



Syndromes de fièvre périodique

Investigateur principal

Paul Dancey, MD, FRCPC, *Janeway Children's Hospital*, université Memorial, St. John's (Terre-Neuve) A1B 3V6; tél. : 709-777-4766; téléc. : 709-777-4343; paul.dancey@easternhealth.ca

Co-investigateurs

Susanne Benseler, MD, université de Toronto
Marco Gattorno, MD, "*G. Gaslini*" *Scientific Institute for Children*, Gênes, Italie
Anne Junker, MD, université de Colombie-Britannique
Ronald Laxer, MD, université de Toronto
Paivi Miettunen, MD, université de Calgary
Lesley Turner, MD, université Memorial

Historique

Les syndromes de fièvre périodique représentent un groupe de troubles inflammatoires rares qui font leur apparition pendant l'enfance et s'associent à une morbidité importante tout au long de la vie et, parfois, à une plus forte mortalité. La majorité des enfants touchés présentent des épisodes inflammatoires récurrents et spontanément résolutifs accompagnés de fièvre non provoquée. Dans de rares cas, un enfant atteint présentera une évolution plus chronique de la maladie, caractérisée par des récurrences et des résorptions. Outre la fièvre, le grave état inflammatoire pendant un épisode est responsable de signes et symptômes dans au moins un système organique (tableau 1)¹.

Les manifestations de la maladie peuvent inclure des éruptions cutanées, des ulcères buccaux, des uvéites ou des conjonctivites, l'arthrite, les myalgies, les effets neurologiques et la sérite (péritonite, péricardite, pleurite)^{1,2}. Bon nombre de ces manifestations se résorbent à chaque crise, mais les complications à long terme peuvent être importantes, y compris la surdité, la cécité, le retard de développement, l'arthrite destructrice, l'amyloïdose accompagnée d'insuffisance rénale et, parfois, la mort. Le terme « auto-inflammatoire » a été utilisé pour décrire ces états, car les patients ont des taux élevés de marqueurs inflammatoires pendant les épisodes, mais ils ne possèdent pas les titres élevés d'autoanticorps et de lymphocytes T spécifiques à l'antigène observés en cas de maladies inflammatoires auto-immunes^{1,3}. En raison de la rareté de ces syndromes et du manque de sensibilisation qui en découle au sein du corps médical, les patients auront souvent consulté plusieurs médecins avant que le bon diagnostic soit posé, ce qui entraîne la morbidité des patients, un coût accru des soins de santé, les absences de l'école pour les enfants, et du travail pour les parents.

On peut dépister les syndromes de fièvre périodique par leurs caractéristiques cliniques et, dans certains cas, une mutation génétique précise (tableau 1)³. Il est toutefois important de souligner qu'un sous-groupe de patients qui respecte une définition clinique et une définition de laboratoire du syndrome de fièvre périodique ne présentera pas de mutation génétique confirmée et reçoit donc un diagnostic de « syndrome de fièvre périodique – non défini ». Ce groupe de patients peut également être vulnérable à des atteintes organiques cumulatives.



Par-dessus tout, de récentes découvertes sur la physiopathologie de ces maladies, y compris des anomalies génétiques, ont donné lieu à l'élaboration de traitements efficaces qui peuvent améliorer les symptômes et, parfois, à la prévention ou à la suppression d'atteintes organiques cumulatives, telles que l'amyloïdose rénale, la perte auditive ou l'arthrite¹⁻⁶. Le dépistage précoce de la maladie représente une étape essentielle pour réaliser cet objectif.

La présente étude du PCSP vise à étayer l'incidence régionale, les modes de présentation et le fardeau connexe de cette rare forme de maladie. Au bout du compte, nous espérons améliorer le bien-être des patients et réduire leur morbidité globale.

Méthodologie

Grâce à la méthodologie établie du PCSP, plus de 2 500 pédiatres et pédiatres avec surspécialité participeront à un sondage actif des nouveaux cas de syndromes de fièvre périodique.

Objectifs

- 1) Évaluer l'incidence des syndromes de fièvre périodique au sein de la population pédiatrique canadienne.
- 2) Décrire la présentation, la démographie et l'issue de ces maladies rares.
- 3) Sensibiliser le corps médical à ces maladies rares.
- 4) Faciliter un diagnostic plus rapide et l'amorce de thérapies efficaces.

Définition de cas

Déclarer tout patient de moins de 18 ans présentant un syndrome de fièvre périodique nouvellement diagnostiqué (syndrome auto-inflammatoire) respectant les critères définis ci-dessous.

Critères d'inclusion

Les patients doivent avoir reçu l'un des diagnostics suivants (voir l'annexe 1 pour obtenir de l'information plus détaillée; les caractéristiques sont énoncées au tableau 1) :

1. Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)
2. Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS)
3. Syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobuline D (HIDS)
4. Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), y compris le syndrome auto-inflammatoire familial au froid (FCAS), le syndrome de Muckle-Wells (MWS) et la maladie inflammatoire multisystémique néonatale (NOMID)
5. Fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite et adénite (PFAPA)
6. Syndrome de fièvre périodique – non défini

Critères d'exclusion

1. Évaluation clinique détaillée et examens compatibles avec des infections, une malignité ou des maladies inflammatoires classiques ou rhumatismales auto-immunes (p. ex., lupus érythémateux systémique, arthrite juvénile idiopathique systémique, maladie inflammatoire de l'intestin).
2. Épisodes fébriles à la périodicité régulière et aux faibles numérations de neutrophiles, évocateurs d'une neutropénie cyclique.



Syndromes de fièvre périodique (suite)

Durée

Septembre 2011 à août 2014

Nombre prévu de cas

De 50 à 100 cas par année

Approbation déontologique

Comité d'expérimentations humaines de l'université Memorial, Terre-Neuve-et-Labrador

Analyse et publication

Une analyse provisoire annuelle des données colligées sera effectuée. Des rapports annuels et définitifs seront publiés dans les *Résultats du PCSP* et distribués à tous les participants. Les résultats complets de l'étude seront proposés en vue d'être publiés à des revues pertinentes, révisées par des pairs, et présentés à des congrès scientifiques nationaux et internationaux.

Références

1. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5^e édition, 2005. Elsevier Inc.
2. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001 Dec;345(24):1748-57
3. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002 Jul;16(3):443-69
4. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004 Feb;50(2):607-12.
5. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS et coll. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009 Jun; 360(23):2416-25
6. Masters SL, Lobito AA, Chae JJ, Kastner DL. Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006 Dec;6(6):428-33

Tableau 1 : Caractéristiques des syndromes de fièvre périodique

Caractéristiques	FMF	TRAPS	HIDS	Syndromes périodiques associés à la cryopyrine			PFAPA
				FCAS	MWS	NOMID	
Âge d'apparition	Moins de 20 ans (en général de 5 à 15 ans)	Moins de 20 ans	Moins d'1 an	Moins d'1 an	En général, moins d'1 an, parfois plus tard dans la vie	À la naissance ou dans les quelques premiers mois de vie	Moins de 5 ans
Durée de l'épisode	1 à 3 jours	1 à 4 semaines	2 à 7 jours	1 à 3 jours	1 à 3 jours à continu	Plusieurs heures ou continu, accompagné d'exacerbations	3 à 6 jours
Intervalle entre les épisodes	Quelques semaines à quelques mois	Quelques semaines à quelques mois	Quelques semaines à quelques mois	Variable; induit par le rhume	Variable	Quelques jours	3 à 6 semaines
Éruption cutanée	Semblable à l'érysipèle dans environ 40 % des cas	Éruption migratoire. Peut être douloureuse; semblable à la cellulite.	Très courante : 90 %. Maculopapulaire diffus, peut être purpurique.	Éruption urticarienne induite par le rhume	Éruption urticarienne	Éruption urticarienne	Non
Adénopathie	Non	Pas classique	Commune et peut-être généralisée	Pas classique	Pas classique	Pas classique	Oui
Ulcères buccaux	Non	Non	Possibles	Non	Non	Non	Oui
Douleur abdominale	Présente dans 95 % des cas, sous forme de douleur abdominale aiguë	Courante, coliqueuse	Souvent présente. Peut être grave et accompagnée de diarrhée.	Non	Possible	Possible	Possible
Articulations et muscles	Arthralgie, oligoarthritis, myalgie	La myalgie localisée est classique. Les arthralgies des grandes articulations sont courantes, l'arthrite, moins.	Oligoarthritis symétrique des grandes articulations. Arthralgies courantes.	Arthralgies	Polyarthralgies ou arthrite	Arthralgie, arthropathie secondaire à une surcroissance osseuse	Arthralgies possibles
Sérite	Péritonite courante. Pleurite unilatérale 30 %. Péricardite < 1 %	Pleurite et péritonite possibles	Non	Non	Péricardite possible, mais peu courante	Pas classique	Non
Amyloïdose	Non traitée, se produit dans 60 % des cas.	Se produit dans plus ou moins 25 % des cas.	Non	Possible	Se produit dans plus ou moins 30 % des cas.	Possible	Non
Autre	Enflure du scrotum et douleur	Œdème périorbital ou conjonctivite courants. Céphalées et douleur testiculaire possibles.		Conjonctivite	Conjonctivite, épisclérite. Perte auditive neurosensorielle.	Conjonctivite, épisclérite, uvéite, œdème papillaire. Méningite chronique. Perte auditive neurosensorielle.	
Observations de laboratoire, outre un taux de sédimentation érythrocytaire (ESR) ou une protéine C réactive (CRP) élevés pendant les épisodes (ASA = amyloïde sérique A)	ASA élevée pendant et parfois entre les épisodes. Protéinurie très évocatrice d'amyloïdose.	Leucocytose. Taux d'IgD peuvent être légèrement élevés. ESR élevé et CRP pouvant persister entre les épisodes.	Leucocytose légère et mévalonate urinaire élevée pendant les épisodes. Taux d'IgD souvent très élevés, mais peuvent être normaux. ASA élevée pendant les épisodes.	Leucocytose pendant les épisodes.	Leucocytose pendant les épisodes. ESR élevé, CRP et ASA peuvent persister entre les épisodes.	Leucocytose pendant les épisodes. ESR élevé, CRP et ASA peuvent persister entre les épisodes.	Leucocytose pendant les épisodes
Mode de transmission	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Autosomique dominant	Autosomique dominant / <i>de novo</i>	Aucun
Génétique - Chromosome - Gène - Protéine	16p13 MEFV Pyrine	12p13 TNFRSF1A Récepteur p55 du FNT	12q24 MVK Mévalonate kinase	1q44 NLRP3 Cryopyrine	1q44 NLRP3 Cryopyrine	1q44 NLRP3 Cryopyrine	Aucun



Syndromes de fièvre périodique (suite)

Annexe 1 : Critères cliniques ou génétiques de syndromes de fièvre périodique

PFAPA (fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite et adénite)

Patients qui respectent tous les critères suivants :

1. Fièvres récurrentes régulières qui se déclarent à moins de cinq ans de vie
2. Symptômes constitutionnels en l'absence d'infection respiratoire supérieure accompagnés d'au moins l'un des signes cliniques suivants :
 - a. Stomatite aphteuse
 - b. Adénite cervicale
 - c. Pharyngite
3. Exclusion de la neutropénie cyclique et d'autres syndromes de fièvre périodique héréditaires connus
4. Asymptomatiques entre les épisodes
5. Croissance et développement normaux

FMF (fièvre méditerranéenne familiale)

1. Patients atteints d'une maladie inflammatoire associée à deux mutations du gène *MEFV*.

OU

2. Patients respectant une FMF probable ou établie selon les critères de Tel Hashomer, comme suit :

Critères majeurs

- Épisodes fébriles récurrentes (au moins trois épisodes à une température ≥ 38 °C) associés à la péritonite, à la pleurite ou à la synovite
- Amyloïdose de type AA sans maladie prédisposante apparente
- Réponse favorable à la prophylaxie à la colchicine

Critères mineurs

- Épisodes fébriles récurrents (au moins trois épisodes à une température ≥ 38 °C)
- Érythème semblable à l'érysipèle
- FMF chez un parent du premier degré

FMF établie = deux critères majeurs ou un critère majeur et deux critères mineurs

FMF probable = un critère majeur et un critère mineur

HIDS (syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobuline D)

1. Patients atteints d'une maladie inflammatoire associée à deux mutations dans les deux allèles de la *MVK* (mévalonate kinase) ou activité résiduelle de l'enzyme de mévalonate kinase à 20 % sous la normale.

OU

2. Patients présentant une mutation pathogène de la *MVK* et acide mévalonique urinaire fortement élevé pendant la fièvre.

Remarque : Les patients atteints de fièvre périodique ayant un phénotype HIDS (tableau 1), mais qui n'ont pas subi de test génétique ou chez qui on n'a pas constaté de mutation pathogène, seront considérés comme ayant un syndrome de fièvre périodique non défini. Voir les critères ci-dessous.



TRAPS (syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale)

Patients ayant une maladie inflammatoire associée à une mutation pathogène du gène *TNFRSF1A*.

Remarque : Les patients atteints de fièvre périodique ayant un phénotype TRAPS (tableau 1), mais qui n'ont pas subi de test génétique ou chez qui on n'a pas constaté de mutation pathogène, seront considérés comme ayant un syndrome de fièvre périodique non défini. Voir les critères ci-dessous.

CAPS (syndromes périodiques associés à la cryopyrine). Ils incluent le FCAS (syndrome auto-inflammatoire familial au froid), le MWS (syndrome de Muckle-Wells) et le NOMID (maladie inflammatoire multisystémique néonatale)

Patients ayant une maladie inflammatoire associée à une mutation pathogène du gène *CIAS1/NLRP3*.

Remarque : Les patients ayant un phénotype CAPS (tableau 1) peuvent être négatifs à la mutation. Pour les besoins de la présente étude de surveillance, on considère qu'ils sont alors atteints d'un syndrome de fièvre périodique non défini. Voir les critères ci-dessous.

Syndrome de fièvre périodique (maladie auto-inflammatoire) – non défini

1. Patients ayant eu au moins trois épisodes de fièvres de plus de 38,0 °C (par toute méthode, incluant la prise de la température par voie orale, rectale, tympanique ou axillaire) sur une période de six mois, se déclarant à au moins sept jours d'écart. Tous les éléments suivants doivent être présents :

- Réactifs accrus en phase aiguë (c'est-à-dire, taux de sédimentation érythrocytaire [ESR], protéine C réactive [CRP]) pendant les épisodes ou dans les quatre jours les entourant
- Caractéristiques cliniques ou de laboratoire normales entre les épisodes
- Ne respecte pas les critères d'inclusion des syndromes suivants : PFAPA, HIDS, FMF, TRAPS, CAPS

OU

2. Patient ayant un phénotype de CAPS (tableau 1), mais chez qui les tests génétiques sont négatifs ou n'ont pas été effectués, et respectant au moins l'un des trois scénarios suivants :

- Urticaire récurrente (ou éruption persistante d'aspect urticarien) d'apparition précoce (à moins d'un an de vie) accompagnée d'une atteinte présumée (ou démontrée) du système nerveux central (p. ex., céphalées récurrentes, irritabilité chez les nourrissons, méningite stérile accompagnée de neutrophiles) ou arthropathie hypertrophique
- Épisodes récurrents de fièvre induite par le rhume accompagnée d'urticaire d'apparition précoce (moins de cinq ans de vie), les antécédents familiaux laissant supposer une transmission autosomique dominante
- Épisodes récurrents d'urticaire (ou éruption persistante d'aspect urticarien) respectant au moins deux des quatre critères suivants :
 - ▶ épisodes urticariens associés à la fièvre
 - ▶ apparition précoce (à moins de cinq ans de vie)
 - ▶ antécédents familiaux laissant supposer une transmission autosomique dominante
 - ▶ arthrites, arthralgies ou myalgies récurrentes