


ARBRE DECISIONNEL MALADIES AUOINFLAMMATOIRES

Référence : ANPGM_101

Numéro de version : 2

Page 1/6

Pour les versions révisées :

- Date de 1^{ère} mise en application : 12/3/2012
- Numéro de l'ancienne version du document : ANPGM_101
- Date de révision : 20/1/2018

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	<i>P. Isabelle TOUITOU</i>	<i>CHU Montpellier</i>	20/1/2017
Vérificateur(s)	Drs C COSTA et C DODE Pr AMSELEM et Dr I GIURGEA	CHU Cochin CHU Trousseau	31/01/2017
Filière	FAI2R		
Approbateur(s)	<u>Pour le CA de l'ANPGM :</u>		09/02/2018
	Benoit ARVEILER	CHU Bordeaux	
	Cécile ACQUAVIVA	CHU Lyon	
	Anne-Sophie LEBRE	CHU Reims	
	Pascale SAUGIER-VEBER	CHU Rouen	



ARBRE DECISIONNEL MALADIES AUOINFLAMMATOIRES

Référence : **ANPGM_101**

Numéro de version : **2**

Page 2/6

Sommaire

1. Introduction brève décrivant la maladie ou groupe de maladies et le diagnostic clinique.....	3
2. Quelques points clés :	3
3. Pathologie moléculaire	3
4. Corrélations génotype-phénotype.....	3
5. Méthodes de diagnostic moléculaire	3
6. Arbre décisionnel pour la prise en charge en diagnostique	4
7. Recommandations : rendu des résultats et interprétation	5
8. Cotation des analyses selon le RIHN	5
9. Références bibliographiques.....	6
10. Annexe : Liste des laboratoires.....	6

ARBRE DECISIONNEL MALADIES AUOINFLAMMATOIRES

Référence : ANPGM_101

Numéro de version : 2

Page 3/6

1. Introduction brève décrivant la maladie ou groupe de maladies et le diagnostic clinique

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont un groupe de maladies très rares ¹. Il est encore difficile d'estimer la prévalence exacte de ces maladies en France, en raison de leur faible reconnaissance dans le monde médical, et de la pénétrance incomplète du phénotype associé de certaines mutations. Les MAI incluent un grand nombre de maladies monogéniques et multifactorielles, dont les premières décrites ont été les fièvres récurrentes héréditaires telles que la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) qui en est le prototype ^{2,3}. Il n'existe actuellement pas de classification consensuelle ⁴.

2. Quelques points clés :

Une description précise des entités OMIM, des gènes et de leur mode de transmission est disponible sur le site de la société internationale ISSAID:

https://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/Classification_AID/page1.html

et dans le registre en ligne des mutations autoinflammatoires infevers ⁵:

<https://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>

3. Pathologie moléculaire

Même s'il reste beaucoup à découvrir sur la physiopathologie des MAI, des progrès récents ont été réalisés grâce à la découverte de la base moléculaire d'un grand nombre d'entre elles. Il existe au moins une cinquantaine de gènes responsables de MAI, dont environ la moitié sont clairement validés. Les gènes en cause participent à la régulation de l'immunité innée ⁶.

4. Corrélations génotype-phénotype

Jusqu'à récemment, ces maladies n'étaient définies que par des caractéristiques phénotypiques (incluant des attaques récurrentes de fièvre, de douleurs abdominales, d'arthrite ou de signes cutanés) qui parfois se chevauchent et peuvent obscurcir un diagnostic précis. D'autres maladies telles que certaines formes de psoriasis ⁷, et les interféronopathies ⁸ sont maintenant considérées comme des MAI. S'y ajoutent des maladies complexes comme la maladie de Crohn ou de Behcet. Par ailleurs le chevauchement phénotypique avec les maladies autoimmunes et les déficits immunitaires rend parfois difficile le diagnostic ⁹.

5. Méthodes de diagnostic moléculaire

Les deux approches de séquençage (classique de type Sanger), et moyen débit de type NGS sont proposées dans le réseau GenMAI (diagnostic génétique des MAI, genmai.fr). Le détail est disponible sur le site du réseau, sur orphanet et sur le site de la filière :

<http://preprod-fai2r.hbgt2.com/annuaire-analyses-genetiques/>

ARBRE DECISIONNEL MALADIES AUOINFLAMMATOIRES

Référence : ANPGM_101

Numéro de version : 2

Page 4/6

6. Arbre décisionnel pour la prise en charge en diagnostique

Patients symptomatiques :

C'est l'indication majeure. Des pré-requis ont été définis (CRP élevée en crises, âge de début pédiatrique, au moins 3 accès inexpliqués).

Il est toujours préférable que la demande soit faite par le biais d'un médecin de centre de référence clinique.

Diagnostic prénatal :

Il n'est pas indiqué sauf dans certains cas particulièrement sévères (CINCA et acidurie mévalonique par exemple après avis du CCDPN).

Asymptomatiques :

Il n'est pas recommandé sauf dans quelques exceptions :

- Familles à risque (mutations connues et/ou consanguinité ou amylose) : adultes
- Phasage : analyse des parents du cas index pour les maladies récessives
- Recherche du transmetteur pour suivi ou identification d'une mutation de novo pour les formes dominantes

ARBRE DECISIONNEL MALADIES AUOINFLAMMATOIRES

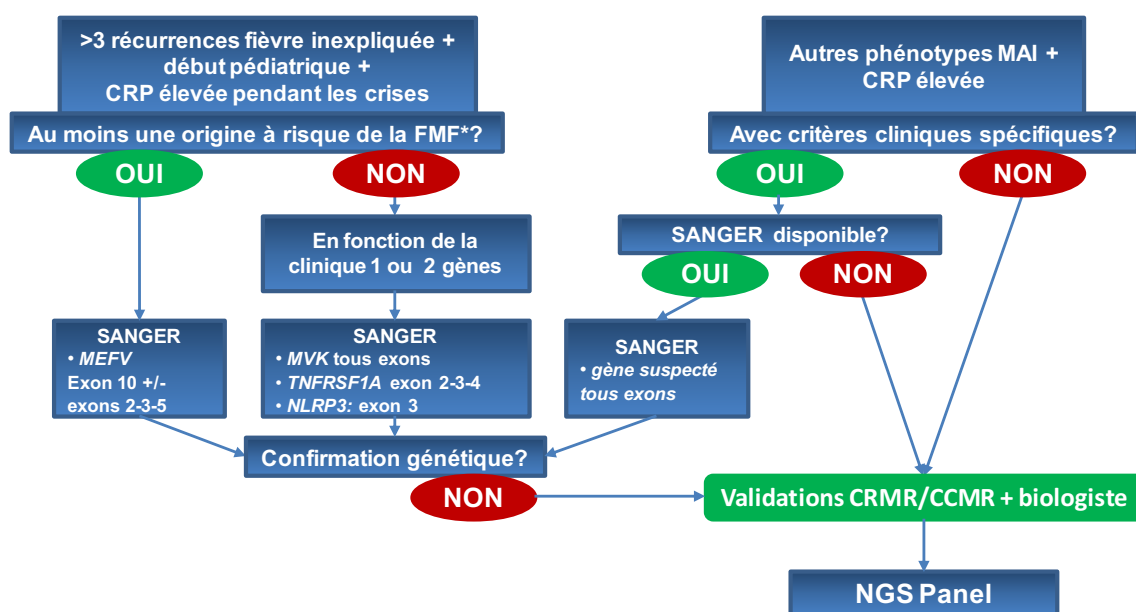
Référence : ANPGM_101

Numéro de version : 2

Page 5/6

L'arbre décisionnel présenté ci-dessous est à moduler au cas par cas pour les formes rares.

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



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

7. Recommandations : rendu des résultats et interprétation

Des recommandations pour le diagnostic génétique (approche Sanger) des 4 fièvres récurrentes héréditaires historiques ont été publiées¹⁰.

8. Cotation des analyses selon le RIHN

Les cotations varient selon les gènes et l'approche technique

Pour le NGS, la cotation RIHN en cours est utilisée en fonction de la taille du panel

Pour Montpellier elle est disponible en ligne <https://umai-montpellier.fr/diag2.html>

ARBRE DECISIONNEL MALADIES AUOINFLAMMATOIRESRéférence : **ANPGM_101**
Page 6/6Numéro de version : **2**

9. Références bibliographiques

1. STOFFELS, M. & KASTNER, D.L. OLD DOGS, NEW TRICKS: MONOGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASE UNLEASHED. *ANNU REV GENOMICS HUM GENET* **17**, 245-72 (2016).
2. THE FRENCH FMF CONSORTIUM. A CANDIDATE GENE FOR FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER. *NAT GENET* **17**, 25-31. (1997).
3. THE INTERNATIONAL FMF CONSORTIUM. ANCIENT MISSENSE MUTATIONS IN A NEW MEMBER OF THE RORET GENE FAMILY ARE LIKELY TO CAUSE FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER. *CELL* **90**, 797-807. (1997).
4. FEDERICI, S. ET AL. EVIDENCE-BASED PROVISIONAL CLINICAL CLASSIFICATION CRITERIA FOR AUTOINFLAMMATORY PERIODIC FEVERS. *ANN RHEUM DIS* **74**, 799-805 (2015).
5. MILHAVET, F. ET AL. THE INFEVERS AUTOINFLAMMATORY MUTATION ONLINE REGISTRY: UPDATE WITH NEW GENES AND FUNCTIONS. *HUM MUTAT* **29**, 803-8 (2008).
6. DE JESUS, A.A., CANNA, S.W., LIU, Y. & GOLDBACH-MANSKY, R. MOLECULAR MECHANISMS IN GENETICALLY DEFINED AUTOINFLAMMATORY DISEASES: DISORDERS OF AMPLIFIED DANGER SIGNALING. *ANNU REV IMMUNOL* **33**, 823-74 (2015).
7. RIVAS BEJARANO, J.J. & VALDECANTOS, W.C. PSORIASIS AS AUTOINFLAMMATORY DISEASE. *DERMATOL CLIN* **31**, 445-60 (2013).
8. DE JESUS, A.A. & GOLDBACH-MANSKY, R. NEWLY RECOGNIZED MENDELIAN DISORDERS WITH RHEUMATIC MANIFESTATIONS. *CURR OPIN RHEUMATOL* **27**, 511-9 (2015).
9. SAVIC, S. & MCDERMOTT, M.F. CLINICAL GENETICS IN 2014: NEW MONOGENIC DISEASES SPAN THE IMMUNOLOGICAL DISEASE CONTINUUM. *NAT REV RHEUMATOL* **11**, 67-8 (2015).
10. SHINAR, Y. ET AL. GUIDELINES FOR THE GENETIC DIAGNOSIS OF HEREDITARY RECURRENT FEVERS. *ANN RHEUM DIS* **71**, 1599-605 (2012).

10. Annexe : Liste des laboratoires

<http://preprod-fai2r.hbgt2.com/annuaire-analyses-genetiques/>