

Fièvres récurrentes auto-inflammatoires: la bonne démarche diagnostique

Drs RAFFAELLA CARLOMAGNO^a et VÉRONIQUE HENTGEN^b

Rev Med Suisse 2018; 14: 378-83

Les fièvres récurrentes auto-inflammatoires sont un groupe de pathologies qui ont comme point commun une activation anormale du système immunitaire inné, en bonne partie liées à des mutations dans les gènes régulateurs des cascades inflammatoires. Le diagnostic de ces pathologies est difficile en raison de leur faible prévalence, mais aussi de leurs signes cliniques peu spécifiques. La présence de signes cliniques et biologiques inflammatoires tels que de la fièvre associée à une inflammation des séreuses (arthrite, péritonite...) et de signes cliniques cutanés récurrents doit faire évoquer le diagnostic et conduire à une analyse sémiologique fine afin de pouvoir poser un diagnostic précis. Cet article propose une conduite à tenir de pratique clinique courante devant un enfant atteint d'une fièvre à répétition.

Recurrent auto-inflammatory fevers: a practical diagnostic flow chart

Recurrent autoinflammatory fever syndromes are characterized by an abnormal activation of the innate immune system pathways, leading to inappropriate systemic inflammation responsible for clinical symptoms. The diagnosis of these conditions is difficult because of their low prevalence, but also because of their non-specific clinical signs. The presence of clinical inflammatory signs such as fever associated with serositis (arthritis, peritonitis ...) or recurrent cutaneous manifestations and elevated acute phase reactants should help the clinician to make the correct diagnosis. The purpose of this article is to provide a practical management flow chart for children with a suspected autoinflammatory recurrent fever syndrome.

INTRODUCTION

Le concept de maladie auto-inflammatoire a été proposé pour la première fois en 1999 pour décrire un groupe de maladies héréditaires, caractérisées par la survenue inexplicée de fièvres récurrentes et d'accès inflammatoires.¹ Le prototype de ces maladies inflammatoires était à l'époque la fièvre méditerranéenne familiale (FMF)² et le syndrome périodique lié au récepteur du TNF (facteur de nécrose tumorale) ou TRAPS,¹ deux maladies classées jusqu'alors dans un groupe de pathologies dénommées fièvres récurrentes héréditaires (FRH), comprenant en plus le déficit partiel en mévalonate kinase (MKD),³ anciennement dénommé syndrome d'hyper

IgD ou HIDS et les syndromes périodiques liés à la cryopyrine ou CAPS.⁴ Le groupe initial de ces FRH se caractérise par des mutations dans des gènes régulateurs du système immunitaire inné, transmises selon les lois mendéliennes (autosomique récessif pour la FMF et le MKD et autosomique dominant pour le TRAPS et le CAPS).

Aujourd'hui, le champ des maladies auto-inflammatoires s'est élargi au-delà des FRH monogéniques avec la reconnaissance de syndromes d'origine multifactorielle ou polygéniques, non directement liés à un seul gène, comme par exemple le PFAPA (syndrome de fièvre périodique avec stomatite aphteuse, pharyngite et adénite cervicale),^{5,6} la plus fréquente des fièvres récurrentes auto-inflammatoires. La caractéristique commune de toutes ces pathologies est une activation anormale du système immunitaire inné, c'est-à-dire de la première phase de la réponse immunitaire non spécifique, responsable de symptômes systémiques et parfois de lésions tissulaires.⁷ Cette anomalie s'exprime principalement au niveau des monocytes et macrophages et se traduit par la sécrétion anormale de certaines cytokines responsables en partie de la symptomatologie clinique, en particulier l'interleukine 1 β (IL-1 β).

La liste de ces désordres grandit rapidement et certaines des maladies décrites récemment montrent également un pattern d'auto-immunité, avec donc une implication de l'immunité adaptative.⁸ Il s'agit tout de même de pathologies extrêmement rares, dont la description va au-delà des buts de cet article.

Nous allons nous concentrer sur les principales maladies auto-inflammatoires qui se manifestent avec des fièvres récurrentes, ainsi que donner des outils pour les reconnaître et s'orienter parmi les diagnostics différentiels.

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES COMMUNS AUX MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Il n'existe pas de test spécifique pour retenir le diagnostic de maladie auto-inflammatoire; seul un faisceau d'arguments cliniques et biologiques – aidé dans certains cas d'un examen génétique – permet d'établir un diagnostic précis.⁹

La principale caractéristique clinique d'une maladie récurrente auto-inflammatoire est son évolution par poussées. Les signes cliniques sont donc plutôt intermittents, séparés par des périodes où le patient est peu ou pas symptomatique. La durée des poussées peut être variable d'une pathologie à l'autre et tous les patients ne retrouvent pas toujours un état asymptomatique entre les accès. Néanmoins, même dans les formes chroniques, l'interrogatoire permet de retrouver la

^a Unité romande d'immuno-rhumatologie pédiatrique, CHUV, 1011 Lausanne et HUG, 1211 Genève 14, ^b Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose, Centre hospitalier de Versailles, 177 Rue de Versailles, 78150 Le Chesnay, France
raffaella.carlomagno@chuv.ch

notion d'exacerbations intermittentes de la symptomatologie clinique inflammatoire. Par ailleurs, les accès ou exacerbations d'une pathologie auto-inflammatoire sont stéréotypés (chaque malade reconnaît «sa» poussée) et peuvent faire suite à des facteurs déclenchants identifiés. Les signes cliniques combinent de manière variable fièvre, atteinte des séreuses (arthralgies, arthrites, douleurs abdominales, douleurs thoraciques), atteintes musculaires (myalgies) et signes cutanés (urticaire neutrophilique, éruption maculo-papuleuse, purpura, aphte).

Les maladies auto-inflammatoires se caractérisent par une sécrétion anormale de certaines cytokines de la phase précoce de la réponse immunitaire (IL-1, IL-6, et TNF α essentiellement). Il en résulte une polynucléose sanguine ainsi qu'une élévation de toutes les protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Un syndrome inflammatoire est obligatoirement présent au cours des poussées de la maladie et, tout comme la symptomatologie clinique, il diminue, voire régresse spontanément en dehors des poussées. Par ailleurs, l'absence d'auto-anticorps permet de fournir un argument supplémentaire en faveur d'une pathologie récurrente auto-inflammatoire.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE SUSPICION DE MALADIE AUTO-INFLAMMATOIRE

L'interrogatoire est une étape essentielle dans la démarche diagnostique, car il permet de retracer de manière souvent assez précise les signes cliniques du patient avec identification d'éventuelles stéréotypies, des signes d'accompagnement parfois discrets, le caractère spontanément limité dans le temps de la symptomatologie. Avec un peu d'habitude, une orientation diagnostique précise peut être évoquée dès ce stade de la démarche diagnostique. Il est utile de faire remplir à la famille du patient un agenda des signes cliniques de manière prospective soit sur papier,¹⁰ soit via des applications spécialisées (comme par exemple l'application MAI-patient: www.mai-patient.com/fr). Connaître l'origine ethnique des patients, une éventuelle consanguinité, ainsi que les antécédents familiaux permet aussi d'orienter le diagnostic.

L'examen clinique du patient suspect de maladie auto-inflammatoire doit idéalement être fait *pendant et en dehors* d'un épisode inflammatoire. Afin de pouvoir affirmer le caractère récurrent de la symptomatologie, il faut prouver que celle-ci est spontanément limitée dans le temps. L'observation de cette condition nécessite de laisser évoluer un épisode fébrile sans intervention thérapeutique extérieure en dehors d'un traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur.

Concernant les examens complémentaires, certains devraient être effectués pendant l'épisode inflammatoire, alors que d'autres plutôt en dehors de la fièvre (**tableau 1**). Ces examens ne sont pas exhaustifs et doivent être complétés par d'autres plus spécifiques au moindre signe d'appel et d'orientation. Ils servent à prouver la présence d'un syndrome inflammatoire non spécifique au cours de la symptomatologie clinique et d'éliminer les principaux diagnostics différentiels les plus fréquents, c'est-à-dire une infection, une immunodéficience, une maladie tumorale et la neutropénie cyclique.¹¹

TABLEAU 1	Bilan minimal à effectuer en dehors et pendant une poussée fébrile
------------------	---

CRP: protéine C réactive; SAA: protéine sérum amyloïde A.

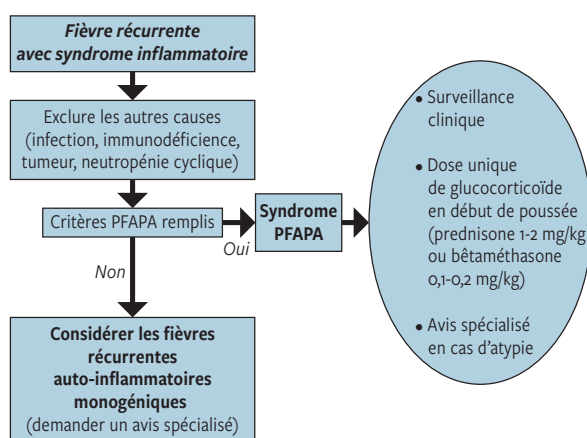
Bilan minimal à effectuer <i>pendant</i> une poussée inflammatoire	Bilan minimal à effectuer <i>en dehors</i> d'une poussée fébrile
<ul style="list-style-type: none"> • Paramètres inflammatoires (CRP) • Numération formule sanguine avec compte des polynucléaires neutrophiles • Explorations bactériologiques afin d'éliminer une cause infectieuse aux accès inflammatoires récurrents 	<ul style="list-style-type: none"> • Paramètres inflammatoires (CRP, SAA) • Dosage pondéral des immunoglobulines

En fonction de la clinique:

- \pm Recherche d'autoanticorps
- \pm Bilan immunitaire de débrouillage (sérologies vaccinales, complément, phénotypage lymphocytaire, étude des polynucléaires neutrophiles)

FIG 1	Démarche diagnostique devant une fièvre récurrente
--------------	---

PFAPA: syndrome de fièvre périodique avec stomatite aphteuse, pharyngite et adénite cervicale.



ORIENTER LE DIAGNOSTIC VERS LA MALADIE CAUSALE

Une fois exclus les diagnostics différentiels les plus fréquents, les éléments d'orientation étiologique s'articulent essentiellement autour des antécédents familiaux, de l'origine géographique du patient, de l'âge de début des symptômes, de la durée de la symptomatologie lors des accès et des signes cliniques associés.

Chez l'enfant, il convient en premier lieu de considérer le syndrome PFAPA (**figure 1**), d'autant plus qu'il s'agit de la fièvre récurrente auto-inflammatoire la plus fréquente au cours de la première décennie de vie. L'incidence du PFAPA est estimée à 0,25 à 0,50/1000 chez l'enfant de moins de 5 ans, ce qui place donc cette pathologie en tête de fréquence de toutes les maladies auto-inflammatoires du petit enfant. Des critères cliniques ont été proposés pour le syndrome PFAPA (**tableau 2**), qui par contre restent encore peu spécifiques – des nouveaux critères sont actuellement en cours d'établissement – ce qui nous impose d'être davantage attentifs aux autres diagnostics différentiels. En particulier, il faut consi-

	TABLEAU 2	Critères cliniques d'un syndrome de PFAPA	
--	------------------	--	--

En présence de tous les critères cliniques suivants, d'autres explorations sont inutiles et le patient est considéré être atteint d'un PFAPA. PFAPA: syndrome de fièvre périodique avec stomatite aphteuse, pharyngite et adénite cervicale.

1	Episodes récurrents et réguliers de fièvre avec début précoce (avant 5 ans)
2	Présence d'au moins un des trois signes suivants en l'absence d'infection des voies respiratoires supérieures: a) Stomatite aphteuse b) Adénopathies cervicales c) Pharyngite ou angine non streptococcique
3	Exclusion d'une neutropénie cyclique
4	Enfant totalement asymptomatique en dehors des accès
5	Croissance et développement dans la norme

(Adapté de réf.¹⁶).

dérer les conditions qui se manifestent de façon similaire au PFAPA, comme des infections, la neutropénie cyclique, ainsi que les autres maladies auto-inflammatoires.

Une fois le diagnostic de PFAPA retenu, les patients ne nécessitent pas d'autres explorations et l'évolution à long terme est bonne. Un suivi dans le temps est quand même important, car si, au contraire, l'évolution des manifestations n'est pas favorable, on se doit d'évoquer d'autres maladies, notamment dans le spectre auto-inflammatoire.

Chez l'enfant ne remplissant pas les critères de PFAPA, ou dont l'évolution n'est pas celle attendue, il faudra prendre en considération les principales fièvres récurrentes auto-inflammatoires héréditaires (monogéniques) (tableau 3). La démarche diagnostique diffère à partir de ce stade du raisonnement selon l'origine ethnique du malade. En cas d'origine méditerranéenne du patient, il faudra en premier lieu évoquer la FMF, diagnostic qui peut être appuyé par des critères cliniques pédiatriques développés par une équipe turque (tableau 4).^{12,13} En cas de forte suspicion de FMF, il est licite de demander une analyse génétique à la recherche d'une mutation dans le gène *MEFV*, impliqué dans la FMF. En cas de présence de deux mutations dans l'exon 10 de ce gène, le diag-

	TABLEAU 4	Critères cliniques de la fièvre méditerranéenne familiale	
--	------------------	--	--

FMF: fièvre méditerranéenne familiale.

En présence d'au moins 2 des 5 critères suivants, le diagnostic de FMF est fortement suspecté:

1. Fièvre (≥ 3 épisodes, durée 6-72 heures)
2. Douleurs abdominales (≥ 3 épisodes, durée 6-72 heures)
3. Douleurs thoraciques (≥ 3 épisodes, durée 6-72 heures)
4. Arthrite (≥ 3 épisodes, durée 6-72 heures, oligoarthritis)
5. Anamnèse familiale positive pour FMF

(Adapté de réf.¹²).

nostic de FMF est certain et l'instauration d'un traitement par colchicine est indispensable.¹⁴ Dans tous les autres cas de figures (variant de séquence dans d'autres exons, présence d'une seule mutation dans l'exon 10, etc.), un avis spécialisé est nécessaire afin de vérifier si le patient est atteint ou non d'une FMF et requiert un traitement par colchicine au long cours.

Pour les patients qui ne sont pas d'origine méditerranéenne ou chez ceux d'origine méditerranéenne pour lesquels on a rejeté le diagnostic de FMF, l'orientation diagnostique se fait grâce à l'analyse rigoureuse de l'histoire familiale, de l'âge de début des symptômes, de la durée des accès et des signes d'accompagnement lors des accès inflammatoires (tableau 3, figures 2 et 3).

Ainsi, un début en période néonatale, la présence d'une urticaire non prurigineuse et/ou la présence d'une atteinte neurosensorielle de type surdité de perception ou névrite optique et/ou une atteinte articulaire chronique orientent vers un CAPS, dont la sévérité des symptômes peut varier sensiblement, avec un spectre de la maladie qui conventionnellement comprend 3 sous-groupes: le FCAS (*familial cold autoinflammatory syndrome*), le MWS (syndrome Muckle-Wells) et le CINCA (*chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome*) (connu aussi avec le nom de NOMID: *neonatal-onset multisystemic inflammatory disease*).

	TABLEAU 3	Caractéristiques des 4 principales fièvres récurrentes monogéniques	
--	------------------	--	--

FMF: fièvre méditerranéenne familiale; MKD/HIDS: déficit partiel en mévalonate kinase/syndrome à hyper IgD; CAPS: syndromes périodiques associés à la cryopyrine; TRAPS: syndrome périodique lié au récepteur du TNF.

	FMF	MKD/HIDS	CAPS	TRAPS
Gènes	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>NLRP3</i>	<i>TNFRSF1A</i>
Age de début	Durant l'enfance	< 1 an	Selon la gravité, dès la période néonatale	Tout âge
Trigger	Stress, menstruation, infection	Vaccination, stress, infection	Froid	Stress, menstruation, fatigue, infection, vaccination
Durée des poussées	6-72 heures	3-6 jours	Variable selon la gravité	> 7 jours
Symptômes et signes principaux (autres que la fièvre)	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur abdominale intense • Douleur thoracique (sérosites) • Lésion cutanée type érysipèle • Oligoarthritis Origine méditerranéenne	<ul style="list-style-type: none"> • ADP cervicale • Aphte • Céphalée • Douleur abdominale, diarrhée, vomissement • Splénomégalie 	<ul style="list-style-type: none"> • Rash urticarien non prurigineux • Surdité neurosensorielle • Méningite chronique aseptique • Conjonctivite • Arthralgie, arthrite, arthropathie dégénérative Gravité variable des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> • Rash érythémateux migratoire • Myalgie sévère (fasciite), arthralgie • Œdème périorbital, conjonctivite • Douleur abdominale

FIG 2 Age de début de la symptomatologie des différentes fièvres récurrentes auto-inflammatoires

FMF: fièvre méditerranéenne familiale; MKD: déficit en mévalonate kinase; CAPS: syndromes périodiques associés à la cryopyrine; TRAPS: syndrome périodique lié au récepteur du TNF; PFAPA: syndrome de fièvre périodique avec stomatite aphteuse, pharyngite et adénite cervicale.

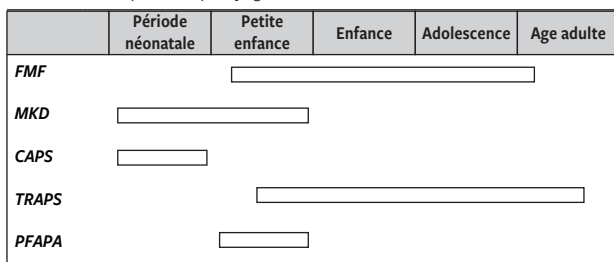
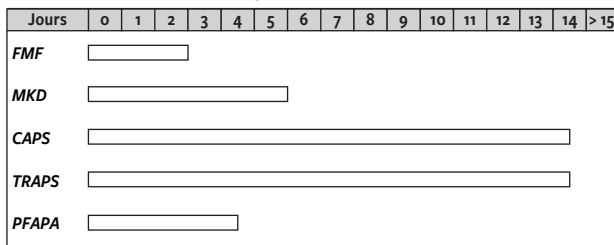


FIG 3 Durée de l'épisode inflammatoire au cours des différentes fièvres récurrentes auto-inflammatoires

FMF: fièvre méditerranéenne familiale; MKD: déficit en mévalonate kinase; CAPS: syndromes périodiques associés à la cryopyrine; TRAPS: syndrome périodique lié au récepteur du TNF; PFAPA: syndrome de fièvre périodique avec stomatite aphteuse, pharyngite et adénite cervicale.



Des accès durant en moyenne 7 jours, déclenchés par les vaccinations ou d'autres stimulations antigéniques, lors desquels des symptômes ORL (aphtes, adénopathies) peuvent s'accompagner de diarrhées et de vomissements, évoquent plutôt un déficit partiel en mévalonate kinase (MVK).

Le TRAPS ne devrait être évoqué que chez des patients qui présentent des accès particulièrement longs (> 7 jours) associés à des myalgies ou arthralgies et/ou dont l'un des parents est atteint d'une symptomatologie identique, prouvant le caractère autosomique dominant de la maladie.

Tous ces éléments cliniques nous permettent d'orienter des éventuelles recherches génétiques, afin de confirmer le diagnostic. Par contre, ce passage n'est malheureusement pas toujours si linéaire. En effet, un certain nombre de variants de

séquence dans le gène *TNFRSF1A* (gène lié au TRAPS) tels que R92Q ou P46L ou dans le gène *NLRP3* (gène lié au CAPS) tels que Q703K, présents de manière significative dans la population générale, peuvent favoriser des tableaux proches du PFAPA (PFAPA-like) et ne signent donc pas forcément la présence d'une maladie génétique persistante à vie.¹⁵

D'autre part, malgré une clinique très évocatrice d'une fièvre récurrente auto-inflammatoire, au terme d'une démarche diagnostique complète, un certain nombre de patients restent sans diagnostic précis. Un suivi dans la durée est alors nécessaire, car au cours du temps les tableaux cliniques se complètent ou au contraire persistent à l'identique, voire disparaissent; on parle alors de fièvre récurrente auto-inflammatoire non classée.

CONCLUSION

Les différentes formes de maladies auto-inflammatoires sont maintenant mieux identifiées et diagnostiquées. Un diagnostic précis n'est pas seulement nosologique, il est aussi gage d'une meilleure prise en charge et d'une bonne qualité de vie. De manière générale, tous les enfants atteints ou fortement suspects d'une fièvre récurrente héréditaire auto-inflammatoire devraient être vus dans un centre spécialisé habitué à prendre en charge de tels patients, afin de leur garantir une prise en charge optimale.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une maladie auto-inflammatoire doit être évoquée chez les enfants qui présentent des poussées de fièvre récurrente, en tenant compte des autres diagnostics différentiels (infections, neutropénie cyclique...)
- Les manifestations cliniques des maladies auto-inflammatoires sont typiquement stéréotypées et associées à un syndrome inflammatoire biologique
- Le syndrome PFAPA (syndrome de fièvre périodique avec stomatite aphteuse, pharyngite et adénite cervicale), est la plus fréquente des maladies auto-inflammatoires; des critères cliniques pour le PFAPA existent, mais ils sont à utiliser avec prudence
- Un suivi dans le temps et en milieu spécialisé est important chez ces patients

1 McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-44.
 2 Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *The International FMF Consortium. Cell* 1997;90:797-807.
 3 Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *International Hyper-IgD Study Group. Nat Genet* 1999;22:178-81.

4 Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301-5.
 5 Hofer M, Pillet P, Cocharde M-M, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatol Oxf Engl* 2014;53:1125-9.
 6 Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr* 2016;105:1140-51.
 7 *Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621-68.

8 Peckham D, Scambler T, Savic S, McDermott MF. The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. *J Pathol* 2017;241:123-39.
 9 Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74:799-805.
 10 Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for

hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2168-73.

11 Pelagatti MA, Meini A, Caorsi R, et al. Long-term clinical profile of children with the low-penetrance R92Q mutation of the TNFRSF1A gene. *Arthritis Rheum* 2011;63:1141-50.

12 Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, et

al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatol Oxf* 2009;48:395-8.

13 Demirkaya E, Sağlam C, Türker T, et al. Performance of different diagnostic criteria for familial mediterranean fever in children with periodic fevers: results from a multicenter international registry.

J Rheumatol 2016;43:154-60.

14 Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:135-47.

15 Pelagatti MA, Meini A, Caorsi R, et al. Long-term clinical profile of children with the low-penetrance R92Q mutation of the

TNFRSF1A gene. *Arthritis Rheum* 2011;63:1141-50.

16 Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21.

* à lire

** à lire absolument