



## Fièvres périodiques héréditaires

Les fièvres récurrentes héréditaires sont des maladies caractérisées par des épisodes fébriles récidivants sans cause infectieuse, mais en rapport avec des mutations sur des gènes impliqués dans l'immunité innée. Elles sont associées à la présence d'une inflammation générée spontanément par le corps humain, donc auto-inflammatoires. Il faut les distinguer des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite rhumatoïde qui sont associées à la présence d'auto-anticorps produits par le système immunitaire.

Plus que 20 formes génétiques autosomiques dominantes ou récessives de fièvres récurrentes héréditaires sont connues actuellement. Les plus fréquentes sont la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), le déficit en mévalonate kinase (MVK), le syndrome périodique associé au récepteur du tumor necrosis factor, TNF (TRAPS). Les cryopyrinopathies (CAPS) sont associées à des mutations du gène de la cryopyrine (NLRP3) et comportent 3 entités cliniques : l'urticaire familiale au froid, le syndrome de Muckle- Wells et le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) qui est la plus rare. L'analyse génétique de ces quatre formes les plus fréquentes est indispensable au diagnostic différentiel, au traitement approprié ainsi qu'à la prise en charge des personnes parentes. La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est la maladie auto-inflammatoire héréditaire la plus fréquente et touche essentiellement des personnes d'origine juive sépharade, arabe maghrébine, arménienne, turque et d'autres pays du pourtour méditerranéen.

Les manifestations cliniques des fièvres récurrentes autoinflammatoires sont similaires et ont en commun des poussées de fièvre intermittentes, séparées par des périodes où le patient va bien. Les symptômes sont très variables et comprennent des périodes de fièvre, accompagnées d'atteintes inflammatoires sévères, articulaires, musculaires ainsi que des éruptions cutanées. Certains signes plus spécifiques figurent au tableau cidessous. La complication la plus grave est l'amylose rénale, qui peut se développer même en absence de symptômes. Malgré leur présentation typiquement inflammatoire, les fièvres périodiques n'ont pas de cause infectieuse ou autoimmune mais sont dues à une dysrégulation de la réponse immunitaire innée et un excès de cytokines. Par conséquent, les traitements se basent souvent sur des inhibiteurs d'interleukine 1 (anti-IL1) ou des anti-TNF.

### Prélèvement

- Adultes :  $\geq 3$  ml de sang complet EDTA à acheminer à synlab dans les 72 heures (ne pas congeler) Enfants  $< 8$  ans: le test peut être effectué par frottis buccal avec eSwab
- L'analyse génétique des fièvres périodiques n'est pas automatiquement prise en charge par l'assurance de base. La demande de prise en charge doit être faite avant d'entreprendre l'analyse. Nous nous tenons à votre disposition pour vous fournir les formulaires nécessaires.
- Les tests sont effectués selon les recommandations internationales 2012 (dont nos généticiens Michael Morris et Isabelle Moix étaient co-auteurs).
- Délai de résultats : une semaine

**Tableau 1 : Fièvres périodiques héréditaires**

Maladie	Début	Particularités cliniques	Autosomal	Traitement
Fièvre méditerranéenne familiale, FMF (gène MEFV)	< 20 ans	Episodes de 1 – 3 jours de fièvre élevée et sérosité douloureuse (surtout péritonite, pleurite). Pseudoérysipèle des chevilles. Myalgies et arthrite, aussi entre épisodes. Amylose rénale.	Récessif, parfois dominant	Colchicine
Déficit en mévalonate kinase, « syndrome hyper-IgD » (gène MVK)	< 1 an	Attaques de fièvre avec refroidissements, adénopathie cervicale et douleur abdominale. Polyarthralgie, éruptions maculo-papuleuses, hépato- ou splénomégalie, diarrhée et vomissements. Augmentation d'acide mévalonique urinaire pendant les attaques. Evolution favorable.	récessif	Anti-IL-1
TRAPS, (gène TNFRSF1A)	10 ans	Episodes fébriles de quelques jours à quelques semaines, macules érythémateux migratoires et douloureux. Myalgie, uvéite antérieure ou conjonctivite, oedème périorbital, arthralgie et céphalées fréquentes. Risque important d'amylose rénale.	dominant	anti-TNF et/ou des anti-IL-1
Cryopyrinopathies (gènes NLRP3, NLRP12)	variable	Attaques déclenchées par une exposition au froid. Fièvre, urticaire, conjonctivite et arthralgie. Surdité.	dominant	anti-IL1� Canakinumab

**Tableau 2 : Aspects pratiques**

Maladie	G�ne	Individuel CHF	Panel base CHF	Panel �largi CHF
Déficit MVK	MVK	1605.00	2250.00	2680.00
FMF	MEFV	745.00		
TRAPS	TNFRSF1A	745.00		
CAPS	NLRP3	745.00		
CAPS	NLRP12	1175.00		

Référence: Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers, Ann. Rheum. Dis. 2012

**Auteur:** Dr D Phil Michael Morris

**Rédaction:** Prof. em. Dr. med. Raymond Auckenthaler

Centre de compétence Lausanne, Telefon +41 21 641 61 00, [www.synlab.ch](http://www.synlab.ch)

  SYNLAB Suisse SA, septembre 2015