

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins**

## **PNDS 2018**

### **TRAPS : Tumor necrosis factor-Receptor-Associated Periodic Syndrome**

**Ou**

### **Syndrome de fièvre récurrente lié au récepteur du facteur de nécrose tumorale**

**Ce PNDS a été dirigé par le Docteur Véronique HENTGEN**

**Centre de Référence des Maladies Autoinflammatoires et de l'Amylose inflammatoire (CeRéMAIA)**

Sous l'égide et avec le partenariat de la  
**Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI<sup>2</sup>R)**



# Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS TRAPS

Ce travail a été coordonné par le Docteur Véronique HENTGEN, sous l'égide du CeRéMAIA et avec le partenariat de FAI<sup>2</sup>R.

## 1. Groupe rédactionnel :

Dr Sophie GEORGIN-LAVIALLE, médecine interne, AP-HP Tenon, Paris  
Dr Véronique HENTGEN, pédiatrie, CH Versailles, Le Chesnay  
Pr Isabelle KONE-PAUT, rhumatologie pédiatrique, AP-HP Kremlin-Bicêtre  
Pr Isabelle TOUITOU, génétique, CHU Montpellier

## 2. Groupe multidisciplinaire de relecture :

Pr Achille AOUBA, médecine interne et immunologie clinique, CHU Caen  
Dr Alexandre BELOT, pédiatrie, CHU Lyon  
Dr Valérie DELSOL, médecin généraliste, Armentières  
Pr Gilles GRATEAU, médecine interne, AP-HP Tenon, Paris  
Dr Ingrid HERNANDEZ, médecin généraliste, Faches Thumesnil  
Dr Hélène MAILLARD, médecine interne, CHU Lille  
Dr Maryam PIRAM, dermatologie pédiatrique, AP-HP Kremlin-Bicêtre  
Dr Karine RETORNAZ, pédiatrie, AP-HM, Marseille  
Dr Thierry SCHAEVERBEKE, rhumatologie, CHU Bordeaux  
Mme Daphné SOFFER, vice-présidente de AFFMF  
Mme Anne-Sophie TAVERNIER, IDE puéricultrice, CH Versailles, Le Chesnay

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de FAI<sup>2</sup>R.

# Sommaire

<b>Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS TRAPS.....</b>	<b>2</b>
<b>1 Introduction.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>	<b>10</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>11</b>
3.1 Objectifs	11
3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	11
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	11
3.3.1 Arguments cliniques	11
3.3.2 Arguments para-cliniques	12
3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostics différentiels	13
3.4.1 Diagnostic post-symptomatique	13
3.4.2 Diagnostic pré-symptomatique	14
3.4.3 Diagnostic prénatal (DPN) et pré-implantatoire (DPI)	14
3.4.4 Diagnostics différentiels	14
3.5 Evaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic	15
3.5.1 Evaluation du score d'activité (AIDAI) (Annexe 4)	15
3.5.2 Evaluation de séquelles	15
3.5.3 Evaluation de co-morbidités	16
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	16
3.6.1 Vaccinations	16
3.6.2 Corticoïdes	16
3.6.3 Traitement inhibiteur de l'IL1	16
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	17
3.8 Conseil génétique	17
<b>4 Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>18</b>
4.1 Objectifs	18
4.1.1 A court et moyen terme :	18
4.1.2 A long terme	18
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	19
4.3.1 Remarque préliminaire	19
4.3.2 Le traitement des accès inflammatoires	19
4.3.3 Le traitement de fond	21
4.3.4 Vaccinations	23
4.3.5 Traitements non pharmacologiques	23
4.4 Éducation thérapeutique	24
4.4.1 Chez l'adulte	24
4.4.2 Chez l'enfant	25
4.5 Recours aux associations de patients	25
<b>5 Suivi.....</b>	<b>26</b>
5.1 Objectifs	26
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	26
5.3 Rythme et contenu des consultations	26
5.4 Examens complémentaires	27
5.4.1 Examens biologiques à la recherche d'un TRAPS mal équilibré et/ou compliqué (bilan annuel) :	27
5.4.2 Examens biologiques à la recherche d'effets secondaires d'un éventuel traitement de fond	27
5.5 Prise en charge de certaines situations particulières	28

5.5.1	Fertilité, grossesse et allaitement	28
5.5.2	Amylose inflammatoire	29

<b>Annexe 1. Liste des centres de référence, des centres de compétences et de l'association de patients pour les maladies auto-inflammatoires .....</b>	<b>30</b>
---	-----------

<b>Annexe 2. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique .....</b>	<b>34</b>
--	-----------

<b>Annexe 3. Réseau national du diagnostic Génétique des Maladies Auto-Inflammatoires héréditaires (GenMAI).....</b>	<b>34</b>
--	-----------

<b>Annexe 4 : score AIDAI.....</b>	<b>36</b>
------------------------------------	-----------

<b>Annexe 5 : score de dommages/séquelles MAI (score ADDI).....</b>	<b>37</b>
---	-----------

<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>39</b>
--	-----------

## Liste des abréviations

<b>ADDI</b>	Auto-Inflammatory Diseases Damage Index
<b>AIDAI</b>	Auto-Inflammatory Diseases Activity Index
<b>AINS</b>	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
<b>ALAT</b>	Alanine Aminotransférase
<b>ALD</b>	Affection de Longue Durée
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANPGM</b>	Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ASAT</b>	Aspartate aminotransférase
<b>CeRéMAIA</b>	Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose inflammatoire
<b>CRM</b>	Centre de Référence Maladies Rares
<b>CRP</b>	Protéine C Réactive
<b>DPI</b>	Diagnostic Pré-Implantatoire
<b>DPN</b>	Diagnostic Pré-Natal
<b>GenMAI</b>	Réseau national du diagnostic GENétique des Maladies Auto-Inflammatoires héréditaires
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCSP</b>	Haut Conseil de la Santé Publique
<b>IDE</b>	Infirmière Diplômée d'Etat
<b>IL1</b>	Interleukine 1
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>MDPH</b>	Maison Départementale des Personnes Handicapées
<b>NFS</b>	Numération Formule Sanguine
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PND</b>	Protocole National de Diagnostic et de Soins
<b>RTU</b>	Recommandation Temporaire d'Utilisation
<b>SAA</b>	Sérum Amyloid A
<b>TNFR1</b>	Récepteur 1 du TNF
<b>TRAPS</b>	TNF Receptor Associated Periodic Syndrome, syndrome périodique lié au récepteur 1 du TNF
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>γGT</b>	Gamma Glutamyl Transférase

## Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de fièvre récurrente lié au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale (TRAPS) est une maladie ubiquitaire mais exceptionnelle qui appartient au groupe des fièvres récurrentes auto-inflammatoires monogéniques. La prévalence de cette maladie autosomique dominante est estimée à 1/1 000 000. Il n'y a pas de différence significative de répartition entre les hommes et les femmes atteints de TRAPS. La précocité du diagnostic et de la mise en route des traitements spécifiques est le garant d'une modification d'emblée significative de la qualité de vie des patients et pourrait prévenir les possibles séquelles à long terme de la maladie (amylose secondaire).

Le TRAPS se caractérise par une succession de périodes d'activité et de rémission spontanée de la maladie dont les durées et nombres sont éminemment variables. Les périodes d'activité de la maladie correspondent à des accès récurrents de fièvre d'une durée classique d'au moins 7 jours, d'arthralgies, de douleurs abdominales, et/ou d'éruptions cutanées et parfois de signes oculaires. Il existe toujours un syndrome inflammatoire biologique en poussée. L'âge de début des signes cliniques peut se situer au cours de l'enfance comme à l'âge adulte. Le TRAPS est causé par des mutations du gène codant le récepteur 1 du TNF (*TNFRSF1A*). Ces mutations ont été décrites de manière ubiquitaire et dans la majorité des cas, il s'agit de cas familiaux, même si les cas sporadiques existent. Les patients suspects de TRAPS doivent être adressés par leur médecin traitant (médecin généraliste, pédiatre, autre médecin spécialiste) vers un centre de référence ou de compétences, où le diagnostic pourra être confirmé ou infirmé.

Une fois le diagnostic établi, il faut :

- définir les atteintes présentes en séparant si possible les atteintes inflammatoires réversibles des séquelles irréversibles ;
- mesurer l'activité, et la sévérité de la maladie, ainsi que la qualité de vie du patient ;
- adapter l'environnement scolaire et socioprofessionnel du malade ;
- proposer des cycles d'éducation thérapeutique au sein des centres de référence ou de compétences ;
- établir un premier pronostic ;
- poser les indications thérapeutiques ;
- faire une enquête familiale et donner des éléments de conseil génétique.

La prise en charge du TRAPS reposera le plus souvent sur un traitement symptomatique par corticoïdes au cours des accès inflammatoires. Seuls les cas les plus sévères nécessiteront une prise en charge par biothérapie (dont en premier lieu les inhibiteurs de l'interleukine 1). L'indication de ces traitements spécifiques sera posée par le centre de référence/compétences, idéalement lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. En cas de traitement par biothérapie, des vaccinations spécifiques du patient immunodéprimé sont nécessaires et doivent être administrées sans retard.

Le pronostic du TRAPS est généralement bon, le risque principal étant l'apparition d'une amylose inflammatoire secondaire. Une surveillance clinique et biologique régulière est indispensable dans le suivi d'un patient atteint de TRAPS. Nous recommandons une consultation tous les 6 mois au moins, avec un contact avec un centre de référence/compétences au minimum tous les ans. Des consultations plus fréquentes peuvent être nécessaires pour les patients ayant une maladie difficile à contrôler ou présentant des complications sévères.

Le suivi biologique se fera au minimum annuellement avec recherche d'un syndrome inflammatoire résiduel, contrôle de la fonction rénale et hépatique et recherche d'une protéinurie. L'apparition d'une protéinurie doit faire craindre l'apparition d'une amylose secondaire.

Le suivi biologique d'un patient sous biothérapie inhibitrice de l'IL1 devra être effectué tous les 3 mois, comprenant NFS, CRP, ASAT, ALAT, γGT, bilirubine totale; le bilan lipidique avec cholestérol total, LDL et HDL sera effectué tous les 6 mois; la SAA et un rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon sont recommandés 2 fois par an.

Certains patients seront susceptibles d'être admis en ALD hors liste, en particulier ceux qui présentent des formes sévères ou handicapantes de TRAPS, et ceux justifiant d'un traitement par biothérapie. L'attribution de l'ALD en dehors de ces situations n'est pas systématique et sera toujours discutée au cas par cas.

#### ► **Contacts utiles (Annexe 1)**



#### ***Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire (CeRéMAIA)***

**Site coordonnateur : CHU de Bicêtre  
(pédiatrie)**

Service de rhumatologie, hématologie et  
dermatologie pédiatriques

**Site constitutif de Versailles  
Hôpital André Mignot  
(pédiatrie)**

**Site constitutif du CHRU de Montpellier  
(enfant et conseil génétique)**

**Site constitutif de Tenon (adulte)  
Service de Médecine interne**

**Site constitutif de la Pitié-Salpêtrière (adulte)  
Département de médecine Interne et  
Immunologie clinique**

*Secretariat de coordination*

☎ 01 45 21 32 47

Fax 01 45 21 33 43

Courriel : [centre.ceremai@aphp.fr](mailto:centre.ceremai@aphp.fr)

*Infirmière de coordination :*

☎ 01 39 63 83 62

Courriel : [ceremaia@ch-versailles.fr](mailto:ceremaia@ch-versailles.fr)

*Unité médicale des maladies auto-  
inflammatoires*

☎ 04 67 33 58 57

Courriel : [ceremai@chu-montpellier.fr](mailto:ceremai@chu-montpellier.fr)

Site : <https://umai-montpellier.fr>

☎ 01 56 01 60 77

☎ 01 42 17 80 09

#### ***Liste des Centres de Compétences en Annexe 1***



***Filière de santé des maladies auto-inflammatoires et  
auto-immunes rares (FAI²R)***

☎ 03.20.44.46.97

Courriel : [contactfair2r@gmail.com](mailto:contactfair2r@gmail.com)

Site : <https://www.fai2r.org/>



***Association Française de la Fièvre Méditerranéenne  
Familiale (AFFMF) et des fièvres récurrentes  
héréditaires***

☎ 06.64.11.60.37

Courriel : [affmf@orange.fr](mailto:affmf@orange.fr)

Site : <https://www.mai-patient.com/>

# 1 Introduction

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de présenter, pour les professionnels de santé, la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un malade atteint d'un syndrome de fièvre récurrente lié au récepteur 1 du TNF (TNF receptor associated periodic syndrome) encore appelé TRAPS.

Le TRAPS est une maladie rarissime, avec une prévalence de 1 à 9 sur 1 million. Cette affection reste décrite essentiellement dans la population caucasienne, mais elle est ubiquitaire car aussi rapportée dans les populations afro-américaine, japonaise et chez des sujets du pourtour méditerranéen. Le TRAPS est lié à des mutations dominantes faux sens entre les exons 2 et 4 du gène *TNFRSF1A*, impliquant le domaine extracellulaire de la protéine TNFR1 (récepteur 1 du TNF) dont la structure tridimensionnelle et la fonction sont profondément altérées. Ces anomalies protéiques sont à l'origine de plusieurs anomalies : anomalies du trafic intracellulaire avec accumulation des protéines mutées en intra-cellulaire et déclenchement du stress du réticulum endoplasmique, diminution de l'expression du récepteur à la membrane cellulaire, diminution de l'apoptose.

La description initiale de la maladie dans une famille irlandais-écossaise comprenait des accès inflammatoires pouvant durer jusqu'à plusieurs semaines, faits d'une fièvre en pics, de myalgies, de douleurs abdominales intenses avec parfois une éruption cutanée maculeuse migratrice, une rougeur oculaire avec œdème périorbitaire, des ganglions périphériques et une péricardite. Au cours des accès, les protéines de phase aiguë de l'inflammation comme la CRP et la SAA sont très augmentées ce qui fait que les patients sont à haut risque de développer une amylose secondaire. Avec le temps, le spectre clinique du TRAPS apparaît nettement plus hétérogène et le diagnostic génétique plus complexe du fait de l'existence de variants du gène *TNFRSF1A* responsable de signes cliniques plus frustes, de la possibilité de mosaïques somatiques ou encore de tableaux cliniques ressemblants, liés à des mutations dans un gène de même classe, le *TNFRSF11A*. Un suivi régulier dans le réseau des centres de référence/compétences en lien avec le médecin traitant est donc indispensable pour assurer au patient la meilleure prise en charge possible.

Ce PNDS est limité au TRAPS, les autres fièvres récurrentes auto-inflammatoires font l'objet d'autres PNDS.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de TRAPS. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de TRAPS. Il sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

Rechercher les arguments anamnestiques, cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir le diagnostic en réalisant un bilan complet dès qu'il existe une suspicion diagnostique suffisante.

Annoncer le diagnostic et ses conséquences pour l'entourage.

Proposer un conseil génétique pour la famille.

Proposer au patient une prise en charge adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage.

### 3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La suspicion de TRAPS est le plus souvent du domaine du médecin traitant ou du pédiatre devant la répétition d'épisodes stéréotypés de fièvres spontanément régressifs.

Selon le cas elle peut aussi être du domaine des professionnels suivants :

- Médecin interniste pour les patients dont le diagnostic n'a pas été posé à l'âge pédiatrique ou dont la maladie était jusque-là asymptomatique ;
- Urgentiste, le plus souvent en situation de poussée de la maladie, notamment devant un abdomen aigu récurrent ;
- Rhumatologue ou orthopédiste devant des manifestations articulaires à répétition (arthralgies et myalgies répétées) ;
- Cardiologue devant des épisodes récurrents de péricardite ;
- Gastro-entérologue devant des douleurs abdominales à répétition ;
- Dermatologue devant des manifestations cutanées récidivantes ;
- Endocrinologue devant un retard de croissance en raison de l'inflammation chronique ;
- Néphrologue devant une amylose secondaire ou une autre néphropathie ;
- Généticien devant l'histoire familiale ;
- Ophtalmologue devant des œdèmes orbitaires récidivants et une rougeur oculaire.

En cas de suspicion clinique de TRAPS, une consultation dans le réseau du CeRéMAIA est indispensable : en effet, le TRAPS est la fièvre récurrente autoinflammatoire dont le tableau clinique et la périodicité sont les moins stéréotypés et un avis spécialisé est nécessaire pour en affiner au mieux l'orientation diagnostique. La coordination de la prise en charge du patient sera assurée par le médecin traitant avec l'aide du médecin issu du centre de référence ou de ses centres de compétences (Annexe 1).

### 3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

C'est un faisceau d'arguments cliniques appuyés par des arguments paracliniques qui permet d'aboutir au diagnostic de TRAPS. Très souvent en pratique, le patient est vu en dehors d'une poussée inflammatoire fébrile. C'est donc l'histoire reconstituée et unifiée des différents accès de la maladie par l'anamnèse, l'examen du carnet de santé chez l'enfant et l'analyse d'éventuelles hospitalisations qui permettra d'assembler les éléments de présomption.

#### 3.3.1 Arguments cliniques

Le TRAPS est une maladie ubiquitaire, car décrite dans toutes les populations, dont celles du pourtour méditerranéen.

Le début des accès inflammatoires peut correspondre à un large éventail d'âges (âge adulte ou pédiatrique), avec un âge médian à 4 ans (0.5-63 ans).

Le TRAPS est une maladie autosomique dominante, des symptômes similaires étant retrouvés à l'interrogatoire chez les ascendants/descendants du patient dans 2/3 des cas.

La durée médiane d'une poussée inflammatoire est de 11 jours avec d'importantes variations : la fièvre est présente chez la majorité des patients au moins pendant les 3 premiers jours de la poussée inflammatoire, mais elle peut manquer parfois chez l'adulte (importance alors de contrôler l'inflammation sanguine), alors qu'elle persiste au-delà de 15 jours chez 25% des patients. La fièvre apparaît brutalement avec des frissons dans 30% des cas, et un quart des patients identifie un facteur déclenchant (stress, fatigue, émotion, menstruation, exercice physique et plus rarement vaccination).

La fréquence médiane des accès inflammatoires est de 7 par an (extrêmes de 2 à 12 par an). Certains patients (environ 10% des patients adultes) peuvent présenter une forme chronique avec présence de symptômes liés à la maladie de manière quotidienne. Le nombre médian de jours symptomatiques par an est d'environ 70 pour les patients ne recevant pas de traitement.

En dehors de la fièvre, les poussées inflammatoires s'accompagnent de manière prédominante de signes musculo-squelettiques : myalgies, arthralgies voire arthrites asymétriques non érosives et parfois ténosynovites.

Les signes cutanéomuqueux sont variables, mais concernent 80% des patients. L'atteinte cutanée caractéristique comporte des lésions érythémateuses oedémateuses, de taille variable, à bords mal définis, chaudes, sensibles, débutant à la racine des membres et qui migrent vers l'extrémité des membres puis disparaissent. Des lésions confluentes plus ou moins urticariennes peuvent également être présentes sur le tronc et les membres ainsi qu'un pseudo-érysipèle. L'œdème périorbitaire initialement considéré comme un signe cardinal de la maladie n'est finalement observé que dans 20% des cas.

Les autres signes majeurs sont les douleurs abdominales et plus rarement thoraciques (avec ou sans pleurésie ou péricardite). Certains patients se plaignent d'adénopathies cervicales au cours des poussées inflammatoires, néanmoins ce signe clinique est moins fréquemment observé chez l'adulte et pourrait être associé à des variants de séquence de pathogénicité incertaine (voir infra). Quelques cas de TRAPS se révèlent d'emblée par une amylose secondaire AA. Dans ce cas l'interrogatoire permet souvent de retrouver des épisodes inflammatoires considérés comme mineurs par le patient. Le TRAPS doit donc être évoqué devant une amylose secondaire inexpliquée.

Devant un tableau évocateur (épisodes inflammatoires répétés et à chaque fois inexpliqués), la confirmation diagnostique se fera par analyse génétique (voir infra). La demande de test génétique peut être optimisée en utilisant le score développé par l'hôpital Gaslini à Gênes (disponible à cette adresse : <https://www.printo.it/periodicfever/index.asp>), qui calcule une probabilité de positivité à partir de l'âge de début et de la présence/fréquence de 5 items cliniques (jamais, parfois, souvent ou toujours présents). Ce score est accompagné d'un arbre décisionnel qui pour le TRAPS exige un accès de la maladie durant au moins 7 jours.

### 3.3.2 Arguments para-cliniques

Une élévation des protéines sériques de la phase aigue de l'inflammation durant un accès de TRAPS est obligatoire pour évoquer ce diagnostic. Ces signes biologiques sont en rapport essentiellement avec la sécrétion inappropriée d'IL1 : augmentation de la CRP ou des autres protéines inflammatoires et polynucléose neutrophile (non constante). En pratique, la discordance

entre l'importance du syndrome inflammatoire biologique et l'absence d'autres orientations étiologiques permettant de l'expliquer est évocatrice d'une maladie auto inflammatoire, *a fortiori* si l'inflammation tend à régresser spontanément et que le tableau est ancien et apparaît stéréotypé. L'absence d'auto-anticorps à taux significatif signe l'absence de stimulation anormale de l'immunité adaptative et permet de fournir un argument supplémentaire en faveur d'une fièvre récurrente auto-inflammatoire. En général, la NFS est normale, en dehors d'une anémie microcytaire, de relatives polynucléose et/ou thrombocytose qui peuvent être présentes, secondaires à l'inflammation et d'autant plus que cette dernière est chronique ou persistante. La normalisation complète de ces anomalies entre les crises est habituelle, mais non constante. Une protéinurie doit faire évoquer une complication du TRAPS, l'amylose secondaire. La présence au cours des poussées inflammatoires d'épanchements des séreuses objectivés par imagerie en échographie (arthrite, péricardite, pleurésie, péritonite, orchite...), régressant spontanément, peut apporter un argument supplémentaire en faveur du diagnostic d'une maladie auto-inflammatoire. La place des dosages cytokiniques et du marqueur inflammatoire S100A12 (en cours de développement en France en 2018) reste encore à définir dans ce cadre diagnostique.

### 3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostics différentiels

#### 3.4.1 Diagnostic post-symptomatique

La confirmation diagnostique du TRAPS se fait obligatoirement, après la phase de suspicion clinique, par un examen génétique pratiqué de préférence dans un laboratoire appartenant au réseau national du diagnostic génétique des maladies auto-inflammatoires héréditaires (GenMAI) (Annexe 3). Le TRAPS est une maladie de transmission dominante, c'est-à-dire que la présence d'une seule mutation pathogène est suffisante pour que la maladie s'exprime.

##### ► Interprétation des tests génétiques

L'identification d'une mutation hétérozygote dans le gène *TNFRSF1A* est indispensable à la confirmation moléculaire du diagnostic, mais il faut prouver sa causalité dans la maladie, ce qui n'est pas toujours aisé. La ségrégation de la mutation dans la famille (mutation présente chez les sujets atteints et mutation absente chez les sujets sains de la famille) constitue un des arguments les plus importants. Les mutations dont le caractère délétère est le plus certain sont les mutations susceptibles de modifier la structure de la protéine TNFR1: substitution d'une cystéine (importante dans les ponts disulfure), les mutations induisant un décalage du cadre de lecture, un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine, ou un changement conformationnel important. La pénétrance de ces mutations est habituellement complète, même l'expression intrafamiliale peut être variable. Certaines peuvent apparaître de novo et un cas de mosaïcisme a été décrit très récemment. La plupart des mutations pathogènes observées (voir le registre des mutations en ligne <https://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>) sont de type faux-sens (substitution d'un acide aminé par un autre) et ne modifient pas la longueur et/ou la quantité de la protéine. Les mutations non-sens (codons stop), délétions ou insertions entraînant une altération importante de la taille de la protéine, sont très peu observées dans le TRAPS.

Beaucoup de variants de séquence posent des problèmes d'interprétation. Il s'agit :

- Soit de variants initialement décrits comme pathogènes comme R92Q ou P46L mais ultérieurement retrouvés dans la population générale. Ils ne sont probablement pas suffisants pour déclencher une forme héréditaire de la maladie, mais pourraient agir comme des co-facteurs prédisposants à certaines maladies inflammatoires en fonction des contextes génétiques et/ou environnementaux particuliers à un patient donné. R92Q par

exemple est retrouvé plus fréquemment dans certaines maladies multifactorielles comme la sclérose en plaque que dans la population générale. Par ailleurs ce génotype a été associé à la présence de fièvres récurrentes transitoires chez l'enfant, avec disparition spontanée de la symptomatologie clinique avant l'adolescence. Un patient avec un variant de ce type ne doit donc pas se faire annoncer le diagnostic de TRAPS sur la foi seule de l'examen génétique. Un avis spécialisé dans le réseau du CRMR est vivement conseillé.

- Soit de variants de séquence rares voire privés (trouvés chez un seul patient), d'autant qu'il n'existe pas de test fonctionnel en routine diagnostique. Comme dans le cas précédent, un avis spécialisé dans le réseau du CRMR est vivement conseillé, avant annonce diagnostique au patient.

### **3.4.2 Diagnostic pré-symptomatique**

Le diagnostic moléculaire avant l'apparition de tout symptôme est en général déconseillé, et actuellement interdit en France pour les mineurs en dehors d'un contexte encadré nécessitant l'avis d'un comité de protection des personnes. Il peut être discuté pour certaines familles (TRAPS très invalidant confirmé génétiquement chez un membre, présence d'amylose rénale...). En cas de positivité du test génétique dans ce contexte pré-symptomatique, des questions éthiques, comme la pertinence de traiter le patient de façon prophylactique, sont loin d'avoir des réponses consensuelles.

### **3.4.3 Diagnostic prénatal (DPN) et pré-implantatoire (DPI)**

DPN et DPI sont exceptionnellement indiqués. En effet, de nouvelles thérapies ciblées comme les anti-IL1 permettent souvent de limiter les morbidité et mortalité du TRAPS.

### **3.4.4 Diagnostics différentiels**

Les différentes facettes du TRAPS peuvent amener à rechercher d'autres diagnostics. Ces diagnostics différentiels sont souvent des maladies fréquentes, ou en tout cas plus fréquentes que le TRAPS (en pratique maladies infectieuses ou auto-immunes), qui devraient idéalement avoir été exclues avant d'évoquer ce dernier.

#### **► Signes digestifs au premier plan**

Il faudra éliminer des causes fréquentes d'inflammations abdominales avec péritonite comme une appendicite, une diverticulite, une cholécystite, une pancréatite. Contrairement au TRAPS, ces étiologies dans les formes les plus communes entraînent très rarement des manifestations récurrentes persistantes sur des années.

En l'absence de péritonite, mais devant des douleurs abdominales récurrentes, on peut évoquer en fonction de l'âge, un ulcère gastrique, une endométriose, un côlon irritable, des douleurs fonctionnelles. Contrairement au TRAPS, ces maladies ne donnent pas de syndrome inflammatoire et la durée des douleurs est moins longue.

#### **► Fièvre récurrente au premier plan**

En cas de poussées fébriles récurrentes avec éruption érythémateuse, il faut bien sûr éliminer une néoplasie solide ou de type hémopathique, une infection persistante (paludisme, fièvre Q) mais la durée d'évolution de ces affections ne remonte pas à la tendre enfance comme cela peut l'être pour le TRAPS.

Si la fièvre récurrente est associée à au moins 2 atteintes d'appareil (digestif et locomoteur avec arthromyalgies) avec augmentation des marqueurs inflammatoires, il faut penser aux maladies

inflammatoires chroniques de l'intestin (des endoscopies avec biopsies et un dosage de la calprotectine fécale peuvent être utiles), et aux autres fièvres récurrentes auto-inflammatoires monogéniques comme :

- la fièvre méditerranéenne familiale, mais les accès sont beaucoup plus courts ;
- le déficit en mévalonate kinase, mais dans ce dernier, il y a volontiers de la diarrhée, des aphtes buccaux et des adénopathies cervicales le plus souvent absents dans le tableau clinique de TRAPS ;

ou non monogéniques avec en premier lieu:

- le PFAPA chez les enfants (syndrome de fièvre périodique avec des aphtes buccaux, une pharyngite et des adénopathies cervicales), mais les accès sont plus courts et très stéréotypés (angine, aphtes et adénopathies cervicales).

Enfin, parmi les maladies systémiques inflammatoires non génétiques, il faut citer la maladie de Still (poussées fébriles longues avec arthromyalgies, éruption érythémateuse et syndrome inflammatoire biologique sans douleur abdominale) et la maladie de Castleman, qui en général sont responsable d'une inflammation continue et non récurrente.

### **3.5 Evaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic**

Une fois le diagnostic de TRAPS posé, il est essentiel d'évaluer l'activité de la maladie et de faire le bilan d'extension des éventuelles comorbidités et séquelles. Des échelles d'évaluation de l'activité et des séquelles ont été développées au niveau international afin de standardiser cette évaluation.

#### **3.5.1 Evaluation du score d'activité (AIDAI) (Annexe 4)**

Il s'agit d'un score validé, simple d'utilisation, à remplir par le patient à la manière d'un journal de bord qui permet de suivre l'activité de la maladie. Cet outil est par ailleurs très utile pour évaluer de manière objective l'efficacité d'un traitement de fond. Le score se présente sous forme d'une grille mensuelle. Le patient remplit une grille différente chaque mois et indique, au moment des poussées, les symptômes présents sur la ligne correspondant à la date de survenue.

Cette grille permet d'objectiver les symptômes du patient, leurs fréquences et leurs durées. Si la somme des symptômes dans le mois (1 = symptôme présent ; 0 = symptôme absent) ou la moyenne mensuelle sur la période d'observation est  $\geq 9$ , la maladie est considérée comme active. Le score AIDAI peut être utilisé sans restriction pour la pratique clinique courante. Il est protégé par un brevet pour l'utilisation dans le cadre de la recherche. Une version électronique de ce score est accessible via une web app (<https://www.mai-patient.com/fr>)

#### **3.5.2 Evaluation de séquelles**

La recherche de séquelles liées au TRAPS doit évaluer plus particulièrement :

- L'appareil reproductif : recherche d'infertilité, aménorrhée.
- L'appareil rénal : recherche d'amylose secondaire, de protéinurie et d'insuffisance rénale.
- Le développement physique : recherche d'un retard de croissance et/ou d'un retard pubertaire.
- L'appareil digestif : recherche de brides péritonéales.
- L'appareil loco-moteur : raideurs articulaires, douleurs musculaires chroniques, ostéoporose et déformations osseuses.

Pour l'évaluation des séquelles on peut s'aider du score ADDI, une échelle d'évaluation des séquelles spécialement développé pour les maladies auto-inflammatoires. Il s'agit d'un score

préliminaire, non encore validé définitivement au moment de l'écriture de ce PND, mais déjà utilisable en pratique clinique courante (Annexe 5)

### **3.5.3 Evaluation de co-morbidités**

Comme toutes les maladies chroniques, le TRAPS peut entraîner des répercussions plus générales sur la vie du patient. Celles-ci doivent être systématiquement recherchées :

- Dégradation de la qualité de vie.
- Dépression ou tout autre trouble psychiatrique induit.
- Désinsertion scolaire ou sociale.

## **3.6 Recherche de contre-indications au traitement**

La recherche de contre-indications dépend du type de traitement envisagé.

### **3.6.1 Vaccinations**

Noter que la mise à jour du calendrier vaccinal selon les recommandations de la population générale est recommandée pour chaque patient atteint de TRAPS. Des recommandations vaccinales spécifiques ne s'appliquent que pour des patients recevant des traitements par biothérapie (voir infra).

### **3.6.2 Corticoïdes**

Les précautions standard avant la mise en route d'un traitement par corticoïdes sont à appliquer, en sachant que dans le cadre du TRAPS, la corticothérapie prolongée n'est pas indiquée (voir infra).

### **3.6.3 Traitement inhibiteur de l'IL1**

Avant d'envisager la mise en route d'une biothérapie, il conviendra :

- de s'assurer de l'absence d'infection intercurrente et de l'absence d'antécédents d'infections bactériennes sévères récurrentes ;
- de s'assurer de l'absence d'une infection virale chronique (VIH, hépatite B, hépatite C) ;
- de s'assurer de l'absence d'anomalies hépatiques (dosage des transaminases, bilirubine et  $\gamma$ GT) ;
- de vérifier le calendrier vaccinal avec mise à jour de celui-ci selon les recommandations de la population générale. Par ailleurs les patients recevant une biothérapie nécessiteront une vaccination annuelle contre la grippe, une vaccination spécifique contre le pneumocoque (selon le schéma du patient immuno-déprimé) et une vaccination contre la varicelle en l'absence d'antécédent de varicelle. Les vaccins vivants doivent être effectués au moins 3 semaines avant le traitement anti-IL1 ;
- de vérifier l'absence de tuberculose latente par la réalisation d'une IDR et/ou d'un test interféron gamma (Quantiféron® ou T-SPOT®) et en cas de doute d'une radiographie du thorax ;
- de vérifier l'absence de neutropénie. Les patients présentant une leucopénie significative ne doivent pas être mis sous traitement par anti-IL1 ;
- de vérifier l'absence de grossesse chez la femme en âge de procréer (précaution standard ; en cours de réévaluation, voir infra).

### 3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

En raison de la complexité d'interprétation des examens génétiques et de l'absence de critères cliniques fiables, l'annonce diagnostique d'un TRAPS doit être organisée par un centre de référence ou de compétences (Annexe 1). L'envoi systématique au patient et aux correspondants désignés par le patient d'un compte-rendu de cette consultation d'annonce (précisant l'information délivrée et le résultat des analyses) est essentiel.

Au-delà de la transmission d'informations médicales, l'entretien d'annonce réclame une écoute active et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socio-professionnelles et environnementales du patient. L'annonce du diagnostic d'un TRAPS peut parfois justifier l'intervention d'un psychologue clinicien, comme pour toute annonce de maladie héréditaire chronique.

### 3.8 Conseil génétique

Au cours de la consultation de conseil génétique, plusieurs éléments doivent être abordés :

- informations sur les risques des apparentés et les informations à leur transmettre ;
- informations sur les risques pour la descendance (le risque pour la descendance d'un couple dont l'un des parents est malade est de  $\frac{1}{2}$ ) ;
- suggestion d'une enquête familiale chez les apparentés malades sans proposition de dépistage des sujets asymptomatiques, en précisant qu'il n'y a pas d'indication au diagnostic prénatal.

#### ► Attitude vis-à-vis d'une demande d'étude génétique chez les apparentés

Bien que le TRAPS soit une maladie autosomique dominante, il n'est pas recommandé de réaliser un dépistage génétique systématique avant la procréation ni dans la fratrie d'un enfant ayant la maladie. L'espérance de vie d'un enfant à naître avec un TRAPS de nos jours n'est pas différente de la population générale. Par contre, dans les familles avec un TRAPS, lorsqu'un enfant vient à naître, les parents doivent savoir reconnaître rapidement les signes de la maladie afin de conduire au diagnostic et à sa prise en charge adaptée et précoce.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

En l'absence de traitement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs, prenant en compte le facteur temps :

#### 4.1.1 A court et moyen terme :

- Permettre le confort quotidien,
- Prendre en charge les crises,
- Prévenir au moins partiellement les poussées,
- Préserver la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle.

Chez l'enfant et l'adolescent, d'autres objectifs se rajoutent aux précédents :

- Préserver l'insertion scolaire,
- Préserver le développement psychosocial et affectif,
- Surveiller le développement statural et pubertaire et discuter de traitements spécifiques en cas d'anomalies,
- Assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte,
- Aider à l'orientation professionnelle en prenant en compte les contraintes liés à la maladie.

#### 4.1.2 A long terme

- Maintenir le patient sous traitement (observance et tolérance),
- Eviter l'amylose secondaire, complication majeure du TRAPS et la prendre en charge le cas échéant,
- Limiter les séquelles de la maladie.

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin (ou pédiatre) traitant de ville sous la direction du médecin spécialiste (pédiatre ou interniste en fonction de l'âge du patient) issu du CRMR et de ses centres de compétences. Les patients les plus sévères peuvent nécessiter des réunions de concertation avec tous les intervenants (médicaux, para-médicaux et sociaux), afin d'optimiser leur prise en charge globale.

Les spécialistes le plus souvent impliqués sont les mêmes que ceux répertoriés dans la section évaluation initiale (chapitre 3.2). Il faut rajouter à cette liste, les professionnels de santé suivants qui peuvent être impliqués dans la prise en charge en fonction du tableau clinique présenté :

- Recours à des consultations spécialisées d'algologie ;
- Recours à des professionnels paramédicaux : personnel d'éducation thérapeutique, infirmière diplômée d'état (IDE), masseur-kinésithérapeute, ergothérapeute ;
- Recours à d'autres professionnels : psychologue, aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), éducateur sportif sport-santé, assistante sociale et plus rarement professionnels de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) ;
- Médecin du travail.

Ces prestations non remboursées peuvent faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance Maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition qu'elles soient indispensables à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation.

### **4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)**

#### **4.3.1 Remarque préliminaire**

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM française. Néanmoins certaines de ces spécialités ont une AMM européenne et les démarches pour l'obtention de l'AMM française sont en cours au moment de la rédaction de ce PNDS (2018).

Il est rappelé que :

- la prescription hors AMM de la spécialité est possible<sup>1</sup>, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
  - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie ;
  - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
  - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient.
- l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance Maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>2</sup>.

#### **4.3.2 Le traitement des accès inflammatoires**

Le traitement de l'accès inflammatoire du TRAPS repose sur un traitement symptomatique exclusivement. Les accès inflammatoires nécessitent le repos et justifient un arrêt de travail ou des activités scolaires pendant la durée des symptômes. Les principales molécules pour soulager les accès inflammatoires sont :

##### **► Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et antipyrétiques (paracétamol)**

Les AINS associés au paracétamol peuvent être efficaces sur la fièvre mais ont une efficacité très limitée sur les autres symptômes du TRAPS. Ils seront essentiellement utilisés en traitement

<sup>1</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

<sup>2</sup> Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

d'appoint. En cas de symptômes douloureux intenses, les AINS et le paracétamol peuvent être associés aux antalgiques de niveau 2 (tramadol, dérivés codéinés) voire 3 (morphiniques). Les précautions d'usage sont à respecter lors de la prescription de ces molécules.

#### ► Les corticoïdes « à la demande »

Les corticoïdes sont efficaces sur l'ensemble des symptômes et sur la durée de l'accès inflammatoire. Le traitement par corticoïdes à la demande est le seul traitement nécessaire pour plus de 50% des patients. Les corticoïdes doivent être utilisés per os à la dose de 0,5 à 1mg/kg/j équivalent de prednisolone sans dépasser la dose de 60 mg/jour. Ils seront à débiter le premier jour de l'accès inflammatoire et à poursuivre en une prise le matin pendant une durée courte de 2 à maximum 10 jours. L'arrêt de la corticothérapie peut se faire brutalement sans décroissance et un traitement identique est à reprendre lors de l'accès inflammatoire suivant. Si les accès inflammatoires nécessitent un traitement par corticoïdes trop fréquent (en moyenne plus de 1 tous les 2 mois, soit plus de 6 cures de corticoïdes par an), un traitement alternatif doit se discuter afin d'éviter les effets secondaires à long terme de la corticothérapie répétée.

#### ► Inhibiteur de l'IL1 de courte durée d'action (anakinra) « à la demande » (hors AMM)

Le traitement « à la demande » par un inhibiteur de l'IL1 de courte durée d'action (anakinra) est une option thérapeutique intéressante chez les patients présentant des accès bien identifiés séparés par des périodes complètement asymptomatiques. Par rapport à un traitement de fond par biothérapie (voir chapitre 4.3.3), un tel traitement à la demande offre l'avantage de limiter les périodes pendant lesquelles le patient est sous traitement immunosuppresseur et donc de réduire le risque de complications infectieuses.

Dans l'arsenal thérapeutique du traitement du TRAPS, l'anakinra « à la demande » doit être proposé au patient :

- En cas de contre-indication aux corticoïdes
- En cas d'effets secondaires des corticoïdes
- En cas d'accès inflammatoires trop fréquents (c'est à dire au minimum plus de 6 accès inflammatoires par an) pour permettre un traitement par corticoïdes « à la demande ». Il est nécessaire de vérifier l'absence d'inflammation intercritique, dont la présence nécessiterait un traitement de fond (voir chapitre 4.3.3).

#### Modalités pratiques

- Bilan préthérapeutique (voir chapitre 3.6.2)
- Inclusion souhaitable du patient dans la cohorte prospective nationale de surveillance du CRMR (JIRcohorte) : l'inclusion des patients avec une maladie rare dans des cohortes prospectives est en effet d'une importance capitale pour améliorer la prise en charge des générations futures.
- Anakinra : 2 mg/kg par jour sans dépasser 100 mg/jour en 1 injection sous-cutanée. Débiter le premier jour de l'accès inflammatoire et poursuivre en une injection par jour pendant une durée courte de 3 à 7 jours si l'option du traitement à la demande est celle retenue.
- Répéter le traitement à l'identique lors des accès inflammatoires suivants.

Si les accès inflammatoires nécessitent un traitement par anakinra plus souvent que 1 fois par mois et/ou s'il persiste un syndrome inflammatoire intercritique (c'est à dire hors accès inflammatoire) se définissant par un dosage sanguin de la CRP et/ou SAA au-dessus des valeurs hautes du laboratoire, un traitement de fond doit se discuter (voir chapitre 4.3.3).

### 4.3.3 Le traitement de fond

Au jour d'aujourd'hui, aucun traitement de fond n'est complètement validé dans le TRAPS, principalement en raison du faible nombre de patients évalués à cet effet au niveau mondial. Il paraît donc essentiel que les indications d'un traitement de fond soient discutées dans le réseau du CRMR et que le patient soit inclus dans une base de données prospective permettant de suivre l'évolution, l'efficacité et les éventuels effets secondaires de tous les traitements entrepris (JIRcohort).

#### ► Hors biothérapies

Plusieurs traitements de fond ont été proposés dans le TRAPS, mais aucun n'a fait la preuve de son efficacité formelle.

#### Colchicine

Par analogie avec la fièvre méditerranéenne familiale, la colchicine est souvent prescrite dans le TRAPS pour diminuer le nombre d'accès inflammatoires. Seul un petit nombre de patients (entre 20 et 50% selon les séries) pourrait en tirer un bénéfice clinique. Il s'agit préférentiellement des patients porteurs du variant de séquence R92Q, alors que les accès inflammatoires des patients porteurs de mutations structurales (mutations cystéine) ne semblent aucunement influencés par cette thérapeutique.

Ainsi la proposition d'un traitement au long cours par colchicine devrait être réservée aux patients porteurs d'un variant mineur dans le gène *TNFRSF1A* (R92Q et P46L) avec une évaluation de son efficacité au bout de 6 mois de traitement pour savoir si le traitement doit être poursuivi (score AIDAI – chapitre 3.5.2).

Les modalités pratiques de prescription de colchicine doivent suivre les recommandations de la fièvre méditerranéenne familiale :

- Posologie : 1 mg/jour chez l'enfant de plus de 5 ans et l'adulte ; 0.5 mg/jour chez l'enfant de moins de 5 ans.
- Contre-indication à la co-prescription de médicaments inhibiteurs du transporteur ABCB1 et/ou du cytochrome CYP3A4.
- Evaluation régulière de la fonction rénale et hépatique.
- Boîtes de colchicine à conserver hors de vue et de portée des jeunes enfants.
- Education thérapeutique du patient afin de vérifier avec un médecin la compatibilité d'une éventuelle association médicamenteuse.

#### Traitements immunomodulateurs

Les autres immunomodulateurs classiques (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine, cyclophosphamide, thalidomide, chlorambucil, immunoglobulines intra-veineuses et disulone) ont été essayés de manière empirique mais il n'existe aucune preuve de leur efficacité. Ils ne doivent donc pas être proposés dans la prise en charge d'un patient atteint de TRAPS.

#### ► Traitement de fond par biothérapie

##### Les inhibiteurs de l'IL1

##### *Anakinra (hors AMM)*

L'anakinra, antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1, a montré son excellente efficacité dans le TRAPS avec des résultats prometteurs sur la fréquence de survenue des crises, leur durée et leur intensité.

Les modalités pratiques d'un traitement au long cours par anakinra seront les suivantes :

- Bilan préthérapeutique (voir chapitre 3.6.2)
- Inclusion du patient dans la cohorte prospective nationale de surveillance du CRMR (JIRcohorte)
- Anakinra : 2 mg/kg par jour sans dépasser 100 mg/jour en 1 injection sous-cutanée  
En cas de persistance d'une inflammation intercritique, les posologies d'anakinra peuvent être augmentées progressivement jusqu'à la dose maximale de 4 mg/kg chez l'enfant ou 200 mg/jour chez l'adulte.

*Canakinumab (AMM européenne ; mais pas de remboursement défini en France lors de l'écriture de ce PNDS)*

Le canakinumab, anticorps humain monoclonal contre l'interleukine 1 $\beta$ , a montré d'excellents résultats aussi bien dans une étude de phase II ouverte que dans une étude de phase III randomisée en double aveugle.

Les modalités pratiques d'un traitement au long cours par canakinumab seront les suivantes :

- Bilan préthérapeutique (voir chapitre 3.6.2)
- Inclusion du patient dans la cohorte prospective nationale de surveillance du CRMR (JIRcohorte)
- Canakinumab : 1 injection sous-cutanée toutes les 8 semaines
  - 150 mg chez les patients pesant strictement plus de 40 kg
  - 2 mg/kg chez les patients pesant entre 15 kg et 40 kg
  - 4 mg/kg chez les patients pesant entre 7,5 kg et 15 kg
  - Adaptation de l'intervalle des injections, puis de la posologie de la dose unitaire en fonction des marqueurs inflammatoires résiduels. En cas de persistance des signes inflammatoires, rapprochement progressif des injections jusqu'à toutes les 4 semaines, puis – si persistance des signes inflammatoires – augmentation de la dose unitaire de canakinumab ; posologie maximale de canakinumab : 4 mg/kg ou 300 mg toutes les 4 semaines.

*Prescription d'un inhibiteur de l'IL1 : problèmes non résolus*

Se pose actuellement la question de l'intérêt du canakinumab par rapport à l'anakinra : il n'y a aucune donnée comparant les deux molécules, qui semblent dans la littérature toutes les deux efficaces et équivalentes dans le TRAPS. La mise sous inhibiteurs de l'IL 1 relève des centres de référence et de compétences des maladies auto inflammatoires, notamment en raison des difficultés de remboursement de ces molécules onéreuses par la sécurité sociale sauf dans des cas très particuliers.

L'indication, puis le choix d'utiliser un ou plutôt l'autre des 2 traitements inhibiteurs de l'IL1 disponibles sur le marché (anakinra ou canakinumab) doit se faire en réunion de concertation pluridisciplinaire organisée par le CRMR et/ou la filière FAI<sup>2</sup>R. Par ailleurs, afin de pouvoir répondre à l'avenir à la question du meilleur traitement pour les patients atteints de TRAPS, le patient doit être inclus dans une cohorte prospective permettant de suivre l'évolution, l'efficacité et les éventuels effets secondaires de tous les traitements entrepris (JIRcohorte).

### **Les inhibiteurs du TNF (hors AMM)**

Bien qu'initialement prometteuse du point de vue physiopathologique, l'utilisation des anti-TNF alpha dans le TRAPS s'est montrée décevante. Les études récentes montrent que le traitement par protéine de fusion du récepteur soluble du TNF-alpha (etanercept) peut certes induire une amélioration clinique, mais celle-ci est le plus souvent transitoire avec épuisement, voire

échappement complet avec le temps. L'étanercept reste cependant indiqué pour les rares patients qui seraient en échec thérapeutique des options thérapeutiques décrites ci-dessus.

Les anticorps solubles du TNF (adalimumab et l'infliximab) ne doivent par contre pas être utilisés dans le cas particulier du TRAPS : outre leur efficacité décevante, il existe un risque important de réactions paradoxales, particulièrement chez les patients avec un génotype T50M.

#### **Implication du patient dans les décisions thérapeutiques**

La prise en charge du TRAPS étant encore très peu codifiée et laissant de larges plages d'incertitude, il est essentiel d'informer de manière éclairée le patient de ces incertitudes. Il apparaît important d'adapter les propositions thérapeutiques aux souhaits et gênes exprimés par le patient. Afin que le patient puisse prendre des décisions éclairées, il est préférable que les différentes options thérapeutiques puissent lui être exposées par un médecin habitué à prendre en charge des patients atteints de TRAPS.

#### **4.3.4 Vaccinations**

- Le calendrier vaccinal reste identique à celui de la population générale.
- Adaptation du calendrier vaccinal en cas de traitement par inhibiteurs de l'IL1 ou d'immunosuppression selon les recommandations du HCSP.

#### **4.3.5 Traitements non pharmacologiques**

##### **► Prise en charge psychologique**

Comme toute maladie chronique, le TRAPS et/ou son traitement peut avoir un retentissement sur le bien-être psychologique du patient.

Les patients en difficulté sociale et en conflit familial ou professionnel sont susceptibles de faire un plus grand nombre de crises même si le lien de causalité n'est parfois pas évident. Par ailleurs, l'adolescence est une période délicate dans le développement psychologique de chaque enfant et la maladie chronique est un élément perturbateur de ce développement. Ainsi une prise en charge psychologique devrait être proposée à chaque patient :

- Au moment de l'adolescence afin d'aider le jeune patient à s'approprier et à investir son corps en changement, à accepter la comparaison à ses pairs et à renoncer aux bénéfices secondaires créés par la relation de soins et ainsi faciliter la découverte du monde et son autonomisation.
- En cas de souffrance psychologique lié à la maladie ou son traitement.
- En cas de TRAPS avec un fort retentissement social et familial et/ou de manière générale en cas de TRAPS déséquilibré.
- A chaque fois qu'il existe des éléments orientant vers une participation psychologique aux manifestations somatiques du TRAPS.
- Par ailleurs, une consultation auprès d'un psychologue clinicien peut être proposée par le médecin spécialiste au moment de l'annonce diagnostique.

##### **► Prise en charge de la fatigue et des douleurs**

- En cas de symptômes douloureux au premier plan, une prise en charge spécifique de la douleur par des moyens non médicamenteux peut s'avérer nécessaire (consultation en algologie, hypnose et auto-hypnose médicale, thérapie cognitive et comportementale...).

- Une activité physique et sportive régulière paraît essentielle dans le TRAPS, comme dans toute maladie chronique inflammatoire : amélioration de la fatigue, amélioration de l'estime de soi, diminution probable des cytokines pro-inflammatoires. Néanmoins cette activité sportive nécessite parfois une adaptation à l'état de santé du patient, surtout si l'activité physique est un facteur déclenchant des accès inflammatoires et douloureux. Ces patients devraient donc pouvoir avoir accès à une activité physique adaptée sur prescription médicale, dispensée par un éducateur sportif sport-santé.

#### ► Rééducation articulaire

Une rééducation articulaire peut être nécessaire en cas d'atteinte articulaire chronique.

### 4.4 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique comprend des activités (sensibilisation, information, apprentissage et accompagnement psychosocial) destinées à aider le patient (et ses proches) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, maintenir ou améliorer la qualité de vie et ainsi maintenir les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec la maladie. Les malades doivent être rassurés vis-à-vis de leurs craintes, exprimées ou non. Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider leur projet d'éducation thérapeutique, notamment grâce aux CRMR et à la filière de santé FAI<sup>2</sup>R. Les associations de malades peuvent avoir un rôle de conseil important (voir infra).

#### 4.4.1 Chez l'adulte

L'éducation thérapeutique portera essentiellement sur les points suivants :

- Connaissance et apprentissage de la gestion des facteurs déclenchant des crises.
- Connaissance des prodromes et des symptômes de la maladie en précisant les signes qui doivent conduire à une consultation urgente.
- Connaissances des personnes ressources, ainsi que de l'utilisation d'internet pour retrouver des informations de santé pertinentes.
- Profil évolutif du TRAPS et objectifs thérapeutiques qui en découlent. Le patient doit pouvoir reconnaître seul les signes cliniques d'un TRAPS déséquilibré et demander une consultation en conséquence.
- Connaissance du risque d'amylose rénale et la surveillance (protéinurie/24h tous les 6 à 12 mois).
- Importance de l'observance du traitement et de la surveillance régulière.
- Planification des consultations et examens de routine.
- Compétences d'auto-soin en fonction du type de traitement reçu: gestion des traitements antalgiques, de la corticothérapie à la demande, des biothérapies (pratique d'auto-injections, modalités de transport/conservation, etc)...
- Adaptation des traitements en fonction des situations cliniques.
- Encouragement quant à l'activité physique d'entretien.
- Sensibilisation au respect du calendrier vaccinal ; connaissance des besoins vaccinaux spécifiques pour les patients recevant une biothérapie.
- Effets indésirables possibles des traitements prescrits, risques liés à l'arrêt de ces traitements.
- Gestion d'une éventuelle grossesse avec nécessité d'un suivi obstétrical en lien étroit avec les spécialistes hospitaliers du centre de référence/compétences.

- Favoriser l'expression du patient, sa réflexion pour un meilleur engagement dans l'observance des thérapeutiques, le suivi de sa maladie.

#### 4.4.2 Chez l'enfant

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension de la maladie, des traitements et des complications par l'enfant et ses parents. L'éducation thérapeutique à destination de l'enfant doit donc être adaptée à l'âge et l'état de maturité de l'enfant, même si les aspects globaux sont les mêmes que chez l'adulte. Les objectifs de l'éducation thérapeutique pour les parents sont les mêmes que ceux de l'adulte. Les objets spécifiques de l'éducation thérapeutique de l'enfant sont les suivants :

- Aménagement des activités scolaires en fonction des manifestations de la maladie.
- Orientation scolaire et professionnelle.
- Aménagement des activités sportives en fonction des manifestations de la maladie.
- Importance de l'observance du traitement.
- Programme complet de transition pour l'adolescent(e) afin de permettre une autonomisation par rapport à la famille et d'aborder les points spécifiques tels que fertilité, grossesse, conseil génétique, observance thérapeutique.

#### 4.5 Recours aux associations de patients

Un cadre associatif dédié est souvent utile, en particulier pour aider certains malades à sortir de leur isolement. Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence/compétences, les sites internet institutionnels et Orphanet. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

Les coordonnées de l'association de patients concernées par le TRAPS doivent être transmises au patient ou à la famille lors des consultations de diagnostic et/ou de premier contact avec un centre spécialisé prenant en charge les patients atteints de TRAPS.

##### *Association de patients*



**Association Française de la Fièvre Méditerranéenne  
Familiale (AFFMF) et des fièvres récurrentes  
héréditaires**

☎ 06.64.11.60.37  
Courriel : [affmf@orange.fr](mailto:affmf@orange.fr)  
Site : <https://www.mai-patient.com/>

## 5 Suivi

### 5.1 Objectifs

Les principaux objectifs du suivi sont :

- de prévenir autant que possible le nombre de crises de TRAPS afin de permettre au patient de mener une vie la plus normale possible ;
- de dépister et traiter les complications liées à la maladie ou aux traitements ;
- de dépister et prendre en charge précocement et de façon adaptée les éventuels échecs du traitement ;
- d'éviter, puis le cas échéant, dépister et prendre en charge précocement les séquelles liées à la maladie (ou aux traitements) ;
- d'assurer l'éducation thérapeutique du patient (voir chapitre dédié) ;
- d'évaluer le retentissement psychologique, familial, scolaire et socioprofessionnel de la maladie, et d'en limiter les conséquences négatives ;
- de maintenir le patient dans une activité physique et sportive selon les recommandations de l'OMS.

### 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin (ou pédiatre) traitant sous la direction du médecin spécialiste (pédiatre ou interniste en fonction de l'âge du patient) issu du CRMR et de ses centres de compétences.

Les spécialistes le plus souvent impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale (chapitre 3.2). Il faut rajouter à cette liste, les professionnels de santé suivants qui peuvent être impliqués dans la prise en charge en fonction du tableau clinique présenté :

- Recours à des consultations spécialisées d'algologie ;
- Recours à des professionnels paramédicaux : personnels d'éducation thérapeutique, infirmière diplômée d'état (IDE), masseur-kinésithérapeute, ergothérapeute ;
- Recours à d'autres professionnels : psychologue, aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), éducateur sportif sport-santé, assistante sociale et plus rarement professionnels de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) ;
- Médecin du travail ;
- Le pharmacien.

Ces prestations non remboursées peuvent faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance Maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition qu'elles soient indispensables à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation.

### 5.3 Rythme et contenu des consultations

Les consultations nécessaires dans le parcours de soin sont fonction de l'équilibre global de la maladie. De manière générale, les patients atteints de TRAPS non compliqué et bien équilibré devraient être reçus en consultation deux fois par an pour examen clinique et dépistage de complications et d'effets indésirables liés au traitement. Ce suivi peut être assuré par le médecin

ou le pédiatre traitant, mais un contact avec un centre de référence ou de compétences au minimum tous les ans est recommandé. Le rythme des consultations au centre de référence/compétences peut se révéler plus important pour les patients instables ou avec une forme sévère de la maladie.

Les autres spécialistes n'interviennent généralement qu'à la demande des médecins sus-cités.

Les consultations de suivi doivent contenir au minimum :

- Une évaluation de l'activité de la maladie grâce à un score d'activité validé (score AIDAI – chapitre 3.5.1) et des séquelles de la maladie (possibilité de s'aider du score score ADDI – chapitre 3.5.2) ;
- Un examen clinique complet ;
- Une évaluation de la croissance et du développement psycho-moteur chez l'enfant ;
- Evaluation de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne et le fonctionnement social ;
- Vérification du calendrier vaccinal ;
- Evaluation de l'activité physique et sportive.

En cas de traitement de fond par inhibiteurs de l'IL1, il conviendra en plus :

- D'évaluer l'IMC tous les 3-6 mois ;
- De surveiller la tolérance locale des injections et la survenue éventuelle de vertiges ;
- De proposer la vaccination anti-grippe chaque début d'hiver.

En cas d'infection sévère avérée ou suspicion (fièvre durant plus de 3 jours), il faut arrêter les injections et prendre l'avis du médecin expert prescripteur. Les vaccins vivants sont contre indiqués, les autres vaccins devront être administrés selon les recommandations de vaccination de la population générale.

## **5.4 Examens complémentaires**

### **5.4.1 Examens biologiques à la recherche d'un TRAPS mal équilibré et/ou compliqué (bilan annuel) :**

- Numération formule sanguine ;
- Recherche de syndrome inflammatoire biologique avec un dosage annuel de la CRP et de la SAA. Les limites de la SAA restent à définir en cas de transplantation rénale, car les taux sont modérément élevés chez tout patient transplanté rénal ;
- Bilan rénal avec créatininémie et recherche d'une protéinurie sur échantillon urinaire ;
- Bilan hépatique ;
- Bilan musculaire.

Un suivi plus soutenu et des examens complémentaires supplémentaires peuvent s'avérer nécessaire pour des patients atteints d'une forme sévère (accès inflammatoires très fréquents et/ou inflammation chronique) ou compliquée (amylose secondaire, etc) de TRAPS.

### **5.4.2 Examens biologiques à la recherche d'effets secondaires d'un éventuel traitement de fond**

Se référer aux recommandations spécifiques en fonction du traitement de fond reçu.

En cas de traitement par inhibiteur de l'IL1, le bilan 5.4.1 doit être effectué à 1 puis 3 mois puis tous les 6 mois après le début du traitement. Il conviendra de rajouter les examens suivants à la liste précédente :

- Cholestérol total, LDL et HDL et triglycérides, tous les 6 mois.

## **5.5 Prise en charge de certaines situations particulières**

### **5.5.1 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **► Fertilité**

En l'absence d'amylose secondaire, la fertilité ne semble pas altérée chez les patients atteints de TRAPS, que ce soit chez l'homme ou chez la femme sous ou sans traitement par inhibiteurs de l'IL1. En cas d'infertilité, il conviendra dans un premier temps d'éliminer l'amylose secondaire, puis de rechercher les causes d'infertilité habituelles.

#### **► Grossesse**

Le déroulement de la grossesse chez une patiente atteinte de TRAPS est variable et imprévisible : certaines n'ont aucune crise pendant leur grossesse, pour d'autres les crises inflammatoires sont plus fréquentes et plus intenses pendant la grossesse ou en post partum ; enfin, l'état peut rester stationnaire. Les crises inflammatoires abdominales favorisent les contractions utérines et les fausses-couches.

Les AINS sont contre-indiqués pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse en raison de leur action sur la fermeture prématurée du canal artériel chez l'enfant à naître. Les corticoïdes et la colchicine peuvent être poursuivis au cours de la grossesse. En cas de doute sur la possibilité de poursuivre ou non un traitement pendant la grossesse, se référer au centre de référence des agents thératogènes (<https://lecrat.fr/>)

Le traitement au long cours par inhibiteurs de l'IL1 ne semble pas exposer la mère et le bébé à des risques supplémentaires. Pour les femmes qui ne peuvent pas arrêter les anti IL1 en raison d'une inflammation trop importante à l'arrêt, ou les femmes qui ne souhaitent pas arrêter le traitement par inhibiteur de l'IL1 en raison d'un impact trop important sur la qualité de vie, l'utilisation d'anakinra est privilégiée. Par principe de précaution, le canakinumab doit être évité si possible pendant la grossesse et surtout après 22 semaines de gestation en raison de sa longue durée de vie et de ses effets inconnus sur le système immunitaire de l'enfant à naître.

#### **► Précautions à prendre chez un enfant issu d'une grossesse sous traitement par anti IL1**

##### **Allaitement**

L'allaitement d'un enfant né d'une mère atteinte d'un TRAPS peut être poursuivi, même en présence d'un traitement par inhibiteur de l'IL1 : en effet, dans l'hypothèse où ce médicament passerait significativement dans le lait maternel, il est peu probable qu'il y ait un passage sanguin et donc des effets systémiques chez l'enfant allaité, en raison de la nature protéique des inhibiteurs de l'IL1 (dégradation par les enzymes gastriques).

##### **Vaccination**

En revanche, des précautions de principe concernant l'enfant né d'une mère traitée par inhibiteur de l'IL1 seront à prendre concernant les vaccinations. En effet, le passage transplacentaire du traitement n'est pas exclu, ce qui pourrait entraîner une immunodépression transitoire chez l'enfant pendant les 3 à 6 premiers mois de la vie. Pendant cette période, les vaccins vivants (BCG, rotavirus, rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune) sont contre-indiqués de principe.

### 5.5.2 Amylose inflammatoire

Le TRAPS peut se compliquer d'amylose inflammatoire (ou amylose AA) en cas de syndrome inflammatoire prolongé non dépisté ou non maîtrisé. Environ 10% des patients pourraient être touchés par cette complication qui résulte le plus souvent d'un contrôle imparfait de la maladie. Chez les patients avec un suivi et une observance satisfaisants, le risque de cette complication est faible, mais pourrait encore subsister, essentiellement chez les patients avec une mutation structurelle (mutation cystéine) .

La recherche d'une amylose AA secondaire au TRAPS comprend l'évaluation de la fonction rénale (créatinine) et la recherche d'une protéinurie (dépistage par bandelette urinaire, confirmation par un dosage du rapport protéines urinaires sur créatinine urinaire sur échantillon ou protéinurie des 24 heures) au moins annuellement.

En cas de protéinurie permanente ou d'insuffisance rénale inexpliquée, il faut rechercher une amylose par un prélèvement histologique. Ce prélèvement ne doit pas être fixé mais porté rapidement au laboratoire pour permettre l'analyse précise des dépôts amyloïdes par le rouge Congo et l'examen immunohistochimique.

Les sites de la biopsie sont en première intention :

- Les glandes salivaires accessoires labiales.
- La muqueuse et sous muqueuse digestive haute et basse.

La biopsie rénale se discute en seconde intention.

Rarement l'amylose AA se révèle par des troubles digestifs ou un goitre.

La présence d'une amylose secondaire est une indication à un traitement de fond afin de réduire les marqueurs inflammatoires sanguins.

Les données de la littérature actuelle plaident pour un traitement par inhibiteur de l'IL1 (chapitre 4.3.3), molécules qui semblent être le traitement le plus efficace sur le TRAPS compliqué d'amylose AA.

## Annexe 1. Liste des centres de référence, des centres de compétences et de l'association de patients pour les maladies auto-inflammatoires

Centres de Référence Pédiatriques		Animateurs	
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CeRéMAIA (site coordonnateur)	Le Kremlin-Bicêtre	KONE-PAUT	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CeRéMAIA (site constitutif)	Le Chesnay	HENTGEN	Véronique
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CeRéMAIA (site constitutif)	Montpellier	TOUITOU	Isabelle

Centres de Référence Adultes		Animateurs	
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CeRéMAIA (site constitutif)	Paris	GRATEAU	Gilles
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CeRéMAIA (site constitutif)	Paris	SAADOUN	David

Centres de Compétences Pédiatriques		Animateurs	
Centre de compétences pédiatrique CeRéMAIA	Bordeaux	PILLET	Pascal
Centre de compétences pédiatrique CeRéMAIA	Caen	DESDOITS	Alexandre
Centre de compétences pédiatrique CeRéMAIA	Clermont-Ferrand	MERLIN	Etienne
Centre de compétences pédiatrique CeRéMAIA	Dijon	BOTTOLIER	Elodie
Centre de compétences pédiatrique CeRéMAIA	Grenoble	PAGNIER	Anne
Centre de compétences pédiatrique CeRéMAIA	Lille	REUMAUX	Héloïse
Centre de compétences pédiatrique CeRéMAIA	Lyon	BELOT	Alexandre
Centre de compétences pédiatrique CeRéMAIA	Marseille	RETORNAZ	Karine

Centre de compétences pédiatrique <i>CeRéMAIA</i>	Nancy	LEMELLE	Irène
Centre de compétences pédiatrique <i>CeRéMAIA</i>	Nîmes	TRAN	Tu-Anh
Centre de compétences pédiatrique <i>CeRéMAIA</i>	Reims	PIETREMENT	Christine
Centre de compétences pédiatrique <i>CeRéMAIA</i>	Rennes	DESPERT	Véronique
Centre de compétences pédiatrique <i>CeRéMAIA</i>	Saint-Etienne	STEPHAN	Jean-Louis
Centre de compétences pédiatrique <i>CeRéMAIA</i>	Strasbourg	TERZIC	Joëlle
Centre de compétences pédiatrique <i>CeRéMAIA</i>	Toulouse	DECRAMER	Stéphane
Centre de compétences pédiatrique <i>CeRéMAIA</i>	Tours	HOARAU	Cyrille

Centres de Compétences Adultes		<i>Animateurs</i>	
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Angers	LAVIGNE	Christian
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Amiens	DUHAUT	Pierre
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Annecy-Genevois	BEREZNE	Alice
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Besançon	MAGY-BERTRAND	Nadine
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Boulogne-sur-Mer	BATAILLE	Pierre
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Caen	AOUBA	Achille
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Clermont-Ferrand	AUMAITRE	Olivier
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Colmar	KIEFFER	Pierre
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Créteil	GODEAU	Bertrand
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Dijon	BONNOTTE	Bernard
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Tours	DIOT	Élisabeth
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Grenoble	BOUILLET	Laurence
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Guadeloupe	CORDEL	Nadège

Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint Denis, Ile de la Réunion	RAFFRAY	Loïc
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Limoges	FAUCHAIS	Anne-Laure
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Lyon	HOT	Arnaud
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Marseille	HARLE	Jean-Robert
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Montpellier	MOREL	Jacques
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nancy	WAHL	Denis
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nantes	HAMIDOU	Mohamed
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nice	FUZIBET	Jean-Gabriel
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris	UZUNHAN	Yurdagul
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris	PAPO	Thomas
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris	ZIZA	Jean-Marc
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris	KARRAS	Alexandre
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris	FAIN	Olivier
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris	MAHR Alfred	Dominique
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Denis	LHOTE	François
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Poitiers	ROBLOT	Pascal
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Reims	PENNAFORTE	Jean-Loup
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rennes	JEGO	Patrick
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rouen	LEVESQUE	Hervé
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Étienne	CATHEBRAS	Pascal
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Toulouse	CHAUVEAU	Dominique
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Valenciennes	QUEMENEUR	Thomas

► Association de patients



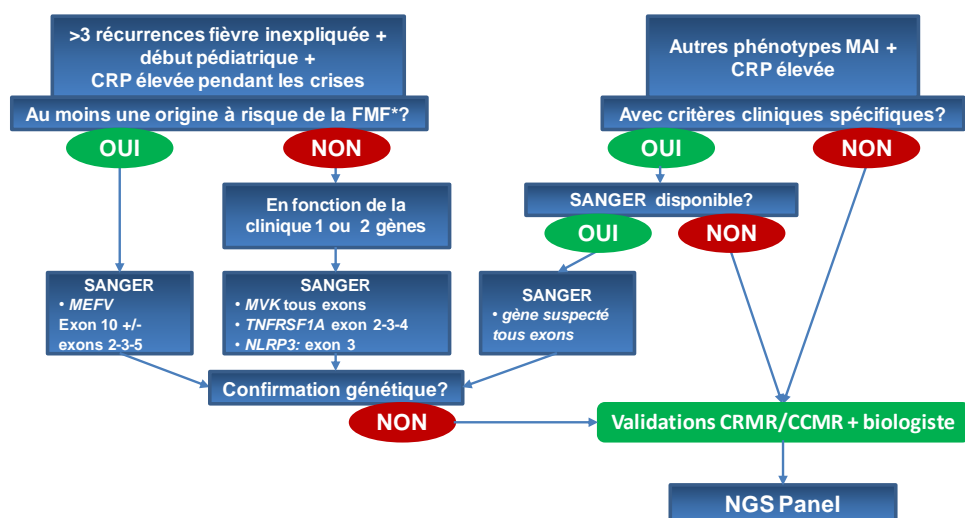
***Association Française de la Fièvre Méditerranéenne  
Familiale (AFFMF) et des fièvres récurrentes  
héréditaires***

☎ 06.64.11.60.37  
Courriel : [affmf@orange.fr](mailto:affmf@orange.fr)  
Site : <https://www.mai-patient.com/>

## Annexe 2. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique

Le réseau national des laboratoires labélisés pour les maladies autoinflammatoires (GenMAI) propose le diagnostic génétique du TRAPS. GenMAI a émis un arbre décisionnel, disponible sur le site de l'ANPGM (association nationale des praticiens de génétique moléculaire).

### Arbre décisionnel pour le diagnostic génétique des maladies autoinflammatoires (MAI)



\* Les 4 principales sont: Arménienne, Turque, Juifs séfarades, Maghrébins

## Annexe 3. Réseau national du diagnostic Génétique des Maladies Auto-Inflammatoires héréditaires (GenMAI)



Trois laboratoires de génétique moléculaire soutenus par le Ministère de la Santé :

- **CHRU Montpellier**  
Hôpital A de Villeneuve  
UMAI (Unité Médicale des Maladies Auto-Inflammatoires)

- **CHRU Paris**  
Hôpital Cochin  
Laboratoire de biochimie génétique

- **CHRU Paris**  
Hôpital Trousseau  
Service de génétique et d'embryologie médicale

Professeur Isabelle TOUITOU  
***Coordinatrice***  
Dr Guillaume SARRABAY

Pr Michel VUDAUD  
Dr Catherine COSTA  
Dr Catherine DODE

Pr Serge AMSELEM

## Annexe 4 : score AIDAI

Nom:			Age:					Mois:			Année:		
Symptomatologie des maladies auto-inflammatoires													
Jours	Fièvre ≥38°C	Symptomatologie générale	Douleurs abdominales	Nausées/ vomissements	Diarrhée	Céphalées	Douleurs thoraciques*	Ganglions douloureux	Douleurs articulaires ou musculaires	Gonflement des articulations	Manifestations oculaires	Eruption cutanée	Antalgiques**
Cotation	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	
1													
2													
3													
...													
31													

Madame, Monsieur

Chaque grille représente un mois et les lignes les jours correspondants. Veuillez remplir la grille au moment des poussées en y cochant vos symptômes et ceci pendant toute la durée de la poussée. Veuillez remplir une grille différente chaque mois. Dans le cas où vous n'avez pas de poussée dans le mois, ramener la grille vide à votre médecin référent. Ne coter que les symptômes dus à votre maladie auto-inflammatoire.

\* les douleurs thoraciques sont les douleurs dans la poitrine

\*\* les traitements antalgiques sont les traitements pris pour calmer la douleur (ex le paracétamol (Doliprane®, Efferalgan®), l'aspirine et autres anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), la codéine...

D'après Pirm M, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:2168–2173

## Annexe 5 : score de dommages/séquelles MAI (score ADDI)

Score ADDI préliminaire (traduit par les auteurs de ce PNDS)

**Définition des dommages/séquelles :** Les dommages/séquelles sont définis comme un changement persistant ou irréversible de la structure ou de la fonction depuis au moins 6 mois. Les items intervenant dans le score ne devraient pas être cotés s'ils sont liés à l'activité de la maladie et réversibles avec un bon contrôle de celle-ci. Les dommages/séquelles peuvent être le résultat d'une activité antérieure de la maladie, de complications du traitement ou de comorbidités qui se sont développées après l'apparition des signes et symptômes de la maladie autoinflammatoire. Si les dommages/séquelles sont présents depuis plus de 6 mois, mais qu'ils disparaissent plus tard, il faut quand même les coter afin de saisir les dommages qui étaient présents à un moment donné de la vie du patient..

Système atteint	Grade	Points
<i>Reproduction</i>		<i>Max. 3</i>
Sub/infertilité		2
Aménorrhée		1
<i>Amylose rénale</i>		<i>Max. 6</i>
Amylose	Amylose limitée	2
	Amylose étendue	3
Protéinurie		1
Insuffisance rénale	Insuffisance rénale légère à modérée	2
	Insuffisance rénale sévère	3
<i>Développement</i>		<i>Max. 3</i>
Retard de croissance		2
Retard pubertaire		1
<i>Séreuses</i>		<i>Max. 1</i>
Cicatrice séreuse		1
<i>Neurologique</i>		<i>Max. 6</i>
Retard de développement*		2
Déficience cognitive		3
Hypertension intracrânienne		2
Atteinte du système nerveux central		3
<i>Auditif</i>		<i>Max. 2</i>
Surdité	Perte auditive modérée de la meilleure oreille	1
	Perte auditive sévère de la meilleure oreille	2
<i>Oculaire</i>		<i>Max. 3</i>
Atteinte oculaire	Atteinte oculaire légère du meilleur œil	1
	Atteinte oculaire modérée du meilleur œil	2
	Atteinte oculaire sévère du meilleur œil	3
<i>Musculo-squelettique</i>		<i>Max. 4</i>
Limitation articulaire		2
Déformation osseuse		2
Ostéoporose		1
Douleur musculo-squelettique		1

### **Glossaire des termes**

**Infertilité** : Une maladie de l'appareil reproducteur définie par l'échec d'une grossesse clinique après  $\geq 12$  mois de rapports sexuels réguliers non protégés, non dus à des troubles connus chez le partenaire non affecté.

**Aménorrhée** : Aménorrhée primaire : absence de règles à l'âge de 16 ans ou absence de règles 5 ans après le début de la puberté. Aménorrhée secondaire : absence des règles pendant six mois consécutifs ou plus chez une femme qui avait auparavant des cycles menstruels.

**Amylose limitée** : Amylose symptomatique affectant un organe et confirmée par l'examen anatomopathologique par coloration au rouge Congo ou d'une scintigraphie du composant amyloïde sérique P (SAP).

**Amylose étendue** : Amylose symptomatique affectant plus d'un organe et confirmée par l'examen de coupes de tissus par coloration rouge Congo ou scintigraphie SAP.

**Protéinurie** : Rapport protéine/créatinine urinaire persistant de  $>20$  mg/mmol sur les premières urines du matin et/ou une excrétion quotidienne de protéine  $>0,3$  g/24 heures, ou un rapport albumine urinaire/créatinine  $>15$  mg/mmol.

**Insuffisance rénale modérée** : Taux de filtration glomérulaire (TFG) entre 15 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Insuffisance rénale sévère** : TFG  $<15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, dialyse ou transplantation.

**Retard de croissance** : Défini comme la présence d'au moins deux des trois caractéristiques :

- taille inférieure au 3e percentile pour l'âge.
- Vitesse de croissance sur 6 mois inférieure au 3e percentile pour l'âge.
- Croisement d'au moins deux centiles (5%, 10%, 25%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%) sur la courbe de croissance.

Pour les patients de plus de 18 ans : Taille finale pathologique (p. ex. inférieure au 3e percentile pour une population ethnique normale).

**Retard de puberté** : Un stade Tanner inférieur à -2 SD pour l'âge.

**Cicatrice séreuse** : Adhésions ou fibrose affectant le péricarde, la plèvre, le péritoine et/ou le rétropéritoine, confirmées par des techniques d'imagerie, d'endoscopie ou de chirurgie.

**Retard de développement** : Déficit d'atteinte des étapes de développement normaux pour l'âge, y compris retard de langage, les étapes motrices, sociales/émotionnelles et cognitives. Dès qu'il y a un retard dans l'une des catégories de développement, cet élément doit être noté.

**Déficiência cognitive** : Nécessité d'une éducation spécialisée en raison d'une déficiéce cognitive ou d'un QI  $<70$  tel que défini par une évaluation neuropsychologique (p. ex., Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) ou autres) adaptés à l'âge.

**Hypertension intracrânienne** : Signes et/ou symptômes de pression intracrânienne élevée étayés par des techniques appropriées.

**Atteinte du système nerveux central** : Déficiécs focaux (sensorimoteur grossier et/ou fin), déficiécs diffus (ex. mémoire, comportement), convulsions et atteintes de la moelle épinière.

**Perte auditive modérée** : Déficiéce auditive neurosensorielle confirmée par audiométrie ou par une autre technique adaptée à l'âge, sans prothèse auditive ou implant cochléaire.

**Perte auditive sévère** : Déficiéce auditive neurosensorielle confirmée par audiométrie ou par une autre technique adaptée à l'âge et nécessitant des prothèses auditives ou un implant cochléaire.

**Atteinte oculaire légère** : Dommages oculaires (p. ex. atrophie du nerf optique, pression intraoculaire élevée ou cataracte) documentés par un ophtalmologiste, sans déficiéce visuelle. **Atteinte oculaire modérée** : Dommages oculaires (p. ex. atrophie du nerf optique, pression intraoculaire élevée ou cataracte) documentés par un ophtalmologiste, entraînant une déficiéce visuelle. **Atteinte oculaire grave** : Dommages oculaires (p. ex. atrophie du nerf optique, pression intraoculaire élevée ou cataracte) documentés par un ophtalmologiste, entraînant la cécité légale.

**Limitation articulaire** : Limitation fixe de l'amplitude des articulations, avec ou sans arthropathie destructrice ou nécrose avasculaire.

**Déformation osseuse** : Déformation ou excroissance osseuse lors d'examens cliniques et/ou d'études d'imagerie.

**Ostéoporose** : Densité minérale osseuse réduite avec tassement vertébral et/ou fractures pathologiques confirmées par imagerie, ce qui peut inclure la densitométrie osseuse. Exige à la fois la preuve d'une diminution de la densité osseuse et d'une fracture, une " faible densité osseuse " est insuffisante en soi.

Source : ter Haar et al. Ann Rheum Dis 2016, doi:10.1136/annrheumdis-2016-210092

## Références bibliographiques

### Revues générales

1. Messina M, Daidola G, Restagno G, Lavacca A, Ranghino A, Biancone L, et al. A case report of AA amyloidosis associated with familial periodic fever syndrome diagnosed after kidney transplantation: never say never. *Transplant Proc.* sept 2013;45(7):2778-81.
2. Cigni A, Ledda F, Satta AE. A complex case of renal amyloidosis with a rare co-occurrence of 2 mutations in separate hereditary periodic fever syndrome-related genes. *J Nephrol.* août 2006;19(4):543-9.
3. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum.* avr 2013;65(4):1116-21.
4. Dinc A, Erdem H, Rowczenio D, Simsek I, Pay S, Bahce M, et al. Autosomal dominant periodic fever with AA amyloidosis: tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in a Turkish family. *J Nephrol.* oct 2005;18(5):626-9.
5. Jadoul M, Dodé C, Cosyns JP, Abramowicz D, Georges B, Delpech M, et al. Autosomal-dominant periodic fever with AA amyloidosis: Novel mutation in tumor necrosis factor receptor 1 gene Rapid Communication. *Kidney Int.* mai 2001;59(5):1677-82.
6. Ravet N, Rouaghe S, Dodé C, Bienvenu J, Stirnemann J, Lévy P, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene. *Ann Rheum Dis.* sept 2006;65(9):1158-62.
7. Gentileschi S, Rigante D, Vitale A, Sota J, Frediani B, Galeazzi M, et al. Efficacy and safety of anakinra in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by severe renal failure: a report after long-term follow-up and review of the literature. *Clin Rheumatol.* juill 2017;36(7):1687-90.
8. Solakov PT. First Case of TNF-Receptor-Associated Autoinflammatory Syndrome (TRAPS) in Bulgaria. *Folia Med (Plovdiv).* 01 2016;58(3):211-4.
9. Rodziewicz N, Bhushan S, Avasia A, Singh N. Kidney Transplant in a Patient With Tumor Necrosis Factor Receptor-1 Syndrome (TRAPS): Case Report and Review of the Literature. *Transplant Proc.* févr 2016;48(1):265-6.
10. Dodé C, Hazenberg BPC, Pêcheux C, Cattani D, Moulin B, Barthélémy A, et al. Mutational spectrum in the MEFV and TNFRSF1A genes in patients suffering from AA amyloidosis and recurrent inflammatory attacks. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juill 2002;17(7):1212-7.
11. Simsek I, Kaya A, Erdem H, Pay S, Yenicesu M, Dinc A. No regression of renal amyloid mass despite remission of nephrotic syndrome in a patient with TRAPS following etanercept therapy. *J Nephrol.* févr 2010;23(1):119-23.
12. Clementi A, Cruz DN, Granata A, Virzi GM, Battaglia G. Secondary amyloidosis in a patient carrying mutations in the familial Mediterranean fever (FMF) and tumour necrosis factor receptor-1 syndrome (TRAPS) genes. *Clin Kidney J.* déc 2013;6(6):613-7.
13. Mereuta OM, Baldovino S, Errichiello E, Binello GB, Restagno G, Battaglia GG, et al. Systemic AA amyloidosis as a unique manifestation of a combined mutation of TNFRSF1A and MEFV genes. *Amyloid Int J Exp Clin Investig*

Off J Int Soc Amyloidosis. juin 2013;20(2):122-6.

14. Lachmann HJ, 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.* déc 2014;73(12):2160-7.
15. Dodé C, Cuisset L, Delpech M, Grateau G. TNFRSF1A-associated periodic syndrome (TRAPS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and renal amyloidosis. *J Nephrol.* juin 2003;16(3):435-7.
16. Drewe E, Huggins ML, Morgan AG, Cassidy MJD, Powell RJ. Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatol Oxf Engl.* nov 2004;43(11):1405-8.
17. Umanoff DF. Correspondence: Nefazodone, psychotherapy, and their combination for chronic depression. *N Engl J Med.* May 2000;342(20):1462-70.

## Diagnostic

1. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, Ozen S, Lachmann HJ, Goldbach-Mansky R, et al. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. *Ann Rheum Dis.* 1 févr 2011;70(2):309-14.
2. ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, et al. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Ann Rheum Dis.* mai 2017;76(5):821-30.
3. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, et al. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index

(AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis.* déc 2014;73(12):2168-73.

## Critères de classification EUROFEVER

### Scores d'activité

1. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, Ozen S, Lachmann HJ, Goldbach-Mansky R, et al. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 févr 2011;70(2):309-14.
2. ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, et al. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Annals of the Rheumatic Diseases.* mai 2017;76(5):821-30.
3. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, et al. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Annals of the Rheumatic Diseases.* déc 2014;73(12):2168-73.

### Symptômes et complications

1. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis & Rheumatism.* juin 2008;58(6):1823-32.
2. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Koné-Paut I, et al. An International registry on Autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Annals of the Rheumatic Diseases.* juill 2012;71(7):1177-82.

3. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL, et al. Brief Report: AA Amyloidosis Complicating the Hereditary Periodic Fever Syndromes: AA Amyloidosis and HPFS. *Arthritis & Rheumatism*. avr 2013;65(4):1116-21.
4. Stojanov S, Dejaco C, Lohse P, Huss K, Duftner C, Belohradsky BH, et al. Clinical and functional characterisation of a novel TNFRSF1A c.605T>A/V173D cleavage site mutation associated with tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS), cardiovascular complications and excellent response to etanercept treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 30 nov 2007;67(9):1292-8.
5. Ravet N, Rouaghe S, Dode C, Bienvenu J, Stirnemann J, Levy P, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 sept 2006;65(9):1158-62.
6. 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*. sept 1997;72(9):806-17.
7. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases*. mai 2015;74(5):799-805.
8. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghiani PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med*. 1982;51(204):469-80.
9. Lainka E, Neudorf U, Lohse P, Timmann C, Stojanov S, Huss K, et al. Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Rheumatology*. 1 août 2009;48(8):987-91.
10. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, Lane T, Williams R, Rowczenio DM, et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology*. 1 déc 2017;56(12):2102-8.
11. Pelagatti MA, Meini A, Caorsi R, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Long-term clinical profile of children with the low-penetrance R92Q mutation of the TNFRSF1A gene. *Arthritis & Rheumatism*. avr 2011;63(4):1141-50.
12. Cantarini L, Rigante D, Merlini G, Vitale A, Caso F, Lucherini OM, et al. The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: Clinical manifestations and long-term follow-up. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. juin 2014;43(6):818-23.
13. Lachmann HJ, 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. déc 2014;73(12):2160-7.
14. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. sept 2002;81(5):349-68.
15. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh H-H, et al. The Tumor-Necrosis-Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome: New Mutations in TNFRSF1A, Ancestral Origins, Genotype-Phenotype Studies, and Evidence for Further Genetic Heterogeneity of Periodic Fevers. *The American Journal of Human Genetics*. août 2001;69(2):301-14.

## Traitement

1. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. janv 2017;76(1):173-8.
2. Gentileschi S, Rigante D, Vitale A, Sota J, Frediani B, Galeazzi M, et al. Efficacy and safety of anakinra in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by severe renal failure: a report after long-term follow-up and review of the literature. *Clinical Rheumatology*. juill 2017;36(7):1687-90.
3. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, Singh H, He DY, Muenz LR, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: A prospective, open-label, dose-escalation study: Efficacy of Etanercept in Traps. *Arthritis & Rheumatism*. mars 2012;64(3):908-13.
4. Quillinan N, Mannion G, Mohammad A, Coughlan R, Dickie LJ, McDermott MF, et al. Failure of sustained response to etanercept and refractoriness to anakinra in patients with T50M TNF-receptor-associated periodic syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 sept 2011;70(9):1692-3.
5. Grimwood C, Despert V, Jeru I, Hentgen V. On-demand treatment with anakinra: a treatment option for selected TRAPS patients: Fig. 1. *Rheumatology*. sept 2015;54(9):1749-51.
6. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. mai 2008;58(5):1516-20.
7. Drewe E. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology*. 1 févr 2003;42(2):235-9.
8. ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. mai 2013;72(5):678-85

