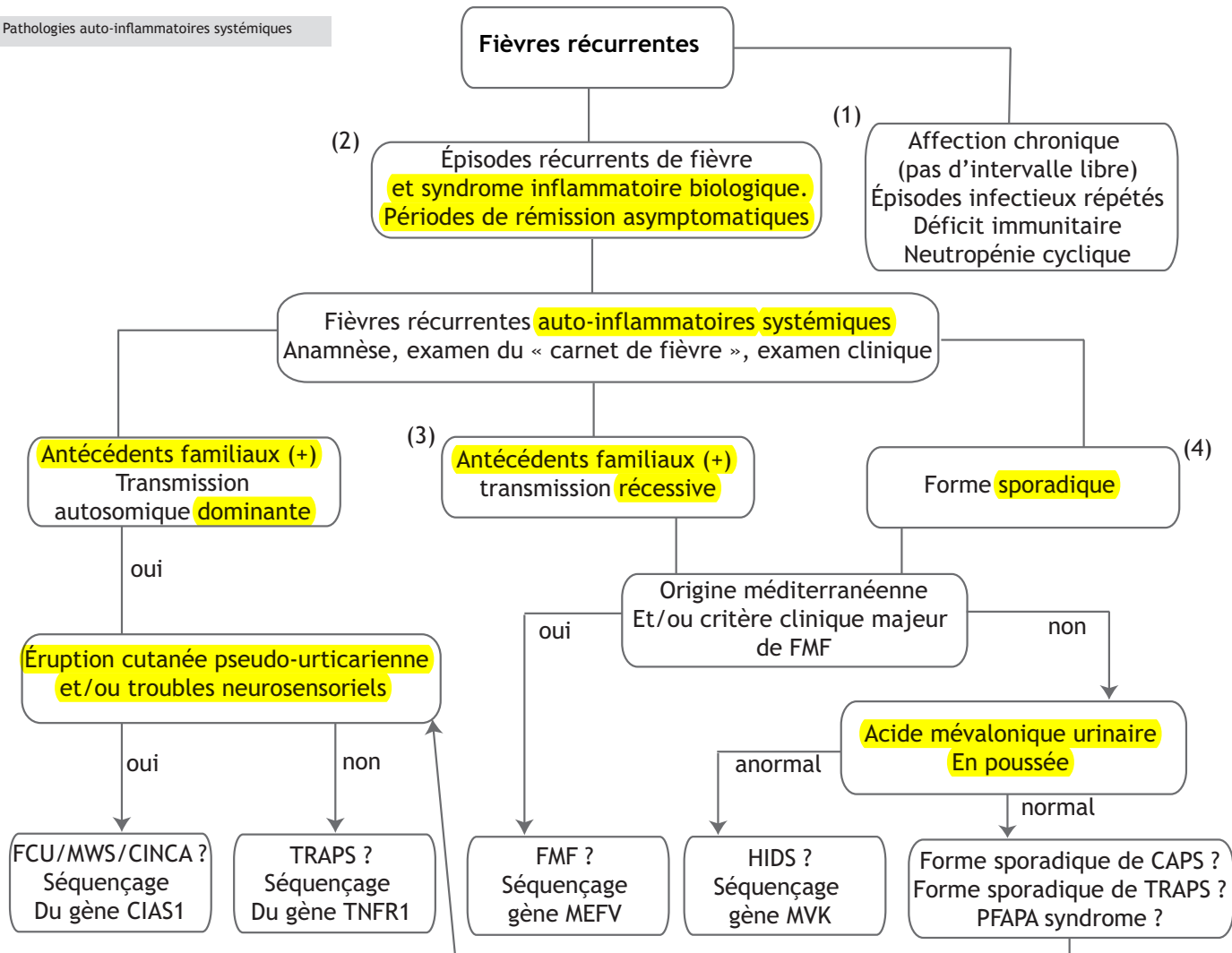


Fièvres récurrentes - B. Neven ^{a,*}, V. Hentgen ^b

^a Service d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatrique, hôpital Necker - Enfant-Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France, ^b Service de pédiatrie, hôpital Henri-Mignot, Versailles, France

Mots clés : Fièvres récurrentes; Pathologies auto-inflammatoires systémiques



■ Références

- [1] Brydges S, Kastner D. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr. Top. Microbiol. Immunol* 2006;305:127-60.
- [2] Hull KM, Shoham N, Chae JJ et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15: 61-9.

- [3] Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:108-17.
- [4] Stojanov S, Kastner D. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:586-99.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : benedicte.neven@nck.aphp.fr (B. Neven).

■ Arbre décisionnel-Commentaires

(1) Devant des épisodes de fièvres à répétition il faut :

- s'assurer que les périodes de rémission sont parfaitement asymptomatiques. Si tel n'est pas le cas, il faut rechercher une infection chronique, une pathologie auto-immune ou une pathologie maligne ;
- écarter des épisodes de fièvre récurrents secondaires à des épisodes infectieux répétés, éventuellement évocateurs d'un déficit immunitaire. Le plus souvent l'anamnèse suffit ;
- écarter le diagnostic de neutropénie cyclique par l'anamnèse complétée d'une NFS en période de fièvre.

(2) Si ces causes sont écartées, il faut évoquer les syndromes auto-inflammatoires systémiques, définis par la présence d'épisodes répétés de fièvre accompagnés de signes inflammatoires d'organes (peau, articulation, séreuses...) en dehors de toute réaction immunitaire spécifique. Beaucoup de ces syndromes sont héréditaires, transmissibles selon un mode autosomique dominant ou récessif.

L'anamnèse et l'examen clinique sont essentiels pour préciser

le phénotype clinique de ces patients de manière à orienter de façon adéquate le diagnostic génétique (antécédents familiaux, mode de transmission, origine ethnique, âge de survenue, fréquence des récurrences, durée des épisodes de fièvre, signes accompagnateurs). La tenue d'un « carnet de fièvre » est souvent très utile à cette étape du diagnostic clinique.

(3) Dans une minorité de cas, l'arbre généalogique est évocateur d'une pathologie héréditaire, autosomique dominante (AD) ou récessive (AR). En cas de transmission AD, il faut alors évoquer une pathologie liée au gène CIAS1 (CAPS : Cryopyrin Associated Periodic Syndrome) ou un TRAPS (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome). Dans le premier cas, l'éruption pseudo-urticarienne lors des poussées de fièvre est constante. La présence de troubles neuro-sensoriels oriente également vers ce diagnostic. La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et le HIDS (Hyper IgD Syndrome) sont transmissibles sur un mode autosomique récessif (voir ci-dessous).

(4) La grande majorité des patients n'a pas d'antécédents familiaux particuliers. En cas d'origine méditerranéenne ou

d'origine ethnique à risque, le premier diagnostic à évoquer est une fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Après un test diagnostique et thérapeutique à la colchicine, le séquençage du gène MEFV est effectué. Si l'origine ethnique ou géographique n'est pas instructive, un dosage de l'acide mévalonique urinaire en poussée doit être effectué. S'il est anormal, le diagnostic de HIDS est hautement probable et doit être confirmé par le séquençage du gène MVK (MeValonate Kinase). Si ce dosage urinaire, effectué dans de bonnes conditions est normal, il faut évoquer une forme sporadique de CAPS ou de TRAPS, la clinique orientera les recherches génétiques. Enfin, le PFAPA syndrome est évoqué. Il s'agit de la cause la plus fréquente de fièvre récurrente sporadique de l'enfant.

Le diagnostic génétique a aussi ses limites : 20 à 40 % des patients avec un diagnostic clinique de FMF, CAPS ou HIDS n'ont pas de mutations identifiées dans le gène en cause. Le tableau ci-joint donne les caractéristiques cliniques des fièvres récurrentes appartenant aux pathologies auto-inflammatoires systémiques.

Tableau 1

	FMF	HIDS	FCAS	MWS	CINCA	TRAPS	PFAPA
Mode de transmission	AR	AR	AD	AD	AD	AD	Sporadique
Gène	MEFV	MVK	CIAS1	CIAS1	CIAS1	TNFRSF-1A	
Protéine	Pyriane	Mévalonate kinase	Cryopyrine	Cryopyrine	Cryopyrine	TNF R-15(p55)	
Durée de la fièvre	1-3 jours	3 à 5 jours	1 à 2 jours	1 à 2 jours	variable	7 à 21 jours	3 à 6 jours
Age de début	enfance	< 1 an	< 1 an	< 1 an	néonatal	variable	2 à 5 ans
Manifestations cutanées	+	++	+++	+++	+++	++	
	Erythème érysipéloïde	Rash maculo papuleux	Urticairé au froid	urticairé	Urticairé	Eruption migrante	
Atteinte oculaire			Conjonctivite	Conjonctivite	Uvéite, œdème papillaire, névrite optique	Conjonctivite, œdème péri orbitaire	
Atteinte musculo-squelettique	Monoarthrite ++	Arthralgies ++ myalgies ++ arthrites +	Arthralgies ++	Arthralgies ++ arthrites ++	Arthralgies Arthrites ++ Arthropathies +	Myalgies +++ Monoarthrites ++	Myalgies + Arthralgies +
Douleurs abdominales	+++	++	+/-	+/-	+/-	++	
Aphthose		++					++
pharyngite		++					++
adénopathies		++			+	+	++
amyloïdose	+	rare		+	+	+	
Test diagnostic, Signes spécifiques	Réponse à la colchicine, origine ethnique	acidurie mévalonique en poussée	Urticairé déclenché par le froid	surdité	Surdité, Méningite chronique à PMN, arthropathies	Poussée de longue durée, éruption migrante	

FMF, fièvre méditerranéenne familiale ; HIDS, syndrome hypergammaglobulinémie D with periodic fever syndrome, MWS, Muckle Wells syndrome ; FCAS, familial cold autoinflammatory syndrome ; CINCA, chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome ; TRAPS, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome syndrome ; PFAPA : periodic fever adenopathy pharyngitis aphthosis. AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; +++ très fréquent, ++ fréquent, + occasionnel, +/- rare.