lymphocytaire chronique, ainsi qu'une élévation des ptérides et néoptérides dans le LCR, marqueurs reflétant l'activation des monocytes (et de l'immunité cellulaire en général) *in situ*. Peu après la description initiale des premiers cas d'AGS, une élévation de l'IFN- α dans le LCR et à un degré moindre dans le sérum a été mise en évidence, grâce à une méthode indirecte (activité IFN) par Pierre Lebon, virologue français.

D'autres atteintes peuvent être associées, notamment cutanées à type de lupus engelures, oculaire (glaucome précoce) et des manifestations cliniques et/ou biologiques auto-immunes, dont certaines répondent aux critères de classification de LS.

Par la suite, le spectre clinique résultant des mutations responsables d'AGS typique s'est élargi (plusieurs centaines de patients rapportés) et comporte :

- Des formes atténuées (atteinte neurologique de gravité moindre et début plus tardif).
- Une nécrose bilatérale striatale de début plus tardif, aiguë ou subaiguë.
- Une paraparésie spastique de début tardif avec une imagerie cérébrale normale ou comportant des anomalies aspécifiques de la substance blanche souvent régressives.
- Des calcifications idiopathiques intracérébrales.
- Un syndrome de Moya-Moya (vasculopathie cérébrale).
- Une atteinte cutanée de type engelures isolées souvent favorisées par le froid ou lupus engelure (souvent familiaux).
- Le syndrome de Singleton-Merten (SMS) : acro-ostéolyse, contractures, psoriasis, glaucome, calcifications aortiques et valvulaires, chute précoce des dents définitives.
- LS associé ou autre manifestation auto-immune.

A ce jour 9 gènes ont été impliqués dans la survenue de l'AGS : *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1*, *IFIH1*, *LSM11* et *RNU7-1*. Ces mutations entraînent soit une anomalie du métabolisme des acides nucléiques, soit une anomalie des récepteurs aux acides nucléiques (Tableau 1). La plupart de ces pathologies sont autosomiques récessives, secondaires à des mutations perte de fonction. Plus rarement, elles sont dominantes, par le biais d'un gain de fonction (*IFIH1*), ou dominantes négatives (rares cas rapportés pour les gènes *TREX1* et *ADAR1*). Une grande variabilité phénotypique doit être soulignée pour une même mutation, y compris au sein d'une même famille ; des patients porteurs de mutations et asymptomatiques (*IFIH1*) ont été rapportés. La signature IFN est positive chez la majorité des patients AGS, à l'exception de certains patients portant des mutations dans *RNASEH2B*.

PNDS Interféronopathies

Tableau 4 : Phénotypes cliniques, biologiques et radiologiques de l'AGS et entités associées aux mutations des gènes de l'AGS (lupus engelure familial, syndrome de Singleton-Merten, paraparésie spastique)

Système	Signes cliniques	Biologie et imagerie
Neurologie	Paraparésie spastique Dystonie aiguë / subaiguë Épilepsie Décalage des acquisitions /déficience intellectuelle/tr spécifiques des apprentissages variables AVC [SAMHD1] Neuropathie périphérique démyélinisante	LCR <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des (néo)ptérines • Hypercellularité inconstante TDM cérébral Calcifications cérébrales des noyaux gris centraux, atteintes de la substance blanche IRM cérébrale <ul style="list-style-type: none"> • Leucoencéphalopathie avec raréfaction de la SB, atrophie cortico-sous corticale • Retard de la myélinisation • Nécrose striatale bilatérale [ADAR1] • Kystes de la SB profonde • Anévrismes intracérébraux, Moya-Moya [SAMHD1]
Cutané	Pseudo-engelures/lupus engelures Lésions nécrotiques, ulcérées et mutilantes des extrémités, nez, oreilles Acrosyndrome Lésions ulcérées des oreilles, du nez et des joues Acrosyndrome avec Raynaud Onycholyse Panniculite Ulcérations de la muqueuse buccale Livédo	

PNDS Interféronopathies

	Psoriasis Lentigines, Photosensibilité	
Ophthalmologie	Papille pâle Glaucome	
Endocrinologique	Hypothyroïdie Diabète insipide Diabète Hyperparathyroïdie Insuffisance surrénalienne Déficit en GH	
Cardiologique	Cardiomyopathie hypertrophique Hypertension artérielle pulmonaire Calcification aortique / coronaires / valves Arythmie à l'électrocardiogramme	
Gastro-intestinal Hépatique	MICI <ul style="list-style-type: none"> • Crohn, colite non-spécifique • Gastrite atrophique ou auto-immune Hépatite auto-immune	
Auto-immunité	LS SAPL Anémie hémolytique auto-immune (AHAI), thrombopénique idiopathique	Auto Anticorps <ul style="list-style-type: none"> • Anti ADN, AAN • FR, Anti CCP, ANCA • Anti SSA
Déficit immunitaire / Dysimmunité	Infections récurrentes, infections à mycobactéries	
Ostéo-articulaire	Dactylite Arthropathie non destructrice, Arthrite Petite taille Contractures, subluxation articulaire	Radiographies Acro-ostéolyse ou érosion des phalanges distales <ul style="list-style-type: none"> • Ostéopénie • Calcification des tendons

PNDS Interféronopathies

	Ruptures tendineuses Faiblesse musculaire Scoliose	• Élargissement des cavités médullaires des phalanges
Dentaire	Racines dentaires courtes Chute précoce des dents définitives Caries	
Autres (rares à très rares)	Pulmonaire : dilatation des bronches, pneumopathie interstitielle diffuse Urologie : lithiases récurrentes Tumeurs : leucémie lymphocytaire chronique, lymphome T agressif Micro-angiopathie thrombotique	

3.3.5 SAVI et le syndrome COPA

L'interféronopathie connue sous le nom de « *STING-associated vasculopathy with onset in infancy* » (SAVI), décrite en 2014, est causée par des mutations activatrices de *STING1* (anciennement appelé *TMEM173*) codant pour la protéine *STING* (*Stimulator of IFN genes*).

Le SAVI est une maladie auto-inflammatoire sévère à début le plus souvent précoce (1^{ère} année de vie), qui associe de façon variable des épisodes récurrents de fièvre, une vascularite cutanée concernant principalement les extrémités, pouvant se compliquer de perte de substance, et une PID pouvant conduire à une fibrose pulmonaire et une insuffisance respiratoire terminale. Le phénotype a été par la suite élargi pour inclure des déficits immunitaires combinés ou un lupus-engelure familial isolés voire des lupus systémiques. Parmi les autres manifestations figurent notamment la myosite, l'arthrite, les infections bactériennes récurrentes et une atteinte rénale.

L'atteinte cutanée est variable et comprend des éruptions cutanées acrales et malaires, des lésions de type lupus-engelure favorisés par le froid avec évolution nécrotique et mutilante, des télangiectasies, un *livedo* pouvant être sévère, des lésions de vascularite nécrosante responsables de cicatrices atrophiques et anétodermiques et pouvant aller jusqu'à une perte importante de tissus et à la perforation de la cloison nasale en cas de vasculopathie grave. Des arthrites plutôt de forme polyarticulaire, non destructrice, ont été décrites chez quelques patients et sont fréquemment associées à la positivité du facteur rhumatoïde voire des anti-CCP. Par ailleurs, des arthropathies déformantes de type Jaccoud ([Figure 4](#)) ont été rapportées chez ces patients.

L'atteinte pulmonaire est la principale cause de morbidité et de mortalité dans le SAVI, avec essentiellement des PID fibrosantes, et plus rarement des HIA. Les symptômes respiratoires peuvent être insidieux et rendent nécessaire une évaluation minutieuse des patients : tomodensitométrie thoracique en premier lieu (PID, signes évocateurs d'HIA, fibrose, avec bronchectasies de traction et rayon de miel), explorations fonctionnelles respiratoires (volumes pulmonaires, capacité de diffusion pour le monoxyde de carbone, et test de marche de 6 minutes : un syndrome restrictif peut être mis en évidence, associé à une distension), évaluation des échanges gazeux nocturnes et diurnes par oxymétrie. La gravité de l'atteinte pulmonaire peut justifier la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA) (alvéolite macrophagique ou lymphocytaire, et plus rarement stigmates d'hémorragie alvéolaire chronique) et d'une biopsie pulmonaire (hyperplasie pneumocytaire, nodules lymphoïdes, infiltrats macrophagiques alvéolaire, infiltrats lymphocytaire interstitiel épars, lésions de fibrose interstitielle).

Le SAVI est rare (une centaine de patients rapportés). Il est associé à une morbidité et mortalité infantiles marquées en raison de la faible réponse aux traitements immunosuppresseurs classiques.

Les mutations hétérozygotes du gène *COPA*, codant pour la sous-unité alpha de la protéine coatomère, décrites en 2015, sont à l'origine d'une maladie auto-inflammatoire héréditaire associant une atteinte pulmonaire, rénale et articulaire, et montrant des similitudes avec le SAVI. Cette maladie est rare (moins de 100 patients rapportés à ce jour). Elle est caractérisée par une expression variable et une possible pénétrance incomplète avec certains sujets asymptomatiques. L'âge de début de la maladie est généralement inférieur à 5 ans. La plupart des patients présentent des épisodes récurrents d'HIA ou une PID, pouvant se compliquer de

PNDS Interféronopathies

fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire terminale. L'arthrite est fréquente, pouvant affecter toutes les articulations, et le plus souvent non destructrice. Par ailleurs, des arthropathies déformantes de type Jaccoud ont été rapportées chez ces patients. La lymphopénie et une positivité d'auto-anticorps (AAN, ANCA et FR) est fréquemment associée. La survenue d'ostéonécrose et de lésions osseuses érosives graves a été documentée chez plusieurs patients. Malgré le chevauchement apparent de l'atteinte pulmonaire et articulaire entre le SAVI et le syndrome COPA, les patients COPA ont rarement une vasculopathie cutanée. De plus, une atteinte rénale (non spécifique) n'a été décrite que chez quelques patients SAVI alors qu'une pathologie glomérulaire est notée chez près du quart des patients COPA. Comme dans le SAVI, à mesure de la description de nouveaux patients COPA, il faut souligner la possibilité de l'élargissement du spectre phénotypique et de l'atteinte de nombreux organes justifiant une surveillance clinique minutieuse.

Une signature IFN positive est observée chez tous les patients COPA symptomatiques mais peut être négative chez les porteurs sains. Un rôle de la protéine COPA dans la régulation du trafic de STING a été mis en évidence, classant ainsi le syndrome COPA dans le groupe des interféronopathies. Ceci a conduit à de nouvelles perspectives thérapeutiques, par l'utilisation d'inhibiteurs de JAK1/2 chez plusieurs patients COPA, avec une amélioration des signes pulmonaires ou articulaires.

PNDS Interféronopathies

Tableau 5 : Atteintes cliniques du SAVI et du syndrome COPA

	SAVI	Syndrome COPA
Nombre de patients rapportés	< 100	< 100
Mode de transmission	De novo, AD, AR (rare)	AD
Pénétrance clinique	Complète (à de rares exceptions). Mosaïcisme décrit.	Non-pénétrance clinique chez 25 % des individus porteurs de mutations pathogéniques
Caractéristiques des patients symptomatiques		
Âge de présentation principal	< 1 an	< 5 ans
Atteinte pulmonaire	Quasi-constante : PID, fibrose pulmonaire, HIA (rare)	Quasi-constante : HIA, PID, fibrose pulmonaire
Fièvre récurrente	Fièvre récurrente fréquente	Fièvre récurrente rare
Atteinte articulaire	Fréquente : Arthrite, arthralgies, arthropathie de Jaccoud	Très fréquente (2/3 des patients) : arthrite, arthralgies, arthropathie de Jaccoud
Atteinte rénale	Rare : atteinte glomérulaire, microangiopathie thrombotique	Fréquente (1/3 des patients) : atteinte glomérulaire sans profil histologique fixe
Atteinte cutanée	Très fréquente : Vasculopathie cutanée des extrémités (pseudo-engelures, perte de substance, cicatrices atrophiques et anétodermiques, perforation nasale), <i>livedo</i>	Rare : <i>vitiligo</i> , engelures, perforation nasale
Autres atteintes (plus rares ou exceptionnelles)	Infections, myosite, hépatite, thyroïdite auto-immune, atteinte cérébrale vasculaire, neutropénie, atteinte rétinienne ou de l'iris, uvéite, glaucome, péricardite, RGO, périodontite, résistance aux hormones pituitaires, ménopause précoce, hypertrophie cardiaque	Hépatite, thyroïdite auto-immune, dyskinésie paroxystique à l'effort, neuromyérite optique, syndrome d'activation macrophagique, RGO, retard pubertaire, hypertrophie cardiaque
Syndrome inflammatoire	Fréquent mais peut être absent Dissociation VS élevée / CRP normale	Inconstant Dissociation VS élevée / CRP normale

PNDS Interféronopathies

Auto-anticorps spécifiques	non	AAN, ANCA, FR, anti-CCP, plus rarement anti-ADN	AAN, ANCA, FR, anti-CCP, plus rarement anti-DNA
Étude du complément		Normale	Normale

PNDS Interféronopathies

Dans le SAVI et le syndrome COPA, une atteinte d'organe peut être isolée. L'anamnèse familiale et les éléments paracliniques sont alors des éléments indispensables. Les auto-anticorps sont retrouvés chez plus de 80 % des patients touchés par ces deux interféronopathies, en particulier des AAN et des ANCA sans spécificité. La positivité du FR (associée ou non à une atteinte articulaire) semble un élément d'orientation intéressant chez l'enfant. Enfin, les anticorps anti-ADN natifs sont relativement peu fréquents dans le SAVI et le syndrome COPA. Le syndrome inflammatoire est quasi constant dans le SAVI, alors qu'il peut être absent dans le syndrome COPA et qu'il y a fréquemment une discordance avec une CRP normale et une VS élevée. Une lymphopénie T avec une répartition anormale des populations naïves et mémoires est observée dans le SAVI et parfois dans le syndrome COPA ([Cf encadré biologique](#)).

3.3.6 PRAAS/CANDLE

Les syndromes auto-inflammatoires associés au protéasome (proteasome-associated autoinflammatory syndromes : PRAAS) regroupent des maladies secondaires à des mutations pertes de fonction dans les sous-unités constitutives du protéasome (*PSMB4*, *PSMA3*), des sous-unités de l'immunoprotéasome (*PSMB8*, *PSMB9*, *PSMB10*), ou des protéines chaperonnes (*POMP*, *PSMG2*) ou encore une unité régulatrice (*PSMD12*).

Le syndrome PRAAS comprend plusieurs entités cliniques initialement décrites séparément, que les découvertes génétiques ont permis de regrouper : contractures articulaires, atrophie musculaire, anémie et lipodystrophie secondaire à une panniculite (joint contractures, muscle atrophy, anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy : JMP), le syndrome de Nakajo-Nishimura (NNS) et le syndrome CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature).

Il s'agit d'une maladie rare (quelques dizaines de cas rapportés). Le phénotype clinique comprend principalement une fièvre récurrente de survenue souvent très précoce (néonatale), associée à une éruption cutanée à type panniculite faite de nodules sous-cutanés érythémato-violacés ou des plaques érythémateuses ou purpuriques œdémateuses annulaires, un œdème violacé péri-orbitaire et péri-buccale. Des lésions acrales à type de plaques œdémateuses rouges ou violacées principalement localisées sur le nez, les oreilles, les doigts ou les orteils ont été décrites. Les caractéristiques histologiques des lésions cutanées du syndrome PRAAS/CANDLE sont très caractéristiques et peuvent permettre un diagnostic aux stades précoces de la maladie. La lipodystrophie est progressive et débute au visage puis s'étend ensuite vers le tronc et les membres supérieurs. Les autres signes cliniques incluent une myosite, des arthrites voire des contractures, une hépatosplénomégalie, des adénopathies et des calcifications des noyaux gris centraux. Les fièvres et accès de panniculite s'accompagnent sur le plan biologique d'un syndrome inflammatoire important, une anémie, une thrombocytose moins fréquente, des CPK élevées. Des anomalies métaboliques sont également notées : lipodystrophie faciale et abdomen proéminent, dyslipidémie, résistance à l'insuline, *acanthosis nigricans* et syndrome métabolique avec stéatose hépatique, pouvant être majorés par la corticothérapie. Une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) a été rapportée chez plusieurs patients.

3.3.7 Autres interféronopathies

Certains gènes de description plus récente sont associés à des phénotypes à ce jour distincts (Tableau 1). Certaines interféronopathies sont également associées à un déficit immunitaire : une susceptibilité aux infections aux mycobactéries sont rapportées dans les mutations du gène *ISG15* ; un déficit de l'immunité adaptative, notamment B, est décrit dans les mutations des gènes *ACP5* et des gènes du protéasome.

3.4 Confirmation du diagnostic

[Guide pratique FAI²R : Comment explorer la voie de l'IFN ?](#)

3.4.1 Activité interféron

Historiquement, la première technique développée a été la détermination de l'activité interféron. Il s'agit d'une méthode de quantification indirecte de l'IFN-I par la mesure de la capacité d'un liquide biologique (sérum/plasma ou LCR) à inhiber la prolifération du virus de la stomatite vésiculaire en culture.

3.4.2 Signature interféron

Une alternative au dosage des IFN-I sous leur forme protéique est la réalisation d'une «signature Interféron». Ce test consiste à quantifier des transcrits (ARN) de gènes stimulés par l'IFN, appelés ISGs, comme par exemple *IFI27*, *IFI44L*, *IFIT1*, *ISG15*, *RSAD2* ou *SIGLEC1* par des techniques de RT-qPCR ou d'hybridation moléculaire dans le sang total (Pescarmona et al., 2019). La signature Interféron peut être utilisée à la fois pour le diagnostic et le suivi ainsi que pour évaluer l'activité des interféronopathies (Rice et al., 2017). Si ce test n'est pas spécifique (les interféronopathies ne sont pas les seules situations pathologiques qui se traduisent par une élévation des IFN-I), il a une bonne valeur prédictive négative de 95% (Pescarmonan et al. 2019). Un score interféron négatif sur deux prélèvements différents exclut *a priori* une interféronopathie d'origine génétique (à l'exception d'une proportion de patients avec mutations de *RNASEH2* et des patients COPA asymptomatiques). Cet examen est disponible en routine dans le laboratoire d'Immunologie de l'Hôpital Lyon Sud (HCL) qui a récemment été labellisé Laboratoire de Référence (LBMR). Elle peut également être effectuée dans certains laboratoires de recherche (Institut Imagine, Paris) et est en cours de développement dans d'autres hôpitaux (Hôpital APHP Pitié Salpêtrière, CHU Lille...). Le prélèvement est classiquement réalisé sur un tube spécial de type PAXGene® ARN qui présente l'avantage d'être stable pendant 72h à température ambiante et plusieurs mois s'il est congelé. Dans tous les cas, les interféronopathies étant des maladies génétiques héréditaires, le diagnostic de confirmation reste le séquençage génétique, avec identification des mutations en cause (Crow and Stetson, 2021).

3.4.3 Dosage IFN-I par Single Molecule Array (Simoa)

Le taux d'interféron peut être mesuré dans plusieurs liquides biologiques (sérum, plasma, LCR, autres) grâce à la technique du Single Molecule Array (Simoa) alliant la sensibilité d'un super-ELISA et la spécificité d'un anticorps reconnaissant un sous-type d'IFN-I spécifique (par exemple IFN- α_2) ou plusieurs sous-types d'IFN- α regroupés (PAN-IFN- α). Du fait de la labilité de la protéine, cette technique nécessite l'acheminement rapide du prélèvement au laboratoire de

recherche (quelques heures après le prélèvement sanguin ou un prélèvement congelé rapidement après prélèvement et acheminé congelé au laboratoire). Elle présente l'avantage de détecter des quantités très faibles d'IFN- α . Cependant, ce dosage dépend de l'anticorps utilisé et de l'analyseur automatisé lui-même : il peut donc varier selon les laboratoires de recherche et n'est pas actuellement une mesure possible en routine.

3.4.4 Examens de génétique

Un diagnostic en génétique moléculaire est nécessaire pour établir le diagnostic et facilite le conseil génétique, le dépistage des complications et l'établissement d'un pronostic). Le séquençage des gènes associés aux interféronopathies (Tableau 1) est à considérer devant un tableau à début précoce ou lors de formes familiales. La présence d'une consanguinité ou un tableau particulièrement sévère sont des arguments supplémentaires motivant un examen moléculaire. Le séquençage ciblé d'un gène ou d'un « hotspot » (zone où se situent les variants pathogènes publiés) d'un gène peut être réalisé devant une forte suspicion clinique d'une pathologie en particulier (*TREX1*, *COPA*, *STING1*) mais n'est plus recommandé ni réalisé en routine dans les laboratoires de génétique qui privilégient aujourd'hui le séquençage à haut débit (NGS) de panels de gènes ou pangénomique (exome, génome). Dans les maladies à transmission dominante, la présence d'un variant pathogène dans un gène associé aux interféronopathies à l'état hétérozygote confirme le diagnostic génétique. Dans les maladies à transmission récessive, la présence de 2 variants pathogènes à l'état homozygote ou hétérozygote composite (et dans le cas du PRAAS, la possibilité de formes digéniques affectant le protéasome) confirme le diagnostic d'interféronopathie génétique.

L'absence d'anomalies moléculaires à l'analyse de panels de gènes n'exclut pas une maladie mono- ou digénique et une analyse pangénomique (exome ou génome) peut être proposée après évaluation par un centre expert. De manière générale, l'avancée des connaissances et la découverte régulière de nouveaux gènes font recommander une réévaluation et une actualisation périodique du diagnostic génétique. Aucun variant somatique d'apparition tardive n'a été décrit à ce jour, mais comme pour d'autres maladies auto-inflammatoires, il est possible que des formes de mutations somatiques mosaïques soient rapportées à l'avenir, sans préjuger du délai d'apparition de la pathologie après la naissance.

3.4.5 Autres examens

Ces derniers dépendent des atteintes d'organes correspondants. Ils comprennent mais ne sont pas limités à :

► Exploration biologique :

- NFS, VS, CRP, ASAT, ALAT, ionogramme, créatininémie, urémie (en cas d'insuffisance rénale), calcium, phosphore, 25 OH-vitamine D, protidémie, protéinurie,
- CPK
- Bilan thyroïdien
- Bilan immunitaire : Anticorps antinucléaires, et selon les cas anti-DNA, anti-FR, anti-CCP, antiphospholipides, ANCA, immunophénotypage lymphocytaire à la recherche d'une lymphopénie CD4 justifiant une prévention des infections opportunistes,

► Exploration biologique des IFN-I (Cf. [chapitre dédié](#))

Elle est mesurée par différentes techniques selon la matrice/type d'échantillon :

- Sang total, PAXGene® ARN ou cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs) : Signature Interféron
- Plasma, sérum ou LCR : activité interféron ou dosage protéique (Simoa)

► D'autres examens complémentaires peuvent être réalisés selon les cas :

- En cas d'atteinte pulmonaire, épreuves fonctionnelles respiratoires avec mesure de la DLCO et du KCO, oxymétrie diurne ou nocturne, test de marche, éventuellement épreuve d'effort, radiographie thoracique, scanner thoracique (SAVI et syndrome COPA en particulier)
- En cas d'atteinte cardiovasculaire, échocardiographie (mesure des pressions pulmonaires), imagerie des axes vasculaires
- Orthopantomogramme ou scanner (surveillance dentaire)
- En cas d'atteinte musculo-squelettique, radiographie des articulations, échographie articulaire, IRM musculaire
- En cas de signes cliniques neurologiques évocateurs, IRM encéphalique et médullaire voire scanner cérébral, EMG – vitesses de conduction nerveuse (VCN), potentiels évoqués somesthésiques,
- Consultation d'ophtalmologie avec acuité visuelle, lampe à fente, fond d'œil et mesure de la tension oculaire régulière

3.5 Diagnostic différentiel

La variabilité phénotypique des interféronopathies doit conduire à rechercher d'autres diagnostics. Ces diagnostics différentiels sont souvent des maladies plus fréquentes (en pratique maladies infectieuses ou auto-immunes), qui devraient idéalement avoir été exclues avant d'évoquer ces pathologies génétiques rares.

► Signes neurologiques au premier plan :

- Les causes de fœtopathies infectieuses (TORCH, VIH) doivent être recherchées, en particulier en période néonatale. La distinction entre AGS et fœtopathie à CMV est particulièrement difficile avec des tableaux cliniques et IRM parfois proches. La recherche directe du CMV sur le buvard du Guthrie (conservé pour une durée maximale de 2-3 ans) peut aider au diagnostic de fœtopathie à CMV surtout si une surdité est associée. La négativité de cette recherche ou l'absence d'anticorps anti-CMV sont un argument pour réaliser une analyse moléculaire à la recherche d'un AGS
- Devant une présentation encéphalitique, l'imagerie cérébrale (IRM, scanner) est la clef pour distinguer une encéphalite post infectieuse/infectieuse d'une possible interféronopathie. La présence de calcifications/kystes/dépôts d'hémosidérine (micro-saignements) peut aider à la discussion.
- Les autres leucoencéphalopathies avec calcifications intracérébrales sont à considérer et à discuter avec les centres experts (cf Tableau 6).

PNDS Interféronopathies

- L'existence d'une méningite lymphocytaire doit faire éliminer une infection virale et plus rarement un syndrome d'activation lympho-histiocytaire dont il existe des formes neurologiques pures.
- En cas d'organomégalie (hépatosplénomégalie) associée, les maladies de surcharge lysosomales doivent être éliminées.
- Dans les diplégies spastiques, plus ou moins associées à des symptômes extra-pyramidaux (dystonie), les autres causes acquises mais surtout génétiques sont souvent évoquées en premier lieu, à discuter avec les centres experts. La précocité et la sévérité de la spasticité et/ou dystonie doivent faire cependant évoquer une interféronopathie.

Les marqueurs biologiques d'interféronopathie (augmentation de l'IFN, néoptérine/bioptérine dans le LCR et signature IFN positive) prennent tout leur intérêt dans ces discussions diagnostiques mais leur positivité peut être absente ou douteuse surtout à la phase de « séquelles » ou dans certaines formes génétiques. L'analyse extensive du génome (exome, génome entier) permet d'identifier les formes atypiques ou frontières et participe à l'extension phénotypique de ces pathologies.

PNDS Interféronopathies

Tableau 6 : Principaux diagnostics différentiels IRM des leucoencéphalopathies génétiques associées à des calcifications +/- kystes +/- micro-saignements intracérébrales chez l'enfant (Cf Annexe 2)

	Pathologies	Particularités IRM
Leucoencéphalopathies « hypomyélinisantes » (SB en hyper/isosignal T1, hypersignal T2 et Flair)	1- Mutation <i>RNASET2</i>	Aspect possiblement identique à celui des AGS /foetopathies à CMV
	2- Syndrome de Cockayne	Calcifications, atrophie cérébrale globale progressive
	3- Mutation <i>COL4A1</i> et <i>COL4A2</i>	Calcifications ± microsaignements ± porencéphalie
	4- Déficit cérébral en folates	Calcifications, atrophie cérébrale globale progressive
	5- Mutation <i>Kars</i>	Calcifications, atrophie cérébrale globale progressive
Leucoencéphalopathies « démyélinisantes » (SB en hyposignal T1, hypersignal T2 et Flair)	1- Syndrome Coats plus (mutation <i>CTC1</i>)	Volumineuses calcifications asymétriques au sein des noyaux gris centraux, des thalami, du tronc cérébral ± kystes non temporaux
	2- LCC (mutation <i>SNORD118</i>)	Volumineuses calcifications asymétriques ± kystes non temporaux
	3- Maladie de Krabbe	Atteinte du bras postérieur capsule interne, splenium corps calleux, faisceaux pyramidal, cervelet ± calcifications
	4- Adrénoleucodystrophie	Leucodystrophie qui débute en postérieur ± calcifications périventriculaires
	5- Syndrome MELAS	Calcifications des noyaux gris centraux + pic de lactate en spectro-IRM
	6- Maladie d'Alexander (type I)	Leucodystrophie prédominant en antérieur (fronto-temporal), atteinte des noyaux gris centraux, du tronc cérébral ± calcifications périventriculaires

► Signes cutanés au premier plan :

Les lupus et dermatomyosites juvéniles peuvent mimer des interféronopathies. Il est à noter que certains lupus monogéniques sont considérés comme des interféronopathies génétiques (ACP5, C1q, TREX1, UNC93B1...), y compris des formes cutanées pures. Certaines atteintes vasculaires des interféronopathies peuvent mimer celles des vascularites à ANCA notamment, vascularites acrales et perforation de la cloison nasale.

► Signes pulmonaires au premier plan :

Les PID des dermatomyosites (juvéniles), en particulier avec anticorps anti-MDA5 positifs peuvent mimer les atteintes interstitielles de certaines interféronopathies génétiques (SAVI, COPA). Les autres causes d'HIA doivent être recherchées également : infectieuses (syndrome de Löffler, aspergilloses, mucormycoses, pneumocystis) ; connectivites (lupus, dermatomyosite, connectivite mixte, syndrome des anti synthétases) ; sarcoïdose (syndrome de Blau) ; vascularites (vascularites à ANCA, cryoglobuline, syndrome de Goodpasture) ; protéinoses alvéolaires de certaines formes rares d'AJI systémiques (maladie de Still) avec hyperéosinophilie, hippocratisme digital et réactions allergiques aux biothérapies ; déficit en protéines du surfactant ; iatrogéniques ou toxiques (silicose, bléomycine).

► Fièvre récurrente ou inflammation chronique :

Les autres syndromes auto-inflammatoires, en particulier les inflammasomopathies, peuvent constituer des diagnostics différentiels, par exemple pour les rares interféronopathies avec syndrome inflammatoire associé (SAVI, PRAAS). Cependant, les signatures ou dosages de l'IFN ne sont pas positifs dans ces pathologies en l'absence d'infection virale. Certains patients avec déficit en ADA2 ou d'autres maladies auto-inflammatoires plus rares ou inclassées à ce jour présentent cependant une signature IFN positive.

3.6 Évaluation de la sévérité /extension

Il n'existe pas de score d'atteinte ou de sévérité standardisé pour l'ensemble des interféronopathies. Cette évaluation est d'autant plus difficile que la pénétrance et l'expressivité sont très variables. Cependant, une échelle développementale et un score clinique ont été développés pour l'AGS (Adang et al, 2020) et un score clinique a été utilisé dans les premiers essais cliniques dans le SAVI (Frémond et al, JACI 2016 ; Sanchez et al, JCI 2018).

En pratique, en fonction des atteintes d'organes spécifiques, une évaluation de la sévérité peut être faite selon des critères fonctionnels (épreuves respiratoires fonctionnelles, test de marche de 6 minutes, oxymétrie nocturne, échographie cardiaque), anatomiques (scanner thoracique ou cérébral, IRM cérébrale), anatomopathologiques (biopsie de lésions de vascularites) et biologique (signature IFN). Cette signature a été utilisée dans certains essais cliniques ouverts pour étudier la réponse au traitement.

A ce jour, il y a d'exceptionnelles observations d'amylose AA (dépôts de protéine Amyloïde A) chez des patients ayant une interféronopathie génétique.

3.7 Annonce du diagnostic et conseil génétique

L'annonce diagnostique d'une interféronopathie héréditaire doit s'accompagner d'un conseil génétique : information obligatoire sur les risques des apparentés et les informations à leur transmettre, informations sur les risques pour la descendance, suggestion d'une enquête familiale chez les apparentés malades. Le dépistage des sujets asymptomatiques, souvent mineurs, ne doit pas être proposé de manière systématique et est à considérer uniquement si une prise en charge spécifique et précoce est possible en cas de résultat positif. Un diagnostic prénatal peut être proposé et nécessite un avis préalable d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal et Médecine Foétale (CPDPN) selon l'interféronopathie génétique.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Il n'existe pas de traitement curatif des interféronopathies. Les objectifs thérapeutiques sont de contrôler l'inflammation systémique et l'inflammation d'organe (ce qui reste difficile lorsque l'inflammation touche le système nerveux central (SNC)). Il faut dans la mesure du possible prévenir le développement ou la progression des lésions d'organes afin d'améliorer la qualité de vie et l'impact de la maladie. La physiopathologie supposée des interféronopathies encourage à cibler la voie de l'IFN pour en limiter les effets délétères.

Les objectifs visent également à prendre en charge les conséquences non traitées ou non traitables de la maladie, c'est-à-dire proposer un traitement symptomatique.

Un diagnostic précoce et une intervention thérapeutique rapide sont souhaitables, avant la progression vers des lésions d'organes définitives.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin référent en lien avec le médecin traitant, les spécialistes et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence.

Les spécialistes le plus souvent impliqués sont les neuropédiatres, rhumatopédiatres, dermatologues, immuno-hématologues pédiatres, internistes, rhumatologues, pneumologues, neurologues, généticiens, chirurgiens orthopédiques et médecins de médecine physique et réadaptation.

D'autres professions sont également impliquées en fonction des situations :

- Recours à des professionnels paramédicaux : diététicien(ne) (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux), psychologue (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux) ; infirmier(e)s, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychomotricien(ne)s (absence de remboursement pour ces 2 professions), orthoprothésistes, orthophonistes, podologues...
- Recours à d'autres professionnels : assistant(e) social(e), aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), auxiliaire de vie, éducateurs(rices) spécialisé(e)s.
- Structures médicosociales et éducatives : CAMSP, SESSAD, IEM, IME, IMPRO...

4.3 Prise en charge thérapeutique médicamenteuse à visée immunologique

L'indication d'un traitement de fond, notamment d'une biothérapie, chez un patient présentant une interféronopathie n'est pas systématique et son indication nécessite une discussion d'experts multidisciplinaires en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin d'évaluer la balance

bénéfices-risques. Les traitements de fond sont actuellement indiqués essentiellement pour les atteintes inflammatoires extra-neurologiques.

4.3.1 Les corticoïdes

Les corticoïdes au long cours n'apportent généralement pas de réel bénéfice dans la prise en charge de l'AGS, car ils n'améliorent pas l'évolution neurologique à long terme ni l'issue de l'AGS. Cependant, de courtes cures de corticoïdes voire des bolus de corticoïdes pour traiter les manifestations inflammatoires aiguës du SNC (phase encéphalitique) et extra-neurologiques comme les cytopénies et l'hépatite ou les manifestations systémiques, peuvent être bénéfiques. Les doses seront discutées en fonction de la symptomatologie et de la sévérité.

Les corticoïdes sont généralement considérés comme utiles chez les patients atteints de CANDLE/PRAAS et de SAVI/COPA présentant une inflammation systémique, bien que leur utilisation soit limitée par leur toxicité. Par conséquent, la dose la plus faible possible de corticoïdes doit être ciblée pour contrôler la maladie chez ces patients.

4.3.2 Inhibiteurs de JAK

Du fait de la physiopathologie des interféronopathies qui sont liées à une hypersignalisation des IFN-I, les traitements par inhibiteurs de JAK (JAKi) qui freinent la signalisation du récepteur aux IFN-I ont été proposés dans la prise en charge de ces pathologies. Il a été montré que ces molécules réduisent la phosphorylation STAT1 médiée par l'IFN- α chez les patients atteints d'interféronopathies (Liu et al NEJM 2014, Frémond et al JACI 2016). Les résultats cliniques rapportés sont variables en fonction de la pathologie, du stade de la maladie et des organes atteints. Il est important de préciser qu'aucun de ces traitements n'a fait l'objet d'études randomisées dans le contexte des interféronopathies. Ils ont été prescrits dans le cadre d'études ouvertes ou d'accès compassionnels.

► JAKi disponibles :

Plusieurs molécules appartenant à la classe pharmacologique des JAKi sont disponibles sur le marché français, d'administration orale :

- Le baricitinib (inhibiteur de JAK1/JAK2)
- Le ruxolitinib (inhibiteur de JAK1/JAK2)
- Le tofacitinib (inhibiteur de JAK1/JAK3)
- L'upadacitinib (inhibiteur sélectif de JAK1)
- Le filgotinib (inhibiteur sélectif de JAK1)
- Le deucravacitinib (inhibiteur sélectif de TYK2)

Aucune de ces molécules n'a l'AMM dans les interféronopathies. Ces traitements sont encore expérimentaux avec peu de données sur leurs effets à long terme ; il est donc primordial de référer les patients aux centres experts et que les situations justifiant ces traitements soient discutées en RCP. Ces traitements quasi personnalisés exigent une surveillance régulière et standardisée de l'activité et des complications de la maladie, et des effets secondaires des traitements.

PNDS Interféronopathies

L'inclusion des patients exposés à ces molécules dans des registres est encouragée. Ces patients pourront alors être inclus dans des cohortes de suivi de l'efficacité et la tolérance de ces molécules.

Le baricitinib est la molécule la plus utilisée dans le contexte d'interféronopathies où elle fait l'objet d'études pharmacologiques (Kim et al.) permettant de déterminer les schémas thérapeutiques les plus adaptés dont les doses et leur espacement. Les doses efficaces pour contrôler les interféronopathies sont supérieures à celles recommandées pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Aucune donnée ni spécifiquement pédiatrique, ni pour les interféronopathies, n'est disponible pour les inhibiteurs plus spécifiques de JAK1 (upadacitinib et filgotinib) et de TYK2 (deucravacitinib).

► Indications :

Les données publiées sur la balance bénéfiques/risques dans l'utilisation des JAKi concernent plus particulièrement le PRAAS et SAVI. Leur place dans la prise en charge des AGS n'est pas définie. Les expériences dans les autres interféronopathies restent de l'ordre de quelques cas rapportés et les effets sur le neurodéveloppement semblent limités du fait du caractère très précoce de l'inflammation sur le SNC en développement et la faible diffusion des JAKi à travers la barrière hématoencéphalique.

- PRAAS/ SAVI :

Dans ces maladies, les JAKi se sont avérés bénéfiques dans des études non comparatives pour améliorer ou contrôler l'inflammation systémique, réduire ou éviter le recours aux corticoïdes et freiner ou prévenir la progression des lésions des organes cibles, mais les données demeurent limitées.

Dans le PRAAS, une rémission clinico-biologique complète et un sevrage des corticoïdes ont pu être observés chez 50 % des malades au cours d'une étude ouverte (Sanchez et al).

Le bénéfice dans le SAVI est le plus souvent incomplet. En effet, les JAKi permettent une amélioration clinique significative, y compris une réduction des poussées vasculaires, des fièvres récurrentes, une prévention de l'atteinte cutanée et une stabilisation de l'atteinte pulmonaire interstitielle en préservant la fonction pulmonaire. Cependant, à ce jour, aucun patient atteint de SAVI traité par JAKi n'a obtenu de rémission complète. L'instauration thérapeutique doit être la plus précoce possible avant l'installation de lésions pulmonaires irréversibles (résistantes au traitement).

- AGS :

Bien qu'un effet bénéfique des JAKi ait été observé chez certains patients atteints d'AGS, y compris dans le cadre d'un essai ouvert (Vanderver et al), le bénéfice à long terme sur le développement et les symptômes neurologiques reste incertain et très réservé. Ces traitements peuvent avoir un intérêt sur les atteintes extra-neurologiques (atteinte cutanée de type lupus-engelures par exemple).

► Effets secondaires et surveillance thérapeutique sous JAKi :

Les effets secondaires des JAKi sont majoritairement de nature **infectieuse** chez l'enfant, d'autant plus que les doses utilisées dans les interféronopathies sont plus importantes que celles recommandées chez l'adulte dans le cadre de l'AMM. Les réactivations virales à VZV sous formes de zona sont les manifestations les plus fréquentes, également souvent documentées chez les adultes traités par ces molécules. Ces réactivations virales ont été signalées dans des cas de PRAAS et de SAVI. Toutefois, les données sont insuffisantes pour recommander systématiquement une prophylaxie antivirale aux patients atteints de PRAAS et de SAVI sous JAKi. De même, dans le cas de l'AGS, la prophylaxie antivirale des patients sous JAKi n'est pas recommandée.

Chez les patients n'ayant pas fait la varicelle avant l'instauration par un JAKi, la vaccination anti-VZV peut se discuter si elle n'est pas contre-indiquée (vaccin vivant atténué, contre-indiqué en cas de traitement immunosuppresseur). Le traitement par JAKi ne sera alors débuté qu'un mois plus tard. Chez un patient séronégatif sous JAKi, une prophylaxie courte (à débiter jusqu'à J7 du contage pour 15 jours) est recommandée en cas de contage. Selon le niveau d'immunosuppression, une prophylaxie par Ig anti-VZV (Varitect®) peut se discuter dans les 96h après le contage. Un traitement curatif est prescrit en cas d'infection ou de réactivation à VZV (varicelle ou Zona) par voie orale ou IV selon la gravité.

Les JAKi peuvent provoquer une réactivation virale à BK virus comme cela a été rapporté (Sanchez et al) avec une atteinte interstitielle rénale sur rein natif. Comme il n'existe actuellement aucun traitement pour la néphropathie BK, il est crucial de surveiller la charge virale BK dans le sang (PCR) ainsi que la fonction rénale avant l'initiation de JAKi, au début du traitement, puis régulièrement et discuter la balance bénéfice risque en cas de survenue d'une atteinte rénale.

Des infections bactériennes sévères à germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque...) ont également été observées sous JAKi.

D'autres infections opportunistes sont signalées chez les patients sous JAKi mais restent très rares (toxoplasmose, infection à JC virus, tuberculose, mycobactéries atypiques, aspergillose...).

Une *toxicité hématologique* des inhibiteurs de JAK2, en freinant la signalisation de l'érythropoïétine et de la thrombopoïétine, est possible et peut entraîner des cytopénies. Ces effets secondaires sont doses-dépendants. Cela justifie une surveillance hématologique avant et sous traitement ([fiches du CRI](#)).

Une surveillance de la biologie *hépatique* est également recommandée avant et sous traitement.

Une augmentation potentielle du risque *d'accident thrombo-embolique* est discutée sous JAKi en particulier en présence d'autres facteurs de risque de thrombophilie (par exemple, positivité des anticorps anti-phospholipides, mobilité réduite, âge). Ces facteurs doivent être pris en compte dans l'évaluation du bénéfice/risque du traitement par JAKi. D'exceptionnels événements thrombo-emboliques ont été observés à ce jour chez des patients atteints d'interféronopathie et traités par JAKi.

PNDS Interféronopathies

Les JAKi peuvent modifier le bilan *lipidique* qui fait partie de la surveillance systématique. Une *prise de poids excessive* est parfois observée sous traitement (rôle potentiel de l'inhibition de la signalisation de la leptine par inhibition de JAK2).

Les *effets sur le long terme* en particulier chez l'enfant sont inconnus et justifient de peser la balance bénéfique/risque avant chaque prescription. Une surveillance de la croissance, du développement pubertaire, du métabolisme osseux, ainsi que tout effet secondaire infectieux ou thrombo-embolique, est recommandée. Le risque tératogène conduit à leur contre-indication en cas de grossesse. Les JAKi pourraient interférer avec le rôle de surveillance anti-cancéreuse du système immunitaire adaptatif et antagoniser les propriétés antinéoplasiques des IFN-I. Une étude de surveillance post-autorisation de mise sur le marché du tofacitinib chez plus de 4000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de plus de 50 ans et présentant au moins un facteur de risque cardio-vasculaire, a montré un risque accru de cancer et de complications cardio-vasculaires majeures par rapport à une même population traitée par anti-TNF (ORAL Surveillance). Des données de suivi longitudinal et prospectif au long cours sont nécessaires chez l'enfant et l'adulte pour mieux apprécier ce risque (Hadjadj et al.).

La plupart des JAKi commercialisés sont éliminés par métabolisme actif via le complexe enzymatique du cytochrome P450. Des interactions médicamenteuses sont donc possibles et doivent être prises en considération avant toute prescription. Contrairement aux autres molécules, le baricitinib est principalement éliminé par voie rénale, par filtration glomérulaire et par excrétion active. Plus largement, les JAKi interagissent avec les transporteurs de médicaments de plusieurs façons, ce qui peut déclencher des interactions médicamenteuses, modifier la pharmacocinétique (PK) et augmenter le risque de toxicité médicamenteuse ([cf fiche spécifique du CRI](#)).

Il est possible d'adapter la posologie des JAKi en fonction de la réponse au traitement et la pharmacocinétique du médicament (disponible pour certains JAKi). Ces adaptations justifient une discussion avec le centre expert ou en RCP.

Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement un traitement par JAKi pour éviter un sevrage potentiellement grave, responsable d'un état hyper-inflammatoire et une rechute aiguë et brutale des symptômes de la maladie. Ce phénomène de rebond a été observé chez des patients traités par JAKi dans le cadre d'une interféronopathie. Tout arrêt médicamenteux doit être planifié et effectué très progressivement sous surveillance médicale rapprochée, éventuelle co-prescription de corticoïdes et en concertation avec le centre expert. En cas d'infection bénigne, il n'est pas recommandé de suspendre le traitement par JAKi. En cas d'infection sévère, l'adaptation thérapeutique est à discuter avec le centre expert.

► Bilan thérapeutique avant instauration des JAKi :

Le traitement par inhibiteur de JAK1/2 nécessite un bilan pré-thérapeutique et de s'assurer de l'absence de contre-indication au préalable.

Il semble donc nécessaire d'effectuer les investigations suivantes avant l'introduction de ces traitements selon les situations cliniques pour éliminer :

PNDS Interféronopathies

- Une infection, en particulier virale : sérologies virales (VIH, VHB, VHC, VZV en l'absence d'antécédent de varicelle) et PCR virales (BK virus sang). Celles-ci pourront être suivies après introduction du traitement. En cas de point d'appel infectieux, des investigations ciblées selon la clinique sont impératives avant toute introduction de traitement.
- Une tuberculose latente : test IGRA type Quantiféron.
- Une dyslipidémie : bilan lipidique complet.
- Une anémie, une thrombopénie : NFS, réticulocytes, plaquettes

4.3.3 Perspectives thérapeutiques

► Anti-rétroviraux

Chez les patients atteints de certaines formes génétiques d'AGS, le traitement par des inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-1 a réduit les signatures IFN. Cependant, aucun bénéfice clinique n'a été démontré et on ne sait donc pas s'ils peuvent être recommandés en pratique clinique. Ils peuvent donc être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire en centres experts.

► Anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'IFN (anti-IFNAR), anifrolumab

Ce traitement a été utilisé dans le cadre d'interféronopathies génétiques tel le déficit en DNASE2 (Doroudchi et al.) ou le SAVI et le PRAAS (présentation orale du Dr R Goldbach Mansky, NIH, Etats-Unis). Sur le plan physiopathologique, il semble cependant intéressant car ce traitement a un spectre plus spécifique de l'IFN-I que les JAKi. Au décours de sa diffusion dans le cadre du lupus systémique de l'adulte, son utilisation pourrait représenter des perspectives thérapeutiques intéressantes après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire en centres experts.

D'autres thérapeutiques prometteuses ciblant la voie de l'IFN-I (inhibiteurs de TBK1, STING, etc.) sont en cours de développement ou d'étude et pourraient représenter des alternatives thérapeutiques d'intérêt à l'avenir.

4.3.4 Prises en charge associées

4.3.4.1 Atteinte cutanée : protection du froid et soins locaux

On recommande la protection vis à vis du froid (éviction quand cela est possible, protection du visage et des extrémités, port de gants, utilisation de vêtements "thermiques" que l'on superpose pour avoir des couches d'air et limiter le froid, utilisation de chaufferettes, de gants chauffants) ainsi que la protection vis à vis des microtraumatismes (avec parfois nécessité d'aménagement des postes de travail). L'hydroxychloroquine peut être proposé mais les résultats semblent modestes. Les dermocorticoïdes d'activité forte peuvent être d'intérêt notamment sur les pseudo-engelures non ulcérées douloureuses. Des préparations magistrales comprenant des

PNDS Interféronopathies

JAKi topiques (ruxolitinib) peuvent être proposées dans les formes réfractaires en centres experts.

Les soins locaux sont à adapter aux lésions en cas d'ulcération ou de nécrose. Il faut rechercher une ostéite en cas de contact osseux en regard d'une ulcération et adapter les traitements antibiotiques et chirurgicaux aux résultats des prélèvements locaux et des colonisations cutanées bactériennes.

4.3.4.2 Nutrition/croissance

La stagnation pondérale doit faire mettre en place des mesures diététiques (compléments alimentaires, nutrition entérale avec éventuelle gastrostomie...).

4.3.4.3 Prise en charge neurologique dans l'AGS

L'atteinte neurologique souvent sévère justifie une prise en charge globale, pluridisciplinaire chez un enfant présentant un polyhandicap (il est d'ailleurs possible de se référer au [PNDS générique polyhandicap](#) pour plus de détails sur les éléments de prise en charge symptomatique de ces patients, et notamment tableau p. 75-76 proposant un modèle de suivi en fonction de l'âge).

Environ 30 à 50 % des enfants AGS développent une épilepsie, habituellement pharmacosensible.

Les traitements utilisés seront les antiépileptiques classiques, de préférence en monothérapie (valproate de sodium, carbamazépine, lamotrigine, lévétiracétam, benzodiazépines...) mais une polythérapie peut être indiquée.

Les accès dystoniques invalidants, parfois douloureux, peuvent être améliorés par les traitements par chlorhydrate de trihexyphénidyle, levo-Dopa, gabapentine, amitriptyline, benzodiazépine, clonidine, augmentés à doses progressives sur plusieurs semaines afin de limiter les effets secondaires après avis spécialisé.

En cas de spasticité importante, certains patients seront améliorés par la prise orale de baclofène, d'autres bénéficieront plutôt d'injections ciblées de toxine botulique dans les muscles concernés (à répéter régulièrement en cas d'efficacité, en général tous les 6 mois). A noter cependant que le baclofène peut majorer l'hypotonie axiale, et parfois générer un état comateux, nécessitant une diminution des doses voire son arrêt.

En cas d'incontinence salivaire trop importante, les enfants peuvent bénéficier d'un quart (à un) de patch de scopolamine (collé derrière l'oreille et changé toutes les 72h), ou d'injection de toxine botulique dans les glandes salivaires.

Une optimisation de l'installation pour les repas, l'adaptation des textures et des apports caloriques afin d'assurer une croissance staturo-pondérale suffisante sont nécessaires. Cependant, la pose d'une gastrostomie pour nutrition entérale peut être proposée en cas de difficultés alimentaires persistantes et/ou de fausses routes.

PNDS Interféronopathies

Une arthrodèse vertébrale ou une instrumentation sans greffe rachidienne pourra être proposée en cas de scoliose avancée, une chirurgie de hanche en cas de luxation, un traitement chirurgical des rétractions tendineuses en cas d'échappement au traitement médical, et au traitement local par injections de toxine botulique. Ces décisions chirurgicales nécessitent souvent une évaluation multidisciplinaire afin notamment de s'assurer que l'état général du patient est compatible avec la chirurgie envisagée.

Ces enfants nécessitent par ailleurs un suivi et des prises en charge rééducatives régulières (kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie, ergothérapie) souvent coordonnées par des structures de soins type SESSAD (service d'éducation spéciale et de soins à domicile) ou organisées au sein des écoles spécialisées fréquentées par les enfants, à savoir les instituts médico éducatif (IME) et les instituts d'éducation motrice (IEM). Les professionnels de soins médicaux et paramédicaux veillent aussi à la réalisation et au renouvellement des appareillages permettant de faciliter les soins, le confort, le positionnement, les déplacements du patient, tels que les sièges coque, les fauteuils roulants manuels et électriques, les attelles, le matelas moulé, le verticalisateur, les corsets en cas de scoliose...

Ces professionnels participent à la constitution d'un dossier médical et administratif adressé à la maison du handicap (MDPH), lequel permettra la reconnaissance du handicap, la mise en place de mesures adaptées (orientation scolaire adaptée, aménagements scolaires, obtention d'une AESH, d'un ordinateur, perception d'une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), perception de la Prestation Compensatrice du Handicap (PCH) (financement des aides humaines, aides techniques, surcoûts d'aménagement du logement et du véhicule), carte mobilité inclusion...).

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un soin indissociable de la prise en charge d'une maladie chronique. L'ETP est un élément-clé de la prise en charge globale du patient. Cette démarche qui se doit d'être pluridisciplinaire a été définie par l'OMS : « L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient ; elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. » « La démarche éducative est participative et centrée sur la personne et non sur la simple transmission de savoirs ou de compétences. » « Il s'agit d'une relation de partenariat entre le patient, son entourage et l'équipe soignante qui a pour objectif d'aider la personne malade à prendre soin d'elle-même. » Ainsi, l'ETP donne aux patients et leurs familles l'opportunité de s'inscrire au centre d'un parcours de santé individualisé et maîtrisé entre une norme thérapeutique proposée par l'équipe soignante et celle

du patient issu de ses représentations et de ses projets. Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider leurs projets d'éducation thérapeutique. Les centres de référence et de compétence ainsi que les filières de santé maladies rares ont en particulier des missions d'information. Les associations de patients et des sites internet peuvent apporter des informations utiles.

Les programmes d'ETP dans les maladies rares sont recensés sur le site www.etpmaladiesrares.com.

4.5 Recours aux associations de patients

Un cadre associatif dédié est souvent utile, en particulier pour aider certains malades à sortir de leur isolement. Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par le centre de référence, le centre de compétence, la filière, les sites Internet institutionnels et Orphanet. Ces associations comme l'Association européenne contre les leucodystrophies ELA (pour les formes neurologiques) dans les AGS contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

5. Suivi

5.1 Objectifs

L'objectif du suivi des interféronopathies est de prévenir les complications et de ralentir ou contrôler les manifestations inflammatoires chroniques.

Certaines complications peuvent survenir au cours de la maladie et nécessitent une prise en charge spécialisée :

- Complication respiratoire avec insuffisance respiratoire chronique, oxygénothérapie et transplantation pulmonaire (SAVI, syndrome COPA).
- Complications neurologiques : adaptation des anti-épileptiques pour limiter la fréquence des crises et éviter les états de mal épileptiques ; utilisation de médicaments ciblés sur les douleurs nociceptives/neuropathiques (type gabapentine, pregabaline, amitriptyline, carbamazépine) ; adaptation des anti-dystoniques et anti-spastiques pour le confort du patient et éviter les états de mal dystoniques, les déformations orthopédiques, ce qui nécessite également une bonne coordination des prises en charge (kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie) et une adaptation des appareillages (orthèses, fauteuil roulant, verticalisateur, sièges coques...) ; lutte contre la perte pondérale liée au stress cellulaire induit par l'atteinte chronique de la substance blanche (gastrostomie avec nutrition entérale) souvent déclenché par des stress aigus (intervention, infections voir stress psychoaffectifs) ; coordination des aménagements et adaptations en milieu scolaire classique ou spécialisé...
- Complication ophtalmologique avec glaucome nécessitant traitement médicamenteux, chirurgical.
- Complication articulaire : déformation articulaire, luxation, scoliose, calcification péri-articulaire, rupture tendineuse peuvent survenir au cours de l'évolution et justifier un traitement antalgique, des traitements anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, immunosuppresseurs, de la kinésithérapie, de l'ergothérapie et de la balnéothérapie.
- Complications vasculaires : des lésions de vascularites des petits vaisseaux peuvent nécessiter une prise en charge médico-chirurgicale en cas de perte de substance ou d'atteinte multi-vasculaire (Moya-Moya).
- Complications dentaires : la chute prématurée des dents définitives, le retard d'éclosion dentaire, conduisent à une expertise odontologique et peuvent justifier des soins spécifiques au titre de la maladie chronique, comme la pose d'implant.
- Complications rénales : possible sous la forme de glomérulonéphrites pseudo-lupiques, néphropathie à IgA, avec traitement immunosuppresseurs spécifiques ; l'amylose inflammatoire (AA) a été rapportée de façon exceptionnelle à ce jour et doit être évoquée selon la protéinurie et la fonction rénale.
- Complications cardiovasculaires : une cardiomyopathie, une hypertension artérielle pulmonaire, une péricardite. Des calcifications des valves et de l'aorte ont été rapportées dans certaines pathologies et justifient une prise en charge spécialisée.
- Retard de croissance : une évaluation par un endocrinologue pédiatre doit être proposée aux patients ayant un ralentissement de la vitesse de croissance pendant au moins 6 mois ou un retard statural.

- Ostéoporose : Elle peut être prévenue par une stimulation de l'activité physique selon la mobilité possible du patient, un régime riche en calcium ou des suppléments de calcium et un apport suffisant en vitamine D. En l'absence d'études prospectives pédiatriques prolongées, l'indication d'un traitement par biphosphonates ne doit être portée que dans un centre expert, avec une évaluation incluant des radiographies standard et une ostéodensitométrie réalisée par une équipe expérimentée disposant de courbes de référence pédiatrique (Cf [PNDS Fragilités osseuses secondaires de l'enfant](#)).
- Infection : un traitement spécifique et une suspension ou réduction des traitements immunosuppresseurs sont proposés avec l'avis du médecin référent.
- Chez les patients sexuellement actifs, les traitements immunosuppresseurs doivent être associés à une information sur les conséquences possibles sur une éventuelle grossesse. La contraception doit être adaptée au statut de la biologie des anti-phospholipides (microprogestatifs à privilégier en cas de positivité).
- Complications dermatologiques : Les méthodes physiques pour protéger du froid en cas d'engelure sont réalisées chaque hiver. Un traitement spécifique par JAKi pourra être discuté en cas d'ulcérations cutanées, de perte de substance ainsi qu'une prise en charge chirurgicale.

5.2 Vaccination

► Généralités

La vaccination est recommandée selon le schéma vaccinal en vigueur et modulée en fonction des atteintes d'organe et de l'immunosuppression associée. Il n'existe pas de données publiées concernant la vaccination dans le cadre spécifique des interféronopathies et les recommandations de ce PNDS sont issues de celles établies pour la population générale ainsi que les patients atteints de maladies inflammatoires.

En dehors du calendrier vaccinal national en vigueur (<http://social-sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal>), la prévention des infections par la vaccination des enfants atteints de maladies auto-inflammatoires en général a fait l'objet de recommandations internationales élaborées en 2011 par l'EULAR et remise à jour en 2021 (EULAR/PReS) (Janssen et al, ARD 2021), auxquelles s'ajoutent les recommandations françaises de 2014 applicables aux personnes immunodéprimées ou aspléniques (<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>). Ces recommandations européennes indiquent en particulier la possibilité de certains vaccins vivants atténués même sous traitement immunosuppresseur comme les corticoïdes à faible dose (< 0,5 mg/kg/jour), le méthotrexate et/ou les biothérapies (anti-TNF α , anti-IL1, anti-IL6). C'est le cas en particulier de la vaccination contre la varicelle chez les patients non immunisés ou du rappel du vaccin anti-rougeole-oreillons-rubéole.

Indépendamment de toute immunosuppression, certains patients atteints d'interféronopathie peuvent présenter un risque infectieux accru, majoré par les traitements de fond (corticoïdes, immunosuppresseurs). Il est donc essentiel de vacciner correctement ces patients qui présentent de manière paradoxale une couverture vaccinale insuffisante, pouvant grever le pronostic de la maladie de fond. L'objectif est de proposer une vaccination dont il faudra s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité.

Les vaccinations au cours des interféronopathies sont résumées dans le tableau de l'annexe 2.

► Principes généraux

- Il est recommandé de vérifier le statut vaccinal des patients porteurs d'interféronopathies ainsi que le calendrier vaccinal mis à jour annuellement.
- Pour tous les enfants porteurs d'une interféronopathie, les vaccinations recommandées sont celles du calendrier vaccinal national en vigueur pour la population générale, en y ajoutant la vaccination contre la grippe saisonnière et contre les infections invasives à pneumocoque et le méningocoque.
- **La mise à jour des vaccinations** doit se faire le plus tôt possible au cours de la maladie, si possible avant la mise en route de tout traitement immunosuppresseur, **qui peut diminuer leur efficacité**. Les vaccins vivants doivent ainsi être administrés, en dehors de situations d'urgence thérapeutique, au moins 2-4 semaines avant l'introduction des traitements immunosuppresseurs et peuvent bénéficier d'une vérification des sérologies vaccinales au décours. Cependant, un traitement urgent ne doit jamais être retardé à cause de la vaccination.
- **Quand vacciner ?** Les vaccinations doivent être réalisées de préférence au cours d'une phase stable / inactive de l'interféronopathie. Elles pourraient être administrés de manière séquentielle en proposant un seul vaccin à la fois (quel que soit son nombre de valence). Dans ce cas, il n'y a pas de délai à respecter entre la réalisation des vaccins, à l'exception de 2 vaccins vivants entre eux (à réaliser le même jour ou à 1 mois d'intervalle). La vaccination reste possible pendant les poussées, particulièrement contre la grippe et le pneumocoque, si elles n'ont pas pu être proposées avant.
- **Avant de vacciner**, il faut interroger sur la tolérance des vaccinations antérieurement reçues et informer le patient et sa famille des bénéfices attendus, bien supérieurs aux possibles rares effets secondaires.
- **Après avoir vacciné**, aucun suivi particulier n'est recommandé, mais les familles doivent être informées de recontacter le médecin référent en cas de signe d'activité de la maladie, qui devra être documenté. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable). Chez les patients recevant une biothérapie ou un immunosuppresseur, le dosage des anticorps vaccinaux après vaccination est utile dans certains cas.

► En cas de traitement par immunosuppresseurs, biothérapie ou corticoïdes à fortes doses

- Les vaccins inactivés ou sous-unitaires peuvent être administrés sans aucune restriction particulière (anti-pneumococcique, anti-méningococcique, antigrippal...).
- Pour les patients traités par **corticothérapie faible dose** (< 20 mg/j ou \leq 0,5 mg/kg d'équivalent prednisone), il n'a pas été rapporté de perte d'immunogénicité ou de baisse du taux protecteur d'anticorps dans la littérature. Pour les patients avec corticothérapie > 20 mg/j, une réponse humorale vaccinale moindre a été rapportée.
- Pour les patients sous immunosuppresseurs (dont JAKi), corticoïdes à fortes doses (patients sous équivalent prednisone \geq 0,5 mg/kg/j pour 2 semaines) et biothérapie (anti-

PNDS Interféronopathies

TNF α , anti-IL1, anti-IL6) : il est recommandé de vacciner contre les germes encapsulés (anti-pneumocoque et anti-méningocoques).

- **Les vaccinations par les vaccins vivants ROR et varicelle** peuvent être discutées au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice/risque et des thérapeutiques immunosuppressives de fond avec un centre de référence ou de compétence :
 - Sous corticoïdes faibles doses :
 - La seconde dose de rattrapage ROR peut être envisagée.
 - La vaccination contre le VZV peut être considérée en l'absence d'immunité.
 - Une injection de ROR conférant une immunité ne nécessitera pas de 2^{ème} dose. La 2^{ème} dose de la vaccination varicelle est nécessaire pour conférer une protection satisfaisante.
 - **Les vaccins ROR et varicelle sont contre-indiqués sous JAKi.**
 - En cas de risque, il est recommandé de vacciner l'entourage et en cas de contagion, des immunoglobulines spécifiques ou polyvalentes peuvent être administrées (voir 4.3.1).
 - Avant l'introduction des JAKi en particulier, et si le sujet n'a pas fait la varicelle, une vaccination anti VZV peut être proposée en dehors des contre-indications habituelles et si le traitement peut être différé de 1 mois. Chez les adultes, le vaccin Shingrix® a obtenu un remboursement à 100 % par la sécurité sociale pendant 1 an à partir du 21 mai 2024 dans le cadre du dispositif accès direct (mention « dans le cadre d'un accès direct » sur l'ordonnance et délivrance en pharmacie hospitalière uniquement). Il s'effectue en deux doses intra-musculaires espacées de deux mois. Cet intervalle peut être réduit à 1 mois chez les immuno-déprimés.
- **Les vaccinations** par les vaccins vivants (BCG, fièvre jaune) restent actuellement contre-indiquées en raison du risque de survenue de maladie vaccinale.
- L'efficacité des vaccins peut être diminuée. Les vaccins peuvent nécessiter des doses unitaires plus importantes et/ou des injections répétées. La surveillance du taux protecteur d'anticorps par des sérologies séquentielles permettra ainsi d'adapter les rappels.
- La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysidique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge (Tableau de l'annexe 2), suivi du vaccin polysidique non conjugué 23-valent. Dans le cas où le schéma du vaccin polysidique conjugué 13-valent n'a pas été administré, il est recommandé d'effectuer une injection suivie du vaccin polysidique non conjugué 23-valent 2 mois après (Tableau de l'annexe 2). Chez l'adulte (et probablement bientôt chez l'enfant), ce schéma n'est plus d'actualité : réalisation d'une dose de PCV20 (Prevenar 20). La nécessité de dose de rappel du PCV20 sera étudiée prochainement.
- L'efficacité des vaccins peut être diminuée. Les vaccins peuvent nécessiter des doses unitaires plus importantes et/ou des injections répétées. La surveillance du taux protecteur d'anticorps par des sérologies séquentielles permettra ainsi pour certains d'adapter les rappels.

- **Après arrêt d'un traitement immunosuppresseur**, la réponse immunitaire est correctement rétablie entre 3 mois et un an après l'arrêt du traitement. Ainsi, après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie, d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, ou de bolus de corticoïdes le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de trois mois sauf si la balance bénéfice / risque amène à discuter une vaccination plus précoce (avis d'expert).

5.3 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La coordination est assurée par le médecin référent du centre de référence/compétence des maladies rares. Les professionnels impliqués dépendent du phénotype des patients et des éventuelles complications.

Ce suivi pluridisciplinaire repose sur les neuropédiatres, rhumatopédiatres, immuno-hématologues pédiatres, dermatologues, internistes, rhumatologues, pneumologues, neurologues et médecins rééducateurs. Les ophtalmologues, cardiologues, gastro-entérologues, endocrinologues, chirurgiens-dentistes... sont également sollicités selon les atteintes.

Un généticien et/ou un conseiller en génétique doit être proposé pour définir le conseil génétique pour le patient/ses parents et les collatéraux et en cas de désir de grossesse.

D'autres professions sont également impliquées en fonction des situations :

- Recours à des professionnels paramédicaux : infirmier(e)s, kinésithérapeutes, orthophonistes, et ceux avec prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux (diététicien(e), neuropsychologue, psychomotricien(e), ergothérapeute, podologue) ;
- Recours à d'autres professionnels : assistant(e) social(e), aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), auxiliaire de vie scolaire ou accompagnants d'élèves en situation de handicap (AVS ou AESH), éducateurs(trices) spécialisé(e)s...

5.4 Rythme et contenu des consultations

Les patients suivis pour une interféronopathie sont habituellement vus de manière annuelle ou biannuelle en période stable et de manière plus rapprochée lors de poussée de la maladie ou en cas de traitement immunosuppresseur ou par JAKi.

6. Transition

La transition des patients de la pédiatrie vers la médecine adulte a fait l'objet de recommandations récentes dans le champ des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares. Des outils tels qu'une « check list » de transition ont également été décrits par un groupe d'experts européens (Georgin-Lavialle et al.), abordant les thèmes suivants : la pathologie, les complications, les traitements ainsi que la sexualité, la fertilité, la grossesse ou la consommation d'alcool et de tabac, conduites à risque.

Les interféronopathies regroupent un ensemble hétérogène de pathologies auto-inflammatoires impliquant une transmission génétique. Ainsi l'enjeu de la transition est l'accompagnement des adolescents atteints de maladie chronique, dans leurs besoins médicaux, psycho-sociaux et éducatifs auprès d'équipes adaptées et expertes mais également une coordination multidisciplinaire dans le cadre de thérapeutiques innovantes nécessitant une expertise spécifique.

La transition doit être anticipée et débute habituellement à partir de l'âge de 12-14 ans : phase de préparation, se poursuit vers l'âge de 16-18 ans dans la phase de transfert et se termine par la phase d'engagement chez l'adulte jeune. Un protocole de transition doit être écrit, et un binôme médical et paramédical identifié (pédiatre/médecin et infirmière) est indispensable. Les objectifs de la transition visent à connaître la pathologie auto-inflammatoire, ses complications ainsi que ses traitements, permettant l'obtention de compétences propres à l'adolescent. C'est ainsi que l'adolescent s'autonomise progressivement, devenant acteur de sa santé. L'ETP peut apporter une aide à la mise en place de la transition.

Dans certains cas, en raison du retard des acquisitions, ce processus est adapté (Cf [PNDS générique polyhandicap](#)) d'autant que la prise en charge « pédiatrique » en structure médico-sociale se poursuit jusqu'à 20 ans.

La transition enfant-adulte est un passage important pour des raisons à la fois physiques, psychologiques et d'organisation. On observe parfois chez certains des épisodes de décompensation psychiatrique liés à la maturation de la substance blanche chez l'adulte jeune. La puberté bouleverse les équilibres patiemment construits dans l'enfance, les nécessaires changements de groupe, de lieu de vie, apportent des changements qui peuvent être brutaux (place dans une MAS à prendre dans le mois ou la semaine qui vient...) et souvent irréversibles, la coordination médicale est parfois difficile à organiser dans le secteur « Adultes ».

La recommandation SOFMER parue en 2016 et labellisée par la HAS apporte quelques éléments de réflexion (voir présentation schématique en début de recommandation) :

- Effectuer si possible les transitions médicales dans des périodes de stabilité
- Organiser des consultations en binôme pédiatre – médecin Adulte
- Trouver le médecin traitant « Adulte » avant la sortie de l'établissement « Enfant » et bien déterminer son rôle de coordination des soins
- Développer des outils d'aide à l'accompagnement au sein des structures d'adolescents
- Définir un « programme de transition » connu du jeune, de ses parents, et des établissements sanitaires ou médico-sociaux concernés

PNDS Interféronopathies

- Développer une éducation à la santé pour de meilleures connaissances et compréhension de son corps par l'adolescent puis le jeune adulte
- Préparer les changements administratifs et informer les parents et le jeune, en particulier sur la tutelle, avant l'âge de 18 ans
- Proposer aux parents d'adolescents des groupes de parole au sujet de cette transition

L'enjeu de la transition est d'éviter une rupture dans la prise en charge médicale, conduisant à une rupture de suivi. Le risque de maladie mal ou non contrôlée, de complications de la maladie inflammatoire est réel à cette période charnière de la vie des adolescents atteints de maladie chronique à début pédiatrique. La préparation progressive de l'adolescent en transition, le moment choisi pour le transfert (pathologie stable), la disponibilité et la coordination des équipes sont gages d'une transition réussie.

7. Grossesse

Si le projet de grossesse est connu, une consultation de génétique pré-conceptionnelle est conseillée. En cas de prise en charge d'une femme enceinte, une consultation de génétique est recommandée, en vue d'une éventuelle demande de diagnostic pré-natal au CPDPN local.

La fertilité est conservée dans les interféronopathies.

La grossesse doit être planifiée et discutée avec le médecin référent pour suspendre les traitements qui sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Il n'y a pas de mesure particulière en cas de conception chez un homme sous JAKi en raison de l'absence de mutagénèse associée.

En ce qui concerne les JAKi, ces derniers sont potentiellement tératogènes en raison de l'impact sur les voies de signalisation des facteurs de croissance. Les RCP produits recommandent un arrêt avant la conception de 1 semaine pour le baricitinib et l'upadacitinib, de 4 semaines pour le tofacitinib et le filgotinib (non précisé pour le ruxolitinib). En cas de grossesse survenant sous JAKi, il faut arrêter le traitement par JAKi (et le méthotrexate associé si cela n'est pas déjà fait), réaliser une surveillance échographique et déclarer le cas à la pharmacovigilance ou auprès du CRAT (lien [fiche du CRI](#)).

La littérature rapporte des grossesses normales malgré une exposition aux JAKi dans les premières semaines de grossesses, si bien qu'en l'absence d'anomalie lors de la surveillance obstétricale, la grossesse peut être poursuivie (Clowse MEB, Feldman SR, Isaacs JD et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. Drug Saf 2016;39:755-62.). En raison de leur contre-indication pour l'allaitement, la reprise des JAKi après la naissance est idéalement différée le temps de l'allaitement ou repris au regard du bénéfice du traitement pour la mère, contre indiquant alors l'allaitement.

La surveillance obstétricale doit prendre en compte les atteintes d'organes (glaucome, néphropathie, pneumopathie interstitielle) qui peuvent s'aggraver pendant la grossesse, ainsi que les éléments du terrain sous-jacent (présence d'anti-phospholipides, antécédents de thrombose...).

ANNEXE 1 – Liste des Filières de Santé Maladies Rares dont les Centres Maladies Rares sont impliqués dans la prise en charge des interféronopathies

- Filière de Santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares : [FAI²R](#) ;
- Filière de Santé des maladies rares du système nerveux central : [BRAIN-TEAM](#) ;
- Filière de Santé des maladies rares du neurodéveloppement : [DEFISCIENCE](#) ;
- Filière de santé des maladies rares immuno- hématologiques : [MaRIH](#) ;
- Filière de santé des maladies rares respiratoires : [RespiFIL](#).

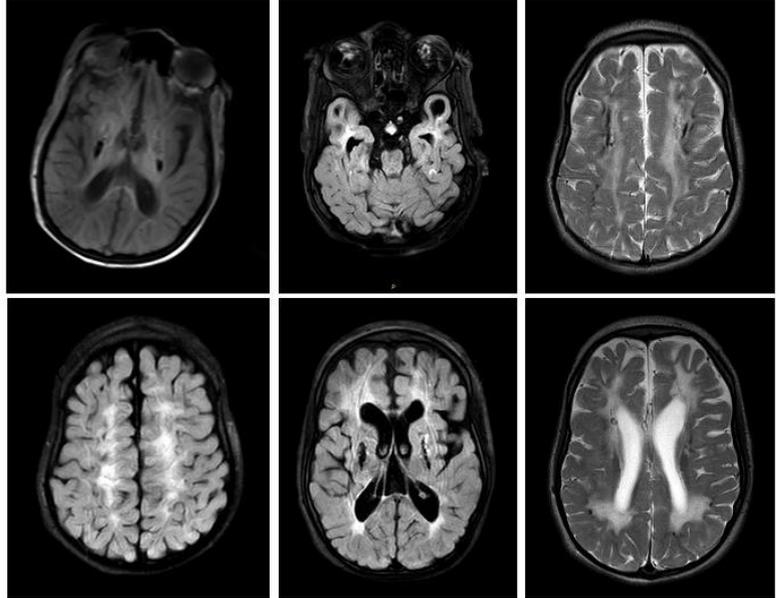
ANNEXE 2 – IRM cérébrale : iconographie

► Syndrome d'Aicardi-Goutières

- Mutation *TREX1*

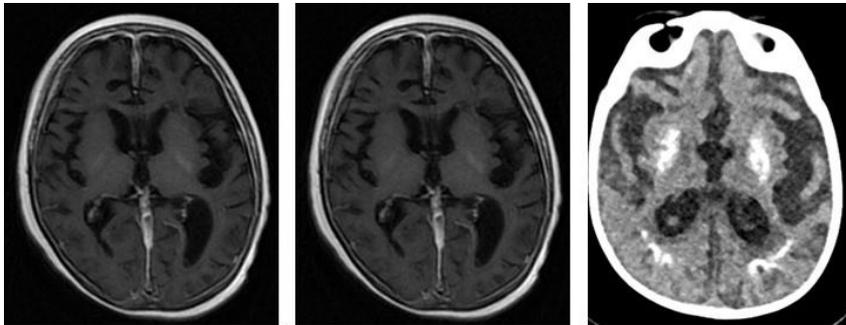


Tomodensitométrie



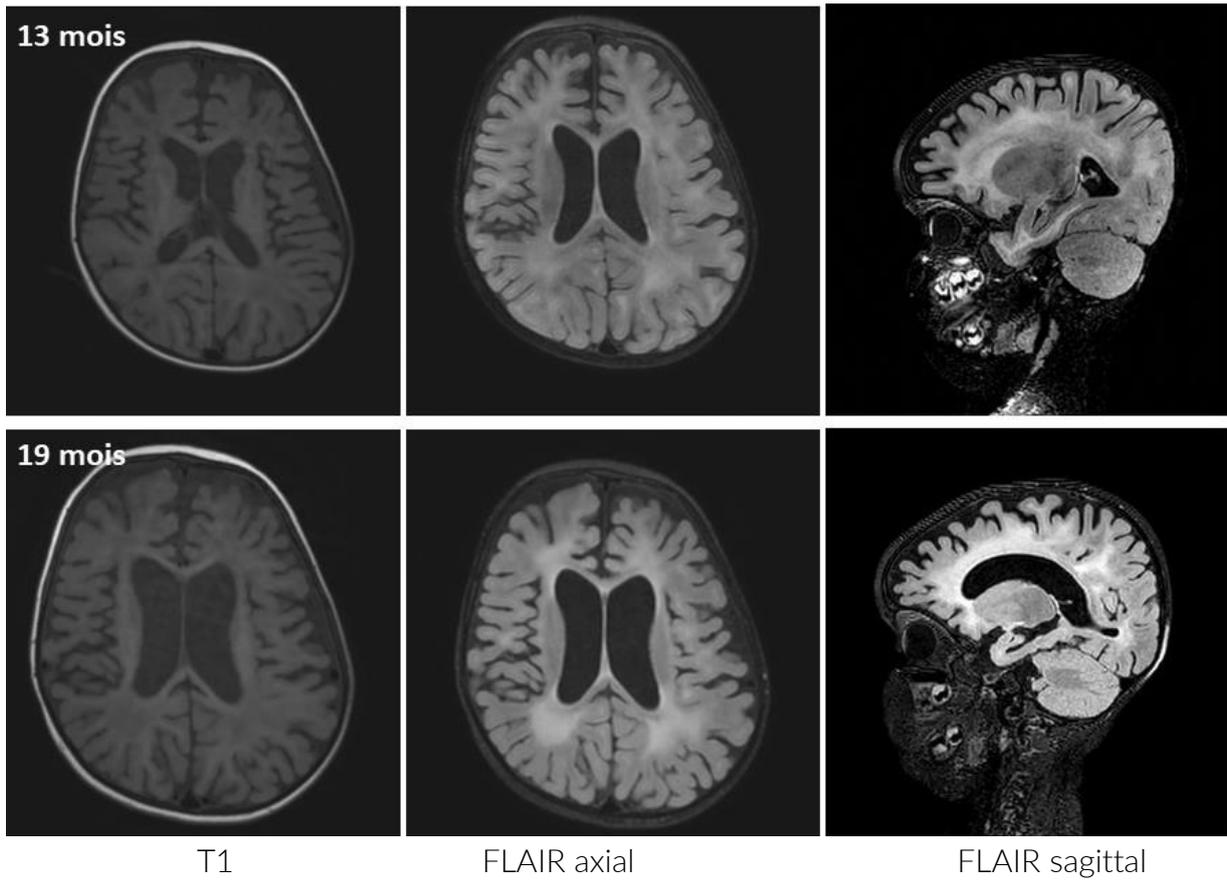
IRM

- Mutation *IFIH1*



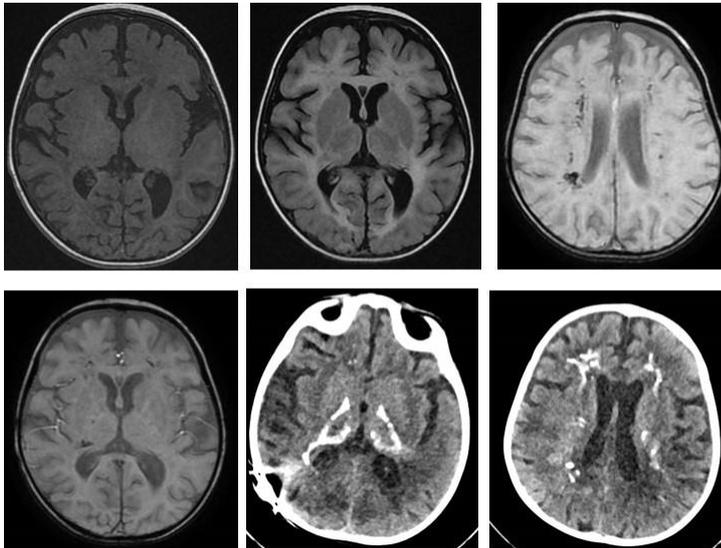
- Mutation *RNASEH2B*

Elargissement des ventricules, hypersignal FLAIR de la substance blanche relativement diffus, sans cavitation. Hyposignal T1 diffus mais peu marqué. Pas d'atteinte de la fosse postérieure.

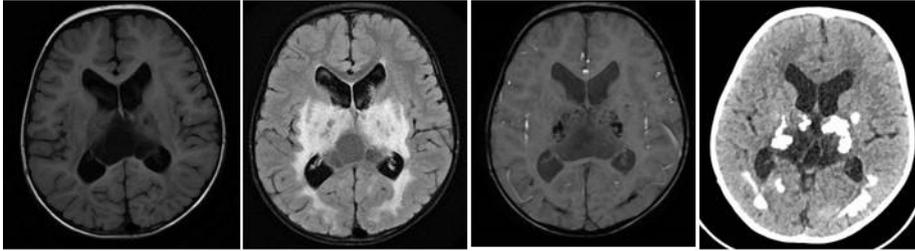


► Exemples de diagnostics différentiels des interféronopathies

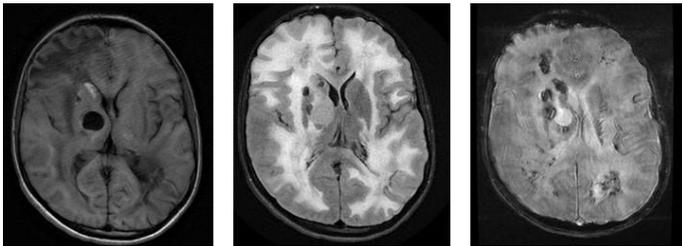
- Mutations *KARS*



- Mutation *CTC1*



- Mutations *SNORD118*



ANNEXE 3 – Tableau des vaccinations au cours des Interféronopathies

https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/DT07-016-24PC_Carte_postale_vaccination_150x105_2024.pdf

<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Toutes-les-actualites/Nouveautes-du-Calendrier-Vaccinal-2024>

Vaccin contre :	Indication et CI	Schéma vaccinal - Recommandations (en 2024)
DTaP + Hib (jusqu'à l'âge de 5 ans)	Recommandé (PG) Aucune CI	Age : 2, 4 et 11 mois, 6 ans, 11-13 ans, 25 ans, 45 ans, puis /10 ans
HAV	Recommandé si SAR* Aucune CI	J0 et M6
HBV	Recommandé (PG) Aucune CI	<ul style="list-style-type: none"> • Age : 2, 4 et 11 mois • ou 3 doses à J0, M1 et M6 Rappels : non systématique sauf si Ac <10 UI (Réalisation de 6 doses maximum. Contrôle des sérologies intéressant 6 semaines après la vaccination)
Méningocoque conjugué	C : Recommandé (PG) B et ACYW : SAR** Aucune CI	Méningocoque C : <ul style="list-style-type: none"> • Age < 12 mois : 5 et 12 mois • Age > 12 mois : 1 dose unique Méningocoque B : <ul style="list-style-type: none"> • Age : 3, 5 et 12 mois • Rattrapage possible au décours ; nombre de doses de primo-vaccination dépendant de l'âge de début de la vaccination : à partir de l'âge de 2 ans, 2 doses à 1 mois d'intervalle. Méningocoque ACYW+ : <ul style="list-style-type: none"> • Age > 6 semaines (Nimenrix®) : <ul style="list-style-type: none"> ○ 6 semaines – 6 mois : J0 – M2 – M12

- 6 mois – 1 an : J0-M12

- > 1 an : 1 dose

- Age > 2 ans (Menveo®) : 1 dose unique

- Age > 1 an (MenQuadfi®) : 1 dose

Indication de réaliser la vaccination chez l'adolescent également : à partir de 14 ans.

Rappel à réaliser tous les 5 ans pour le méningocoque B et ACWY en cas de persistance de l'immunodépression.

Pneumocoque

Recommandé
Aucune CI

En l'absence de vaccination antérieure :

- Age < 2 ans : VPC13 ou 15 à M2, M3, M4, M11 puis VPP23 > 2 ans et rappel VPP23 à 5 ans
- Age 2-5 ans : VPC13 ou 15 à J0 et M2 puis VPP23 M4 et rappel VPP23 à 5 ans
- Age > 5 ans VPC13 ou 15 puis VPP23 à M2 et rappel VPP23 à 5 ans
- Age > 18 ans : PCV20

Bien tolérée

Moins immunogène que chez les sujets sains, surtout si la maladie est active et traitée par IS : mesurer Ac anti-pneumocoque après pneumo 23 sous MTX.

Grippe inactivé

Recommandé
Aucune CI

Fréquence : annuelle.

Bien tolérée

Moins immunogène que chez les sujets sains, surtout si la maladie est active et traitée par IS.

HPV

Recommandé (PG)
Aucune CI

2 à 3 doses :

- à J0 et M6 (11-13 ans)
- ou J0, M2, et M6 (14-19 ans)

**ROR
Varicelle**

- Sous méthotrexate :
- Le rappel ROR peut être administré.
- La vaccination contre le VZV est fortement considérée en l'absence d'immunité.

Dans le doute d'une infection antérieure ou efficacité d'une injection : sérologie ROR ou VZV.

- Une injection de ROR conférant une immunité ne nécessitera pas de 2^{ème} dose.
- Par contre, le 2^{ème} rappel de la vaccination varicelle est nécessaire pour conférer une protection satisfaisante.

Si traitement IS urgent :

	<ul style="list-style-type: none"> • Sous corticoïdes faibles doses*, anti-TNFa, anti-IL1 et anti-IL6 : - Le rappel ROR peut être envisagé. - La vaccination contre le VZV peut être considérée en l'absence d'immunité. 	<ul style="list-style-type: none"> • Discuter au cas par cas le bénéfice/risque de vacciner le patient • Protéger en vaccinant l'entourage si leurs sérologies sont négatives <p>Si traitement IS non urgent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vacciner et différer de quatre semaines le traitement IS <p>En cas de contagé en l'absence de sérologie protectrice : Ig spécifiques ou polyclonales</p>
Zona		Age > 18 ans : le vaccin Shingrix® a obtenu un remboursement à 100 % par la sécurité sociale pendant 1 an à partir du 21 mai 2024 dans le cadre du dispositif accès direct (mention « dans le cadre d'un accès direct » sur l'ordonnance et délivrance en pharmacie hospitalière uniquement). Il s'effectue en deux doses intra-musculaires espacées de deux mois. Cet intervalle peut être réduit à 1 mois chez les immuno-déprimés.
BCG	CI chez les patients immunodéprimés	
Fièvre Jaune		
SARS-CoV-2	Vaccination recommandée à partir de 5 ans. Le schéma vaccinal complet comprend le plus souvent 2 injections suivies de rappel(s). Schéma vaccinal actualisé sur vaccination-info-service.fr	

Ac : anticorps, CI : contre-indication, CTC : corticothérapie, DTPCHib : diphtérie tétanos poliomyélite coqueluche et haemophilus influenzae b, Ig : immunoglobulines, IS : immunosuppresseur, J : jour, HAV : hépatite A, HBV : hépatite B, HPV : papillomavirus, M : mois, MTX : méthotrexate, PG : population générale, SAR : situation à risque, ROR : rougeole oreillon rubéole, VPC13 : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, VPP23 : vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent

* jeunes (>1 an) séjournant en structures collectives pour l'enfance et la jeunesse handicapées, enfants atteints de mucoviscidose ou de pathologie hépatobiliaire chronique susceptible d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues aux virus de l'hépatite B et de l'hépatite C), enfants des familles dont l'un au moins des membres est originaire d'un pays de haute endémicité et susceptibles d'y séjourner, personnes dans l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A.

** Asplénisme, greffe de cellule souches hématopoïétiques, déficit en fraction terminale du complément ou properdine ou traitement par anti-C5a

BIBLIOGRAPHIE

Diagnostic et évaluation initiale

1. Adang LA, Gavazzi F, Jawad AF, Cusack SV, Kopin K, Peer K, et al. Development of a neurologic severity scale for Aicardi Goutières Syndrome. *Mol Genet Metab.* 2020;130:153–60. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.03.008>.
2. Cetin Gedik K, Lamot L, Romano M, Demirkaya E, Piskin D, Torreggiani S, et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis and management of autoinflammatory type I interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:601–13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221814>.
3. 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;167A:296–312. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36887>.
4. Crow YJ, Stetson DB. The type I interferonopathies: 10 years on. *Nat Rev Immunol.* 2022;22:471–83. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00633-9>.
5. Ebstein F, Küry S, Most V, Rosenfelt C, Scott-Boyer MP, van Woerden GM, et al. PSMC3 proteasome subunit variants are associated with neurodevelopmental delay and type I interferon production. *Sci Transl Med.* 2023;15. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo3189>.
6. Pescarmona R, Belot A, Villard M, Besson L, Lopez J, Mosnier I, et al. Comparison of RT-qPCR and Nanostring in the measurement of blood interferon response for the diagnosis of type I interferonopathies. *Cytokine.* 2019;113:446–52. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.10.023>.
7. Rice GI, Melki I, Frémond ML, Briggs TA, Rodero MP, Kitabayashi N, et al. Assessment of Type I Interferon Signaling in Pediatric Inflammatory Disease. *J Clin Immunol.* 2017;37:123–32. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0359-1>.
8. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest.* 2018;128:3041–52. <https://doi.org/10.1172/JCI98814>.
9. Tonduti D, Orcesi S, Jenkinson EM, Dorboz I, Renaldo F, Panteghini C, et al. Clinical, radiological and possible pathological overlap of cystic leukoencephalopathy without megalencephaly and Aicardi-Goutières syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20:604–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.03.009>.

Prise en charge

10. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, Bhatt DL, Gunay LM, Sugiyama N, et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:331–43. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222543>.
11. Frémond ML, Hully M, Fournier B, Barrois R, Lévy R, Aubart M, et al. JAK Inhibition in Aicardi-Goutières Syndrome: a Monocentric Multidisciplinary Real-World Approach

- Study. *J Clin Immunol*. 2023;43:1436–47. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01500-z>.
12. Frémond ML, Rodero MP, Jeremiah N, Belot A, Jeziorski E, Duffy D, et al. Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1752–5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.015>.
 13. Galloway J, Raine T, Rivett L, Roberts J, Dews SA, Choy EH. Herpes zoster and Janus kinase inhibition in rheumatology and gastroenterology patients: managing risk and vaccination. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40:1432–41. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/Ojdyse>.
 14. Hadjadj J, Frémond ML, Neven B. Emerging Place of JAK Inhibitors in the Treatment of Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol*. 2021;12:717388. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717388>.
 15. Kim H, Brooks KM, Tang CC, Wakim P, Blake M, Brooks SR, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Proposed Dosing of the Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor Baricitinib in Pediatric and Young Adult CANDLE and SAVI Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104:364–73. <https://doi.org/10.1002/cpt.936>.
 16. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:507–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312625>.
 17. Rice GI, Meyzer C, Bouazza N, Hully M, Boddaert N, Semeraro M, et al. Reverse-Transcriptase Inhibitors in the Aicardi-Goutières Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2275–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1810983>.
 18. Sanchez GAM, de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:701–34. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.08.001>.
 19. Vanderver A, Adang L, Gavazzi F, McDonald K, Helman G, Frank DB, et al. Janus Kinase Inhibition in the Aicardi-Goutières Syndrome. *N Engl J Med*. 2020;383:986–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001362>.

Suivi

20. Alehashemi S, van Gelderen E, Rastegar A, de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Post-SARS-CoV-2 Vaccine Monitoring of Disease Flares in Autoinflammatory Diseases. *J Clin Immunol*. 2022;42:732–5. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01225-5>.
21. Munoz J, Marque M, Dandurand M, Meunier L, Crow YJ, Bessis D. [Type I interferonopathies]. *Ann Dermatol Venereol*. 2015;142:653–63. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2015.06.018>.

Transition

22. Akre C, Suris JC, Belot A, Couret M, Dang TT, Duquesne A, et al. Building a transitional care checklist in rheumatology: A Delphi-like survey. *Joint Bone Spine*. 2018;85:435–40. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.09.003>.
23. Geogin-Lavialle S, Hentgen V, Truchetet ME, Romier M, Hérasse M, Maillard H, et al. [Transition from pediatric to adult care: Recommendations of the French network for

autoimmune and autoinflammatory diseases (FAI2R)]. *Rev Med Interne*. 2021;42:633–8. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.02.003>.

Grossesse

24. Clowse MEB, Feldman SR, Isaacs JD, Kimball AB, Strand V, Warren RB, et al. Pregnancy Outcomes in the Tofacitinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Drug Saf*. 2022;45:479–90. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01167-0>.