



HAL
open science

Syndrome COPA, quoi de neuf cinq ans après ?

Marie-Louise Frémond, Nadia Nathan

► **To cite this version:**

Marie-Louise Frémond, Nadia Nathan. Syndrome COPA, quoi de neuf cinq ans après ?. Revue du Rhumatisme, 2021, 88 (3), pp.183-189. 10.1016/j.rhum.2021.02.018 . hal-03236095

HAL Id: hal-03236095

<https://u-paris.hal.science/hal-03236095>

Submitted on 9 May 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Syndrome COPA, quoi de neuf cinq ans après ?

Marie-Louise Frémond¹, Nadia Nathan^{2,3}

¹Laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation, Institut Imagine, Paris, France

² Service de pneumologie pédiatrique et centre de référence maladies respiratoires rares RespiRare, Hôpital Armand Trousseau, AP-HP-Sorbonne Université, Paris, France

³Sorbonne Université, Inserm, UMRS_933 Maladies génétiques d'expression pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France

Auteur correspondant :

Marie-Louise Frémond, Laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation, Institut Imagine, 24 boulevard du Montparnasse, 75015 Paris, France; marie-louise.fremond@aphp.fr.

Résumé

Des mutations faux-sens hétérozygotes du gène *COPA*, qui code la sous-unité alpha du coatomère (COPA), provoquent une interféronopathie principalement associée à des atteintes pulmonaire, articulaire et rénale. Il s'agit d'une maladie auto-inflammatoire rare caractérisée par une expression variable et une pénétrance incomplète importante. La quasi-totalité des patients ont des symptômes pulmonaires, essentiellement des hémorragies intra-alvéolaires (HIA) chroniques, qui peuvent aboutir à une insuffisance respiratoire de stade terminal. Le phénotype initialement décrit s'est élargi et inclut les HIA isolées ou la néphrite lupique. Des manifestations rares, rappelant d'autres interféronopathies monogéniques, peuvent être observées. Une évaluation clinique rigoureuse paraît par conséquent nécessaire lorsqu'un syndrome COPA est suspecté ou confirmé. Compte tenu de la transmission génétique dominante et de la variabilité du phénotype qui peut aller de l'absence de pénétrance à des atteintes multi-organiques sévères, un dépistage familial rigoureux est recommandé. De nouvelles données sur la physiopathologie de cette maladie ont relié les mutations de *COPA* à la voie de signalisation de l'interféron induite par STING. En dépit de l'efficacité variable des immunosuppresseurs classiques, les inhibiteurs des Janus kinases (JAK) constituent un traitement prometteur dans le syndrome COPA et de nouvelles thérapies ciblées sont attendues.

Mots-clés : COPA, auto-inflammation, interféron, pneumopathie interstitielle diffuse, hémorragie intra-alvéolaire, arthrite

1. Introduction

L'auto-inflammation est un domaine de recherche qui évolue continuellement, avec plus de 50 nouvelles maladies auto-inflammatoires (MAI) monogéniques identifiées ces dix dernières années [1,2]. Le concept d'auto-inflammation s'inscrit désormais dans un continuum physiopathologique entre déficit immunitaire, auto-immunité et auto-inflammation et les MAI entrent actuellement dans la catégorie des déficits immunitaires primaires. Le spectre phénotypique des MAI s'est progressivement élargi de maladies essentiellement mono-organiques à des atteintes multi-systémiques. Les MAI apparaissent généralement dans l'enfance, mais des formes de l'adulte ont également été décrites [3,4].

En 2015, des mutations hétérozygotes du gène *COPA* qui code la sous-unité alpha du coatomère, ont été décrites à l'origine d'un syndrome inflammatoire héréditaire principalement associé à des atteintes pulmonaire, rénale et articulaire [5]. Il s'agit d'une maladie rare qui débute le plus souvent dans l'enfance, mais il est possible que des formes adultes, asymptomatiques ou mono-organiques soient sous-diagnostiquées. La protéine COPA fait partie d'un complexe intervenant dans le trafic intracellulaire des protéines cargo et la physiopathologie sous-jacente du syndrome COPA a été clarifiée. En effet, un lien avec la signalisation de l'interféron (IFN) a été établi récemment.

Nous décrivons ici le syndrome COPA et les informations récentes sur sa pathogenèse, ses diverses présentations phénotypiques, les étapes clés du diagnostic et les perspectives thérapeutiques.

2. Aspect génétique

Les mutations hétérozygotes du gène *COPA* sont héréditaires, avec une transmission autosomique dominante. Le gène *COPA* (NC_000001.11) est situé sur le chromosome 1q23.2 et comporte 33 exons (54 kb). À ce jour, 10 substitutions faux-sens ont été associées au syndrome COPA dans 17 familles à l'échelle mondiale (**figure 1 et tableau 1**). Toutes se trouvent dans le domaine protéique WD40 (principalement les domaines WD5 et WD6) qui intervient dans la capacité de COPA à se lier à des protéines cargo (voir le paragraphe 4). La mutation c698G>A p.Arg233His représente 41 % des cas rapportés (**figure 1**). Une pénétrance incomplète importante d'environ 30 % est observée dans le syndrome COPA et que des porteurs adultes asymptomatiques ont été décrits (**tableau 2**). Ce phénomène n'est pas inhabituel dans les maladies génétiques à transmission autosomique dominante et on le retrouve également dans d'autres MAI monogéniques liées à l'IFN (p. ex. dues à des mutations par gain de fonction du gène *IFIH1* codant pour MDA5 [6]). Toutefois cela suggère que des facteurs environnementaux et/ou génétiques ou épigénétiques doivent être présents pour que la maladie se manifeste cliniquement [7]. Les substitutions de *COPA* sont décrites comme des mutations à effet dominant négatif [5,8].

3. Phénotype

Le syndrome COPA est une maladie rare (moins de 60 patients recensés à ce jour) caractérisée par une expression variable et une possible absence de pénétrance [5,8-15]. Bien qu'elle apparaisse généralement avant 5 ans [5,9-13], une forme survenant à l'âge adulte a été observée chez quelques patients.

Les présentations cliniques les plus courantes sont les suivantes : (i) hémorragies intra-alvéolaires (HIA) récurrentes, (ii) HIA et/ou pneumopathie interstitielle diffuse (PID) associées à une arthrite et la positivité d'anticorps tels que le facteur rhumatoïde (FR) ou les anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA), (iii) néphropathie de type lupique apparemment isolée, (iv) arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire apparemment isolée avec anticorps, notamment sévère et/ou répondant mal au traitement habituel. Les caractéristiques des patients COPA décrits dans la littérature sont résumées dans le **tableau 2**.

3.1. Phénotype pulmonaire

Les personnes symptomatiques présentent presque toutes une atteinte pulmonaire, principalement des HIA chroniques. Une PID sans HIA peut également être observée, les deux présentations pouvant aboutir à une fibrose pulmonaire et une insuffisance respiratoire terminale. Au moment du diagnostic, la pneumopathie du syndrome COPA est généralement associée à des manifestations extra-pulmonaires, l'atteinte articulaire étant le deuxième phénotype le plus fréquent. Toutefois, une atteinte pulmonaire isolée a également été décrite dans le syndrome COPA [16]. Sur le plan clinique, elle est généralement associée à une toux chronique et une tachypnée à l'effort ou au repos. Du fait de la fièvre récurrente et de la toux concomitante, et de la rareté de l'hémoptysie chez les enfants, une erreur de diagnostic est fréquente et des pneumonies récidivantes sont souvent évoquées avant les HIA. Un retard staturo-pondéral est également un signe communément retrouvé dans à toutes les causes d'insuffisance respiratoire chronique. L'examen pulmonaire peut mettre en évidence des signes de lutte, des crépitements et des signes d'hypoxie tels qu'une cyanose ou un hippocratisme digital. De rares cas de déformation thoracique, notamment de *pectus excavatum* [15] ont été rapportés, dont la présence peut être « fortuite » ou liée à des signes de lutte chroniques.

L'atteinte radiologique, documentée par une tomodensitométrie (TDM) haute résolution du thorax, peut révéler des signes d'HIA tels que des opacités en verre dépoli floues et des foyers de condensations alvéolaires. On peut également observer des signes de PID chronique avec des opacités en verre dépoli plus diffuses, des épaissements septaux, des réticulations et des kystes sous-pleuraux ou parenchymateux de traction, des lésions en rayon de miel et une distorsion architecturale indiquant une évolution vers la fibrose pulmonaire (**figures 2A et B**). La TDM thoracique peut être normale chez les patients asymptomatiques et/ou en période intercritique.

Les gaz du sang et l'oxymétrie nocturne peuvent mettre en évidence une hypoxie au repos, en particulier en cas d'anémie. Les explorations fonctionnelles respiratoires ne sont pas spécifiques et révèlent généralement un profil restrictif avec altération de la diffusion.

Le lavage broncho-alvéolaire peut confirmer les l'HIA avec un liquide rosé à rouge lié à la présence d'hématies et de macrophages chargés en hémoglobine, appelés sidérophages. Outre une HIA, le lavage broncho-alvéolaire peut également révéler une alvéolite, généralement accompagnée d'un taux élevé de lymphocytes, ou être normal, en particulier s'il est réalisé dans une région préservée du poumon.

Les caractéristiques histologiques du poumon décrites à ce jour dans le syndrome COPA comprennent des HIA et/ou une PID fibrosante non spécifiques. Les lésions d'HIA sont constituées de sidérophages qui apparaissent en bleu à la coloration de Pearls et comblent les alvéoles. Les lésions sont généralement hétérogènes et laissent des régions du parenchyme pulmonaire intactes (**figure 2C**). Les lésions interstitielles ne sont pas non plus spécifiques (épaississement des parois alvéolaires, distorsion alvéolaire, alvéolite, fibrose). Certaines sont plus spécifiques du syndrome COPA, comme des follicules lymphoïdes avec présence d'un centre germinatif, un infiltrat de lymphocytes T et une capillarite neutrophilique dans les septa alvéolaires. En raison de l'hétérogénéité des lésions, un petit échantillon de poumon peut être normal.

3.2. Atteinte articulaire

L'atteinte articulaire, observée chez près de 75 % des patients, est fréquente dans le syndrome COPA. L'arthrite se développe le plus souvent au début de l'adolescence

mais une apparition avant l'âge de 5 ans est également rapportée [9,11,17]. Le plus souvent polyarticulaire, elle touche principalement les genoux et les articulations interphalangiennes des mains et est en général associée à la présence d'auto-anticorps (antinucléaires, ANCA et FR). Chez les enfants, l'arthrite se présente comme une AJI (arthrite juvénile idiopathique) polyarticulaire et peut être sévère, comme rapporté par Volpi *et al.* avec une atteinte du rachis cervical à l'origine d'une fusion vertébrale [11]. D'autres patients ont des douleurs articulaires invalidantes. La positivité du FR a été observée chez près des deux tiers des patients COPA testés, la plupart présentant une arthrite (**tableau 2**). Ce constat suggère que le FR pourrait constituer un marqueur diagnostique intéressant du syndrome COPA, en particulier chez les enfants où les AJI polyarticulaires associées à un FR positif sont rares [18]. À noter que des nodules rhumatoïdes ont été décrits chez un enfant présentant une AJI polyarticulaire à FR positif [17], un phénotype qui rappelle celui de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte [18]. Quatre patients COPA présentant une arthrite [5,10,17] avaient des taux élevés ou intermédiaires d'anticorps antipeptides cycliques citrullinés (anti-CPP) anticorps qui ont été associés à la survenue d'une destruction articulaire [19]. Une ostéonécrose et des érosions osseuses sévères ont été décrites chez plusieurs patients [5,11,13].

3.3. Atteinte rénale

Près de la moitié des patients COPA ont une pathologie glomérulaire [9]. Le type d'atteinte rénale observé varie mais peut être sévère, comme l'indique la nécessité d'une transplantation chez deux patients COPA [5,20]. Une néphrite de type lupique et une néphropathie à IgA ont été décrites [5,20]. De façon notable, un patient COPA « cliniquement asymptomatique » a été diagnostiqué lors du projet de greffe de rein intrafamiliale avec donneur vivant, devant la présence d'une protéinurie chronique liée à une glomérulonéphrite extra-membraneuse [20]. Il paraît donc nécessaire de faire une évaluation rénale rigoureuse lorsqu'un syndrome COPA est suspecté ou avéré (voir le paragraphe 5.1). L'histologie rénale décrite à ce jour comporte une glomérulosclérose segmentaire et focale, une glomérulonéphrite extra-membraneuse, une glomérulonéphrite à croissants, des dépôts de complexes immuns (IgA, IgM, IgG, C1q, C3, C4).

Une atteinte rénale non immunologique a été décrite dans une famille [13], avec une néphrolithiase chez une patiente et un carcinome rénal chez son père.

3.4. Atteinte d'autres organes

Au fur et à mesure que de nouveaux cas ont été décrits, le phénotype établi du syndrome COPA s'est élargi pour inclure (**tableau 2**) : thyroïdite auto-immune [5] ; hépatite [8] ; manifestations cutanées telles que vitiligo [8], érythème polymorphe non spécifique [10] ; manifestations neurologiques telles que dyskinésie paroxystique induite par l'effort [5], neuromyéélite optique [13], troubles du comportement [15] ; syndrome d'activation macrophagique [8] ; reflux gastro-oesophagien (RGO) [8] ; hypertrophie cardiaque [8]. Il est possible que ces atteintes d'organes constituent des signes symptômes plus courants du syndrome COPA, au fur et à mesure des nouveaux cas rapportés. Cela indique également qu'il faut réaliser une évaluation clinique rigoureuse en cas de suspicion ou de diagnostic confirmé de syndrome COPA, incluant un examen cutané et neurologique. Il est intéressant de noter qu'il existe un chevauchement entre certaines de ces manifestations rares et des interféronopathies monogéniques bien décrites [21].

4. Physiopathologie

La sous-unité alpha de la protéine du coatomère fait partie du complexe protéique coatomère I (COPI) qui intervient dans le transport rétrograde des protéines entre l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique (RE) [22,23]. Toutes les substitutions décrites à ce jour dans le gène *COPA* sont situées dans le domaine WD40 qui assure la reconnaissance des protéines cargo grâce à leur motif dilysine [22,24]. Toutefois, les mécanismes physiopathologiques du syndrome COPA n'étaient pas parfaitement compris jusqu'à de récentes données indiquant l'induction de l'IFN par les mutations de COPA.

4.1. Stress du RE et réponse Th17

Une hausse du stress du RE et une activation de la voie des lymphocytes T auxiliaires 17 (Th17) ont été observées dans des modèles cellulaires en présence d'une protéine COPA mutée et dans des cellules de patient [5]. Cela a conduit à considérer le syndrome COPA comme un trouble auto-immun. Un modèle murin de COPA (voir aussi le paragraphe 4.3) a permis de mettre en évidence un défaut dans la sélection thymique des lymphocytes T entraînant une augmentation des lymphocytes T autoréactifs et une diminution des lymphocytes T régulateurs, ces deux phénomènes induisant une auto-immunité [25]. Signalons que l'on observe fréquemment, mais pas systématiquement, des titres élevés d'auto-anticorps chez les patients testés (**tableau 2**). Il est également intéressant de voir qu'aucun des patients ne présentait d'anticorps anti-ADN double brin (ADNdb), marqueur de référence du lupus érythémateux systémique.

4.2. Activation de la voie de l'interféron

En 2017, Volpi *et al.* ont décrit une augmentation de la transcription des gènes stimulés par l'interféron (ISG) dans les cellules de sang circulant de cinq patients COPA [11], ce que notre équipe a confirmé [16]. Il existe un chevauchement clinique évident entre le syndrome COPA et une MAI induite par l'interféron reconnue (du groupe des interféronopathies de type 1) causée par des mutations gain de fonction de *STING1* codant STING, un adaptateur essentiel dans la voie de signalisation de l'ADN cytoplasmique. Cette maladie est la SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*, vasculopathie de l'enfant associée à STING) et peut aussi comporter une PID, une atteinte articulaire et une HIA [26]. Il est donc intéressant de noter que la protéine STING réside dans le RE et que sa signalisation implique un trafic entre le RE et le Golgi pour stimuler la production d'IFN. Des travaux publiés récemment ont apporté des preuves importantes impliquant une activation constitutive de la voie IFN dans la physiopathologie du syndrome COPA [8]. Les auteurs ont démontré que les mutations de COPA provoquaient une signalisation dépendante de STING et une intensification du trafic de STING vers l'appareil de Golgi. Ils ont aussi identifié une interaction indirecte entre STING et COPA. Ces résultats ont été confirmés par les données de trois autres groupes [27-30], identifiant notamment une protéine adaptatrice entre STING et COPA. Ces données combinées indiquent que le syndrome COPA représente une interféronopathie

monogénique, à la lumière du continuum entre auto-immunité et auto-inflammation dans les MAI.

4.3. Modèle de souris

Un modèle murin de syndrome COPA a été généré et étudié dans deux travaux de la même équipe [28,31]. La lignée germinale de souris mutantes knock-in était porteuse de la mutation faux-sens p.E241K qui a été décrite chez des patients COPA [5]. Ces souris ne présentaient pas de caractéristiques cliniques ni histologiques d'arthrite inflammatoire. En revanche, elles présentaient des lésions pulmonaires pathologiques cohérentes avec une PID, et plus spécifiquement avec les observations faites sur des coupes histologiques pulmonaires de patients COPA. En effet, une bronchiolite cellulaire avec formation d'un centre germinatif a été observée dans des biopsies de poumon de souris *Copa*^{E241K/+}, avec une prédominance de lymphocytes T CD4+ dans les infiltrats mononucléés et des agrégats lymphoïdes contenant des lymphocytes B, rappelant la pneumopathie observée chez les patients COPA [5,32]. Aucune souris n'a montré de signe d'hémorragie alvéolaire, mais un animal présentait toutefois une inflammation dans une artère pulmonaire suggérant une vascularite. Dans ce modèle, il a également été observé une activation spontanée de lymphocytes T sécrétant des cytokines, ainsi qu'un défaut dans la sélection thymique des lymphocytes T, tous deux à l'origine d'une pneumopathie médiée par les lymphocytes T. Par ailleurs, une surexpression des ISG a été constatée dans les cellules épithéliales thymiques et les splénocytes isolés de souris *Copa*^{E241K/+}, et a disparu lorsque les souris ont été croisées avec des souris knock-out pour STING [28]. La suppression de STING a également corrigé l'altération des populations de lymphocytes T périphériques [28]. La mutation homozygote *Copa*^{E241K/E241K} était létale au stade embryonnaire et réversible en l'absence de STING, une observation supplémentaire du rôle de STING dans la physiopathologie du syndrome COPA [28].

5. Diagnostic

En présence de signes cliniques évoquant le syndrome COPA, des analyses biologiques de routine, s'ils n'ont pas déjà été réalisés, et une évaluation de la voie

IFN de type 1 doivent être proposées. Rappelons que la pneumopathie peut constituer la seule manifestation du syndrome COPA, de sorte que ce diagnostic doit être évoqué en cas d'HIA et de PID inexplicables.

5.1. Examens biologiques de routine

Même s'ils ne sont pas spécifiques pour le syndrome COPA, ils sont essentiels pour recueillir des signes en faveur d'une auto-inflammation et d'une auto-immunité ainsi que pour déterminer les organes touchés. La présence d'un syndrome inflammatoire est inconstante et les valeurs de CRP et de VS peuvent être discordantes (CRP normale avec une VS élevée). Chez les patients COPA présentant une arthrite inflammatoire et/ou une atteinte rénale, l'HIA peut exister avec peu ou pas de symptômes et être révélées par des résultats biologiques non spécifiques évoquant une anémie hémolytique, c'est-à-dire une anémie avec réticulocytose. Une néphrite lupique a été décrite avec peu de symptômes chez un patient, justifiant la réalisation d'examens rénaux systématiques. Les analyses biologiques de routine peuvent également fournir des valeurs de référence pour l'évaluation de la sévérité de la maladie et de l'efficacité du traitement au cours du suivi. Elles comprennent, entre autres, l'évaluation des marqueurs d'inflammation (hémogramme, VS, CRP), la recherche de signes d'hémorragie chronique (réticulocytes, fer), d'auto-anticorps (AAN, ANCA, anti-CCP, FR), une évaluation immunologique (IgA, IgM, IgG, C1q, C3, C4) avec phénotypage lymphocytaire (lymphocytes Th17) et d'autres marqueurs spécifiques d'organe (TSH, protéinurie, créatinine urinaire, créatinine sérique, enzymes du foie).

5.2. Évaluation de la voie de l'IFN [21]

Décrite pour la première fois dans les années 1950, la molécule IFN est difficile à évaluer directement. Des méthodes d'évaluation indirectes de son activation ont été développées, notamment (i) analyse de l'activité IFN [33] et (ii) recherche de la signature IFN, c'est-à-dire l'expression de plusieurs ISG par une RT-qPCR [34-37] ou par la technologie NanoString [38]. L'analyse de l'activité IFN repose sur l'effet cytopathique indirect d'un liquide biologique du patient (sérum, liquide céphalorachidien) dans un modèle *in vitro* d'infection virale [33] et nécessite des échantillons de sang frais (ou des aliquots congelés de sérum/liquide céphalorachidien transportés dans de la glace sèche). La signature IFN en revanche

est plus adaptée pour le dépistage, en particulier dans les centres cliniques éloignés car le tube de sang requis (tube Paxgene) reste stable à température ambiante pendant 72 heures.

En 2016, une quantification directe de la protéine IFN alpha *per se* a été décrite à l'aide d'un dosage grâce à un ELISA digital ultrasensible (Simoa) [39] et à des d'anticorps anti-pan-IFN alpha très spécifiques [40]. À notre connaissance, cette technologie de pointe n'est utilisée que dans des laboratoires de recherche et n'est pas encore disponible en routine.

En présence de caractéristiques évoquant le syndrome COPA, une induction de la voie de l'IFN confirmée à au moins deux occasions distinctes, en l'absence d'infection virale récente, est un point supplémentaire en faveur d'une investigation génétique [21]. À noter que chez les patients asymptomatiques (pénétrance incomplète), l'induction de la voie de l'IFN est soit absente, soit plus modérée [8]. Ce n'est toutefois pas le cas des personnes asymptomatiques qui présentent une interféronopathie monogénique par mutations gain de fonction d'*IFIH1* codant pour MDA5 [6,41], ce qui souligne le rôle de facteurs environnementaux et/ou génétiques ou épigénétiques supplémentaires dans la physiopathologie de la maladie [7].

5.3. Analyses génétiques

Les analyses génétiques sont généralement effectuées en deuxième intention, en présence de signes cliniques et biologiques convaincants pour le syndrome COPA. Elles sont réalisées dans des centres spécialisés. Selon les techniques disponibles localement, une mutation de *COPA* peut être identifiée par plusieurs méthodes, notamment (i) séquençage de Sanger ciblant les exons et les jonctions introniques flanquantes de *COPA* ou limité aux exons 8 et 9 couvrant le hot-spot des mutations de *COPA*, (ii) séquençage de nouvelle génération ciblé (p. ex. panel MAI, panel chILD) et (iii) séquençage de l'exome complet ou du génome complet. En ce qui concerne le séquençage ciblé, il est important de noter qu'une substitution a été décrite à la position 281 [15], plus loin que le hot-spot initial, ce qui indique la possibilité d'un cluster étendu de mutations et justifie la réalisation d'un séquençage non restrictif.

6. Dépistage familial et conseil génétique

Compte tenu de la transmission génétique dominante et de la variabilité du phénotype qui peut aller de l'absence de pénétrance à des atteintes multi-organiques sévères, un dépistage familial rigoureux est recommandé. Un conseil génétique doit être proposé aux familles et, en fonction des antécédents médicaux et des politiques locales, un dépistage génétique est recommandé pour les deux parents des cas index, pour tous les proches symptomatiques ainsi que, dans la plupart des pays, pour les adultes asymptomatiques qui le souhaitent, et ce, même sans induction majeure de la voie de l'IFN [8].

Un diagnostic prénatal et pré-implantation est donc une question importante qui doit être discutée dans les réunions de l'équipe pluridisciplinaire, en évaluant les demandes des familles au cas par cas [42].

7. Perspectives thérapeutiques

7.1. Traitements médicaux

La plupart des patients COPA décrits étaient traités par corticoïdes et une ou plusieurs lignes d'immunosuppresseurs, dont des traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) et des biothérapies (**tableau 2**). Bien que la réponse au traitement ne soit pas détaillée dans tous les cas, les immunosuppresseurs conventionnels montrent une certaine efficacité. La récente découverte d'un lien entre syndrome COPA et activation de la voie de l'IFN a conduit à tenter d'inhiber les JAK, c'est-à-dire à bloquer la signalisation descendante du récepteur de l'IFN (IFNAR), chez plusieurs patients [16,17]. Des effets encourageants des inhibiteurs de JAK1/2 (ruxolitinib) et JAK1/3 (tofacitinib) ont été décrits mais la question de leur efficacité sur le long terme nécessite une évaluation à plus longue échéance, en particulier pour la pneumopathie. À cet égard, des HIA sévères ont été améliorées chez un patient traité par ruxolitinib [16] avant de récidiver, avec progression vers une fibrose pulmonaire observée sur une TDM thoracique nécessitant l'association avec des anticorps anti-récepteur de l'IL-1 et le passage à un autre inhibiteur de JAK1/2 (baricitinib) (données non publiées).

7.2. Transplantation pulmonaire et rénale

La pneumopathie liée au syndrome COPA peut aboutir à une fibrose sévère et une insuffisance respiratoire terminale qui ont conduit à une transplantation pulmonaire chez quatre patients adultes. Dans trois cas, les informations sur la survie post-transplantation ne sont pas rapportées [10] ou très brièvement [9] (« survie post-transplantation proche de la norme »). Le quatrième patient âgé de 25 ans est en vie et se porte bien 15 mois après la transplantation [14]. Un suivi à plus long terme est nécessaire, notamment pour évaluer le risque de récurrence sur le greffon pulmonaire. Une transplantation rénale a également été décrite chez deux patients [5,20], ce qui souligne la nécessité d'un dépistage rénal minutieux. Le suivi post-transplantation n'est pas documenté en dehors de la notion d'une fonction rénale satisfaisante trois mois après la transplantation chez un patient adulte [20].

8. Conclusion

Cinq ans après sa première description, le syndrome COPA est aujourd'hui considéré comme une MAI liée à l'IFN, c'est-à-dire une interféronopathie monogénique, avec des caractéristiques auto-inflammatoires et auto-immunes. Le phénotype décrit initialement s'est considérablement étoffé pour inclure une pneumopathie ou une néphropathie isolée et de rares manifestations rappelant d'autres interféronopathies monogéniques. Les symptômes apparaissent généralement avant l'âge de 5 ans, toutefois la description récente de patients adultes et l'importante pénétrance incomplète justifient des investigations cliniques et biologiques et un conseil génétique approfondi. De nouvelles données sur la physiopathologie de cette maladie ont permis de développer des thérapies ciblées et laissent espérer de nouvelles approches thérapeutiques qui pourraient aussi être utiles dans des affections auto-immunes/auto-inflammatoires plus fréquentes pour lesquelles un rôle pathogène clé de l'IFN a été identifié.

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Remerciements

Nous remercions l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université et Centre Université de Paris ; l'Institut national de la santé et de la recherche médicale

(Inserm) ; l'institut Imagine, Paris ; les réseaux nationaux pour les pneumopathies rares : Centre de référence des maladies respiratoires rares (RespiRare), Centre de référence des maladies pulmonaires rares (OphaLung) et Filière de soins pour les maladies respiratoires rares (RespiFIL) ; les réseaux nationaux pour les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares : Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant (RAISE) et Filière de soins des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI2R) ; le projet *Rare Disease Cohort* (RaDiCo)-ILD (ANR-10-COHO-0003) ; le projet FP7-305653-child-EU ; le projet COST *Action European network for translational research in children's and adult interstitial lung disease* (COST-ILD) (CA16125) et la Fondation Square.

Références

- [1] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40:24–64. doi:10.1007/s10875-019-00737-x.
- [2] Aksentijevich I, Soriano A, Hernández-Rodríguez J. Editorial: autoinflammatory diseases: from genes to bedside. *Front Immunol* 2020;11:1177. doi:10.3389/fimmu.2020.01177.
- [3] Martorana D, Bonatti F, Mozzoni P, Vaglio A, Percesepe A. Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations. *Front Immunol* 2017;8:344. doi:10.3389/fimmu.2017.00344.
- [4] Georgin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarrabay G, Savey L, Grateau G, Hentgen V. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020:101529. doi:10.1016/j.berh.2020.101529.
- [5] Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, Vece TJ, Jan M, Sha Y, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet* 2015;47:654–60. doi:10.1038/ng.3279.
- [6] Rice GI, Del Toro Duany Y, Jenkinson EM, Forte GM, Anderson BH, Ariaudo G, et al. Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nat Genet* 2014;46:503–9. doi:10.1038/ng.2933.
- [7] Kumrah R, Mathew B, Vignesh P, Singh S, Rawat A. Genetics of COPA syndrome. *Appl Clin Genet* 2019;12:11–8. doi:10.2147/TACG.S153600.
- [8] Lepelley A, Martin-Niclós MJ, Le Bihan M, Marsh JA, Uggenti C, Rice GI, et al. Mutations in COPA lead to abnormal trafficking of STING to the Golgi and interferon signaling. *Journal of Experimental Medicine* 2020;217. doi:10.1084/jem.20200600.
- [9] Vece TJ, Watkin LB, Nicholas S, Canter D, Braun MC, Guillerman RP, et al. Copa syndrome: a novel autosomal dominant immune dysregulatory disease. *J Clin Immunol* 2016;36:377–87. doi:10.1007/s10875-016-0271-8.
- [10] Jensson BO, Hansdottir S, Arnadottir GA, Sulem G, Kristjansson RP, Oddsson A, et al. COPA syndrome in an Icelandic family caused by a recurrent missense mutation in COPA. *BMC Med Genet* 2017;18:129. doi:10.1186/s12881-017-0490-8.
- [11] Volpi S, Tsui J, Mariani M, Pastorino C, Caorsi R, Sacco O, et al. Type I interferon pathway activation in COPA syndrome. *Clin Immunol* 2018;187:33–6. doi:10.1016/j.clim.2017.10.001.
- [12] Noorelahi R, Perez G, Otero HJ. Imaging findings of Copa syndrome in a 12-year-old boy. *Pediatr Radiol* 2018;48:279–82. doi:10.1007/s00247-017-3961-3.
- [13] Taveira-DaSilva AM, Markello TC, Kleiner DE, Jones AM, Groden C, Macnamara E, et al. Expanding the phenotype of COPA syndrome: a kindred with typical and atypical features. *J Med Genet* 2019;56:778–82. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105560.
- [14] Mallea JM, Kornafeld A, Khor A, Erasmus DB. Lung Transplantation in a Patient with COPA Syndrome. *Case Rep Transplant* 2020;2020:1–2. doi:10.1155/2020/3624795.
- [15] Prenzel F, Harfst J, Schwerk N, Ahrens F, Rietschel E, Schmitt-Grohé S, et al.

- Lymphocytic interstitial pneumonia and follicular bronchiolitis in children: A registry-based case series. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:909–17. doi:10.1002/ppul.24680.
- [16] Frémond M-L, Legendre M, Fayon M, Clement A, Filhol-Blin E, Richard N, et al. Use of ruxolitinib in COPA syndrome manifesting as life-threatening alveolar haemorrhage. *Thorax* 2020;75:92–5. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213892.
- [17] Krutzke S, Rietschel C, Horneff G. Baricitinib in therapy of COPA syndrome in a 15-year-old girl. *Eur J Rheumatol* 2019:1–4. doi:10.5152/eurjrheum.2019.18177.
- [18] Hinks A, Marion MC, Cobb J, Comeau ME, Sudman M, Ainsworth HC, et al. Brief Report: The Genetic Profile of Rheumatoid Factor-Positive Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Resembles That of Adult Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:957–62. doi:10.1002/art.40443.
- [19] Hamamoto Y, Ito H, Furu M, Hashimoto M, Fujii T, Ishikawa M, et al. Serological and Progression Differences of Joint Destruction in the Wrist and the Feet in Rheumatoid Arthritis - A Cross-Sectional Cohort Study. *PLoS One* 2015;10:e0136611. doi:10.1371/journal.pone.0136611.
- [20] Boulisfane-El Khalifi S, Viel S, Lahoche A, Frémond M-L, Lopez J, Lombard C, et al. COPA syndrome as a cause of lupus nephritis. *Kidney Int Rep* 2019;4:1187–9. doi:10.1016/j.ekir.2019.04.014.
- [21] Melki I, Frémond M-L. Type I Interferonopathies: from a Novel Concept to Targeted Therapeutics. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22:32. doi:10.1007/s11926-020-00909-4.
- [22] Brandizzi F, Barlowe C. Organization of the ER-Golgi interface for membrane traffic control. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14:382–92. doi:10.1038/nrm3588.
- [23] Arakel EC, Schwappach B. Formation of COPI-coated vesicles at a glance. *J Cell Sci* 2018;131:jcs209890. doi:10.1242/jcs.209890.
- [24] Ma W, Goldberg J. Rules for the recognition of dilysine retrieval motifs by coatomer. *EMBO J* 2013;32:926–37. doi:10.1038/emboj.2013.41.
- [25] Deng Z, Law CS, Ho FO, Wang KM, Jones KD, Shin J-S, et al. A Defect in Thymic Tolerance Causes T Cell-Mediated Autoimmunity in a Murine Model of COPA Syndrome. *J Immunol* 2020;204:2360–73. doi:10.4049/jimmunol.2000028.
- [26] Tang X, Xu H, Zhou C, Peng Y, Liu H, Liu J, et al. STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy in Three Children with New Clinical Aspect and Unsatisfactory Therapeutic Responses to Tofacitinib. *J Clin Immunol* 2019. doi:10.1007/s10875-019-00690-9.
- [27] Deng Z, Chong Z, Law CS, Mukai K, Ho FO, Martinu T, et al. A defect in COPI-mediated transport of STING causes immune dysregulation in COPA syndrome. *Journal of Experimental Medicine* 2020;217. doi:10.1084/jem.20201045.
- [28] Deng Z, Chong Z, Law CS, Mukai K, Ho FO, Martinu T, et al. A defect in COPI-mediated transport of STING causes immune dysregulation in COPA syndrome. *BioRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.05.20.106500.
- [29] Mukai K, Ogawa E, Uematsu R, Kuchitsu Y, Uemura T, Waguri S, et al. Homeostatic regulation of STING by Golgi-to-ER membrane traffic. *BioRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.05.20.107664.
- [30] Steiner A, Hrovat Schaale K, Prigione I, De Nardo D, Dagley LF, Yu C-H, et al. Activation of STING due to COPI-deficiency. *BioRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.07.09.194399.
- [31] Deng Z, Law CS, Ho FO, Wang KM, Jones KD, Shin J-S, et al. A Defect in

- Thymic Tolerance Causes T Cell-Mediated Autoimmunity in a Murine Model of COPA Syndrome. *J Immunol* 2020;204:2360–73. doi:10.4049/jimmunol.2000028.
- [32] Tsui JL, Estrada OA, Deng Z, Wang KM, Law CS, Elicker BM, et al. Analysis of pulmonary features and treatment approaches in the COPA syndrome. *ERJ Open Research* 2018;4. doi:10.1183/23120541.00017-2018.
- [33] Lebon P, Ponsot G, Aicardi J, Goutières F, Arthuis M. Early intrathecal synthesis of interferon in herpes encephalitis. *Biomedicine* 1979;31:267–71.
- [34] Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:2610–5. doi:10.1073/pnas.0337679100.
- [35] Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003;197:711–23. doi:10.1084/jem.20021553.
- [36] Rice GI, Forte GMA, Szykiewicz M, Chase DS, Aeby A, Abdel-Hamid MS, et al. Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. *Lancet Neurol* 2013;12:1159–69. doi:10.1016/S1474-4422(13)70258-8.
- [37] Rice GI, Melki I, Frémond M-L, 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. doi:10.1007/s10875-016-0359-1.
- [38] Kim H, de Jesus AA, Brooks SR, Liu Y, Huang Y, VanTries R, et al. Development of a validated interferon score using nanostring technology. *J Interferon Cytokine Res* 2018;38:171–85. doi:10.1089/jir.2017.0127.
- [39] Rodero MP, Decalf J, Bondet V, Hunt D, Rice GI, Werneke S, et al. Detection of interferon alpha protein reveals differential levels and cellular sources in disease. *J Exp Med* 2017;214:1547–55. doi:10.1084/jem.20161451.
- [40] Meyer S, Woodward M, Hertel C, Vlaicu P, Haque Y, Kärner J, et al. AIRE-Deficient Patients Harbor Unique High-Affinity Disease-Ameliorating Autoantibodies. *Cell* 2016;166:582–95. doi:10.1016/j.cell.2016.06.024.
- [41] Rice GI, Park S, Gavazzi F, Adang LA, Ayuk LA, Van Eyck L, et al. Genetic and phenotypic spectrum associated with IFIH1 gain-of-function. *Hum Mutat* 2020;41:837–49. doi:10.1002/humu.23975.
- [42] Borie R, Kannengiesser C, Gouya L, Dupin C, Amselem S, Ba I, et al. Pilot experience of multidisciplinary team discussion dedicated to inherited pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:280. doi:10.1186/s13023-019-1256-5.
- [43] Patwardhan A, Spencer CH. An unprecedented COPA gene mutation in two patients in the same family: comparative clinical analysis of newly reported patients with other known COPA gene mutations. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17:59. doi:10.1186/s12969-019-0359-9.
- [44] Tang X, Li H, Liu H, Xu H, Yang H, Liu J, et al. Etiologic spectrum of interstitial lung diseases in Chinese children older than 2 years of age. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:25. doi:10.1186/s13023-019-1270-7.

Tableau 1. Résumé des substitutions décrites de COPA (NM 001098398)

Exon	Nom de la mutation (ADNc)	Nom de la mutation (protéine)	Nom abrégé de la mutation	Références
Exon 8	c.690G>T	p.Lys230Asn	p.K230N	Watkin <i>et al.</i> 2015
	c.698G>A	p.Arg233His	p.R233H	Watkin <i>et al.</i> 2015
				Volpi <i>et al.</i> 2017
				Boulisfane-El Khalifi <i>et al.</i> 2019
				Taveira-DaSilva <i>et al.</i> 2019
				Krutske <i>et al.</i> 2019
				Frémond <i>et al.</i> 2020
				Lepelley <i>et al.</i> 2020
Exon 9	c.718T>C*	p.Trp240Arg	p.W240R	Noorelahi <i>et al.</i> 2018
	c.719G>T	p.Trp240Leu	p.W240L	Prenzel <i>et al.</i> 2020
	c.719G>C	p.Trp240Ser	p.W240S	Prenzel <i>et al.</i> 2020
	c.721G>A	p.Glu241Lys	p.E241K	Watkin <i>et al.</i> 2015
				Jensson <i>et al.</i> 2017
	c.722A>C	p.Glu241Ala	p.E241A	Patwardhan et Spencer 2019
	c.727G>A	p.Asp243Asn	p.D243N	Lepelley <i>et al.</i> 2020
	c.728A>G	p.Asp243Gly	p.D243G	Taveira-DaSilva <i>et al.</i> 2019
c.841C>T	p.Arg281Trp	p.R281W	Prenzel <i>et al.</i> 2020	

* Ce nom de mutation ADNc est déduit du nom de la mutation de la protéine décrit par Noorelahi *et al.* en 2018.

Tableau 2. Caractéristiques des 59* patients COPA décrits dans la littérature

Caractéristiques générales	
Dernier statut, n (%)	En vie : 58 (98)
Sex-ratio	
Tous les patients	26:33 (0,8)
Porteurs asymptomatiques	7:5 (1,4)
Caractéristiques cliniques des 45 patients (76 %) symptomatiques	
Âge médian d'apparition clinique [§] , ans (intervalle)	7 (0,5-56) [‡]
Apparition avant 5 ans, n (%)	26/41 (65) [†]
Atteinte thoracique, n (%)	43 (96)
PID	28/33 (85)
Hémorragie aiguë	15/33 [¶] (45)
Fibrose pulmonaire	Rapportée chez quelques patients décrits/examinés de manière approfondie
<i>Pectus excavatum</i>	1 (NE)
Atteinte articulaire, n (%)	
Arthrite	30 (67)
Arthralgie sans arthrite	3 (7)
Atteinte systémique, n (%)	
Fièvre récurrente	2 (NE)
Inflammation systémique	12/24 (50)
Atteinte rénale, n (%)	9/19 (47)
GN immune	7/19 (37)
Atteinte rénale non immune (néphrolithiase, carcinome rénal)	2/19 (11)
Atteinte cutanée, n	
Vitiligo	1
Éruption cutanée (suspicion d'érythème polymorphe)	1
Atteinte du système nerveux, n	
Dyskinésie paroxystique induite par l'effort	2
Neuromyéélite optique	1
Troubles comportementaux	1
Autres symptômes	
SAM, hépatite, hypertrophie cardiaque, RGO sévère, retard de	NE

puberté, thyroïdite auto-immune

Auto-anticorps

AAN	28/40
Anti-ADN	0/23
ANCA [#]	23/36
FR	20/33

Traitements et procédures

Corticoïdes	31/41
DMARD	21/24
Biothérapies**	9/24
Réponse à l'IS conventionnelle	Inconstante
Inhibiteurs de JAK1/2, JAK1/3	4/42
Transplantation rénale	2/42
Transplantation pulmonaire	4/42

Abréviations : AAN : anticorps antinucléaires ; ANCA : anticorps anticytoplasme des neutrophiles ; anti-ADN : anticorps anti-ADN double brin ; DMARD : traitement de fond antirhumatismal ; FR : facteur rhumatoïde ; GN : glomérulonéphrite ; IgA : immunoglobuline A ; IS : immunosuppression ; JAK : Janus kinase ; n : nombre ; NE : non évalué ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; SAM : syndrome d'activation macrophagique.

* [5,8-17,20,32,43]. Les patients diagnostiqués par le dépistage des cohortes chILD et pour lesquels des images cliniques détaillées ne sont pas disponibles ne sont pas inclus dans la présente liste [44].

§ L'âge à l'apparition a été évalué uniquement pour les porteurs symptomatiques.

‡ Non enregistré pour sept patients.

† Non enregistrée pour quatre patients.

¶ Hémorragie intra-alvéolaire diagnostiquée par la présence d'un grand nombre de sidérophages dans le lavage broncho-alvéolaire, au moins chez deux patients.

Avec spécificité contre la MPO chez quatre patients et contre la MPO et la PR3 chez une personne.

** Y compris anticorps monoclonaux anti-CD20, anti-TNF, anti-CTLA4 et anti-récepteur de l'IL-6.

Légende des figures

Figure 1. Représentation schématique de la protéine COPA mettant en évidence le domaine de répétition WD40, la région du coatomère associée au domaine WD40 et la région C-terminale du coatomère. Les exons 8 et 9 du gène *COPA* codent les domaines de répétition WD5 et WD6 où surviennent la majorité des mutations. Les mutations rapportées sont recensées avec le nombre correspondant de familles identifiées (pays), d'individus porteurs de la mutation et de porteurs asymptomatiques.

Figure 2. Scanner TDM thoracique haute résolution et biopsie pulmonaire d'un patient porteur de la mutation COPA D233H.

TDM thoracique haute résolution à l'âge de 4 ans : anomalies diffuses irrégulières (opacités en verre dépoli et opacités alvéolaires). Pas de localisation prédominante, lésions centrales et périphériques dans l'ensemble des poumons. L'aspect est cohérent avec une hémorragie alvéolaire. (B) Même patient à l'âge de 12 ans : opacités en verre dépoli denses, diffuses et irrégulières cohérentes avec des hémorragies alvéolaires récurrentes. Apparence de kystes intra-parenchymateux infracentimétriques dans la partie supérieure des poumons et réticulations en faveur d'une évolution vers une fibrose. (C) Biopsie pulmonaire chirurgicale à l'âge de 4 ans. La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine montre une répartition hétérogène des lésions avec des macrophages chargés en hémossidérine (sidérophages) comblant les espaces alvéolaires et aucun signe de fibrose pulmonaire.



