

Syndrome d'Aicardi-Goutières associé à un quasi-Moyamoya par une mutation biallélique de SAMHD1

An Aicardi-Goutières syndrome associated with a quasi-Moyamoya by a biallelic mutation in SAMHD1

S. Barrit

Faculté de Médecine, ULB et Department of Neurosurgery, Boston Children's Hospital, Massachusetts

RESUME

SAMHD1 est l'un des sept gènes connus responsables du syndrome d'Aicardi-Goutières. Ce dernier a la particularité d'associer à cette encéphalopathie pédiatrique rare aux manifestations auto-immunes, une vasculopathie cérébrale de type Moyamoya. Cette affection n'a été rapportée que récemment et moins d'une cinquantaine de fois dans la littérature. Notre cas clinique est un garçon de 11 ans issu d'une union consanguine, dont le diagnostic clinique confirmé génétiquement et suivi d'une revue des données actuelles a déterminé une prise en charge ad hoc rapportée ici. Ce dernier bénéficiera ainsi d'une opération neurochirurgicale de revascularisation indirecte par multiples trous de trépan.

A travers ce cas clinique, nous avons essayé de dresser un état des lieux succinct des connaissances -cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques- vu la rareté de cette pathologie, d'abord sur le syndrome en tant que tel, ensuite sur les particularités propres aux mutations du gène qui nous intéresse.

*Rev Med Brux 2018 ; 39 : 155-60
Doi : 10.30637/2018.16-030*

ABSTRACT

SAMHD1 is one of seven known genes responsible for Aicardi-Goutières syndrome. It has the particularity to associate to this rare pediatric encephalopathy with autoimmune manifestations, a cerebral vasculopathy type Moyamoya. This condition has only been recently reported, less than fifty times in the literature. Our clinical case is a 11 year old boy from an inbred union whose clinical diagnosis confirmed genetically and followed by a review of current data determined an ad hoc management, presently described. He underwent indirect neurosurgical revascularization by a multiple burr hole technique. Through this clinical case, we tried taking stock of what we know -clinical, physiopathological and therapeutical aspects- given the rarity of this disease, first on the syndrome as such, then on the peculiarities of the gene mutations of interest.

*Rev Med Brux 2018 ; 39 : 155-60
Doi : 10.30637/2018.16-030*

Key words : Aicardi-Goutières syndrome, Moyamoya, SAMHD1, multiple burr hole

INTRODUCTION

Le syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS) est une encéphalopathie pédiatrique subaiguë sévère, déterminée génétiquement et associée à des manifestations auto-immunes. Décrit pour la première fois en 1984¹, plus d'une centaine de cas ont été rapportés depuis dans la littérature.

Cependant, son diagnostic et sa confirmation difficiles à poser, ainsi que son polymorphisme clinique

engagent de nombreuses compétences différentes : du diagnostic radiologique à la confirmation génétique ultraspécialisée, ceci au sein d'une prise en charge alliant neurologues, neurochirurgiens, dermatologues et internistes pédiatriques pour n'en citer que quelques-uns. Ainsi, l'incidence de ce problème multidisciplinaire complexe est vraisemblablement sous-évaluée².

Moyamoya, au sens large du terme, qualifie une sténose progressive de la portion intracérébrale de la carotide interne et/ou du polygone de Willis et des

portions proximales de ses artères efférentes (majoritairement les cérébrales antérieures et moyennes)³ conduisant au développement d'une circulation collatérale dont l'aspect angiographique est à l'origine du nom japonais "モヤモヤ" qui signifie "en nuage de fumée". Cette affection majoritairement sporadique peut être idiopathique -dont de rares formes héréditaires- ou secondaire -les principales causes étant alors : la radiothérapie, la drépanocytose, la neurofibromatose I et le syndrome de Noonan⁴. Actuellement, il existe un flou sémantique, particulièrement dans la littérature anglo-saxonne, quant à l'appellation de Moyamoya (maladie, syndrome, pseudo, -like et autres variations). Conformément à la terminologie formalisée du *Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis* japonais, pionnier en la matière⁵, notre cas clinique présente un quasi-Moyamoya : une vasculopathie associée à une affection sous-jacente.

L'association de ces deux affections rares, encore plus particulièrement dans nos contrées, n'a que peu été décrite et semble n'être liée qu'aux mutations de SAMHD1⁶. Ce cas s'ajoute aux quelques petites séries récemment publiées et explore de nombreuses facettes cliniques et thérapeutiques d'intérêt que peut présenter cette pathologie.

CAS CLINIQUE

Notre patient est un garçon de 11 ans, né de parents turcs consanguins. A l'âge de 5 ans, il est adressé en neurologie pédiatrique pour une microcéphalie, un ralentissement psychomoteur et un retard de la croissance staturopondérale (qui variera toujours entre 2 et 3 dérivations standards). Un premier bilan radiologique est effectué, seules des anomalies de signal aux T2/FLAIR de la substance blanche périventriculaire postérieure seront notées à l'IRM, un CT-scan révélera quant à lui des calcifications au sein des noyaux gris centraux (figure 1).

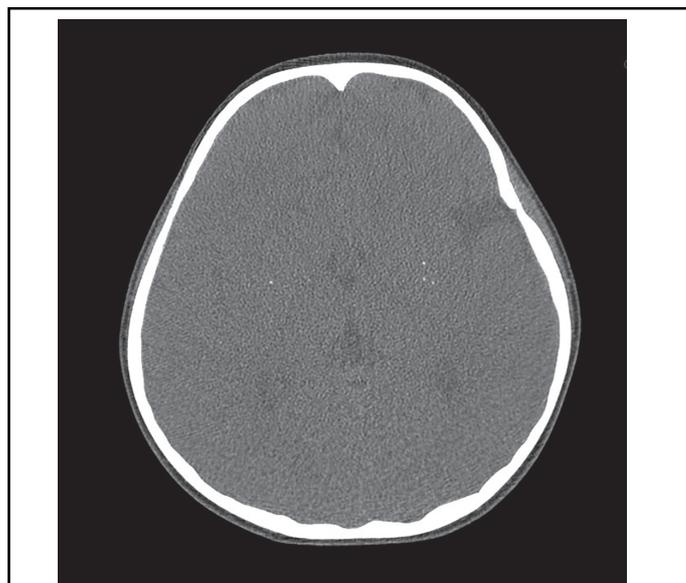


Figure 1 : Tomodensitométrie cérébrale -coupe axiale- illustrant les calcifications bilatérales des noyaux gris centraux.

L'année d'après, deux possibles crises d'épilepsie sont rapportées par le père. Une raideur de la jambe droite ainsi qu'une boiterie apparaissent en même temps que de nouvelles lésions dermatologiques. A la consultation de dermatologie pédiatrique, ces lésions sont définies comme des engelures et le diagnostic d'AGS évoqué. Une recherche de signature à l'interféron- α du liquide céphalo-rachidien (LCR) est proposée et un traitement à l'hydroxychloroquine est démarré sous surveillance ophtalmologique. Suite à une lymphocytose du LCR avec une signature mineure, une prise en charge spécifique en neurologie pédiatrique est programmée. Elle aboutira à la caractérisation génétique de la mutation biallélique de SAMHD1.

A l'âge de 10 ans, l'enfant présente nouvellement des pieds creux et un varus équin, des réflexes achilléens faibles ainsi qu'une spasticité. Un avis en endocrinologie discute puis écarte l'intérêt d'un traitement à l'IGF-1. Au cours du suivi en neurologie pédiatrique, apparaissent une dystonie du membre supérieur droit dans le cadre d'un syndrome pyramidal. Un nouveau bilan d'imagerie est organisé, il aboutira à la découverte et la caractérisation du quasi-Moyamoya unilatéral gauche (figures 2 et 3). L'enfant a ultérieurement bénéficié d'une opération neuro-chirurgicale de revascularisation indirecte pour son artériopathie cérébrale dans l'espoir de préserver de l'ischémie le territoire cérébral gauche.

DISCUSSION

Syndrome d'Aicardi-Goutières

Les signes cardinaux classiquement décrits de l'AGS sont des calcifications bilatérales des noyaux gris centraux, une leucodystrophie et une lymphocytose du liquide céphalo-rachidien avec une signature à

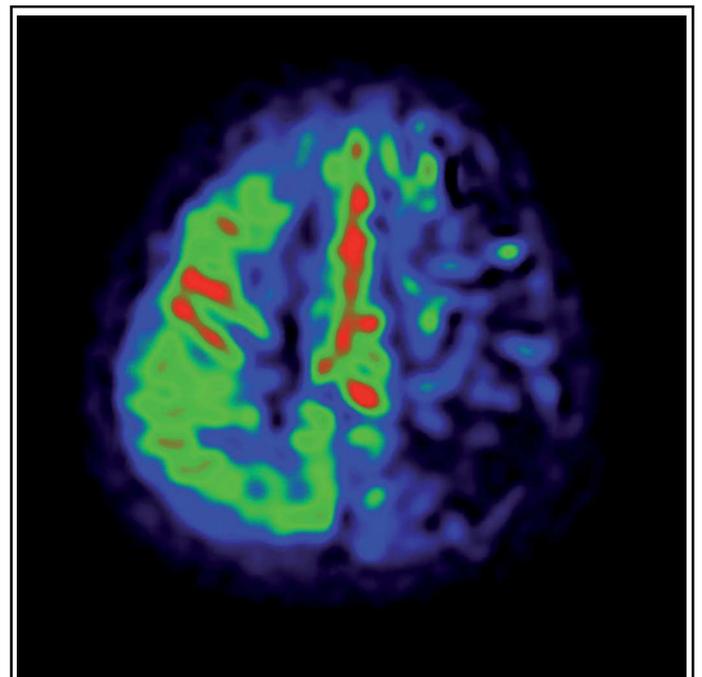


Figure 2 : IRM cérébrale fonctionnelle de perfusion, séquences ASL -coupe axiale- illustrant l'hypoperfusion hémisphérique gauche.



Figure 3 : IRM cérébrale, séquences TOF, reconstruction 3D, illustrant le syndrome radiologique de Moyamoya gauche.

l'interféron- $\alpha^{2,7-9}$. Sa présentation clinique mime dans les premiers mois de la vie les séquelles d'infections congénitales type TORCH (acronyme pour " *Toxoplasmosis, Others, Rubella, Cytomegalovirus, and Herpes infections* "10) qui en constituent donc le principal diagnostic différentiel⁸. Notons que l'absence d'une rétinite associée à une surdité de perception est un argument positif utile^{2,8}. Notre patient a ainsi présenté au moins trois des quatre signes classiques (une leucodystrophie mineure pourrait se discuter).

Dans la majorité des cas, la maladie se déclare au cours de la première année de vie, après une naissance et un développement précoce sans particularité, d'abord par des signes généraux tels qu'une extrême irritabilité, un rythme veille-sommeil perturbé, des difficultés à l'alimentation. Un signe plus caractéristique est la récurrence d'épisodes pyrétiques vraisemblablement stériles. Ensuite apparaissent les signes neurologiques : un retard psychomoteur voire une perte de fonctions acquises et une microcéphalie, mais aussi des signes pyramidaux et extrapyramidaux, des postures dystoniques, la persistance de réflexes archaïques et un mauvais maintien de la tête voire une tétraplégie. Des crises épileptiques sont aussi rapportées.

A propos des signes extraneurologiques, les engelures en sont les principales, de l'acrocyanose et des phénomènes de Raynaud sont décrits dans une moindre mesure^{2,7}. Les parents ont relaté deux probables crises d'épilepsie ainsi que des épisodes fébriles récurrents. L'enfant a présenté quasi-exhaustivement l'ensemble des signes neurologiques ainsi que des engelures objectivées et traitées.

Dans 20 % des cas on observe d'emblée une forme néonatale grave, parfois diagnosticable *in utero*¹¹

et pouvant s'accompagner en plus des signes précités d'une hépatosplénomégalie avec altération des tests hépatiques, de thrombocytopénie et d'anémie^{2,8,9}.

Enfin, quelques cas rares de déclenchement tardif de la maladie (après l'âge de un an) suivant une période de développement a priori normale ont été décrits², en particulier pour SAMHD1^{6,9}. Notre patient s'inscrit donc dans ce dernier groupe.

L'histoire naturelle de l'AGS se développe en deux étapes : (1) une phase active de constitution du phénomène inflammatoire d'une nature vraisemblablement auto-immune, de l'encéphalopathie et de ses futures séquelles (2) puis son burnout conduisant à une phase d'état. Il semblerait donc qu'il n'y ait plus de progression après la phase d'encéphalopathie initiale et ainsi que la mort ne survienne pas au décours d'un processus pathologique actif, mais bien suite aux dommages neurologiques séquellaires^{8,9}.

Actuellement, AGS a pour substrat génétique sept gènes connus codants : une exonucléase (TREX1); les sous-unités d'un complexe endonucléase (RNASEH2A, -B et -C); SAMHD1; une adénosine désaminase ARN-spécifique (ADAR)⁷ et le plus récemment découvert IFIH1 codant une DEAD-box protéine (une présumée hélicase à ARN)¹². Ces derniers sont aussi nommés de AGS1 à AGS7¹³.

Toutes ces protéines joueraient donc un rôle dans le métabolisme des acides nucléiques. Dans le contexte d'une clinique rappelant les infections congénitales, une hypothèse générale a été proposée : la déficience de ces gènes causerait l'accumulation de débris d'acides nucléiques endogènes ce qui conduirait à l'activation de l'immunité innée normalement déclenchée par le matériel génétique viral⁹.

Cette hétérogénéité génétique, bien que pouvant déterminer des similarités physiopathologiques et phénotypiques majeures à l'origine de la description du syndrome, fonde aussi une relation génotype-phénotype d'importance^{2,14}.

Ainsi, entre ces gènes mutés, des différences cliniques s'observent. RNASEH2A, -C et TREX1 sont plus fréquemment liés à la forme sévère néonatale qui présente une mortalité de plus de 30 % alors que RNASEH2B, SAMHD1 et ADAR sont quant à eux associés à la forme majoritaire à développement tardif dont la mortalité est sous les 10 %^{2,7}. Ceci concorde avec notre cas, qui a présenté une forme particulièrement tardive et relativement moins sévère d'AGS.

Mais aussi en fonction du type de mutation pour un même gène, des expressions cliniques distinctes existent. En effet, à propos de SAMHD1 qui nous intéresse plus particulièrement, de récentes séries illustrent des variations phénotypiques conséquentes^{6,15}, certains porteurs présentant uniquement la vasculopathie cérébrale sans l'AGS par exemple¹⁶.

Aussi, plus généralement, de nombreuses affections partageant des caractéristiques tant génotypiques que phénotypiques sont associées à l'AGS, citons parmi d'autres l'encéphalite de Cree, l'angiopathie cérébro-rétinienne, le lupus familial à type d'engelures et même certains cas de lupus érythémateux systémiques^{2,9}.

A propos de l'hérédité, la transmission autosomique récessive est la norme. La plupart des cas sont homozygotes -et donc souvent liés à la consanguinité au sein de populations à faible brassage génétique telles que les amish¹⁶ ou les juifs ashkénazes¹⁵- ou plus rarement hétérozygotes composites pour un même gène. De très rares cas d'hétérozygotes suggérant la possibilité d'une transmission dominante ont été décrits^{2,8}. Des mutations *de novo* ont elles aussi été rapportées et leur fréquence semblerait sous-évaluée⁷. Notre patient était issu d'une union consanguine.

Moyamoya

C'est en Asie de l'est, plus particulièrement au Japon et en Corée, que le Moyamoya se rencontre le plus fréquemment et a ainsi été caractérisé puis défini. L'estimation de sa prévalence y varie entre 1-10/100.000 selon les régions et les modes de récolte de données pour une incidence variant elle autour de 1/100.000. Aux Etats-Unis, et par extension dans nos pays occidentaux, cette pathologie est extrêmement rare et n'a que peu été étudiée, sa prévalence serait sous les 1/1.000.000, mais toujours avec un risque quatre fois supérieur pour les populations d'origine asiatique -un gène de susceptibilité dit RNF213 a été récemment découvert¹⁷.

Elle présente une prépondérance féminine (ratio femme-homme variant de 1,1 à 2) ainsi qu'un double pic d'incidence, représenté essentiellement par des accidents ischémiques transitoires, l'un aux alentours de dix ans, l'autre vers la quarantaine (ce dernier présente une tendance majorée aux accidents hémorragiques)¹⁸.

Les deux principales facettes cliniques de cette vasculopathie cérébrale obstructive sont les occlusions sources d'AVC, mais aussi les anévrysmes à risques de rupture. Des stratégies différentes de neurochirurgie (revascularisation directe ou indirecte, clipping) ou de neuroradiologie interventionnelle (reperméabilisation, coilings) existent, dont l'indication dépend de la localisation et de l'hémodynamique du défaut vasculaire.

L'angiographie cérébrale reste l'examen de référence pour caractériser le Moyamoya et éventuellement y allier un geste thérapeutique. Cependant, de nombreuses techniques d'imagerie non-invasives se développent. Pour n'en citer que deux d'imagerie à résonance magnétique utilisées pour notre cas : l'ASL pour " *Arterial Spinning Label* " est une séquence de perfusion utilisant les protons artériels

marqués magnétiquement comme traceurs endogènes ; le TOF pour " *Time Of Flight* " issu de séquences basées sur des échos de gradient avec saturation des tissus stationnaires et signal vasculaire exacerbé permettant des reconstructions 3D de type angiographique.

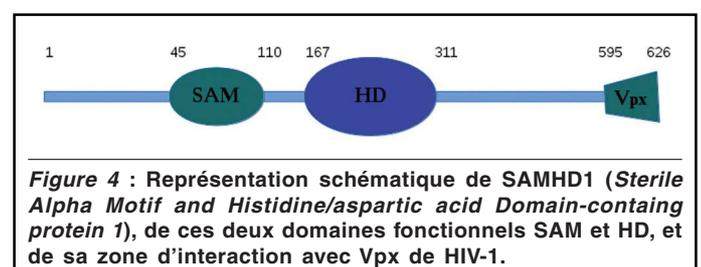
La contre-indication d'activités sportives a été expliquée aux parents. En effet, l'hyperventilation est associée à la survenue d'AVC par un mécanisme supposé d'hypercapnie causant une vasoconstriction cérébrale -ceci est d'ailleurs le principe de l'un des moyens historiques d'objectivation de cette pathologie à l'électroencéphalogramme.

Notre patient a bénéficié d'une revascularisation indirecte de l'hémisphère gauche par multiple trous de trépan centimétriques dans lesquels ont été basculés des volets de galéa prédécoupés. Cette technique neurochirurgicale vise à stimuler le développement d'une vascularisation de suppléance à partir des vaisseaux de la galéa (dont les volets plongent donc dans l'espace sous-arachnoïdien) au sein du territoire cérébral sujet à l'ischémie¹⁹. La décision d'un geste chirurgical d'emblée pour un cas encore vraisemblablement asymptomatique a été argumentée par la revue des quelques rares cas de *vasculopathie* cérébrale due à SAMHD1 connus, dont le décours était invariablement sombre.

SAMHD1

SAMHD1 code une protéine aux multiples implications encore méconnues. Schématiquement (figure 4), cette protéine est composée de deux domaines : SAM, un module conservé d'interaction protéine-protéine présent dans une grande variété de molécules et jouant un rôle dans de nombreux processus biologiques ; HD, un module fonctionnel possédant une activité de dNTP triphosphatase, mais aussi une activité exonucléase ADN/ARN plus récemment confirmée²⁰.

D'un point de vue fonctionnel, SAMHD1 participerait à l'homéostasie vasculaire, particulièrement cérébrale^{6,16}, à la suppression de phénomènes immuns par le clivage direct d'acides nucléiques viraux ou endogènes ainsi qu'à la restriction de la réplication d'HIV-1 dans certaines lignées cellulaires²⁰. À noter aussi, une zone d'interaction avec Vpx, une protéine associée au virion de HIV-2 qui déclencherait la dégradation de SAMHD1 et offrirait une résistance virale à ce moyen de défense²¹.



Aux niveaux histologique, cellulaire et moléculaire, sa déficience génétique serait la cause d'une atteinte artérielle inflammatoire^{6,15}, d'une translocation cytosolique avec une tendance à l'accumulation pathologique là où la protéine intègre montre une localisation strictement nucléaire²² et de multiples délétions d'ADN mitochondrial lui ont été imputées²³. Ainsi, SAMHD1 régulerait l'immunité innée et sa déficience conduirait à l'emballement de cette dernière. C'est l'activité de l'interféron type I et de ses gènes associés, dits ISGs, qui jouerait un rôle prépondérant dans ce processus pathologique ; on classe d'ailleurs l'AGS parmi les interféronopathies²⁴.

CONCLUSION

L'histoire naturelle de l'AGS semble nous condamner à un diagnostic tardif et à une prise en charge essentiellement palliative. Cependant, les progrès récents quant à la caractérisation des relations génotype-phénotype définiront notre future capacité au pronostic et conseil génétique précis. Ceci couplé à une meilleure compréhension de la physiopathologie, à l'avènement de nombreux biomarqueurs et à un diagnostic prénatal en évolution nous permettra peut-être un jour d'empêcher, avant même sa constitution, la phase active d'encéphalopathie et ainsi toutes ses séquelles neurologiques. Mais alors se poseront d'autant plus les questions relatives à la capacité immunitaire de ces patients, une probable susceptibilité à la leucémie lymphoïde chronique²⁵ et à HIV-1²⁰ ayant déjà été rapportée par exemple.

Des essais d'immunosuppression *ad hoc* ont été menés de manière empirique et non coordonnée sur un nombre restreint de patients, hétérogènes génotypiquement et sur des modes différents si bien qu'il est difficile d'en tirer de quelconques conclusions. Des pistes thérapeutiques tels que les anticorps monoclonaux anti-interféron- α déjà en essai clinique pour le lupus érythémateux systémique ou les inhibiteurs de la reverse transcriptase -dits RTIs- déjà couramment prescrits pour les infections à HIV-1 -ces derniers pourraient interrompre le cycle de réplication des rétro-éléments endogènes comme ils le font pour celui des rétrovirus exogènes- sont actuellement explorées. Un traitement spécifique à SAMHD1 se basant sur une déplétion du pool des désoxyribonucléotides triphosphates par l'hydroxyurée est lui aussi investigué⁹.

En l'état actuel des connaissances, on peut souhaiter un diagnostic différentiel précoce lors d'une clinique rappelant le syndrome TORCH sans infection objectivable, suivi d'une caractérisation génotypique rapide pour ainsi adapter sa prise en charge après une revue des particularités phénotypiques et thérapeutiques décrites dans la littérature.

Dans cette idée, pour SAMHD1, il a été proposé un dépistage neuroradiologique systématique⁶ quant à la possibilité d'un quasi-Moyamoya. Une surveillance ophtalmologique s'argumente pour deux raisons, un

probable risque majoré de glaucome et un traitement à l'hydroxychloroquine pour les engelures courantes. Enfin, une anamnèse complétée d'une enquête génétique familiale et le partage de son expérience clinique sont d'intérêt collectif vu le peu de données disponibles sur le sujet.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aicardi J. Aicardi-Goutières syndrome: special type early-onset encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6 Suppl A:A1-7; discussion A23-5, A77-86.
2. Orcesi S, La piana R, Fazzi E. Aicardi-Goutières syndrome. *Br Med Bull.* 2009;89:183-201.
3. Mikami T, Noshiro S, Komatsu K, Miyata K, Akiyama Y, Wanibuchi M et al. Vascular remodeling of the circle of Willis in moyamoya disease. *Neurol Res.* 2015;37(10):880-5.
4. Guey S, Tournier-Iasserre E, Hervé D, Kossorotoff M. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *Appl Clin Genet.* 2015;8:49-68.
5. Fujimura M, Tominaga T. Diagnosis of moyamoya disease: international standard and regional differences. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015;55(3):189-93.
6. Ramesh V, Bernardi B, Stafa A, Garone C, Franzoni E, Abinun M et al. Intracerebral large artery disease in Aicardi-Goutières syndrome implicates SAMHD1 in vascular homeostasis. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(8):725-32.
7. Crow YJ. Aicardi-Goutières Syndrome. 2005 Jun 29 (Consulté le 13 mars 2014). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. [Internet] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1475/>
8. Crow YJ, Livingston JH. Aicardi-Goutières syndrome: an important Mendelian mimic of congenital infection. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50, 410-16.
9. Crow YJ, Vanderver A, Orcesi S, Kuijpers TW, Rice GI. Therapies in Aicardi-Goutières syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(1):1-8.
10. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):77-103, viii.
11. Le Garrec M, Doret M, Pasquier JC, Till M, Lebon P, Buenerd A et al. Prenatal diagnosis of Aicardi-Goutières syndrome. *Prenat Diagn.* 2005;25(1):28-30.
12. Oda H, Nakagawa K, Abe J, Awaya T, Funabiki M, Hijikata A et al. Aicardi-Goutières syndrome is caused by IFIH1 mutations. *Am J Hum Genet.* 2014;95(1):121-5.
13. NCBI gene database (Consulté le 18 mars 2016):
 - RNASEH2A; -B; -C – Ribonuclease H2 subunit A; -B; -C; gene id: 10535; 79621; 84153
 - TREX1 – Three prime repair exonuclease; gene id: 11277
 - ADAR – Adenosine deaminase RNA-specific; gene id: 103
 - SAMHD1 – SAM domain and HD domain 1; gene id: 25939
 - IFIH1 – Interferon induced with helicase C-domain 1; gene id: 64135. [Internet] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>.
14. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, Szykiewicz M, Forte GM, 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(2):296-312.

15. Straussberg R, Marom D, Sanado-Inbar E, Lakovsky Y, Horev G, Shalev SA *et al.* A possible genotype-phenotype correlation in Ashkenazi-Jewish individuals with Aicardi-Goutières syndrome associated with SAMHD1 mutation. *J Child Neurol.* 2015;30(4):490-5.
16. Xin B, Jones S, Puffenberger EG, Hinze C, Bright A, Tan H *et al.* Homozygous mutation in SAMHD1 gene causes cerebral vasculopathy and early onset stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(13):5372-7.
17. Cecchi AC, Guo D, Ren Z, Flynn K, Santos-Cortez RL, Leal SM *et al.* RNF213 rare variants in an ethnically diverse population with Moyamoya disease. *Stroke.* 2014;45(11):3200-7.
18. Kim JS. Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *J Stroke.* 2016;18(1):2-11.
19. Sainte-Rose C, Oliveira R, Puget S, Beni-Adani L, Boddaert N, Thorne J *et al.* Multiple bur hole surgery for the treatment of moyamoya disease in children. *J Neurosurg.* 2006;105(6 Suppl):437-43.
20. Beloglazova N, Flick R, Tchigvintsev A, Brown G, Popovic A, Nocek B *et al.* Nuclease activity of the human SAMHD1 protein implicated in the Aicardi-Goutières syndrome and HIV-1 restriction. *J Biol Chem.* 2013;288(12):8101-10.
21. Jáuregui P, Logue EC, Schultz ML, Fung S, Landau NR. Degradation of SAMHD1 by Vpx Is Independent of Uncoating. *J Virol.* 2015;89(10):5701-13.
22. Goncalves A, Karayel E, Rice GI, Bennett KL, Crow YJ, Superti-Furga G *et al.* SAMHD1 is a nucleic-acid binding protein that is mislocalized due to aicardi-goutières syndrome-associated mutations. *Hum Mutat.* 2012;33(7):1116-22.
23. Leshinsky-Silver E, Malinger G, Ben-Sira L, Kidron D, Cohen S, Inbar S *et al.* A large homozygous deletion in the SAMHD1 gene causes atypical Aicardi-Goutières syndrome associated with mtDNA deletions. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(3):287-92.
24. Kasher PR, Jenkinson EM, Briolat V, Gent D, Morrissey C, Zeef LA *et al.* Characterization of samhd1 morphant zebrafish recapitulates features of the human type I interferonopathy Aicardi-Goutières syndrome. *J Immunol.* 2015;194(6):2819-25.
25. Clifford R, Louis T, Robbe P, Ackroyd S, Burns A, Timbs AT *et al.* SAMHD1 is mutated recurrently in chronic lymphocytic leukemia and is involved in response to DNA damage. *Blood.* 2014;123(7):1021-31.

Correspondance :

S. BARRIT
 Faculté de Médecine (ULB)
 Route de Lennik, 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : sbarrit@ulb.ac.be

Travail reçu le 29 mars 2016 ; accepté dans sa version définitive le 19 mai 2017.