

## Les fièvres récurrentes héréditaires à l'ère de la biologie moléculaire

Jean-Philippe Méry  
Catherine Dodé  
Gilles Grateau

Les fièvres récurrentes héréditaires (FRH) ont considérablement bénéficié des récents progrès de la biologie moléculaire. Les gènes responsables de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), l'hyper-immuno-globulinémie IgD avec syndrome inflammatoire (HIDS), des TRAPS (*TNF receptor associated periodic syndromes*) et de la neutropénie cyclique (NC), respectivement MEFV, MVK, TNFR1 et ELA2, ont été identifiés dans les 4 dernières années. MEFV code pour une protéine qui a été baptisée marénostrine ou pyrine, dont la fonction n'est pas encore parfaitement élucidée. MVK code pour la mévalonate-kinase. Les TRAPS recouvrent divers syndromes cliniques liés à des mutations de l'un des récepteurs du TNF, TNFR1. La neutropénie cyclique est la conséquence de mutations du gène *ELA2* qui code pour l'élastase neutrophile. Le syndrome de Muckle-Wells et l'urticaire familiale au froid sont liés à des mutations d'un même gène qui n'a pas encore été identifié. La réalisation en cours de modèles de souris *knock-in* et *knock-out* devrait grandement contribuer à élucider les fonctions des protéines en cause.

### ADRESSES

J.P. Méry: 59, rue Madame, 75006 Paris, France. e-mail: jpmery@club-internet.fr.  
C. Dodé: Laboratoire de biochimie et génétique moléculaire, Hôpital Cochin, Pavillon Cassini, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France. G. Grateau: Service de médecine interne, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 4, France.

**O**n décrit actuellement sous le nom de fièvres récurrentes héréditaires\* (FRH) un groupe d'affections caractérisées par des accès fébriles récurrents, spontanément résolutifs, associés à des phénomènes inflammatoires qui tou-

chent au premier chef les séreuses, les synoviales et la peau. Elles comportent en règle générale une élévation permanente des protéines de l'inflammation, notamment de la protéine SAA (*serum amyloid associated protein*) qui joue un rôle dans l'éventuelle apparition d'une amylose de type AA (*m/s* 1992, n° 6, p. 523), celle-ci représentant la complication majeure d'affections qui, en son absence, ne mettent pas en jeu le pronostic vital.

\* Le terme de fièvres récurrentes semble préférable à celui fréquemment utilisé de fièvres périodiques car aucune de ces fièvres n'a de réelle périodicité.

Malgré la similitude de leur tableau clinique, les FRH n'ont pas toutes le même mode de transmission. C'est ainsi que deux d'entre elles, la fièvre méditerranéenne familiale et l'hyper-immuno-globulinémie IgD avec syndrome inflammatoire, ont une transmission autosomique récessive alors que le syndrome de Muckle-Wells, l'urticaire familiale au froid et un ensemble d'affections aujourd'hui décrites sous le nom de TRAPS (*TNF receptor associated periodic syndromes*) ont une transmission autosomique dominante. Les FRH ont fait l'objet ces dernières années, tant en France qu'à l'étranger, de nombreux travaux ayant principalement pour but d'en identifier les gènes responsables. Si les lecteurs de *médecine/sciences* ont été tenus au courant de certains d'entre eux, le moment nous a paru venu d'en faire une revue générale.

## Les fièvres récurrentes à transmission autosomique récessive

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) (OMIM\* 249100) et l'hyper-immunoglobulinémie IgD avec syndrome inflammatoire (HIDS) (OMIM 260920) possèdent une transmission autosomique récessive (*Tableau I*).

### La fièvre méditerranéenne familiale

La FMF est la plus fréquente et la mieux individualisée des FRH. Elle affecte de manière prédominante des groupes ethniques originaires du bassin méditerranéen et du Moyen-

Orient: Juifs séfarades, Arméniens, Turcs et Arabes. De manière beaucoup moins fréquente, elle peut également affecter d'autres populations, en général d'origine européenne, notamment les Juifs ashkénazes et les Italiens. La fréquence des porteurs du gène responsable de l'affection a été estimée à 1/7 chez les Arméniens vivant à Los Angeles et à 1/5 chez les Juifs d'Afrique du Nord, cette fréquence élevée suggérant que les hétérozygotes ont une résistance sélective à un agent pathogène qui n'a toutefois pas été identifié. Dans les cas typiques, la FMF est caractérisée par la survenue d'accès fébriles récurrents, apparus dans l'enfance ou à l'adolescence, spontanément résolutifs en quelques jours et s'accompagnant de manifestations inflammatoires articulaires, péritonéales et/ou pleurales et d'éry-

\* OMIM pour Online Mendelian Inheritance in Man. Les nombres renvoient à la classification internationale des maladies héréditaires (<http://www.ncbi.nih.gov.omim/>).

**Tableau I.** Principaux caractères des fièvres récurrentes héréditaires.

	FMF	HIDS	MW	UFF	TRAPS	NC
Origine ethnique	Juifs séfarades, Arméniens, Arabes, Turcs	Néerlandais Européens	Européens	Pas de spécificité	Irlandais, divers	Pas de spécificité
Mode de transmission	Autosomique récessif	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Autosomique dominant	Autosomique dominant	Autosomique dominant
Localisation chromosomique	16p13.3	12q24	1q44	1q44	12p13	19p13.3
Gène	MEFV	MVK	?	?	TNFR1	ELA2
Âge d'apparition des symptômes	Enfance	Enfance	Variable	Enfance	Variable	
Durée des accès (jours)	3-4	3-7	1-2	1-2	7-21	3-6
Douleurs abdominales	++	++	-	-	++	-
Douleurs articulaires	++	++	+	+	+	-
Signes cutanés	± rash	++ rash	++ urticaire	++ urticaire	++	-
Surdité	-	-	+	-	-	-
Amylose	++	-	++	+	+	-
Sensibilité à la colchicine	++	-	-	-	-	-

FMF: fièvre méditerranéenne familiale; HIDS: hyper-immuno-globulinémie IgD avec syndrome inflammatoire; MW: syndrome de Muckle-Wells; UFF: urticaire familiale au froid; TRAPS: TNF receptor associated periodic syndromes; NC: neutropénie cyclique.

thèmes cutanés érysipéloïdes. La gravité de l'affection tient à l'éventuelle survenue d'une amylose rénale AA, dont la fréquence n'est pas la même dans les divers groupes ethniques. En l'absence d'anomalies biologiques spécifiques, le diagnostic ne pouvait être porté, jusqu'à un passé récent, que sur des arguments cliniques, ce que la variabilité des symptômes d'un cas à l'autre et la fréquence des formes atypiques rendaient souvent difficile. Il est pourtant capital de faire aussi précocement que possible le diagnostic de FMF car un traitement quotidien et poursuivi tout au long de la vie par la colchicine prévient dans la majorité des cas aussi bien la survenue des accès inflammatoires que celle de l'amylose. C'est dire tout l'intérêt du diagnostic génétique dont on dispose maintenant.

C'est en 1992 qu'une équipe israélo-américaine a localisé sur le bras court du chromosome 16, en 16p13.3, le gène responsable de la FMF qui a été dénommé *MEFV* pour *Mediterranean fever*. Il a ensuite fallu 5 ans pour que deux équipes indépendantes parviennent à identifier le gène par clonage positionnel [1-4]. Il s'agit d'un gène d'environ 15 kb qui comporte 10 exons, dont le transcrit de 3,7 kb code pour une protéine de 781 acides aminés – dénommée marénostrine (de *mare nostrum*, mer méditerranée en latin) par les Français, pyrine par les Américains – qui appartient à la famille des facteurs nucléaires RoRet. Quatre mutations, siégeant toutes dans l'exon 10 et ségrégeant chacune avec un haplotype ancestral différent, ont été initialement décrites par les deux groupes. De nombreuses autres mutations ont été décrites depuis et on en connaît aujourd'hui plus d'une vingtaine [5-12] (figure 1). Pour la majorité d'entre elles, il s'agit de mutations ponctuelles faux-sens qui ont pour conséquence la substitution d'un seul acide aminé hydrophobe. Deux courtes délétions ne décalant pas le cadre de lecture [6, 7] et une mutation non-sens [13] ont également été décrites. Il existe deux « points chauds » : l'exon 10 qui code pour le domaine B 30.2 de la partie carboxy-terminale de la protéine, et l'exon 2. Près des deux tiers des mutations sont situées dans l'exon 10 où elles sont groupées dans une région de

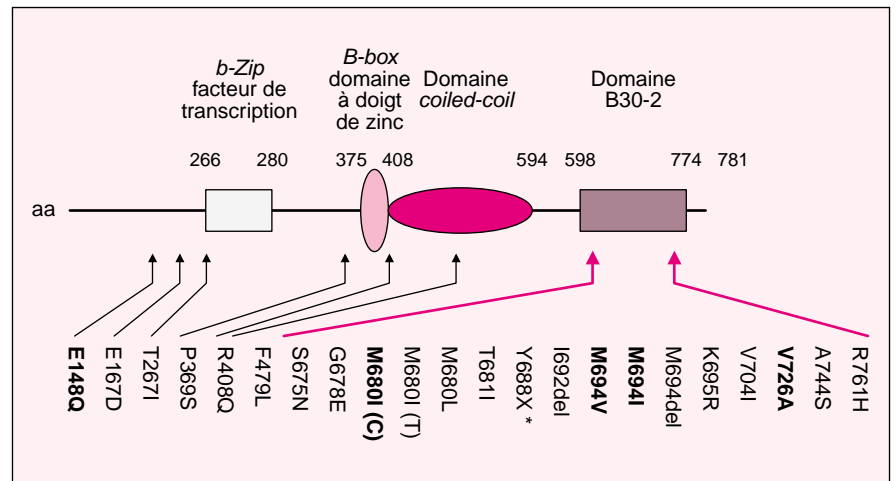


Figure 1. Mutations de la marénostrine responsables de FMF. Les mutations en caractères gras sont les plus fréquentes. \* Seule mutation non sens.

14 acides aminés (codons 680 à 694), alors que celles situées sur l'exon 2 sont disséminées sur toute sa longueur. De nombreux génotypes ont été observés, les patients étant soit homozygotes pour une mutation donnée, soit hétérozygotes composites, chaque allèle étant porteur d'une mutation différente. Des allèles complexes ont également été observés, comportant 2 ou 3 mutations différentes en *cis* sur le même allèle. Il est fréquent de ne pouvoir identifier qu'une mutation chez des patients appartenant à des groupes ethniques « à risque », ce qui suggère soit la présence de mutations n'ayant pas été décelées (elles pourraient notamment siéger dans les régions non codantes du gène), soit l'existence d'un autre locus non encore identifié [10]. L'observation dans certaines familles turques de cas de FMF qui ne sont pas liés à *MEFV* plaide en faveur de cette dernière hypothèse et de l'hétérogénéité génétique de l'affection [14]. La fréquence élevée des mutations dans certaines populations rend compte de cas non exceptionnels de transmission « pseudo-dominante » [8, 15]. Des cas exceptionnels de transmission dominante réelle ont toutefois été rapportés [15]. De nombreuses études ont été faites ces dernières années dans le but de déterminer la fréquence respective des mutations dans les différents groupes ethniques concernés et

d'établir des corrélations génotype-phénotype. Les données les plus claires concernent la mutation M694V qui apparaît la plus fréquente, soit à l'état homozygote, soit à l'état hétérozygote. Sa fréquence est particulièrement élevée chez les Juifs Séfarades originaires d'Afrique du Nord [10, 16]. Lorsqu'elle est homozygote, la mutation M694V paraît associée à des phénotypes particulièrement sévères [9, 16, 17] et comporte un risque élevé d'amylose [8, 17-19]. L'amylose n'est toutefois pas l'apanage des patients homozygotes pour la mutation M694V [7, 8, 16, 17, 19-21]. Bien que l'homozygotie pour M694V ait le plus souvent une pénétrance complète, les homozygotes pour cette mutation peuvent présenter tout un spectre de manifestations cliniques, allant d'une latence complète à des accès inflammatoires dramatiques et une sévère amylose rénale, ce qui suggère le rôle d'autres facteurs génétiques ou environnementaux dans la détermination du phénotype. Certaines mutations ont à l'opposé une faible pénétrance. Il en est notamment ainsi de la mutation E148Q (fréquente chez les Juifs ashkénazes et les Italiens) qui est corrélée à un phénotype peu sévère lorsqu'elle n'est pas associée à une autre mutation sur le même allèle [22, 23]; il convient de noter que son caractère pathogène a été récemment discuté [24]. Cazeneuve *et al.* [25] ont récemment montré chez des

Arméniens que la susceptibilité à l'amylose était influencée par deux facteurs indépendants de *MEFV* et agissant indépendamment: le génotype SAA1 et le sexe. Le risque de développer une amylose est apparu 7 fois plus élevé chez les sujets homozygotes pour SAA1 $\alpha$  que chez ceux ayant un autre génotype SAA1, et ce risque était 4 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Une amylose existait notamment chez la totalité des 11 sujets homozygotes à la fois pour M694V et pour SAA1 $\alpha$ . A l'opposé, les polymorphismes des gènes de SAA2 et d'APOE n'ont pas paru avoir d'influence sur l'apparition de l'amylose.

La fonction de la pyrine est encore actuellement méconnue. Les premiers travaux portant sur son identification avaient montré qu'elle n'était exprimée que dans les polynucléaires du sang périphérique et, en se fondant sur une homologie de séquences, on avait pensé qu'il s'agissait probablement d'un facteur nucléaire de transcription contrôlant la réponse inflammatoire au niveau des polynucléaires différenciés [3, 4]. Des travaux plus récents ont apporté des données différentes allant notamment contre l'hypothèse d'un facteur nucléaire [27]. Par RT-PCR et hybridation *in situ*, Centola *et al.* [26] ont montré que l'ARNm de *MEFV* était exprimé non seulement dans les granulocytes mûrs mais également dans la moelle osseuse dans les cellules de la lignée granulocytaire à partir du stade de différenciation myélocytaire. Ils ont également montré, dans des cultures de cellules HL60, que l'ARNm de *MEFV* était aussi exprimé dans des cellules de la lignée monocyttaire et que, dans le sang périphérique, il était exprimé non seulement dans les polynucléaires neutrophiles mais également dans les éosinophiles et dans les monocytes. Une autre équipe a également observé sa présence dans les monocytes et, à un faible degré, dans les lymphocytes B (CD19<sup>+</sup>) et T (CD3<sup>+</sup>) du sang périphérique [26]. Les cytokines et la LPS interviennent dans la régulation de l'expression de l'ARNm de *MEFV* dans les monocytes et les polynucléaires, mais de manière différente pour chacune de ces cellules [26]. La stimulation de monocytes *in vitro* par les cytokines pro-inflammatoires

(IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) et par la LPS en augmente l'expression, alors que l'incubation avec les cytokines anti-inflammatoires (IL4, IL10, TGF $\beta$ ) la diminue. Dans les polynucléaires, l'expression de l'ARNm de *MEFV* est stimulée par le seul IFN $\gamma$ . Il semble que celui-ci puisse induire directement l'expression de l'ARNm de *MEFV*, ce qui suggère que ses effets pourraient s'exercer dans ces cellules en partie par l'intermédiaire de *MEFV*. Ces résultats suggèrent également que *MEFV* exerce un rétrocontrôle négatif spécifique sur l'activation des médiateurs Th1 et pro-inflammatoires dans les cellules myélo-monocytaires [26]. L'association de colchicine et d'IFN $\alpha$  stimule l'expression de l'ARNm de *MEFV* dans les neutrophiles [26], constatation qu'il est intéressant de rapprocher des effets de l'IFN $\alpha$  et de la colchicine dans la FMF. Dans des cellules Cos-1 exprimant de manière transitoire la pyrine couplée à la *green fluorescent protein* (GFP), celle-ci est exclusivement localisée dans le cytoplasme périnucléaire [27] où elle interagit avec une isoforme d'un composant du complexe protéique qui stimule les transports par l'appareil de Golgi (GTC-90). Cette protéine, qu'ils ont nommée *pyrin/marenostrin interacting protein 1* (PM/IP1) a la même localisation subcellulaire que la pyrine dans des cellules Cos-7. Il a été montré par ailleurs que l'introduction des deux mutations M694V et V726A dans l'ADNc de *MEFV* par mutagenèse dirigée, et sa fusion avec la GFP, ne modifient pas la localisation cytoplasmique de la protéine de fusion pyrine-GFP exprimée dans Cos-1; toutefois, la force de l'interaction pyrine-P/M-IP1 est diminuée de 75 % lorsque la pyrine contient l'une ou l'autre de ces deux mutations [28]. Ces résultats suggèrent que l'interaction pyrine-P/M-IP1 pourrait être biologiquement importante, et que l'action de la pyrine pourrait être liée à celle du transport des vésicules par l'appareil de Golgi.

L'équipe de Serge Amselem (Créteil, France) a récemment démontré l'existence d'un deuxième transcrite de *MEFV*, *MEFVd2*, issu d'un épissage alternatif dans lequel l'exon 2 a été complètement délété [29]. Sa séquence nucléotidique est la même

que celle de l'ARNm de *MEFV* à la restriction près de l'absence de la totalité de l'exon 2. Ce nouveau transcrite est exprimé dans les polynucléaires et les mononucléaires du sang périphérique. Dans des cellules CHO exprimant de manière stable la marenostri-ne-fl (pour *full length*) ou la marenostri-ne-d2 couplées à la GFP, ces auteurs ont confirmé la localisation exclusivement cytoplasmique de la première et montré que, à l'opposé, la seconde était principalement localisée dans le noyau.

Les orthologues de *MEFV* ont été récemment clonés chez la souris et le rat [30]. Le gène murin comporte 10 exons avec une séquence codante de 2304 pb, celui du rat comporte 9 exons avec une séquence codante de 2253 pb. Une très importante homologie de structure existe entre les gènes murin et humain (47,6 % d'identité et 65,5 % de similarité). Les protéines correspondantes comportent un certain nombre de domaines présents dans la pyrine humaine, elles sont toutefois dépourvues du domaine carboxy-terminal B30.2, dans lequel ont été trouvées, comme nous l'avons vu, la majorité des mutations associées à la FMF. L'analyse par RT-PCR des transcrits des leucocytes de la souris [29] n'a pas révélé la présence d'une isoforme de *mMEFV* comportant une délétion de l'exon 2. Chez la souris, *MEFV* est localisé sur le chromosome 16, dans une région équivalente à celle du chromosome 16 humain et est, comme chez l'homme, exprimé dans les granulocytes du sang périphérique mais non dans les lymphocytes. Il l'est également dans la pulpe blanche de la rate. L'identification de *mMEFV* va permettre de réaliser des modèles de souris *knock-in* et *knock-out* qui vont certainement contribuer à mieux comprendre comment agit la pyrine dans le contrôle de l'inflammation.

#### L'hyper-immuno-globulinémie IgD avec syndrome inflammatoire

L'HIDS est une affection rare qui affecte le plus souvent des sujets originaires d'Europe, en particulier des Pays-Bas et de la France. Ce syndrome est caractérisé par la survenue dès l'enfance d'accès fébriles récurrents, se reproduisant toutes les 4 ou 8 semaines et durant 3 à 7 jours, asso-

ciés à des céphalées, des arthralgies, des douleurs abdominales avec vomissements et diarrhée, des rash cutanés et des adénopathies cervicales. Les accès fébriles s'accompagnent d'une importante augmentation de la concentration sérique des protéines de l'inflammation et une hyper-immuno-globulinémie D (IgD en général >100 U/ml) est constatée, aussi bien pendant les accès fébriles que dans leur intervalle.

Deux équipes européennes travaillant l'une en France, l'autre aux Pays-Bas ont montré en 1999, par des approches différentes, que l'HIDS était la conséquence de mutations du gène de la mévalonate-kinase – *MVK* – situé en 12q24 [31, 32]. La mévalonate kinase (MK), qui catalyse la phosphorylation de l'acide mévalonique en 5-phosphomévalonate, intervient à un stade précoce de la biosynthèse des isoprénoïdes. Cette voie métabolique aboutit à la synthèse de divers composés, à la fois des stérols, dont le cholestérol, et des isoprénoïdes non stérols, dont l'ubiquinone. Sans que le mécanisme par lequel la MK mutée intervient ait été élucidé, il semble donc, fait nouveau et surprenant, qu'un gène intervenant dans la synthèse du cholestérol soit responsable d'un syndrome inflammatoire récurrent. Une dizaine de mutations faux-sens de *MVK* réparties sur l'ensemble du gène ont été trouvées chez les sujets atteints d'HIDS, parmi lesquelles la mutation 1129 G → A qui entraîne le remplacement d'une valine par une isoleucine au codon 377 (V377I) est la plus fréquente [31-33] (figure 2). La plupart des sujets atteints sont des hétérozygotes composites pour V377I et pour une autre mutation. Une délétion de 92 paires de bases et l'absence d'expression d'un allèle ont également été trouvées dans deux familles différentes [31]. Il existe une élimination urinaire d'acide mévalonique pendant les accès fébriles et l'activité de la MK est diminuée dans les lymphocytes [32] et les fibroblastes des sujets atteints [31].

Ces deux anomalies sont toutefois moindres que celles observées chez les sujets atteints d'un syndrome beaucoup plus grave, lui-aussi lié à des mutations de *MVK*, pour la plupart groupées dans une même région

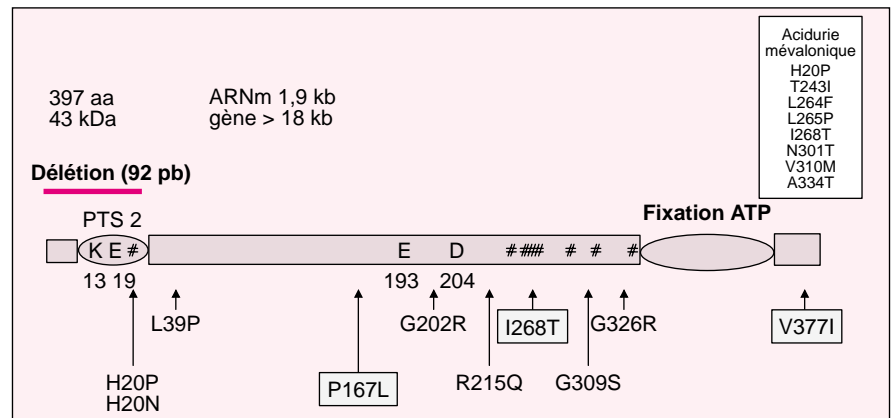


Figure 2. Mutations de la mévalonate kinase responsables d'HIDS. Les mutations encadrées sont les plus fréquentes. PTS2: site d'adressage de l'enzyme dans les peroxysomes. Les mutations responsables d'acidurie mévalonique sont indiquées par # et figurent dans le cadre. (Figure aimablement communiquée par Laurence Cuisset.)

du gène, l'acidurie mévalonique (AM) (OMIM 251170). L'AM est caractérisée par d'importants troubles psychiques et neurologiques entraînant en règle générale la mort dans l'enfance, associés à des manifestations inflammatoires comparables à celles de l'HIDS, et par une très importante élimination urinaire d'acide mévalonique et une activité quasi-nulle de la MK. On peut donc considérer l'HIDS comme une forme mineure d'AM, d'autant qu'un chevauchement phénotypique et génotypique entre les deux affections a été observé chez 2 patients [31]. En ce qui concerne l'HIDS, il est important de noter que l'hyperIgD ne serait qu'un épiphénomène. Un malade hétérozygote composite pour *MVK* avait en effet un taux normal d'IgD sérique [32]. A la différence des autres fièvres récurrentes héréditaires, aucun cas d'amylose n'a été rapporté à ce jour chez des sujets atteints d'HIDS. Il convient de signaler que Drenth *et al.* [33] n'ont pas trouvé de mutations de *MVK* chez 13 sujets ayant un phénotype typique d'HIDS, ce qui suggère une hétérogénéité génétique de ce syndrome.

### Les fièvres récurrentes à transmission autosomique dominante

On regroupe dans le cadre des fièvres récurrentes à transmission autosomique dominante le syndrome

de Muckle-Wells (OMIM 191900), l'urticaire familiale au froid (OMIM 120100), les syndromes actuellement rassemblés sous le nom de TRAPS et la neutropénie cyclique (Tableau I).

#### Syndrome de Muckle-Wells et urticaire familiale au froid

Les gènes responsables de ces affections ont été tous deux localisés dans la même région du bras long du chromosome 1, en 1q44 [34-36], mais n'ont pas encore été identifiés.

Le syndrome de Muckle-Wells (MW) a été décrit en 1962 chez 9 des 18 membres d'une famille originaire du Derbyshire. Une centaine de cas en ont été rapportés depuis chez des sujets dont la majorité sont originaires d'Europe du Nord. Son tableau clinique est celui d'accès fébriles associés à une urticaire, des arthralgies et une conjonctivite apparaissant le plus souvent dans l'enfance, durant de 24 à 48 heures et se reproduisant à des intervalles variables. Une surdité nerveuse d'apparition plus tardive et s'aggravant progressivement est présente chez la majorité des sujets et une amylose rénale est très fréquente, sans être constante. L'urticaire familiale au froid est caractérisée par un ensemble de symptômes, urticaire, arthralgies, fièvre et frissons, œdème des extrémités, durant de 24 à 48 heures et ayant la particularité d'apparaître de 30 minutes à



3 heures après une exposition au froid. Les premières attaques surviennent durant la première enfance et persistent pendant toute la vie. La survenue tardive d'une amylose a été observée dans plusieurs familles. Il existe donc des symptômes communs aux deux affections mais leurs phénotypes diffèrent dans la mesure où la surdité est propre au syndrome de MW et le déclenchement des symptômes à la suite d'une exposition au froid à l'urticaire familiale. On ne sait pas si la similitude de certains des symptômes des deux affections et la liaison génétique de celles-ci au même locus sont la conséquence de mutations différentes d'un même gène, de l'expression variable de celui-ci en fonction de facteurs génétiques ou environnementaux ou de mutations de deux gènes proches mais distincts. On doit ajouter que McDermott *et al.* [37] ont récemment décrit dans une famille du nord de l'Inde, sous le nom de « fièvre périodique à transmission autosomique dominante » une affection dont les symptômes sont assez proches de ceux du syndrome de MW et de l'urticaire familiale au froid. Aucun des membres atteints n'avait toutefois de surdité ou de sensibilité au froid ; plusieurs d'entre eux avaient une amylose AA. Ces auteurs ont montré que cette affection était également liée au locus commun au syndrome de MW et à l'urticaire familiale au froid et ont conclu qu'il s'agissait probablement d'une forme de chevauchement de ces deux affections.

### Les TRAPS (TNF receptor associated periodic syndromes)

En 1982, Williamson *et al.* ont décrit sous le nom de fièvre hibernienne familiale (FHF) (OMIM 142680) – de Hibernie, nom ancien de l'Irlande – une affection ayant frappé 16 membres d'une famille irlandaise et se manifestant par des accès fébriles épisodiques associés à des myalgies et à des rash érythémateux douloureux [38]. Quinze ans plus tard, la reprise de cette famille [39, 40] et l'étude de deux autres [41] ont permis de préciser sa symptomatologie et de confirmer qu'elle se transmettait selon le mode autosomique dominant. La FHF est caractérisée par des accès

fébriles à répétition, de périodicité très variable d'un cas à l'autre et d'un sujet à un autre, débutant le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence, rarement après 40 ans, et durant le plus souvent quelques semaines. Des lésions érythémateuses inflammatoires, douloureuses, accompagnées d'un œdème, évocatrices d'une cellulite sous-cutanée, et des myalgies le plus souvent localisées aux membres, apparaissant en règle à leur racine et migrant ensuite vers leur extrémité, sont très fréquemment associées aux accès fébriles. L'étude par résonance magnétique nucléaire a montré dans quelques cas l'existence d'images compatibles avec des lésions inflammatoires des muscles et du derme [40, 42]. Des douleurs abdominales, articulaires et testiculaires, une hyperhémie conjonctivale, un œdème péri-orbitaire sont également fréquemment associés aux accès fébriles. Vitesse de sédimentation et protéine C réactive sont élevées lors des accès. Les symptômes inflammatoires sont le plus souvent amendés par un traitement corticoïde qui nécessite fréquemment de fortes doses. A la différence de ce qui est observé dans la FMF, la colchicine demeure le plus souvent sans effet lors des accès et ne prévient pas leur répétition.

Le gène responsable de la FHF a été lié en 1998 à un locus situé en 12p13 dans les 3 familles irlandaises [43]. Quasi-simultanément, une équipe

australienne trouvait également une liaison avec des marqueurs situés en 12p13 dans une famille originaire d'Écosse dont de nombreux membres étaient atteints d'une affection fébrile périodique, décrite sous le nom de *autosomal dominant familial periodic fever*, qui ressemble en tous points à la FHF [44]. Un an plus tard, le gène responsable était identifié comme celui qui code pour le récepteur de 55 kDa du TNF, TNFR1. Six mutations différentes de TNFR1 étaient décrites dans 7 familles atteintes de FHF, dont 3 des 4 chez lesquelles une liaison à un locus situé en 12p13 avait été précédemment démontrée [45]. Il s'agissait dans tous les cas de mutations faux-sens, cinq d'entre elles entraînant la substitution d'une cystéine participant à un pont disulfure situé dans le premier ou dans le second des 4 domaines extracellulaires riches en cystéine de TNFR1, la sixième (T50M) entraînant la substitution d'une thréonine adjacente à une cystéine faisant également partie d'un pont disulfure dans le premier domaine extracellulaire du gène. Depuis, plusieurs autres mutations faux sens ont été décrites, siégeant toutes dans les exons 2 à 4, soit dans le premier, soit dans le second des domaines extracellulaires riches en cystéine qui jouent un rôle majeur dans la fixation du TNF à son récepteur [42, 46-50] (figure 3). L'une d'entre elles, la mutation T50M a été trouvée dans 4 familles non apparen-

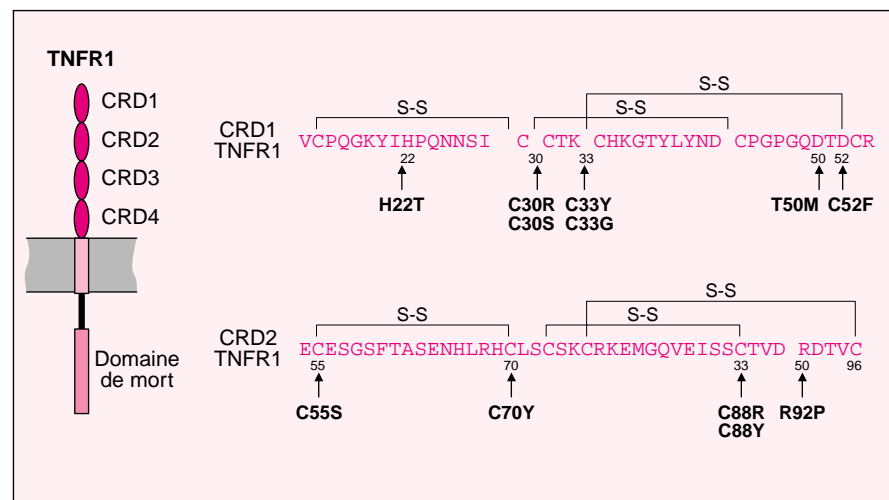


Figure 3. Mutations responsables de TRAPS. CRD: cystein-rich domain.

tées. Une amylose a été observée dans plusieurs familles [42, 45, 48, 50]. Certaines mutations n'ont pas une pénétrance complète et ont été trouvées chez des porteurs asymptomatiques [42, 45, 51].

Le TNF est le principal médiateur de la réponse inflammatoire. L'augmentation du taux du TNF dans le sang plasmatique entraîne une libération de ses récepteurs, le TNFR1 de 55 kDa et le TNFR2 de 75 kDa. Le TNFR1 est exprimé à la partie externe de la membrane de la plupart des cellules de l'organisme où il agit comme récepteur de plusieurs cytokines, dont le TNF, en recevant et en transmettant les signaux qui vont déclencher la réponse inflammatoire. Ce signal peut être aboli lors du clivage de la partie extracellulaire du TNFR1 membranaire par des métalloprotéases, ce qui entraîne la libération dans le sang de la forme soluble du récepteur, sTNFR1. Celle-ci contribue alors à supprimer la réponse inflammatoire en se liant au TNF circulant avant qu'il ne se lie au TNFR1 membranaire. Chez les patients porteurs d'une mutation du gène TNFR1, le taux de sTNFR1 est plus faible entre les accès inflammatoires que chez les sujets normaux et, lors des accès inflammatoires, son taux est moins élevé que dans d'autres affections inflammatoires [45, 52]. Une diminution de la clairance du TNFR1 membranaire a été observée chez des patients porteurs de la mutation C52F, avec pour conséquence une diminution du taux de sTNFR1 ; ce phénomène pourrait, au moins en partie, être responsable des manifestations cliniques qui seraient la conséquence d'un défaut du contrôle de la réponse inflammatoire. Il convient toutefois de noter que Dodé *et al.* [42] n'ont trouvé ni diminution du sTNFR1 plasmatique entre les accès, ni modifications de l'expression de TNFR1 dans les monocytes et les polynucléaires chez les membres d'une famille ayant la mutation C30S et que le groupe de McDermott [51] n'a pas trouvé de diminution de la clairance du TNFR1 membranaire dans toutes les mutations de TNFR1, ce qui suggère que d'autres mécanismes interviennent également.

McDermott *et al.* [45] ont proposé l'acronyme TRAPS pour désigner les

cas de FRH dans lesquels une mutation de TNFR1 est démontrée, terme qui a été depuis adopté. Les TRAPS ont été observés chez des sujets d'origines géographiques variées, le plus souvent européenne. Dodé *et al.* [42] ont récemment souligné les principaux caractères cliniques qui différencient les TRAPS des autres FRH, et notamment de la FMF: (1) accès fébriles de plus longue durée que ceux de la FMF; (2) placards inflammatoires sous-cutanés affectant non seulement les membres inférieurs mais aussi les bras; (3) intensité des douleurs abdominales; (4) mode de transmission autosomique dominant; (5) origine non méditerranéenne des sujets atteints; (6) atténuation par les corticoïdes des symptômes inflammatoires lors des accès; (7) inefficacité de la colchicine dans leur prévention. De plus, une augmentation des protéines de l'inflammation, contrastant avec un taux normal ou bas de sTNFR1, serait fortement évocateur d'un TRAPS, le dosage de sTNFR1 pouvant ainsi être un outil diagnostique dans les fièvres récurrentes de diagnostic incertain [42]. Il convient toutefois de tenir compte de la fonction rénale des patients dans l'interprétation des dosages de sTNFR1 car, en raison d'une diminution de sa clairance rénale, ses taux plasmatiques sont élevés chez les insuffisants rénaux [53], et des taux élevés de sTNFR1 ont été récemment observés chez une patiente ayant un TRAPS génétiquement prouvé avec une amylose responsable d'une sévère insuffisance rénale [50]. Les cas de TRAPS authentifiés par la mise en évidence d'une mutation de TNFR1 sont encore trop peu nombreux pour qu'il ait été possible d'établir des corrélations génotype-phénotype. Il sera, à cet égard, particulièrement important de voir si certaines mutations prédisposent plus que d'autres à l'apparition d'une amylose. Il faut également noter qu'aucune mutation du gène TNFR1 n'a pu être identifiée chez certains sujets présentant un phénotype TRAPS, sans que l'on sache si ces cas correspondent à un défaut de sensibilité des méthodes d'étude du gène ou à une hétérogénéité génétique [49, 51].

L'implication de mutations de TNFR1 dans les TRAPS a conduit à

envisager un traitement plus spécifique que les corticoïdes. On dispose en effet actuellement d'une forme recombinée d'un récepteur du TNF, l'éta-nercept (protéine de fusion recombinée p75TNFR-Fc), dont on a montré qu'elle inhibe l'activité du TNF *in vitro* et réduit l'inflammation chez des modèles animaux. Des effets favorables d'un traitement par l'éta-nercept ont été rapportés dans un cas de TRAPS avec amylose [54].

### La neutropénie cyclique (OMIM 162800)

Cette affection héréditaire à transmission autosomique dominante est caractérisée par la répétition à intervalles réguliers, de l'ordre de 21 jours, d'accès fébriles accompagnés d'une baisse du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants ainsi que des éosinophiles, des lymphocytes, des plaquettes et des réticulocytes. Des accidents infectieux surviennent fréquemment à l'occasion des épisodes neutropéniques. L'étude de 13 familles a récemment permis d'établir que l'affection était liée à un locus situé en 19p13.3 et d'identifier le gène responsable [55]. Il s'agit d'*ELA2* qui code pour l'élastase neutrophile (ou élastase 2), une sérine protéase contenue dans les granules des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Sept mutations ponctuelles de *ELA2* ont été identifiées, dont aucune n'existait dans 125 chromosomes contrôles. L'élastase neutrophile est la cible de serpins, notamment l' $\alpha_1$ -antitrypsine, et l'hypothèse a été émise selon laquelle les mutations de *ELA2* pourraient perturber l'interaction élastase neutrophile/ $\alpha_1$ -antitrypsine avec pour résultat un dérèglement des processus qui régissent le rythme cyclique de l'hématopoïèse.

### Conclusions

Cet article illustre les progrès réalisés dans la connaissance des facteurs génétiques des FRH. Comme on l'a vu, on dispose maintenant d'un diagnostic génétique pour la FMF, l'HIDS et les TRAPS. Il convient toutefois de souligner qu'il n'est pas nécessaire d'y recourir de manière systématique chaque fois que le dia-

gnostic d'une de ces affections se pose. Notamment, en ce qui concerne la FMF, on peut se satisfaire d'un diagnostic fondé sur les seules données cliniques dans les cas typiques survenant chez des sujets appartenant à un groupe ethnique à risque, et *a fortiori* s'il existe d'autres cas connus dans la famille. A l'opposé, le diagnostic génétique est d'une grande utilité dans les FRH plus rares et dans leurs formes atypiques, de diagnostic clinique incertain ■

## RÉFÉRENCES

- Bernot A, Clepet C, Heilig R, *et al.* Identification of marenostriin, the gene responsible for familial mediterranean fever. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial mediterranean fever*, 1 vol., Tel Aviv: Freund Publishing House, 1997: 235-8.
- Deng Z, Kastner DL, and the International FMF Consortium. Genomic structure and sequence analysis of the FMF gene and its protein product. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial mediterranean fever*, 1 vol., Tel Aviv, Freund Publishing House, 1997: 239-45.
- The French FMF Consortium. A candidate gene for familial mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
- The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
- Aksentjevich I, Torosyan Y, Samuels J, *et al.* Mutation and haplotype studies of familial mediterranean fever reveal ancestral relationship and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi jewish population. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 949-62.
- Bernot A, da Silva C, Petit JL, *et al.* Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial mediterranean fever. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1317-25.
- Booth DR, Gillmore JD, Booth SE, Pepys MB, Hawkins PN. Pyrin/marenostriin mutations in familial mediterranean fever. *Q J Med* 1998; 91: 603-6.
- Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, *et al.* MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial mediterranean fever: diagnostic value and unfavourable renal prognosis of the M694V homozygous genotype: genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 88-97.
- Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, *et al.* Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 1998; 6: 95-7.
- Dodé C, Pêcheux C, Cazeneuve C, *et al.* Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial mediterranean fever. *Am J Med Genet* 2000; 92: 241-6.
- Domingo C, Touitou I, Bayou A, *et al.* Familial mediterranean fever in the «Chuetas» of Mallorca: a question of jewish origin or genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 242-6.
- Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Nash JT, Haskard DO, Hawkins PN. Two novel exon 10 MEFV mutations in a british man with an unclassified chronic inflammatory disease: phenotype III FMF? *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 276.
- Notarnicola C, Manna R, Rey JM, Touitou I. Y688X, the first nonsense mutation in familial mediterranean fever. *Hum Mut (on line) Mutation Polymorphism Report* 2000; 190.
- Akarsu AN, Saatci U, Ozen S, Bakkaloglu A, Besbas N, Sarfarazi M. Genetic linkage study of familial mediterranean fever to 16p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the turkish population. *J Med Genet* 1997; 34: 573-8.
- Booth DR, Gillmore JD, Lachmann SE, *et al.* The genetic basis of autosomal dominant familial mediterranean fever. *Q J Med* 2000; 93: 217-21.
- Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, *et al.* Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial mediterranean fever. *J Rheumatol* 2000; 27: 1703-7.
- Mimouni A, Magal N, Stoffman N, *et al.* Familial mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics* 2000; 105: E70.
- Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, *et al.* MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial mediterranean fever. *Int J Exp Clin Invest* 1999; 6: 1-6.
- Shohat M, Magal N, Shohat T, *et al.* Phenotype-genotype correlations in familial mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 287-92.
- Akar N, Misiroglu M, Yalçinkaya F, *et al.* MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial mediterranean fever. *Hum Mutat* 2000; 15: 118-9.
- Tekin M, Yalçinkaya F, Çakar N, *et al.* MEFV mutations in multiplex families with familial mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000; 57: 430-4.
- Hawkins PN, Gillmore JD, Booth SE, *et al.* Pyrin E148Q is prevalent globally and may upregulate the inflammatory response non-specifically. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 276.
- Stoffman N, Magal N, Shohat T, *et al.* Higher than expected carrier rates for familial mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 307-10.
- Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mut (on line) Mutation in Brief* 2000; 313.
- Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, *et al.* Identification of MEFV-independent modifying genetic factors in familial mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1136-43.
- Centola M, Wood G, Frucht DM, *et al.* The gene for familial mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95: 3223-31.
- Tidow N, Chen X, Müller C, *et al.* Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 2000; 95: 1451-5.
- Chen X, Bykhovskaya Y, Tidow N, *et al.* The familial mediterranean fever protein interacts and colocalizes with a putative Golgi transporter (44511). *PSEBM*. 2000; 224: 32-40.
- Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, *et al.* Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial mediterranean fever regulates translocation of the marenostriin/pyrin protein to the nucleus. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 3001-9.
- Chae JJ, Centola M, Aksentjevich I, *et al.* Isolation, genomic organization, and expression analysis of the mouse and rat homologues of MEFV, the gene for familial mediterranean fever. *Mammal Genome* 2000; 11: 428-35.
- Drenth JPH, Cuisset L, Grateau G, *et al.* Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 178-81.
- Houten SM, Kuis W, Duran M, *et al.* Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmuno-globulinaemia D and periodic syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 175-7.
- Drenth JPH, Cuisset L, Simon A, *et al.* Molecular analysis of MKV mutations in 68 patients with hyper IgD and periodic fever syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 298.
- Cuisset L, Drenth JPH, Berthelot JM, *et al.* Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet* 2000; 65: 1054-9.
- Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1693-8.
- Jung M, Ross B, Wienker TF, Preuss G, Kuester W, Reis A. A locus for familial cold urticaria maps to distal chromosome 1q: familial cold urticaria and Muckle-Wells syndrome are probably allelic. *Am J Hum Genet* 1996; 59 (suppl): A223.



## RÉFÉRENCES

37. McDermott MF, Aganna E, Hitman GA, Ogulonkade BW, Booth DR, Hawkins PN. An autosomal dominant periodic fever associated with AA amyloidosis in a north indian family maps to distal chromosome 1q. *Arthr Rheum* 2000; 43: 2034-40.
38. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BHB, Toghil PJ. Familial hibernian fever. *Q J Med* 1982; 51: 469-80.
39. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 806-17.
40. McDermott EM, Powell RJ. The clinical spectrum of familial hibernian fever. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial mediterranean fever*, 1 vol., Tel Aviv: Freund Publishing House, 1997: 135-8.
41. Quane KA, McDermott MF, McCarthy J, et al. Autosomal dominant periodic fever in two irish pedigrees. *Br J Rheumatol* 1997; 36 (suppl 1): 142.
42. Dodé C, Papo T, Fieschi C, et al. A novel missense mutation (C30S) in the gene encoding tumor necrosis factor receptor 1 linked to autosomal-dominant recurrent fever with localized myositis in a french family. *Arthr Rheum* 2000; 43: 1535-42.
43. McDermott MF, Ogunkolade BW, McDermott EM, et al. Linkage of familial hibernian fever to chromosome 12p13. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1446-51.
44. Mulley J, Saar K, Hewitt G, et al. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 884-9.
45. McDermott MF, Aksentjevich 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.
46. Aksentjevich I, Galon J, McDermott M, Ortman R, O'Shea JJ, Kastner DL. TNF receptor associated periodic fever syndromes (TRAPS) mutations and early experience with etanercept therapy. In: *Abstract of the 49th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics*. San Francisco, 1999: 1570.
47. Dodé C, Papo T, Hazenberg B, et al. TNFR1 mutation analysis in three TRAPS families. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 299.
48. Jadoul M, Dodé C, Cosyns JP, et al. Autosomal dominant periodic fever with AA amyloidosis: novel mutation in tumor necrosis factor receptor 1 gene. *Kidney Int* 2001; 59: 1677-82.
49. McDermott M, Aksentjevich I, Aganna E, et al. Screening of autosomal dominant recurrent fever families for TNFR1 mutations. In: *Abstracts of the 49th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics*. San Francisco, 1999: 2724.
50. Simon A, Dodé C, Van der Meer JWM, Drenth JPH. Familial periodic fever and amyloidosis due to a new mutation in the type 1 tumor necrosis factor receptor. *Am J Med* 2001; 110: 313-6.
51. Galon J, Aksentjevich I, McDermott MF, O'Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 479-86.
52. McDermott MF. Autosomal dominant recurrent fevers. Clinical and genetic aspects. *Rev Rhum* 1999; 66: 484-91.
53. Brockhaus M, Bar-Khayim Y, Gurwicz S, Frensdorff A, Haran N. Plasma tumor necrosis factor soluble receptors in chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 42: 663-7.
54. Drewe E, McDermott E, Powell RJ. Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343: 1044.
55. Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprilyan AG, Dale DC. Mutation in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21 day biological clock in cyclic neutropenia. *Nat Genet* 1999; 23: 433-6.

## Summary

### Recurrent hereditary fever in the era of molecular biology

Clinical and genetic aspects of recessive (Familial Mediterranean Fever – FMF – and Hyperimmunoglobulinemia IgD and Periodic Fever Syndrome – HIDS) and dominant (Muckle-Wells Syndrome, Familial Cold Urticaria, TRAPS – TNF receptor associated periodic syndromes – and Cyclic Neutropenia) recurrent fevers are reviewed. Emphasis is given to the recently identified genes responsible for FMF, HIDS and TRAPS, MEFV, MVK and TNFR1, respectively, and to the hypothesis concerning the function of their products.

## TIRÉS À PART

J.P. Méry.

## Conférenciers

Riccardo Brambilla, Jocelyne Caboche, Phil Cohen, Marcel Dorée, Hervé Enslin, Alain Eychene, Olivier Haccard, Yves Henri, Robert Hipkind, Heribert Hirt, Dirk Inzé, Jim Maller, Angel Nebreda, Matthias Peter, Jacques Pouysségur, Jen Sheen, Marie-Hélène Verlhac

## Renseignements

Catherine Jessus, ESA CNRS 7080, Boîte 13, Université Pierre-et-Marie-Curie, 4, place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05, France  
Tél. : 01 44 27 26 42 – Fax : 01 44 27 34 72