

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

Les fièvres récurrentes héréditaires et le dermatologue

RÉSUMÉ : Les fièvres récurrentes héréditaires sont liées à des anomalies de l'immunité innée et font intervenir une cascade très complexe d'acteurs moléculaires réunis sous le concept d'"inflammasome". Chacun de ces acteurs peut être en cause, au sein d'entités diverses globalement liées à des mutations de 5 gènes précis (MEFV, TNFRAS1, MVK, NLRP3 et NLRP12) et transmises sur un mode autosomique récessif ou dominant. Le dermatologue est souvent en première ligne dans le diagnostic de ces fièvres récurrentes héréditaires où les symptômes cutanéomuqueux sont pratiquement toujours présents, souvent dominants, voire inauguraux, sous la forme d'éléments cutanés inflammatoires et/ou aphtoïdes sur les muqueuses, associés à un cortège de symptômes extracutanés, notamment douloureux paroxystiques ou plus chroniques.

L'évolution peut être marquée par des complications viscérales parfois graves (amylose rénale) qui peuvent être prévenues par un traitement de fond précoce, ce qui souligne l'intérêt d'un diagnostic rapide dès les premiers accès fébriles, diagnostic où le dermatologue peut jouer un rôle de tout premier plan. Le diagnostic génétique, assuré par des centres de référence, est effectué en fonction de prérequis précis, faisant notamment intervenir l'origine géographique, le contexte familial et la symptomatologie du patient ainsi que divers paramètres biologiques. Le traitement est variable selon les entités : colchicine, AINS, corticoïdes, anti-TNF α avec une mention particulière pour les antagonistes de l'IL-1 β qui ont révolutionné le traitement de certaines d'entre elles.



→ O. DEREURE
Service de Dermatologie,
CHU, MONTPELLIER.

Définition et généralités [1-3]

La définition des fièvres récurrentes n'est pas évidente. Il s'agit d'un ensemble de syndromes assez disparates caractérisés par un certain nombre d'éléments plus ou moins associés :

- épisodes fébriles répétitifs à intervalles variables avec ou sans facteur déclenchant, ce qui constitue bien sûr un élément capital et par définition toujours présent, quelle que soit l'entité ;
- un contexte familial variable selon qu'il s'agit d'une fièvre récurrente héréditaire ou non et selon le type de transmission génétique des formes héréditaires ;
- exclusion des autres causes de fièvre, notamment infections et néoplasies ;
- absence le plus souvent de tout symptôme clinique entre les "attaques" fébriles ;

- présence fréquente lors des poussées fébriles de lésions inflammatoires focales atteignant notamment la peau et les muqueuses, les séreuses, les articulations, l'œil, le système nerveux central, etc. ;
- présence d'un syndrome inflammatoire biologique soit constant mais renforcé lors des poussées, soit apparaissant essentiellement, voire uniquement, au cours des poussées fébriles ;
- un danger viscéral potentiel à long terme dans certaines formes, et notamment une amylose rénale ;
- des anomalies fréquentes de comportement des polynucléaires neutrophiles ;
- un traitement plus ou moins spécifique en fonction des entités.

Globalement, il s'agit d'entités rares, mais où le diagnostic précoce revêt une

importance toute particulière en raison du risque viscéral à long terme qui peut être prévenu par des traitements simples, notamment la colchicine. Dans cette perspective, le rôle du dermatologue apparaît tout particulièrement important, la symptomatologie cutanéo-muqueuse étant en effet presque toujours présente, voire dominante, souvent précoce, voire révélatrice, et un diagnostic ou au moins une suspicion précoce par le dermatologue est donc un enjeu important. Ces lésions sont dominées sur le versant cutané par des éléments inflammatoires, surtout urticariens, et sur le versant muqueux par des lésions aphthoïdes. Il s'agit d'un des exemples les plus aboutis des interfaces entre la dermatologie et la médecine "interne" au sens large du terme. Sur le plan physiopathologique, les fièvres récurrentes génétiques représentent autant de modèles d'"inflammasopathie" puisqu'il s'agit très souvent de perturbations du fonctionnement de l'immunité innée, et notamment de l'inflammasome.

Classification des fièvres récurrentes

Les fièvres récurrentes peuvent être classées en fonction de leur contexte génétique ou non :

● Fièvres récurrentes héréditaires ou génétiques qui font partie des maladies auto-inflammatoires au sens large du terme

Dans cette catégorie, on peut distinguer 8 entités cliniques causées par des mutations portant sur 5 gènes différents :

– 3 affections autosomiques récessives : fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique liée à des mutations du gène MEFV ; déficit en mévalonate kinase lié à des mutations du gène MVK qui code pour cette enzyme, mutations responsables du syndrome hyper-IgD et de l'acidurie mévalonique ;

– 1 affection autosomique dominante, la fièvre hibernienne familiale ou syndrome TRAPS pour *TNF Receptor Associated Periodic Syndrom* lié à des mutations du récepteur au TNF α codé par le gène TNFRSF1A ;

– 3 syndromes liés à des mutations du gène NLRP3 qui code pour la cryopyrine, rassemblés sur le terme CAPS (pour *Cryopyrin Associated Periodic Syndroms*) et qui se décomposent en syndrome familial auto-inflammatoire au froid, syndrome de Muckle et Wells, et syndrome NOMID ou CINCA pour *Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrom* ;

– 1 syndrome associé à des mutations du gène NLRP12 qui code pour la protéine NAPS12.

Il est possible que d'autres types de fièvres récurrentes héréditaires existent, mais leur caractérisation est encore débutante, comme par exemple le syndrome ICE Fever.

● Fièvres récurrentes sporadiques non héréditaires, tel le syndrome PFAPA ou syndrome de Marchal

● Autres affections

Elles sont très diverses, de nature également (au moins en partie) auto-inflammatoire, héréditaires ou non, et n'entrent pas strictement dans le cadre nosologique habituel des fièvres récurrentes, en raison de la grande diversité de leur symptomatologie clinique : maladie de Behçet, maladie de Crohn, angio-œdème héréditaire, syndrome PAPA, syndrome de Blau, maladie de Still, syndrome DIRA, arthrite inflammatoire juvénile, etc.

Physiopathologie

Les "grandes" fièvres récurrentes héréditaires font partie des maladies auto-inflammatoires liées à des anomalies de l'immunité innée alors que les maladies

auto-immunes sont liées à des anomalies de l'immunité acquise. Il est maintenant bien établi que les symptômes apparaissant au cours des fièvres récurrentes héréditaires sont liés à une production excessive d'interleukine 1 β en cas d'agression, hyperproduction elle-même liée à un emballement pathologique des mécanismes moléculaires de l'immunité innée qui sont stimulés en cas d'agression de toute nature (agression exogène par des agents infectieux, stress au sens large du terme, cellules nécrotiques ou apoptotiques en nombre inhabituel, etc).

A la suite d'une telle agression, un ensemble complexe de mécanismes biochimiques est en effet stimulé, passant par une étape de détection membranaire de l'agression, relayée par une cascade d'événements intra-cytoplasmiques dont les acteurs sont réunis sous le terme d'inflammasome ou d'apoptosome, l'ensemble se terminant par une réaction inflammatoire avec production d'interleukine 1 β ou par une apoptose de la cellule agressée (fig. 1). Il s'agit d'une réaction rapide et qui ne génère aucune mémoire immunologique particulière. Des acteurs de cette cascade sont bien connus, notamment les récepteurs membranaires qui font partie des systèmes de détection (*Toll Like Receptors* membranaires, mais également protéines cytosoliques NLR pour *Nod Like Receptor*) ainsi que les protéines NLRP3 et pyrine/marénostatine qui font directement partie de l'inflammasome. Une des conséquences possibles des mutations des divers acteurs de l'immunité innée et notamment des composants de l'inflammasome est une réponse aberrante du système par rapport à l'intensité du signal agressif initial avec production induite et explosive d'une grande quantité d'interleukine 1 β qui va alors générer un certain nombre de réactions tissulaires à l'origine des différents symptômes cliniques, et notamment de la fièvre.

Les mutations du récepteur au TNF α entraînent également très probablement

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

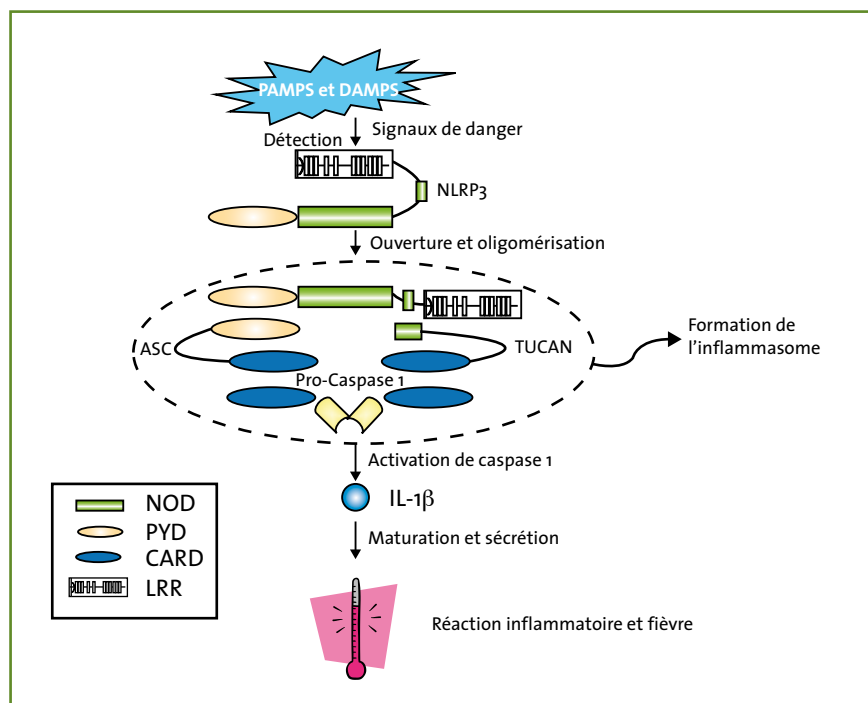


FIG. 1: Voie de l'immunité innée : rôle de l'inflammasome NLRP3.

une hypersensibilité des cellules aux stimuli inflammatoires en raison d'un relargage défectueux de la région extracellulaire qui ne peut plus jouer un rôle d'antagoniste compétitif vis-à-vis du $\text{TNF}\alpha$ circulant ou encore en raison d'une signalisation défectueuse, avec notamment prolongation de l'activation de NF κ B, facteur de transcription nucléaire dont un des gènes cibles est l'interleukine 1 β .

L'action délétère des mutations de la mévalonate kinase est moins claire, mais l'accumulation des métabolites en amont de l'enzyme défectueuse pourrait également jouer un rôle dans l'hyperproduction d'interleukine 1 β .

Sémiologie analytique des principales fièvres récurrentes héréditaires

Si les principales affections entrant dans ce cadre se distinguent par les populations touchées, la date de début des

accès fébriles, leur durée, le risque ou non de complications viscérales à long terme et leur traitement, elles ont en commun un certain nombre d'éléments : accès fébriles et récurrents (par définition), signes abdominaux, symptomatologie cutané-muqueuse, anomalies articulaires et musculaires, présence très fréquente d'un syndrome inflammatoire non spécifique permanent mais renforcé lors des accès fébriles ou présent uniquement lors de ces accès avec élévation de la VS, de la CRP et de la SAA (*Serum Amyloid A*). Sur ce "squelette" commun, se greffent un certain nombre de signes distinctifs épidémiologiques, cliniques et biologiques, qui permettent d'affiner le diagnostic. Les signes cutané-muqueux des différentes entités sont résumés sur le **tableau 1**.

1. Maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale

Il s'agit du prototype même de la fièvre récurrente héréditaire et probablement

de la mieux connue et de la plus étudiée. Cette affection autosomique, en principe récessive, mais parfois pseudo-dominante à transmission presque verticale en raison de la fréquence des individus porteurs de l'allèle muté, touche essentiellement les ethnies périméditerranéennes et en particulier les Juifs sépharades. Il ne s'agit pas d'une maladie rare puisqu'elle peut affecter jusqu'à 6 % de la population arménienne et 2 % des Juifs sépharades.

La fièvre méditerranéenne familiale est liée à des mutations du gène MEFV qui code pour une protéine nommée à la fois marénostrine ou pyrine, localisée sur la région 16p13.3, et qui comprend 10 exons se répartissant sur 15 kb. Cette protéine est notamment exprimée par les leucocytes [4] et 5 mutations ponctuelles situées majoritairement sur l'exon 10 sont responsables de plus de 80 % des cas avec probablement un effet fondateur. La plus fréquente est la mutation M694V, malheureusement liée à des formes plus sévères et au risque d'amylose rénale.

Sur le plan clinique, elle se caractérise par une tétrade symptomatique bien connue : épisodes fébriles quasi constants qui ne sont d'ailleurs pas vraiment "périodiques" avec fièvre de 38 à 40° durant 24 à 48 heures, à début relativement précoce (nourrissons à adultes jeunes), associés à des douleurs abdominales souvent très vives, responsables d'interventions non justifiées, à des douleurs articulaires (mono-arthrites des membres inférieurs plus qu'oligoarthrites, non destructives), des myalgies, des signes cutanés très divers présents dans 50 % des cas et qui ne sont en général pas au premier plan. La plupart du temps peu spécifiques (plaques urticariennes un peu atypiques, purpura infiltré ou non, érythème et angio-œdème de la face ou des paumes, nodules sous-cutanés, bulles, lésions buccales aphtoïdes), ces signes cutanés peuvent se faire plus évocateurs, tels que **les pseudo-érysipèles**

	FMF	TRAPS	Déficit en mévalonate kinase	CAPS
Fréquence/âge de début	50 %, < 5 ans	69 à 87 %, avant 2 ans	79 %	100 % avant 6 mois, 2/3 avant 1 mois (CINCA)
Pseudo érysipèle	Sous le genou, à bascule, grande taille, qq jours	Membres supérieurs, myalgies/raideur musculaire sous-jacentes, migratoires, qq jours	Non	Non
(pseudo)urticaire	Oui	40 %, parfois annulaires ou érythème réticulé	Oui, macules, papules érythémateuses, érythème annulaire	Oui mais non prurigineuse et migratrice, intensité et durée variable : FCAS 12 h MWS 24-48 h CINCA variable parfois en continu
Purpura	Oui	Ecchymoses (36 %)	Possible	Non
Angio-œdèmes	Oui palmoplantaires < face durée : qq jours	Périorbitaires, durée : qq jours 44 %	Non	Non
Nodules inflammatoires (zones de friction)	Oui	Non	Possibles	Non
Bulles	Oui	Non	Non (mais pustules possibles)	Non
Lésions aphtoïdes muqueuses	Oui	Non	Oui	Non
Autres				Hidradénite neutrophilique ecchrine (CINCA)
Histologie	Vasculite pseudo-PAN Infiltrat modéré à PNN	Pas de vasculite vraie mais LT et monocytes	Aspect de vasculite modérée, infiltrat monocléé ou à PNN (Sweet-like)	Infiltrat à PNN : "dermatite urticarienne neutrophilique"

(FMF: fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique; TRAPS: TNF Receptor Associated Periodic Syndrome; CAPS: Cryopyrin Associated Periodic Syndromes (CAPS); FCAS: Familial Cold Auto-immune Syndrome; MWS: syndrome de Muckle et Wells; CINCA: Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome; PNN: polynucléaires neutrophiles).

TABLEAU I : Signes cutanéomuqueux des principales fièvres périodiques héréditaires.

quasi pathognomoniques des membres inférieurs, localisés électivement sous le genou et qui apparaissent assez rapidement après un traumatisme local mineur ou une marche prolongée. Ils peuvent durer 3 à 4 jours et caractérisés histologiquement par un infiltrat dermique peu dense à polynucléaires neutrophiles, voire une vascularite leucocytoclasique [5] (**fig. 2**). Selon les cas, l'atteinte d'autres séreuses, des signes méningés et une spénomégalie sont également possibles. Il n'y a en principe aucun symptôme entre les poussées, mais ce dogme n'est pas absolu. Un passage pos-



FIG. 2 : Fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique): pseudo-érysipèle des membres inférieurs.

sible à la chronicité a été signalé dans un contexte surtout rhumatologique

(sacro-iliites, spondylarthrites parfois destructrices...).

Biologiquement, un syndrome inflammatoire et une polynucléose sont quasi constants durant les accès fébriles.

La complication principale est une évolution possible vers l'amylose AA avec un risque d'insuffisance rénale chronique terminale. Cette complication est en fait inconstante, ne surviendrait que chez 10 à 40 % des patients non traités et serait plus fréquente en cas d'homozygotie M694V où le

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

Majeurs

- péritonite (généralisée)
- fièvre isolée
- péricardite ou pleurite unilatérale
- monoarthrite (hanche genou cheville)

Mineurs

- attaques incomplètes sur un ou plusieurs sites : abdomen, poumon, articulations
- réponse à la colchicine
- douleurs des jambes induites par l'effort

Diagnostic positif établi si présence d'au moins 1 critère majeur ou au moins de 2 critères mineurs au cours de chaque épisode fébrile.

TABEAU II : Critères diagnostiques cliniques de la fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique.

tableau clinique est d'ailleurs souvent plus bruyant. Ce lien génotype/phénotype souligne l'intérêt d'un diagnostic génétique précoce permettant d'affirmer la maladie et de mettre en place le plus rapidement possible un traitement au long cours par colchicine qui prévient efficacement cette complication redoutable.

Le diagnostic est basé sur un système de critères (critères de Livneh) établi chez l'adulte, associant critères mineurs et critères majeurs (**tableau II**), et sur le diagnostic génétique qui recherchera les mutations principales des différents gènes en cause en cas de fièvre récurrente inexplicée associée à une origine méditerranéenne. Le traitement des accès n'est pas codifié. Le traitement de fond, préventif des poussées, repose avant tout sur la colchicine dont la posologie efficace est comprise entre 1 et 2 à 2,5 mg/j en débutant à 1 mg/j et en augmentant progressivement la dose par palier de 0,5 mg/j. Les autres traitements (AINS, interféron alpha, thalidomide) ont été abandonnés ou ont peu d'intérêt, tandis que la place des agents anti-IL-1 tel l'anakinra et des anti-TNF α reste à démontrer, notamment à long terme. Se pose enfin la question des formes asymptomatiques génétiquement confirmées, où la décision dépendra des antécédents et du type de mutation notamment.

La surveillance du traitement et de son efficacité sera basée sur la toxicité gastro-intestinale et hématologique de la colchicine et une étude régulière de la fonction rénale et de la protéinurie dès 24 heures.

2. Fièvre hibernienne ou syndrome TRAPS [6, 7]

Théoriquement liée aux populations celtiques "hiberniennes" irlandaises et écossaises, sa distribution ethnique est en fait très large, atteignant également le bassin méditerranéen, voire des régions beaucoup plus éloignées, tel le Japon où des cas atténués ont été décrits. Il s'agit donc probablement d'une affection ubiquitaire. La transmission est autosomique dominante à pénétrance incomplète, et la maladie est liée à des mutations du gène codant pour le récepteur de type 1 au TNF α situé sur le chromosome 12p13. Les mutations sont surtout faux-sens et gênent notamment la protéolyse du récepteur et la libération de la région extracellulaire, ce qui pérennise de façon induite l'action pro-inflammatoire du TNF α .

La symptomatologie apparaît là aussi assez précocement (enfants à adultes jeunes, en général avant 30 ans), mais les épisodes fébriles sont en général nettement plus prolongés que dans la maladie périodique puisqu'ils peuvent durer

1 à 4 semaines, voire être subintrants, parfois même continus. Cette fièvre est souvent comprise entre 38 et 40 °C et peut s'accompagner, comme dans la maladie périodique, de douleurs abdominales violentes, pseudo-chirurgicales, d'arthralgies, de myalgies, de céphalées, d'épanchements des séreuses, tandis que certains signes sont plus spécifiques : adénopathie suivant les épisodes de pseudo-érysipèles, conjonctivite. Les signes cutanéomuqueux sont souvent très précoces, avant même l'apparition des épisodes fébriles, puisqu'ils sont présents avant 2 ans dans 80 % des cas. L'élément le plus caractéristique est là encore un pseudo-érysipèle qui peut également atteindre (éventuellement de façon dominante) les membres supérieurs, auquel sont associées des myalgies et/ou une raideur musculaire sous-jacente, les placards inflammatoires étant souvent migratoires en quelques jours vers la racine du membre. Il peut s'y associer des placards pseudo-urticairens parfois annulaires, un érythème réticulé, un purpura ecchymotique et des angio-œdèmes périorbitaires (**fig. 3**) pouvant durer quelques jours. Il n'y a pas de lésions muqueuses. Histologiquement, les lésions cutanées sont plutôt riches en macrophages et en lymphocytes plus qu'en polynucléaires, et il n'y a pas de vasculite vraie.

Un syndrome inflammatoire est également constant lors des crises, associé



FIG. 3 : Déficit en mévalonate kinase : lésion aphthoïde buccale (Coll. Dr D. Bessis, Montpellier).

à un taux élevé de $\text{TNF}\alpha$ circulant, en raison de difficultés de clairance liées à l'absence ou au faible taux de formes solubles du récepteur.

Le risque d'amylose rénale est également présent dans 8 à 25 % des cas, notamment en cas de mutation d'une cystéine ou de mutation T50M. Ce risque pourrait être prévenu par la mise en place précoce d'un traitement anti- $\text{TNF}\alpha$, notamment par étanercept.

Le traitement du syndrome TRAPS fait appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux corticoïdes durant les crises avec un risque de tachyphylaxie en cas d'utilisation de stéroïdes au long cours, notamment dans les formes subintrantes; un traitement préventif des accès fébriles par étanercept, anakinra, voire canakinumab (anticorps anti-interleukine 1β) est possible, mais son intérêt n'est pas encore pleinement établi.

3. Déficit en mévalonate kinase [8, 9]

Ce déficit peut être quasi complet ou partiel et entraîne une accumulation du substrat, le mévalonate, en amont de cette étape métabolique importante de la synthèse du cholestérol à partir de l'HMG coenzyme A. Il est lié à des mutations du gène *MVK* qui code pour l'enzyme mévalonate kinase, situé sur la région 12q24. Le déficit complet ou quasi complet est à l'origine d'une maladie pédiatrique grave marquée par des troubles neurologiques précoces, l'acidurie mévalonique. Le déficit partiel entraîne l'apparition d'une fièvre récurrente héréditaire particulière, initialement intitulée syndrome hyper-IgD, en raison de l'augmentation importante de cette sous-catégorie d'anticorps. Depuis la description initiale en 1984 par Van der Meer, plus de 200 cas ont été recensés dont 50 % ont un ancêtre hollandais, ce qui est très évocateur d'un effet fondateur par un ancêtre commun d'origine hollandaise. La mutation en cause dans ce syndrome de transmission autosomique

récessive est une mutation faux sens V337I, dans plus de 80 % des cas.

Les accès fébriles apparaissent très précocement, le plus souvent avant l'âge d'1 an, notamment lors d'une vaccination. Les pics fébriles sont de l'ordre de 38 à 40° et durent environ 1 semaine pour se répéter toutes les 4 à 8 semaines. Il peut s'y associer des douleurs abdominales, des vomissements, une diarrhée, des arthralgies, une hépatosplénomégalie durant les poussées fébriles, des adénopathies cervicales, voire des signes neurologiques atténués, rencontrés avant tout dans l'acidurie mévalonique qui est d'évolution beaucoup plus grave (retard mental, ataxie, épilepsie, uvéite...). Les signes cutanéo-muqueux sont présents dans 80 % des cas environ; ils sont surtout à type de placards urticariens parfois annulaires, de maculopapules érythémateuses, de purpura, de pustules et de lésions aphthoïdes bucco-génitales (**fig. 3**). Il n'y a en revanche pas de pseudo-érysipèle. Histologiquement, on observe souvent un aspect de vasculite modérée associée à un infiltrat mononucléé ou riche en polynucléaires neutrophiles, pouvant évoquer un syndrome de Sweet atténué.

Biologiquement, le syndrome inflammatoire est constant pendant les crises fébriles, mais peut persister en dehors de ces dernières, de même qu'une polynucléose neutrophile et que l'augmentation de la SAA. Les taux d'IgD sont élevés en permanence, notamment lors des crises, ainsi que les taux d'IgA. Ces anomalies sont toutefois non spécifiques puisqu'une élévation des IgD peut également être trouvée dans 10 % des fièvres méditerranéennes familiales. L'acide mévalonique urinaire est élevé durant les épisodes fébriles, mais avec un retour à la normale entre les poussées. L'activité de la mévalonate kinase à 39° est diminuée en permanence.

L'évolution vers une amylose rénale est exceptionnelle (inférieure à 3 %) et le

pronostic global est donc favorable. Le traitement n'est pas vraiment codifié et fait appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux corticoïdes généraux durant les crises, à la ciclosporine, aux immuno-globulines intraveineuses et à la simvastatine en dehors des crises. L'utilisation de l'étanercept ou de l'anakinra est très prometteuse, mais les indications et le mode d'utilisation restent largement à préciser.

4. Cryopyrin Associated Periodic Syndroms (CAPS)

Trois entités différentes peuvent être liées à des mutations de la cryopyrine codée par le gène *CIAS1* encore appelé *NLRP3* situé sur le locus 1q44: syndrome auto-immun au froid, syndrome de Muckle et Wells [10], syndrome NOMID ou CINCA par ordre de gravité croissante [11-13].

La transmission est clairement autosomique dominante pour le syndrome auto-immun au froid et le syndrome de Muckle et Wells alors que beaucoup de cas sporadiques sont signalés pour le syndrome CINCA où les mutations sont distribuées selon un modèle de mosaïcisme génétique somatique dans près de 70 % des cas. Le spectre clinique est en très grande partie lié au profil mutationnel, avec notamment présence de mutations spécifiques dans le syndrome CINCA.

L'âge de début est précoce, avant 6 mois le plus souvent, voire même durant la période néonatale pour le syndrome CINCA. L'influence de l'exposition au froid est nette pour le syndrome auto-immun au froid, alors qu'elle n'a pas de rôle déclenchant particulier dans les deux autres entités. Les accès fébriles sont en général contemporains des poussées cutanées. Les signes cutanés sont essentiellement représentés par des lésions d'allure urticarienne, non prurigineuses et peu migratrices, d'intensité variable, fugaces (syndrome

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

auto-immun froid) ou plus durables (syndrome de Muckle Wells), voire parfois subintrantes, notamment dans le syndrome CINCA. Contrairement aux autres fièvres récurrentes héréditaires, il n'y a pas vraiment d'autres anomalies cutanées en dehors de quelques cas d'hidradénite neutrophilique ecchrine (HNE) dans le cas du syndrome CINCA. Histologiquement, les lésions urticariennes sont riches en polynucléaires neutrophiles, réalisant un aspect de dermatite urticarienne neutrophilique.

Divers signes extracutanés peuvent s'associer à l'atteinte tégumentaire, notamment des céphalées (syndrome auto-immun au froid et CINCA), des douleurs abdominales (syndrome de Muckle et Wells), une hépatosplénomégalie, une atteinte oculaire, notamment une conjonctivite, et surtout une uvéite assez spécifique au syndrome CINCA pouvant aboutir à un œdème maculaire, voire à une cécité, des polyarthralgies et myalgies (syndrome auto-immun au froid et de Muckle et Wells), des arthropathies beaucoup plus sévères, précoces, avec notamment hypertrophie patellaire dans le syndrome CINCA, une atteinte auditive avec surdité précoce (syndrome de Muckle et Wells) ou une simple baisse de l'acuité auditive sur les hautes fréquences (syndrome CINCA). Surtout, la gravité de ces affections est liée à la néphropathie, en particulier amyloïde présent dans 35 % environ des syndromes de Muckle et Wells, et à la présence de signes neurologiques particulièrement sévères et précoces (atrophie cérébrale, méningite chronique aseptique, retard mental) dans le syndrome CINCA [14].

Biologiquement, le syndrome inflammatoire est permanent, renforcé pendant les épisodes fébriles, de même qu'une hyperéosinophilie et une hyperglobulinémie.

Le traitement des crises repose essentiellement sur les corticoïdes systémiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens,

mais le traitement de fond a été révolutionné par l'introduction des agents interagissant avec la voie de l'interleukine 1 β , notamment le riloncept (protéine de fusion qui lie et bloque l'IL-1 β , à l'image de l'éta-nercept pour le TNF α), l'anakinra (inhibiteur compétitif récepteur à l'interleukine 1 β) et le canakinimab (anticorps anti-interleukine 1 β) [15-17]. Ces molécules ont totalement bouleversé la prise en charge de ces patients et notamment du syndrome CINCA.

Une nouvelle entité décrite en 2008 associe des éléments du syndrome auto-immun au froid et du syndrome de Muckle et Wells, dès la première année de vie. Cette entité est a priori autosomique dominante et liée à des mutations non-sens exoniques ou à des variations de séquences introniques du gène NLRP12 situé en 19q13 et codant pour la protéine NAPS12 qui fait partie de l'inflammasome [18].

5. Autres entités

Le syndrome DIRA est un nouveau syndrome auto-inflammatoire récemment identifié dans plusieurs familles, dépendant là encore de l'interleukine 1 β et lié à des mutations du gène codant pour IL-1RN, c'est-à-dire pour l'antagoniste physiologique du récepteur de l'interleukine 1 β [19]. Les mutations retrouvées dans ces familles aboutissent à une protéine tronquée, qui n'est pas sécrétée, ce qui rend bien sûr les cellules cibles hypersensibles à la stimulation par l'IL-1 α même si cette cytokine est en concentration normale. Les hétérozygotes sont asymptomatiques, sans anomalie des cytokines in vitro. Ce syndrome se caractérise par une inflammation systémique, pouvant être dangereuse, à tropisme essentiellement cutané (lésions urticariennes et folliculites) et osseux (ostéomyélite aseptique). L'anakinra et le canakinimab, d'utilisation évidemment très logique dans ce cas de figure, ont permis une réponse clinique nette chez la grande majorité des patients.

Le syndrome FAPA ou PFAPA (*Periodic Fever Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis*) est une affection sporadique décrite par Marshall en 1989 auquel ne correspond aucun substratum génétique précis même si un contexte familial similaire ou au moins de fièvre récurrente familiale sans autre précision est souvent présent [20]. L'affection débute souvent avant 5 ans, voire avant 1 an, typiquement après les premières vaccinations. Le tableau clinique se caractérise par des épisodes fébriles souvent majeurs, 40 °C ou plus, récidivant à intervalles assez fixes de 2 à 8 semaines, durant quelques jours, et disparaissant sans traitement particulier. Il s'y associe de façon variable un malaise général, une pharyngite, une stomatite aphteuse et des adénopathies cervicales, des céphalées et des douleurs abdominales souvent modérées. Entre chaque accès, les patients, qui sont souvent des enfants, sont asymptomatiques et l'évolution peut se prolonger à l'âge adulte sur un mode mineur. La biologie est normale en dehors et lors des accès avec parfois une neutrocytose modérée lors de ces derniers. Le pronostic est bon, les poussées s'atténuant souvent avec l'âge, tandis qu'aucune complication viscérale particulière n'a été décrite à long terme. L'étiologie est inconnue, mais la fréquence des mutations hétérozygotes du gène MEFV, qui pourrait être plus importante que dans la population générale, a été soulignée à plusieurs reprises et ce génotype a plutôt été associé à des formes modérées. Le traitement des poussées repose avant tout sur la prednisone orale, souvent rapidement efficace en dose unique. L'amygdalectomie peut également entraîner une amélioration significative prolongée, mais les inconvénients à long terme de ce geste doivent être pesés soigneusement.

Quand suspecter la présence d'une fièvre récurrente ?

Cette hypothèse diagnostique doit être soulevée systématiquement devant des

accès fébriles récurrents associés à des manifestations cutanées variées (urticaire, aphtes, érythèmes noueux, purpura, placards inflammatoires, bulles, nodules...) et à des manifestations viscérales diverses, notamment douloureuses abdominales, thoraciques, articulaires, et/ou musculaires, avec ou sans contexte familial, ce dernier étant en réalité inconstant même dans les formes génétiques.

Afin de mieux documenter cette hypothèse clinique, il est souhaitable de :

- réaliser un bilan inflammatoire (VS, CRP, profil protéique incluant l'haptoglobine, hémogramme, dosage pondéral des immunoglobulines et du complément ainsi que de la fraction C4, dosage de la protéine SAA);
- éliminer une maladie auto-immune (dosage des anticorps antinucléaires, des ANCA, sérologie rhumatoïde);
- éliminer une maladie infectieuse bactérienne ou virale par les prélèvements et les sérologies adaptés, notamment HIV, EBV, CMV, VHC...;
- éliminer une néoplasie sous-jacente en fonction des signes d'appel;
- éliminer une maladie de Fabry, notamment par un examen clinique neurologique;
- adresser le patient à un centre de référence ou de compétence avec les examens mentionnés ci-dessus.

La réalisation d'un test génétique concernant les fièvres récurrentes héréditaires est subordonnée à 6 prérequis établis par le réseau français de diagnostic génétique des maladies auto-inflammatoires (GENMAI) qui dispose d'un site Web spécifique :

- nom et coordonnées complètes du médecin demandeur;
- consentement ou attestation qui a été recueilli(e) auprès du patient ou de son représentant légal;
- fiche clinique remplie de façon adéquate par le médecin demandeur avec un arbre généalogique mentionnant les membres éventuellement atteints, la consanguinité, l'origine géographique

POINTS FORTS

- ➞ Les fièvres récurrentes héréditaires sont liées à des anomalies de l'immunité innée avec auto-inflammation en réponse à des stimulus usuels souvent très limités.
- ➞ Le dermatologue est en première ligne dans le diagnostic des fièvres récurrentes héréditaires où les symptômes cutané-muqueux sont pratiquement toujours présents, souvent dominants, voire inauguraux.
- ➞ Les signes tégumentaires sont dominés sur le versant cutané par des éléments inflammatoires (surtout urticariens et pseudo-érysipèles) et sur le versant muqueux par des lésions aphtoïdes.
- ➞ Le diagnostic précoce est très important en raison du risque de complications viscérales à long terme, dominées par l'amylose notamment rénale, qui peuvent être efficacement prévenues par un traitement de fond (colchicine, antagonistes de l'IL-1 β , anti-TNF α , etc.).
- ➞ Le diagnostic génétique est assuré par des centres de référence et est effectué en fonction de prérequis précis. Les relations phénotype/génotype commencent à s'affirmer.
- ➞ 60 % des patients souffrant d'accès fébriles répétés et inexpliqués ne correspondent pas à des entités auto-inflammatoires connues.

et ethnique des deux parents (au moins un parent d'origine méditerranéenne pour la FMF);

- présence d'au moins deux accès inflammatoires inexpliqués;
- copie du résultat de CRP élevé durant les crises;
- âge de début des symptômes (avant 30 ans pour la FMF et le TRAPS, avant 20 ans pour les 3 syndromes du CAPS, avant 10 ans pour le déficit en mévalonate kinase).

Trois laboratoires cliniques sont agréés en France pour réaliser ce diagnostic génétique des fièvres récurrentes et héréditaires : CHU de Montpellier, Hôpital Cochin, Hôpital Trousseau. Le diagnostic se fait par détection directe des mutations, notamment sur les "points chauds" (exon 10 pour le gène MEFV, mutations dominantes du gène MVK) ou par séquençage complet de l'exon 3 du gène NLRP3 et des exons 2 à 4 du gène TNFRSF1A. L'interprétation des résultats n'est pas toujours évidente. La pré-

sence d'une mutation par chromosome apporte une certitude diagnostique dans la FMF et le déficit en mévalonate kinase, mais la présence de moins d'une mutation par chromosome n'exclut pas la maladie. Dans le cas du TRAPS et du syndrome CAPS, la découverte d'une mutation sur un seul chromosome suffit à établir le diagnostic.

D'autres cas sont plus problématiques, notamment en l'absence de mutations retrouvées, alors que la symptomatologie clinique est typique. S'agit-il d'une hétérogénéité génétique? de mutations portant sur des régions habituellement indemnes (intron, promoteur)? Au contraire, la présence de mutations sans symptôme clinique pose la question de la pénétrance et de la pertinence moléculaire des mutations identifiées.

Il n'existe pas d'indication de diagnostic anténatal. Le diagnostic présymptomatique peut avoir un intérêt dans le cas du dépistage dans une famille atteinte,

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

notamment dans une perspective de conseil génétique, mais en fait le diagnostique est surtout post-symptomatique, ce qui permet d'éviter les errances diagnostiques et d'instaurer un traitement précoce afin d'éviter les complications viscérales à long terme, notamment rénales.

En conclusion, la classification des fièvres récurrentes héréditaires est toujours évolutive, liée aux découvertes génétiques. Les signes d'appel dermatologique revêtent une importance toute particulière pour un diagnostic précoce et la prévention de complications viscérales graves (amylose), mais il faut rappeler que 60 % des patients atteints d'accès fébriles inexpliqués restent sans diagnostic précis, ce qui indique que d'autres entités génétiques restent à découvrir...

Bibliographie

1. DRENTH JP, VAN DER MEER JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1748-1757.
2. DEREURE O. Fièvres périodiques. *Ann Dermatol Venereol*, 2002; 129: 3338-3342.
3. GRATEAU G, GRANEL B, HENTGEN V *et al*. Fièvres intermittentes héréditaires. *Presse Med*, 2004; 33: 1195-1206.
4. CENTOLA M, WOOD G, FRUCHT DM *et al*. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*, 2000; 95: 3223-3231.
5. BARZILAI A, LANGEVITZ P, GOLDBERG I *et al*. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42: 791-795.
6. HULL KM, DREWE E, AKSENTIJEVICH I *et al*. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*, 2002; 81: 349-368.
7. TORO JR, AKSENTIJEVICH I, HULL K *et al*. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol*, 2000; 136: 1487-1494.
8. DRENTH JP, HAAGSMA CJ, VAN DER MEER JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)*, 1994; 73: 133-144.
9. CUISSET L, DRENTH JP, SIMON A *et al*. International Hyper-IgD Study Group. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2001; 9: 260-266.
10. HOFFMAN HM, MUELLER JL, BROIDE DH *et al*. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*, 2001; 29: 301-305.
11. FELDMANN J, PRIEUR AM, QUARTIER P *et al*. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet*, 2002; 71: 198-203.
12. AKSENTIJEVICH I, NOWAK M, MALLAH M *et al*. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis and Rheumatism*, 2002; 46: 3340-3348.
13. NEVEN B, CALLEBAUT I, PRIEUR AM *et al*. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood*, 2004; 103: 2809-2815.
14. PRIEUR AM, GRISCELLI C, LAMPERT F *et al*. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1987; 66: 57-68.
15. HAWKINS PN, LACHMANN HJ, AGANNA E *et al*. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 607-612.
16. HOFFMAN HM, PATEL DD. Genomic-based therapy: targeting interleukin-1 for autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 345-349.
17. HAWKINS PN, BYBEE A, AGANNA E *et al*. Response to anakinra in a de novo case of neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 2708-2709.
18. BORGHINI S, TASSI S, CHIESA S *et al*. Clinical presentation and pathogenesis of cold-induced autoinflammatory disease in a family with recurrence of a NLRP12 mutation. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 830-839.
19. AKSENTIJEVICH I, MASTERS SL, FERGUSON PJ *et al*. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2426-2437.
20. MARSHALL GS, EDWARDS KM, LAWTON AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 1989; 8: 658-659.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.