



HAL
open science

Le syndrome de fièvre prolongée associée aux mutations du gène du récepteur au TNF de type 1 : un diagnostic différentiel de la fièvre méditerranéenne familiale à ne pas méconnaître chez les patients d'origine méditerranéenne

R. Bourguiba, L. Savey, A. Aouba, S. Deshayes, O. Fain, N. Martin-Silva, V. Hentgen, A. Desdoits, G. Grateau, I. Giurgea, et al.

► To cite this version:

R. Bourguiba, L. Savey, A. Aouba, S. Deshayes, O. Fain, et al.. Le syndrome de fièvre prolongée associée aux mutations du gène du récepteur au TNF de type 1 : un diagnostic différentiel de la fièvre méditerranéenne familiale à ne pas méconnaître chez les patients d'origine méditerranéenne. *La Revue de Médecine Interne*, 2021, 42 (7), pp.459-464. 10.1016/j.revmed.2020.08.007 . inserm-03792481

HAL Id: inserm-03792481

<https://inserm.hal.science/inserm-03792481v1>

Submitted on 2 Aug 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Le syndrome de fièvre prolongée associée aux mutations du gène du récepteur au TNF
de type 1 : un diagnostic différentiel de la fièvre méditerranéenne familiale à ne pas
méconnaître chez les patients d'origine méditerranéenne.**

**Periodic fever syndrome associated with mutations in the TNF type 1 receptor gene: a
differential diagnosis of familial Mediterranean fever that should not be overlooked in
patients of Mediterranean origin**

R. Bourguiba¹, L. Savey¹, A. Aouba², S. Deshayes², O. Fain³, N. Martin-Silva², V. Hentgen⁴,
A. Desdoits⁵, G. Grateau¹, I. Giurgea⁶, S. Georgin-Lavialle^{1*}

¹Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital Tenon, Service de médecine interne, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et des amyloses d'origine inflammatoire (CEREMAIA), F-75020, Paris

² Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, Service de Médecine Interne, 14000 Caen, France.

³ Sorbonne Université, APHP, Hôpital Saint-Antoine, Service de médecine interne, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

⁴ Service de pédiatrie générale, Hôpital André Mignot, Versailles, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et des amyloses d'origine inflammatoire (CEREMAIA),

⁵ Service de pédiatrie générale, CHU de Caen Normandie, 14000 Caen, France.

⁶ Sorbonne Université, INSERM U933, Hôpital Trousseau, Laboratoire de Génétique Médicale, Paris, France.

***Auteur correspondant**

S. Georhin-Lavialle, Service de médecine Interne, Hôpital Tenon, 20, rue de la Chine, 75020
Paris, Sorbonne Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Tel: 01 56 01 60 77

E-Mail: sophie.georhin-lavialle@aphp.fr

Résumé

Introduction

Le syndrome périodique associé aux mutations du récepteur du facteur de nécrose tumorale de type 1 (TRAPS) est une maladie auto-inflammatoire autosomique dominante rare associée à des mutations du gène du récepteur de type 1 du TNF (*TNFRSF1A*). Elle se caractérise par des douleurs abdominales fébriles récurrentes relativement longues accompagnées d'arthromyalgies. Le principal diagnostic différentiel est la fièvre méditerranéenne familiale (FMF).

Méthodes

Etude observationnelle rétrospective sur les patients d'origine Méditerranéenne suivis pour TRAPS et inclus dans la cohorte observationnelle JIR (Juvenile Inflammatory Rheumatism). L'âge du début des symptômes, l'âge du diagnostic, le nombre d'années d'errance et les traitements reçus ont été recueillis pour chaque cas index.

Résultats

Neuf patients issus de 6 familles ont été inclus ; un diagnostic moléculaire avait confirmé le TRAPS chez tous. L'âge médian au diagnostic était de 26 ans, le nombre moyen d'année d'errance était de 17 ans. Le diagnostic de FMF avait été porté en premier lieu chez tous les patients. L'amylose AA a révélé le TRAPS chez 2 patients. La colchicine a été débuté sans aucune efficacité dans tous les cas. Cinq patients ont été traité par une biothérapie inhibant l'interleukine-1 avec une efficacité de 100%.

Conclusion

Chez un patient d'origine méditerranéenne présentant des douleurs abdominales fébriles récurrentes plus ou moins compliquées d'amylose AA, le premier diagnostic à évoquer est la FMF. Des poussées longues, une transmission d'allure dominante, un parent non méditerranéen, et l'inefficacité de la colchicine doivent faire évoquer le TRAPS.

Mots clés : Fièvre récurrente héréditaire ; Syndrome périodique associé aux mutations du récepteur du facteur de nécrose tumorale de type 1 (TRAPS) ; *TNFRSF1A* ; Fièvre méditerranéenne familiale ; Maladie auto-inflammatoire

Summary

Introduction

Tumor Necrosis Factor Type 1 Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS) is a rare autosomal dominant autosomal autoinflammatory disease associated with mutations in the TNF type 1 receptor gene (*TNFRSF1A*). It is characterized by relatively long recurrent febrile seizures with an average duration of 7 days accompanied by arthralgia, myalgia, and usually a rash. In a patient of Mediterranean origin with recurrent fever, familial Mediterranean fever is the first diagnosis to be suspected by argument of frequency.

Methods

A retrospective observational study was conducted on patients from Mediterranean origin followed for TRAPS and included in the JIR (Juvenile Inflammatory Rheumatism) observational cohort in the national French autoinflammatory center. The age of onset of symptoms, age of diagnosis, number of years of wandering and treatments received were collected for each index case.

Results

Nine patients from 6 families of Mediterranean origin were included. A molecular diagnosis confirmed TRAPS in all patients. The median age at diagnosis was 26 years, the mean number of years of wandering was 17 years. The diagnosis of FMF was made first in all patients. AA amyloidosis revealed TRAPS in 2 patients. Colchicine was started without any efficacy in all cases. Five patients were treated with interleukin-1 inhibitory biotherapy with 100% efficacy.

Conclusion

In a patient of Mediterranean origin presenting with recurrent febrile abdominal pain of AA amyloidosis, the first diagnosis to be suspected is FMF. Long relapses, dominant

transmission, a non-Mediterranean relative, and the ineffectiveness of colchicine should evoke TRAPS.

Keywords

Hereditary Recurrent fever; TRAPS; *TNFRSF1A*; Familial Mediterranean fever; Autoinflammatory disease

1. Introduction

La fièvre récurrente liée au récepteur 1 du TNF (TRAPS) est une maladie auto-inflammatoire rare et cosmopolite, liée à des mutations à l'état hétérozygote du gène *TNFRSF1A* [1]. Le TRAPS se caractérise par des accès fébriles récurrents durant classiquement plus de 7 jours qui peuvent commencer à tout âge, associée à des arthromyalgies, des douleurs abdominales et une éruption cutanée [1]. Au cours des accès inflammatoires, la SAA et la CRP sont élevées [2].

Il est parfois difficile de différencier un TRAPS d'une autre maladie auto-inflammatoire notamment la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) qui est associée à des douleurs abdominales fébriles et représente la maladie auto-inflammatoire la plus fréquente et la première monogénique décrite [3]. La FMF est associée à des mutations siégeant majoritairement dans l'exon 10 du gène *MEFV* (pour MEditerranean FeVer) codant la protéine pyrine dont l'activation entraîne une hypersécrétion de l'interleukine 1[4]. Ainsi, chez un patient issu du pourtour méditerranéen présentant une fièvre récurrente depuis son jeune âge, le diagnostic de FMF est souvent posé en premier pouvant être la source d'une errance et d'un retard diagnostique et d'une inefficacité du traitement par colchicine, s'il a en fait un TRAPS.

L'objectif de ce travail était de décrire les circonstances de diagnostic du TRAPS chez des patients méditerranéens et la difficulté de ce diagnostic dans cette population du fait des similitudes cliniques avec la FMF qui est plus fréquente.

2. Méthodes

Au sein des patients inclus dans la base de données JIR du centre de référence national français des maladies auto-inflammatoires, les patients d'origine méditerranéenne et présentant un TRAPS ont été identifiés. L'ensemble des données épidémiologiques, cliniques

et thérapeutiques étaient disponibles, incluant l'âge du début des symptômes, l'âge du diagnostic, le nombre d'années d'errance et les traitements reçus.

Cette étude était conforme aux principes de la Déclaration d'Helsinki et le protocole a été approuvé par le Comité d'Ethique Français (CCTIRS). Les patients ont été inclus après une information complète vérifiant qu'ils (ou leur tuteur légal) ne s'opposaient pas à l'étude et au stockage de leurs données personnelles. Le formulaire électronique de déclaration de cas a fait l'objet d'une approbation de la commission nationale pour la protection des données et des libertés

3. Résultats (Table 1)

3.1. Famille 1 (fig. 1)

Cas n°1

Une femme, originaire d'Algérie et issue d'un mariage non consanguin avait, dans ses antécédents familiaux, une tante suivie pour un TRAPS. Elle se plaignait de douleurs abdominales récurrentes d'installation progressive de topographie rapidement diffuse sans signe digestif d'accompagnement depuis l'âge de 15 ans. Elle n'avait pas de fièvre, ni de myalgie, ni d'arthralgie. Elle rapportait également un œdème des mains et des pieds et un érythème du décolleté lors des crises. Ces accès duraient 4 jours et survenaient à la fréquence de 2 à 3 par an. Au cours des accès douloureux, la prise de sang montrait une hyperleucocytose à 14,7 G/L et une CRP élevée à 71 mg/L. En dehors des crises, la CRP et la SAA étaient normales. Devant les antécédents familiaux de TRAPS, l'analyse en Sanger de l'exon 3 du gène *TNFRSF1A* avait montré la présence à l'état hétérozygote de la mutation Thr79Met confirmant ainsi ce diagnostic. Le délai entre le diagnostic et le début des symptômes était de 15 ans. Sur le plan thérapeutique, une corticothérapie en cure courte a dans un premier temps été prescrite lors des accès douloureux compte tenu de la relative

courte durée des accès et de leur nombre limité. La patiente a par la suite été perdue de vue malgré les relances et conseils de suivi et surveillance.

Cas n°2

Une femme, originaire d'Algérie et issue d'un mariage non consanguin, présentait depuis l'âge de 15 ans des douleurs abdominales dans un contexte fébrile, une éruption cutanée diffuse et des douleurs basithoraciques durant en moyenne 3 semaines. Lors des crises, il existait un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP à 84 mg/L. Devant les antécédents familiaux de TRAPS chez une sœur et une nièce, une étude moléculaire de la mutation de *TNFRS1A* a conclu à un TRAPS de génotype Thr79Met. Ce diagnostic a été retenu à l'âge de 39 ans, soit 24 ans après le début de la symptomatologie. Sur le plan thérapeutique, elle a reçu de la colchicine au long cours à 1 mg/j et une corticothérapie de courte durée lors des accès douloureux. Ce traitement a permis une disparition des douleurs abdominales et un raccourcissement de la durée des crises. Le contrôle du syndrome inflammatoire biologique était favorable avec une CRP < 7 mg/L en dehors des crises.

Cas n°3

Une femme, originaire d'Algérie et issue d'un mariage non consanguin, avait pour principal antécédent une tuberculose pulmonaire en 2001. Elle présentait depuis l'âge de 14 ans des douleurs abdominales, des nausées et des myalgies dans un contexte fébrile durant en moyenne 8 jours à raison de 6 crises par an avec une CRP concomitante à 96 mg/l. Un diagnostic de FMF avait été retenu initialement et un traitement par colchicine débuté à l'âge de 15 ans et arrêté par la patiente pour l'absence de l'efficacité. Devant l'échec thérapeutique et les antécédents familiaux de TRAPS, une analyse génétique en Sanger de l'exon 3 du gène *TNFRS1A* avait été réalisée retrouvant la mutation Thr79Met, permettant alors de retenir le diagnostic de TRAPS à l'âge de 27 ans, soit après une errance diagnostique de 12 ans. Le

traitement comportait des anti-inflammatoires non stéroïdiens durant les crises devant la réticence face aux corticoïdes.

3.2.Famille 2

Cas n°4

Une femme, originaire d'Algérie et issue d'un mariage non consanguin, rapportait une suspicion de FMF chez une cousine paternelle. Elle présentait depuis l'âge de 17 ans des accès de douleurs abdominales, des arthralgies et des aphtes buccaux dans un contexte de fièvre avec des CRP concomitantes à 120 mg/L. Les poussées inflammatoires durent en moyenne 3 semaines tous les 2 mois. Initialement, devant les antécédents familiaux de FMF, ce diagnostic avait été porté, et la patiente avait été traitée par colchicine sans amélioration. L'étude moléculaire n'avait pas permis d'identifier de mutation dans l'exon 10 du gène *MEFV*. Devant l'échec thérapeutique et la durée des crises, le TRAPS a été évoqué en 2015 soit 13 ans après le début des symptômes. L'analyse génétique par Sanger a identifié la mutation Thr79Met du *TNFRSF1A*. Devant la fréquence des crises, le retentissement sur sa vie quotidienne et l'inefficacité de la colchicine un traitement par biothérapie a été proposé d'emblée. L'étanercept introduit initialement a rapidement été arrêté devant une mauvaise tolérance cutanée locale, et remplacé par l'anakinra, une injection de 100 mg par voie sous cutanée deux fois par semaine avec une bonne tolérance et un meilleur contrôle du syndrome inflammatoire (CRP en dehors des crises à 5 mg/L).

3.3.Famille 3

Cas n°5

Un homme, né d'un père originaire d'Algérie et d'une mère d'origine française, avait un de ses frères atteint d'hypoacousie et de psoriasis. Il présentait depuis l'âge de deux ans une

diarrhée et des douleurs abdominales récurrentes dans un contexte fébrile. Le patient souffrait de péritonite encapsulée récidivante explorée à plusieurs reprises par laparotomies blanches. L'exploration de la diarrhée et des douleurs abdominales avait comporté une fibroscopie oesogastroduodénale avec biopsies digestives et la présence d'amylose AA au niveau du grêle. L'analyse du sédiment urinaire avait montré une protéinurie à 3 g/24h sans insuffisance rénale. Devant ce tableau d'amylose AA chez un patient d'origine méditerranéenne présentant des douleurs abdominales récurrentes fébriles depuis l'enfance, le diagnostic de FMF compliquée d'amylose AA systémique avait été retenu en 2004. Un traitement par colchicine a été débuté sans amélioration clinique et biologique. L'analyse du gène *MEFV* avait retrouvé le variant *A744S*, de signification inconnue, à l'état hétérozygote ne permettant pas de retenir ce diagnostic. Devant la résistance thérapeutique à la colchicine et la chronicité des douleurs abdominales inflammatoires, le diagnostic de TRAPS a été évoqué. Une mutation Thr79Met du gène *TNFRSF1A* a été mise en évidence par Sanger en 2006 confirmant le diagnostic 29 ans après le début des symptômes. Un traitement par étanercept a été introduit à raison de 3 injections sous cutanées de 25 mg par semaine en association avec la colchicine. Ce traitement permettait une amélioration partielle des arthralgies et des douleurs abdominales. Cependant, le patient souffrait d'épisodes d'arthrites de hanche récidivants nécessitant régulièrement une corticothérapie et avait un syndrome inflammatoire persistant. En 2008, un relais de l'étanercept par anakinra permettait pour la première fois de contrôler l'inflammation et les douleurs. En 2018, en raison d'une mauvaise tolérance des injections quotidiennes l'anakinra a été remplacé par du canakinumab à la dose de 150 mg en sous cutané toutes les 8 semaines avec maintien de la rémission clinique et biologique.

Cas n° 6

Une femme (fille du cas n°5), née en 2008, présentait 4 fois par an depuis l'âge de 1 an des épisodes de fièvre récurrente isolée d'une durée moyenne de 10 jours avec altération de l'état général. Au moment des poussées, on notait une hyperleucocytose à 25 G/L à prédominance de polynucléaires neutrophiles et une CRP élevée à 200 mg/L. Tenant compte de l'antécédent familial de TRAPS, une analyse génétique était réalisée dès la 2ème poussée de fièvre et retrouvait la même mutation Thr79Met que son père confirmant le diagnostic de TRAPS. Sur le plan thérapeutique, la patiente recevait de l'anakinra à la dose de 40 mg/j soit 3 mg/kg/j en sous cutané lors des crises avec une résolution partielle des crises à raison de 3 crises par an.

Cas n°7

Un homme, originaire d'Algérie et issu d'un mariage non consanguin, sans antécédent familial ou personnel particulier rapportait depuis l'âge de 3 ans des accès fébriles durant 1 à 2 mois accompagnés de douleurs abdominales avec diarrhée et arthromyalgies et parfois un érythème du tronc et des membres supérieurs. Au moment des crises, la prise de sang montrait une hyperleucocytose à 60 G/L à prédominance de polynucléaires neutrophiles et une CRP à 340 mg/L. En 2000 en Algérie, devant la découverte d'une insuffisance rénale, une ponction biopsie rénale mettait en évidence une amylose de type AA. En 2012, le patient consultait en France. L'hypothèse de FMF était retenue en première intention avec mise en place d'un traitement par colchicine. L'analyse génétique en Sanger de l'exon 10 du *MEFV* n'avait pas permis d'identifier de mutation causale. L'analyse du gène *TNFRSF1A* était également dite non contributive. En 2013, une corticothérapie lors des crises a été débutée avec une corticodépendance élevée et sans contrôle du syndrome inflammatoire. L'évolution a été marquée par insuffisance rénale chronique terminale nécessitant une greffe rénale. La ponction biopsie rénale per opératoire confirmait la présence d'une amylose AA. En 2018 le patient était réadressé pour poursuivre les explorations étiologiques. Une nouvelle analyse génétique a montré une mutation Cys99Arg dans *TNFRSF1A* confirmant ainsi le TRAPS. Un

traitement par anakinra a été introduit en 2018 à la dose de 100 mg sous cutané 1 jour sur 2 compte tenu de l'insuffisance rénale. Une décroissance progressive de la corticothérapie a ainsi été possible. Après un recul de 6 mois, le patient n'a pas eu d'accès fébrile ni d'arthrite avec normalisation de la CRP.

Cas n°8

Une femme, issue d'un mariage entre un père Turque et une mère algérienne, présentait depuis l'enfance des douleurs abdominales récurrentes fébriles durant entre 7 et 21 jours à la fréquence de 3 à 4 fois par an. Le diagnostic de FMF avait été retenu en 1994 et elle avait été traitée par colchicine à la dose de 1 mg/j puis à 1,5 mg/j permettant une disparition des accès fébriles mais persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique avec une CRP à 56 mg/L en dehors des crises. Depuis 2014, la symptomatologie a été marquée par l'apparition d'une toux chronique avec douleurs thoraciques bilatérales durant de 4 à 5 jours et CRP toujours élevée à 50 mg/L sans amélioration sous 2 mg/j de colchicine bien prise. Le scanner thoracique ainsi que la fibroscopie bronchique étaient sans anomalies. Le diagnostic de FMF a alors été remis en cause. L'analyse génétique n'a pas objectivé de mutation au sein du gène *MEFV*. L'analyse génétique de l'exon 3 du gène *TNFRSF1A* en Sanger a trouvé une mutation Cys81Ser. Le diagnostic de TRAPS a alors été retenu en 2016 après une errance diagnostique de 22 ans. Sur le plan thérapeutique, une corticothérapie à 40 mg lors des accès a été prescrite avec une efficacité clinique partielle et la persistance d'une inflammation chronique. Un traitement par inhibiteur d'interleukine 1 a alors été initié avec du canakinumab sous-cutané à la dose de 150 mg/8 semaines en 2019 compliqué à 3 semaines par une pneumopathie, nécessitant la prescription d'anakinra 100 mg/j à la demande pendant 10 jours en cas de crise. L'évolution a été marquée par une diminution du nombre des crises à 2 par an après un recul de 12 mois et une CRP à 12 mg/L en dehors des crises.

Cas n°9

Une femme, d'origine Tunisienne et issue d'un mariage non consanguin, présentait depuis l'âge de 2 ans des épisodes récurrents de douleurs abdominales fébriles avec arthralgies. Le diagnostic de maladie de Still avait initialement été retenu. Vers l'âge de 15 ans, des signes digestifs à type de diarrhée avait motivé des endoscopies digestives qui retrouvaient des anomalies en faveur d'une maladie inflammatoire du tube digestif. A 20 ans, elle avait eu des douleurs thoraciques fébriles ayant duré en moyenne 15 jours associées à une éruption cutanée concomitante à la fréquence de 4 fois par an. On notait une CRP à 247 mg/L lors des crises et une anémie chronique de profil inflammatoire. Le diagnostic de FMF avait initialement été évoqué devant l'origine méditerranéenne mais la durée de la crise excédant 4 jours orientait plutôt vers un TRAPS confirmé par l'identification de la mutation Cys84Tyr dans l'exon 3 du gène *TNFRSF1A*. Une corticothérapie de courte durée à la dose de 40 mg/j durant les crises douloureuses fébriles entraînait une nette amélioration de la symptomatologie clinique.

4. Discussion

Nous rapportons 9 patients d'origine méditerranéenne issus de 6 familles chez qui un diagnostic de TRAPS a été retenu devant des douleurs abdominales fébriles récidivantes. Dans tous les cas, une errance diagnostique importante a été observée avec un âge médian au diagnostic de 26 ans [Extrêmes 12-39] et un délai diagnostique moyen de 17 ans [Extrêmes 9-24]. Ces chiffres sont assez proches de ceux de la cohorte européenne de TRAPS, respectivement de 37 ans et 22 années [1]. Le diagnostic évoqué en premier lieu était la FMF et un traitement par colchicine avait été débuté dans 66 % des cas sans aucune efficacité. Dans la littérature, une définition précise de l'errance diagnostique n'a pas été établie pour la FMF. Certains auteurs considèrent, qu'il s'agit d'un délai diagnostique moyen supérieur ou égal à 10 ans par rapport au début des symptômes [5,6].

Concernant le génotype de *TNFRSF1A*, 6 patients parmi les 9 décrits (66 %) portaient la mutation la plus fréquente Thr79Met. La mutation des 3 autres patients touchait les résidus cystéine situés dans le domaine extracellulaire de la protéine. L'analyse génétique par séquençage nouvelle génération a permis de faire le diagnostic chez 2 patients français, ce qui montre son utilité en cas de forte suspicion clinique et de négativité de l'analyse par Sanger des exons 2,3 et 4 qui sont principalement ciblés par cette analyse. Ces résultats corroborent ceux publiés dans les cryopyrinopathies où l'analyse par sanger n'est pas toujours contributive [7,8].

Sur le plan sémiologique, l'anamnèse est cruciale pour évoquer le TRAPS chez un patient méditerranéen lorsque les crises durent plus de 4 jours, que des apparentés du premier degré sont atteints, suggérant une transmission autosomique dominante et que la colchicine est inefficace [1]. En présence d'un seul parent méditerranéen, le diagnostic de FMF doit être remis en question car il s'agit d'une maladie récessive à la différence du TRAPS.

Une amylose AA peut faire découvrir un TRAPS comme dans 2 cas parmi les 9 décrits (22,2 %) ce qui constitue une proportion importante d'amylose AA pour une série de TRAPS. Dans la cohorte européenne, l'amylose était notée uniquement chez 10 % des patients [1]. Ceci confirme que plus le délai diagnostique est long, plus le risque de développer une amylose est important [9].

Sur le plan thérapeutique, 6 patients avaient reçu de la colchicine qui était inefficace. Six patients ont été traités par corticoïdes à la demande avec une efficacité sur les crises de 30 %. Cinq patients sur 9 (56 %) ont été traités par une biothérapie inhibant l'interleukine 1 (dont les 2 patients avec amylose AA) avec une efficacité dans 100 % des cas jugée sur les signes cliniques et la normalisation des paramètres biologiques de l'inflammation. Concernant les patients avec amylose, des biopsies n'ont pas été refaites depuis la mise en route du traitement mais la normalisation des paramètres de l'inflammation permet de penser que l'amylose est stabilisée et ne progresse pas. Ces observations confirment les données récentes sur l'efficacité des anti-IL 1 dans cette maladie [10].

5. Conclusion

Chez un patient d'origine méditerranéenne présentant des douleurs abdominales fébriles récurrentes plus ou moins compliquées d'amylose AA, le premier diagnostic à évoquer est la FMF. Des poussées longues, une transmission d'allure dominante, un parent non méditerranéen, et l'inefficacité de la colchicine doivent faire évoquer le TRAPS (fig. 2). Ainsi, devant un tableau clinique compatible, et en l'absence de mutation du gène *MEFV* un TRAPS peut être évoqué et une étude moléculaire de *TNFRSF1A* par la technique de Sanger ou séquençage nouvelle génération.

Conflits d'intérêts : Les Prs Grateau et Georjin-Lavialle et le Dr Hentgen ont par le passé bénéficié de soutiens financiers par les laboratoires Sobi et Novartis en tant qu'orateur ou expert et des aides aux transports pour aller à des congrès. Le Dr Savey a bénéficié occasionnellement d'aide pour des déplacements en congrès par le laboratoire SOBI.

Sources de financement : aucune spécifique pour cette publication

Références

- [1] Lachmann H, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2160–7.
- [2] Georgin-Lavialle S, Kone-Paut I, Delaleu J, Sarrabay G, Grateau G, Touitou I, et al. La fièvre récurrente liée au récepteur 1 du TNF (TNF receptor associated periodic syndrome – TRAPS). *Rev Med Interne* 2018;39:256–64.
- [3] Georgin-Lavialle S, Rodrigues F, Hentgen V, Fayand A, Quartier P, Bader-Meunier B, et al. Panorama des maladies auto-inflammatoires. *Rev Med Interne* 2018;39:214–32.
- [4] Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Stankovic Stojanovic K, Bachmeyer C, Rodrigues F, Savey L, et al. La fièvre méditerranéenne familiale. *Rev Med Interne* 2018;39:240–55.
- [5] Lidar M, Tokov I, Chetrit A, Zaks N, Langevitz P, Livneh A. Diagnosis delay in familial Mediterranean fever (FMF): social and gender gaps disclosed. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:357–63.
- [6] Erdogan M, Ugurlu S, Ozdogan H, Seyahi E. Familial Mediterranean fever: misdiagnosis and diagnostic delay in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 121:119–24.
- [7] Labrousse M, Kevorkian-Verguet C, Boursier G, Rowczenio D, Maurier F, Lazaro E, et al. Mosaicism in autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 2018;55:432–42.
- [8] Louvrier C, Assrawi E, El Khouri E, Melki I, Copin B, Bourrat E, et al. NLRP3-associated autoinflammatory diseases: Phenotypic and molecular characteristics of germline versus somatic mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2019;145:1254-61.

- [9] Grateau G, Hentgen V, Stojanovic KS, Jéru I, Amselem S, Steichen O. How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:624–9.
- [10] De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908–19.

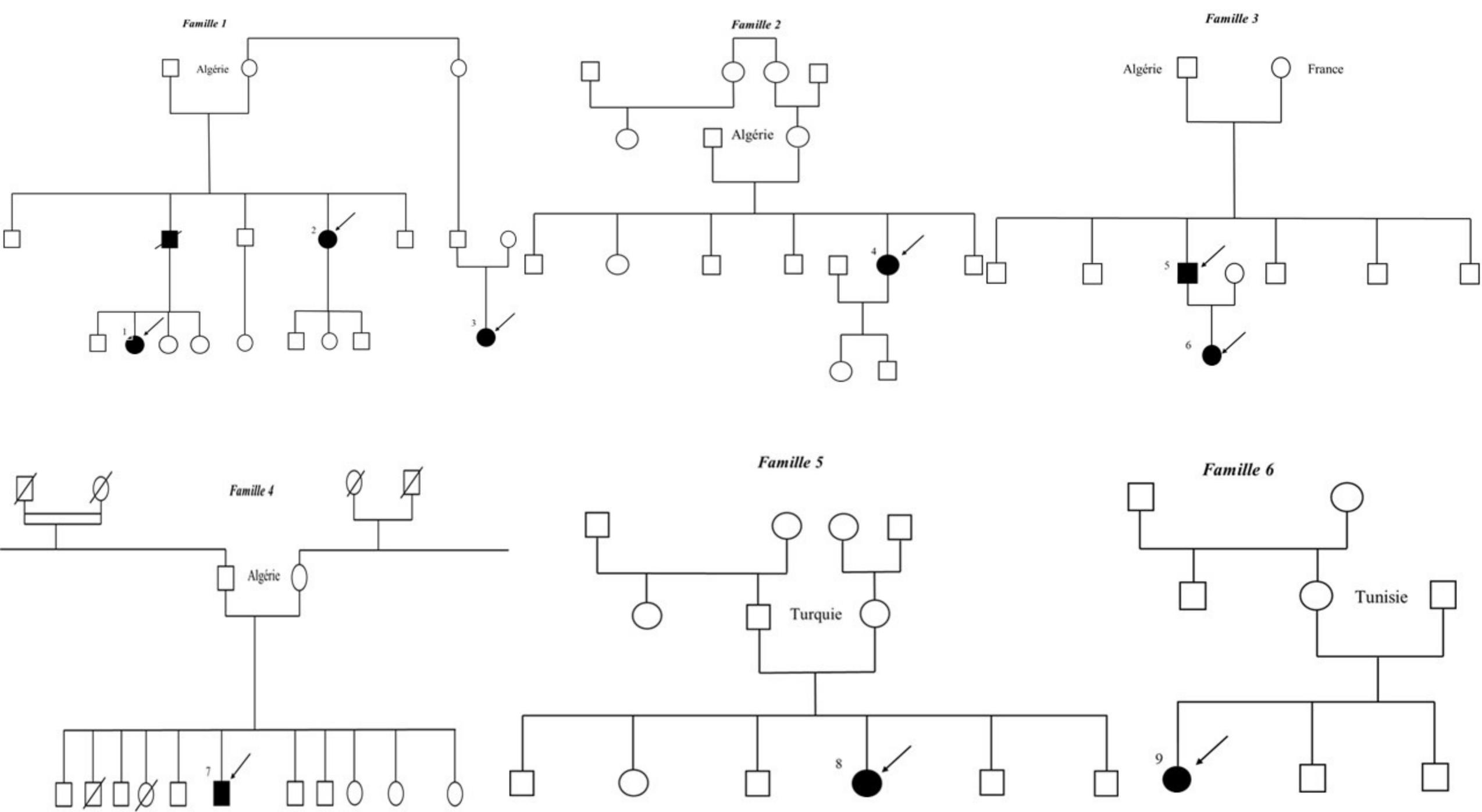
Tableau

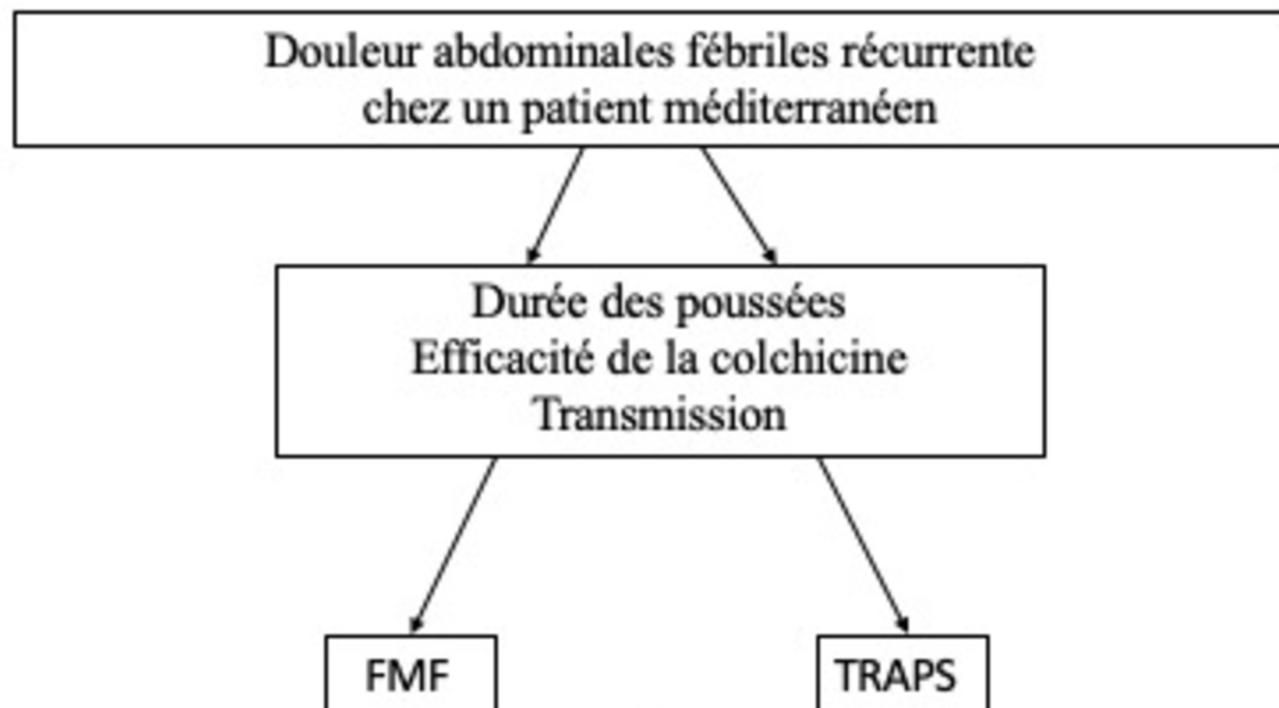
Tableau 1. Caractéristiques principales des patients étudiés

Légendes des figures

Fig. 1. Arbres généalogiques des patients de l'étude (flèche).

Fig. 2. Proposition d'algorithme décisionnel devant des douleurs abdominales fébriles récurrentes chez un patient d'origine méditerranéenne.





Durée des poussées	< 4 jours	6-15 jours	=> Calendrier des signes
Efficacité de la colchicine	Oui	Non	=>Noter si Echec
Transmission	Récessive	Dominante	=> Faire un arbre généalogique

Tableau 1. Caractéristiques principales des patients étudiés

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age de début des symptômes (ans)	15	15	14	17	2	1	3	3	3
Durée de la crise (jours)	4	21	8	21	7	4	30	4 à 5	15
Localisation des symptômes	DA Erythème du décolleté (Edème des mains et des pieds)	DA Fièvre Eruption érythémateuse	DA Fièvre Myalgies	DA Fièvre Myalgies	DA Arthralgie Fièvre	DA Fièvre Diarrhée	DA Fièvre Arthromyalgies Diarrhée	DA et thoracique Fièvre Toux	DA et thoracique Fièvre Eruption cutanée
Fréquence des poussées inflammatoires/an	3	3	6	6	6	2	4	1	4
Age au diagnostic de TRAPS (ans)	30	39	37	30	39	1	42	12	22
Génotype	Thr79Met	THr79Met	THr79Met	THr79Met	THr79Met	THr79Met	Cys99Arg	Cys84Tyr	Cys84Tyr
Nombre d'année d'errance (ans)	15	24	23	13	36	0	39	9	19
Amylose AA	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non
Traitement actuel	Aucun	Colchicine 1 mg/j	Colchicine 1 mg/j	Anakinra 100 mg 1j/2	Canakinumab 150 mg/ 8 semaines	Anakinra 40 mg/j	Anakinra 100 mg 1 j/2	Corticothérapie en crise puis canakinumab 150 mg/ 8 semaines	Corticothérapie en crise
Cas familial	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non