
Les dernières FRHs identifiées

Isabelle Jéru

Génétique et Embryologie médicales, Hop. Trousseau

UMR_S933, Paris 6

isabelle.jeru@trs.aphp.fr

Les Fièvres Récurrentes Hérititaires (FRHs)

6 entités cliniques

Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF)
TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS)
Hyper-IgD (HIDS)
Urticaire Familiale au Froid (UFF)
Muckle-Wells (MWS)
Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular syndrome (CINCA)

Difficultés du diagnostic clinique

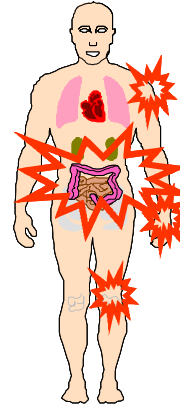
Pas de signe pathognomonique

Variabilité inter et intra-familiale

Phénotypes complexes

→ Importance du diagnostic moléculaire

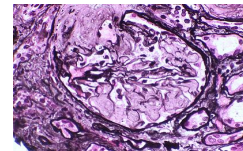
Phénotype



CRP ↑

Accès **fébriles**
Douleurs **abdominales**
Douleurs **articulaires**
Manif. **cutanées**

Syndrome
inflammatoire
non spécifique



Complication:
amylose rénale AA

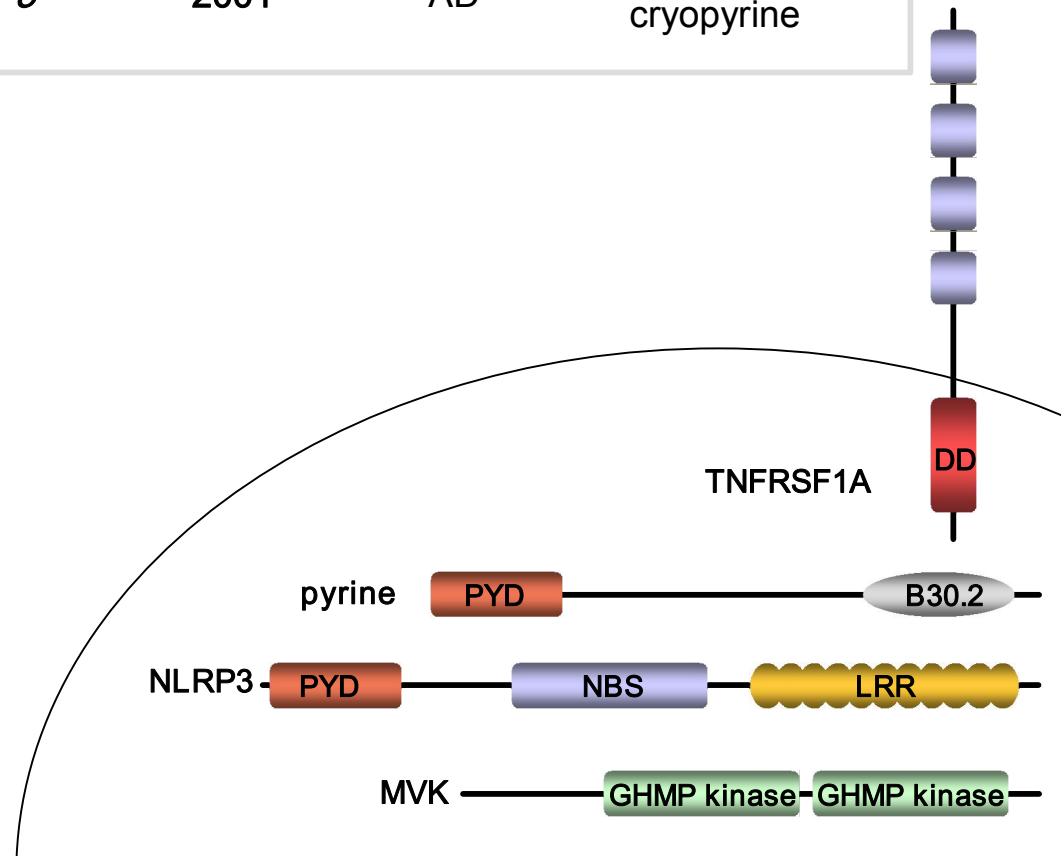
Maladie auto-
inflammatoire

↑ **Sécrétion IL-1 β**
par monocytes

**L'analyse des gènes connus
explique-t-elle toutes les
FRHs ?**

Bases moléculaires des FRHs (2007)

FRH	Gène	Découverte	Hérédité	Protéine				
FMF	<i>MEFV</i>	1997	AR	pyrine				
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	1999	AD	TNFRSF1A				
HIDS	<i>MVK</i>	1999	AR	mevalonate kinase				
FCAS MWS CINCA	<i>NLRP3</i>	2001	AD	NLRP3 / cryopyrine				
} cryopyrinopathies								



Bases moléculaires des FRHs (2007)

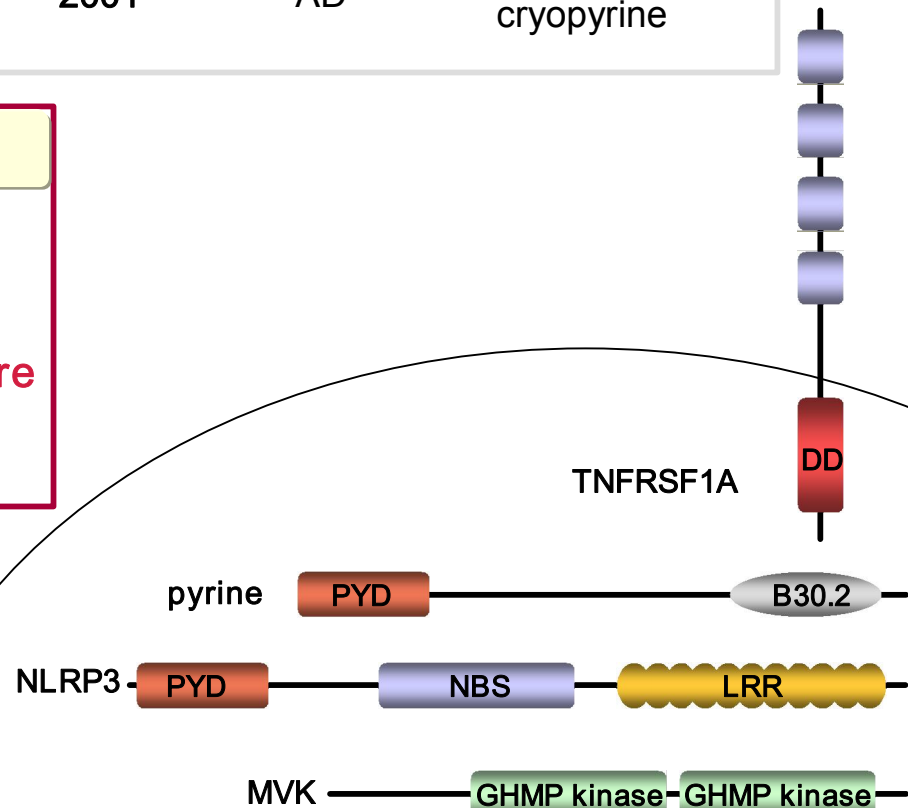
FRH	Gène	Découverte	Hérédité	Protéine				
FMF	<i>MEFV</i>	1997	AR	pyrine				
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	1999	AD	TNFRSF1A				
HIDS	<i>MVK</i>	1999	AR	mevalonate kinase				
FCAS MWS CINCA	<i>NLRP3</i>	2001	AD	NLRP3 / cryopyrine				
} cryopyrinopathies								

Limites du diagnostic moléculaire

Mutations **faux-sens** sans test fonctionnel

> 70% patients: pas de diagnostic moléculaire

→ Hétérogénéité génétique

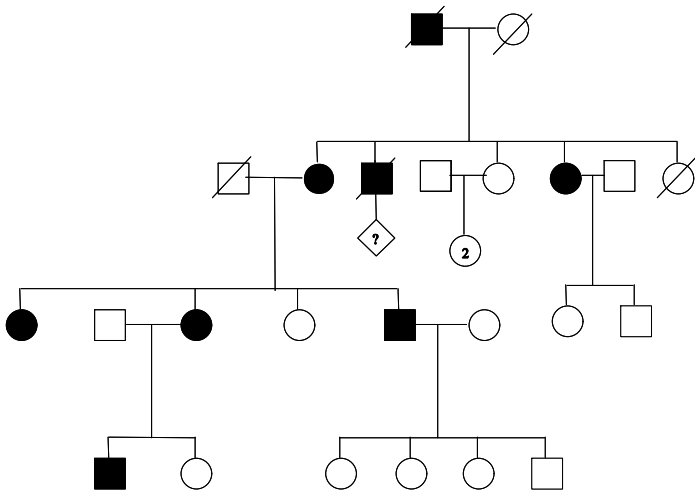


**Comment identifier un
nouveau gène de FRH ?**

Implication de gènes en pathologie : formes familiales

Clonage positionnel – Analyse de liaison

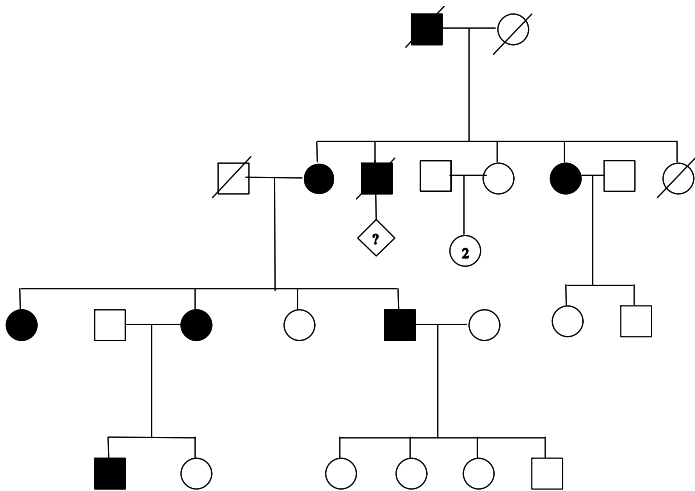
Formes familiales



Implication de gènes en pathologie : stratégies

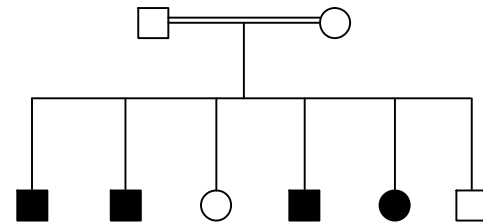
Clonage positionnel – Analyse de liaison

Formes familiales



Cartographie par homozygotie

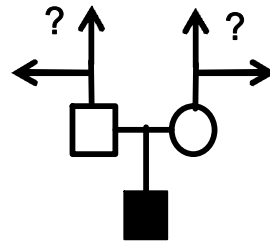
Formes familiales avec consanguinité



Implication de gènes en pathologie : stratégies

Gènes candidats

Cas **sporadiques**



Choix du candidat :

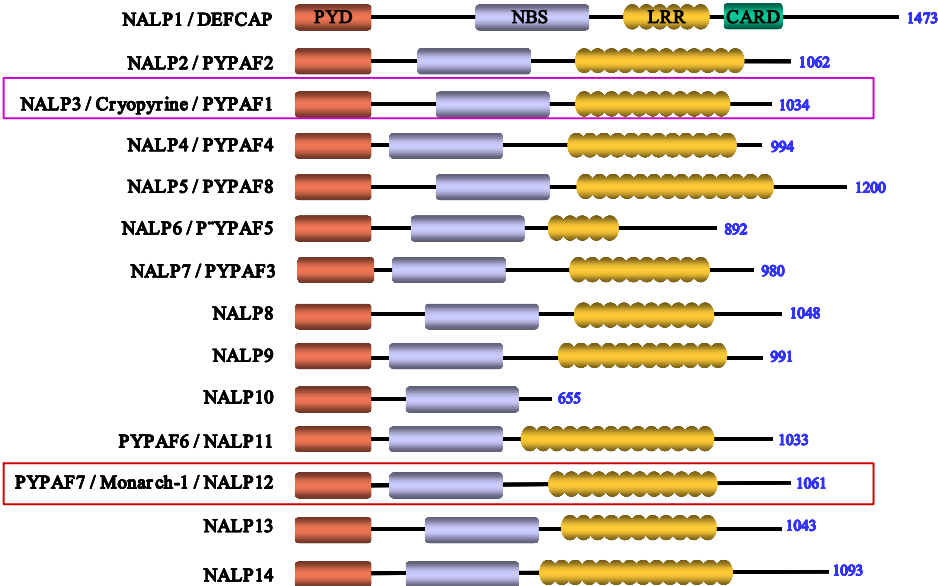
Pas de modèle animal naturel

Données bibliographiques / *in silico* :

- Protéine de fonction connue
- Profil d'expression
- Gène codant des protéines de structures analogues à celles impliquées

**FRHs associées aux
mutations du gène *NLRP12***

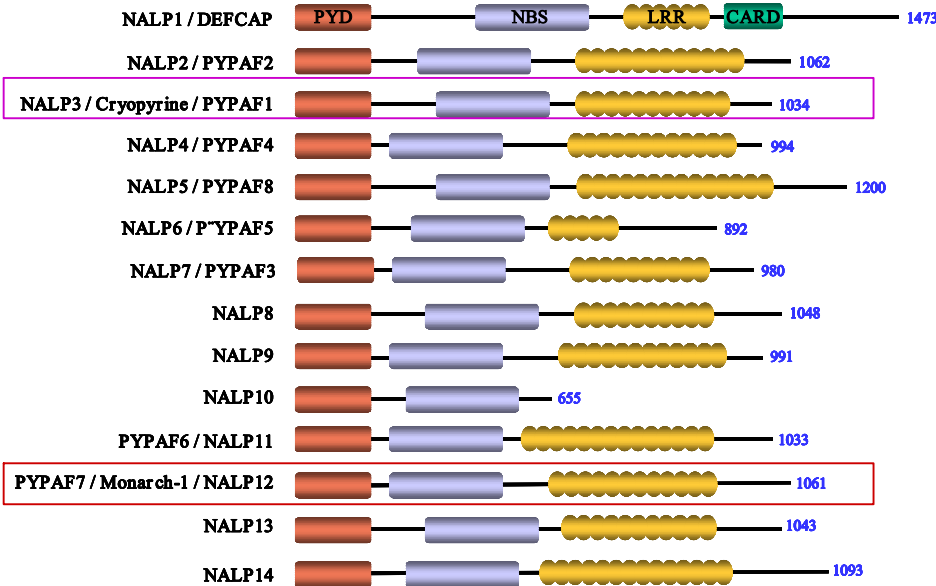
Implication du gène *NLRP12*: approche gène candidat



Expression myélo-monocytaire
Régulation inflammation
Homologies séquences

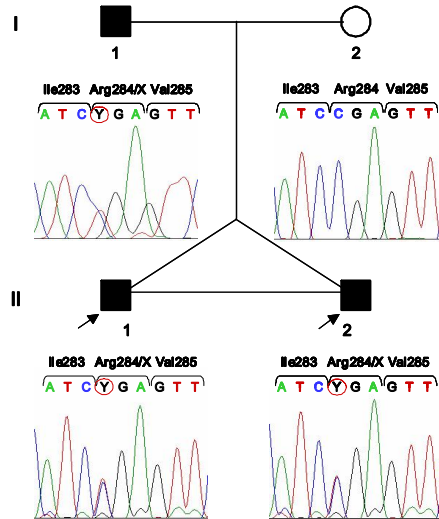
NALP12 / NLRP12

Implication du gène *NLRP12*: approche gène candidat

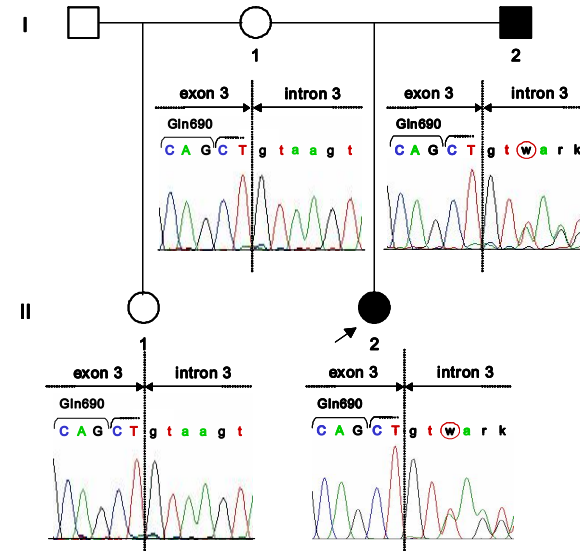


Expression myélo-monocytaire
Régulation inflammation
Homologies séquences

NALP12 / NLRP12



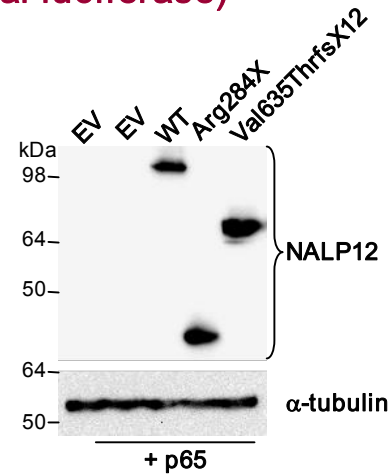
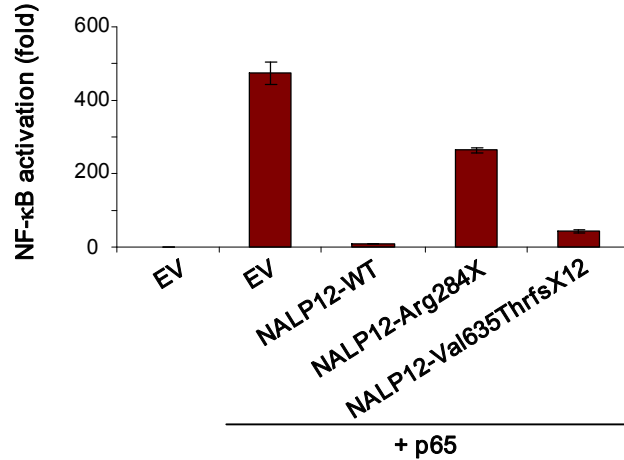
mutation non-sens (hétérozygote)



mutation d'épissage (hétérozygote)

Implication du gène *NLRP12*: tests fonctionnels

Effets des mutations sur la réponse inflammatoire (essai luciférase)



Jéru I et al,
PNAS, 2008

Phénotype des patients

Etude 1 – 2 familles Jéru I et al, *PNAS*, 2008

Points communs

Transmission autosomique dominante

Début précoce : < 1 an

Fréquence des crises : > 1 / mois

Déclenchement par le froid

Fièvre > 40°C

Arthralgies

Syndrome inflammatoire biologique

Autres signes

Myalgies

DR abdominales, vomissements

Surdité de perception bilatérale

Urticaire

Aptose buccale

Lymphadénopathie

Phénotype des patients

Etude 1 – 2 familles Jéru I et al, *PNAS*, 2008

Points communs

Transmission autosomique dominante

Début précoce : < 1 an

Fréquence des crises : > 1 / mois

Déclenchement par le froid

Fièvre > 40°C

Arthralgies

Syndrome inflammatoire biologique

Autres signes

Myalgies

DR abdominales, vomissements

Surdité de perception bilatérale

Urticaire

Aphthose buccale

Lymphadénopathie

Etude 2 – 1 famille Gattorno et al, *EULAR congress, Copenhagen*, 2009

Points communs

Transmission autosomique dominante

Déclenchement par le froid

Arthralgies

Myalgies

Syndrome inflammatoire biologique

Autres signes

Fièvre

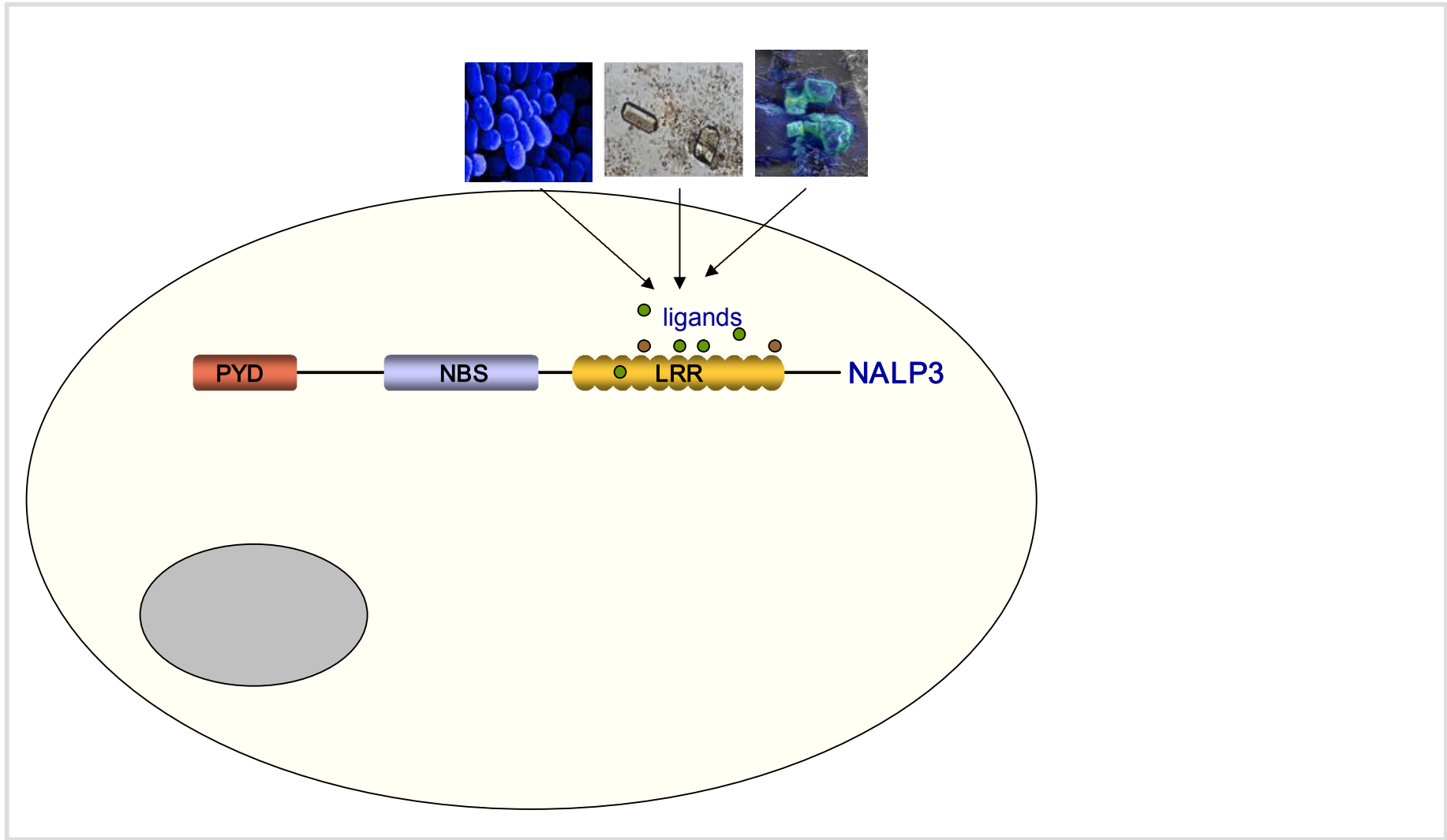
Urticaire

Aphthose buccale

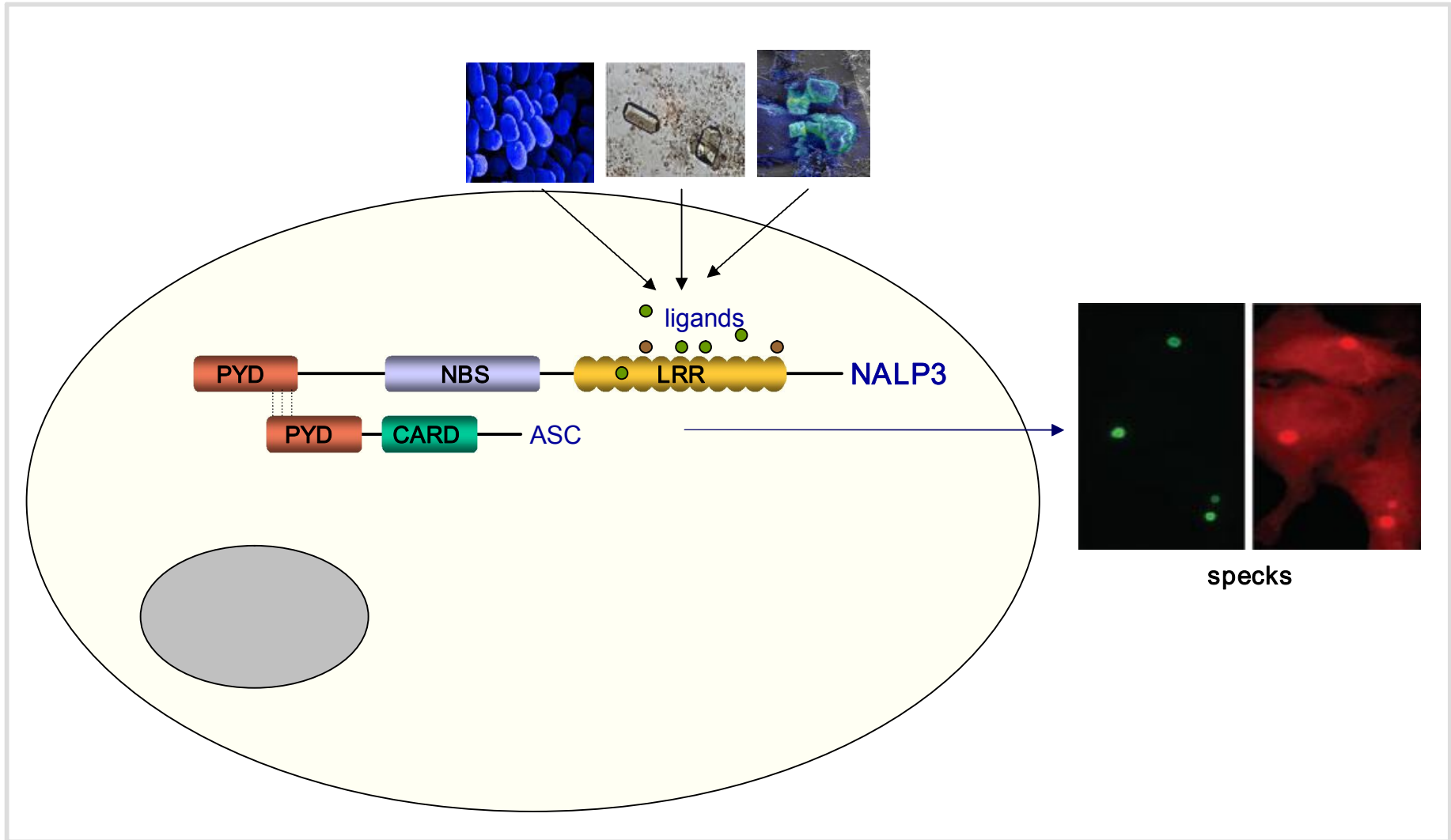
Lymphadénopathie

**FRHs associées aux
mutations du gène *CASP1***

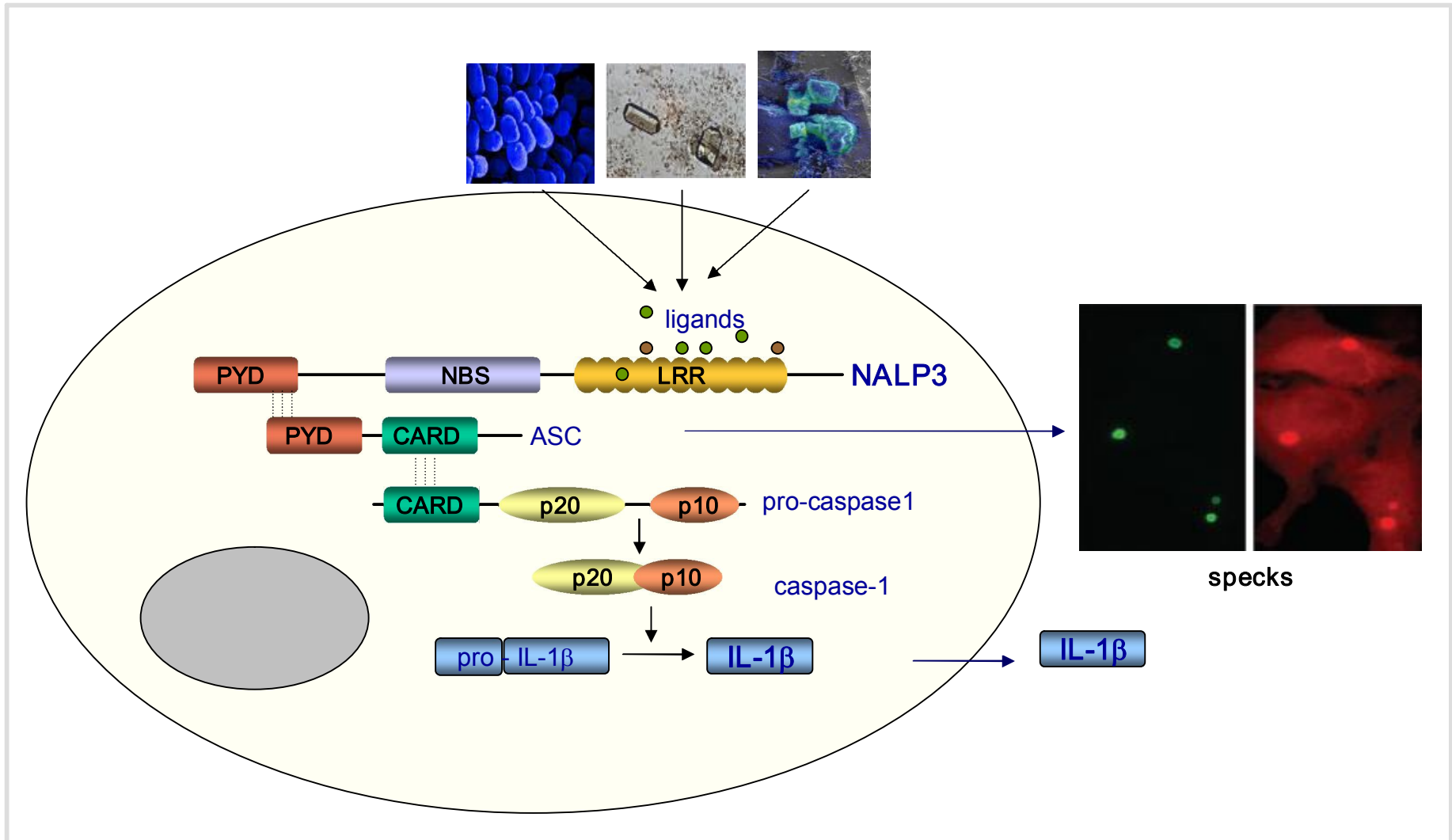
Implication du gène *CASP1* : approche gène candidat



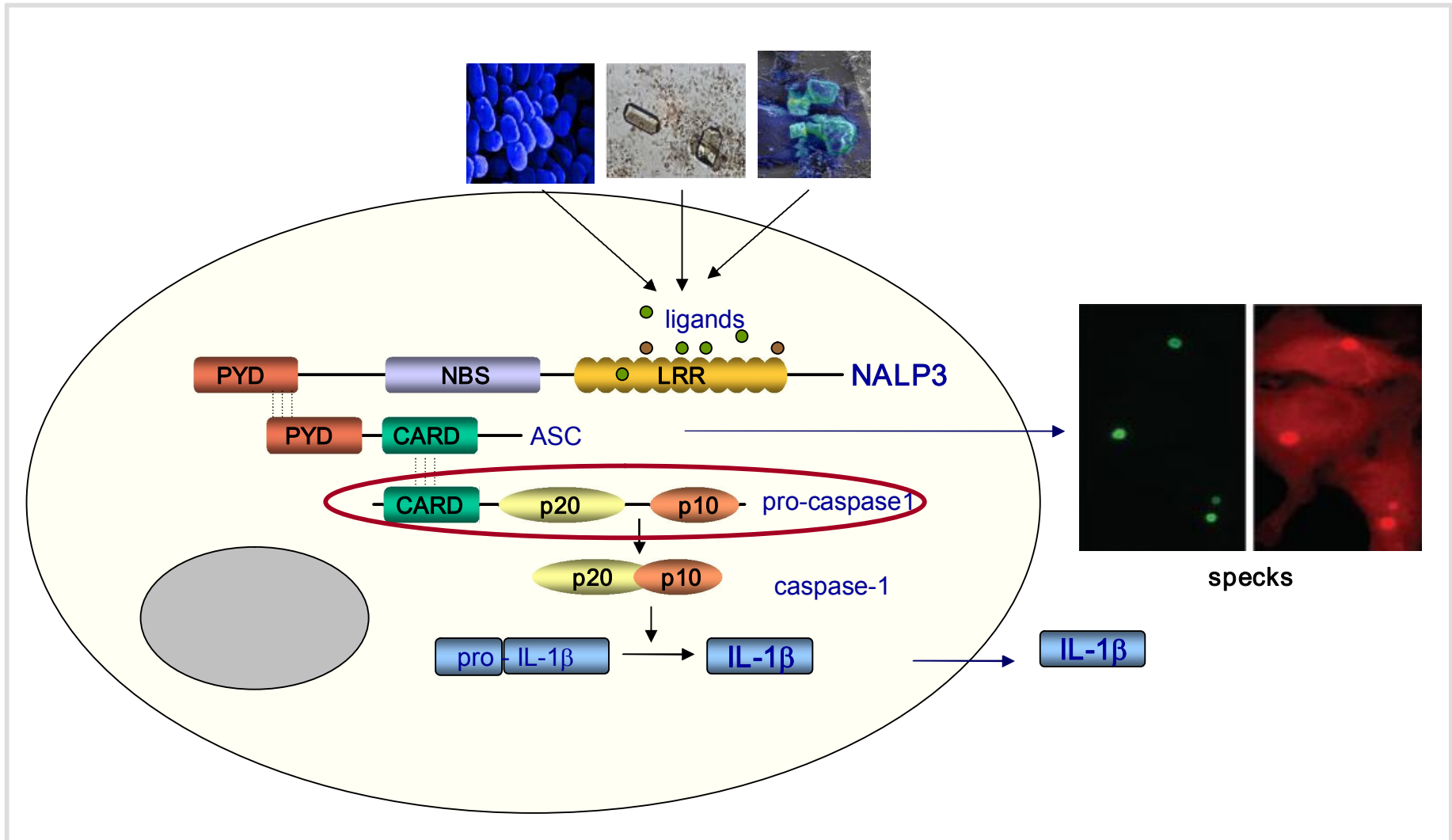
Implication du gène *CASP1* : approche gène candidat



Implication du gène *CASP1* : approche gène candidat



Implication du gène *CASP1* : approche gène candidat



Implication du gène *CASP1* : approche gène candidat

5 patients

Mutations **faux-sens** à l'état homozygote ou hétérozygote

Cas sporadiques → Mode de transmission ?

Etude de cristallographie (synchrotron)

Mutations → modification de la structure

Etude voie NF-kB de l'inflammation

Mutations → altération de la réponse inflammatoire

Phénotype des patients

Points communs

Fièvre

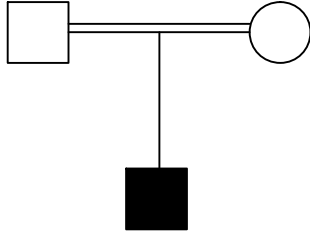
Arthralgies

Exanthème

Syndrome inflammatoire biologique

**Maladies autoinflammatoires
associées aux mutations du
gène *IL1RN***

Implication du gène *IL1RN*: homozygosity mapping



Début néonatal

Pustulose

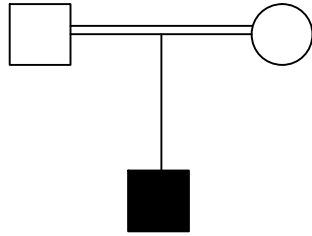
Ostéopénie, lésions osseuses

Insuffisance respiratoire

Thrombose

Reddy et al, *NEJM*, 2009

Implication du gène *IL1RN*: homozygosity mapping



Début néonatal

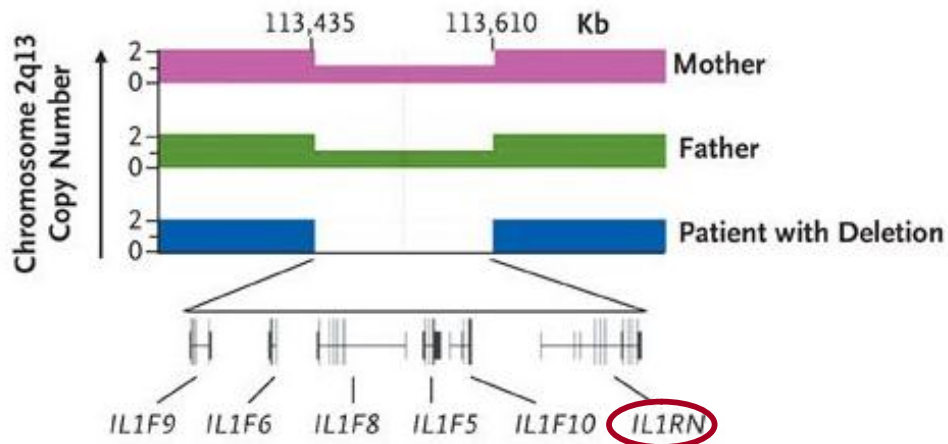
Pustulose

Ostéopénie, lésions osseuses

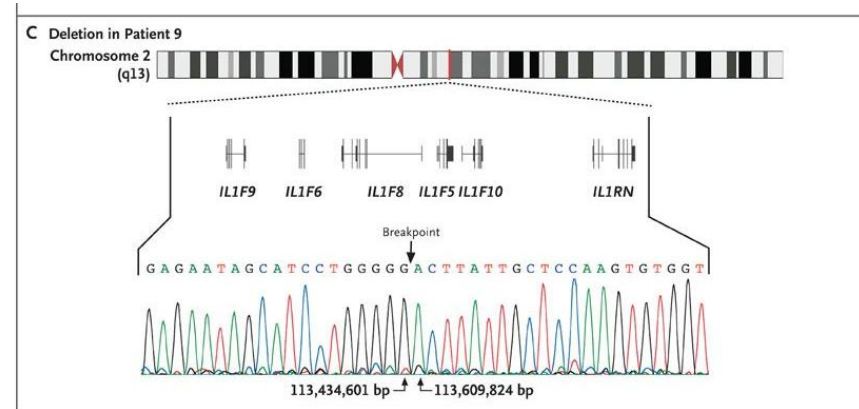
Insuffisance respiratoire

Thrombose

Reddy et al, *NEJM*, 2009

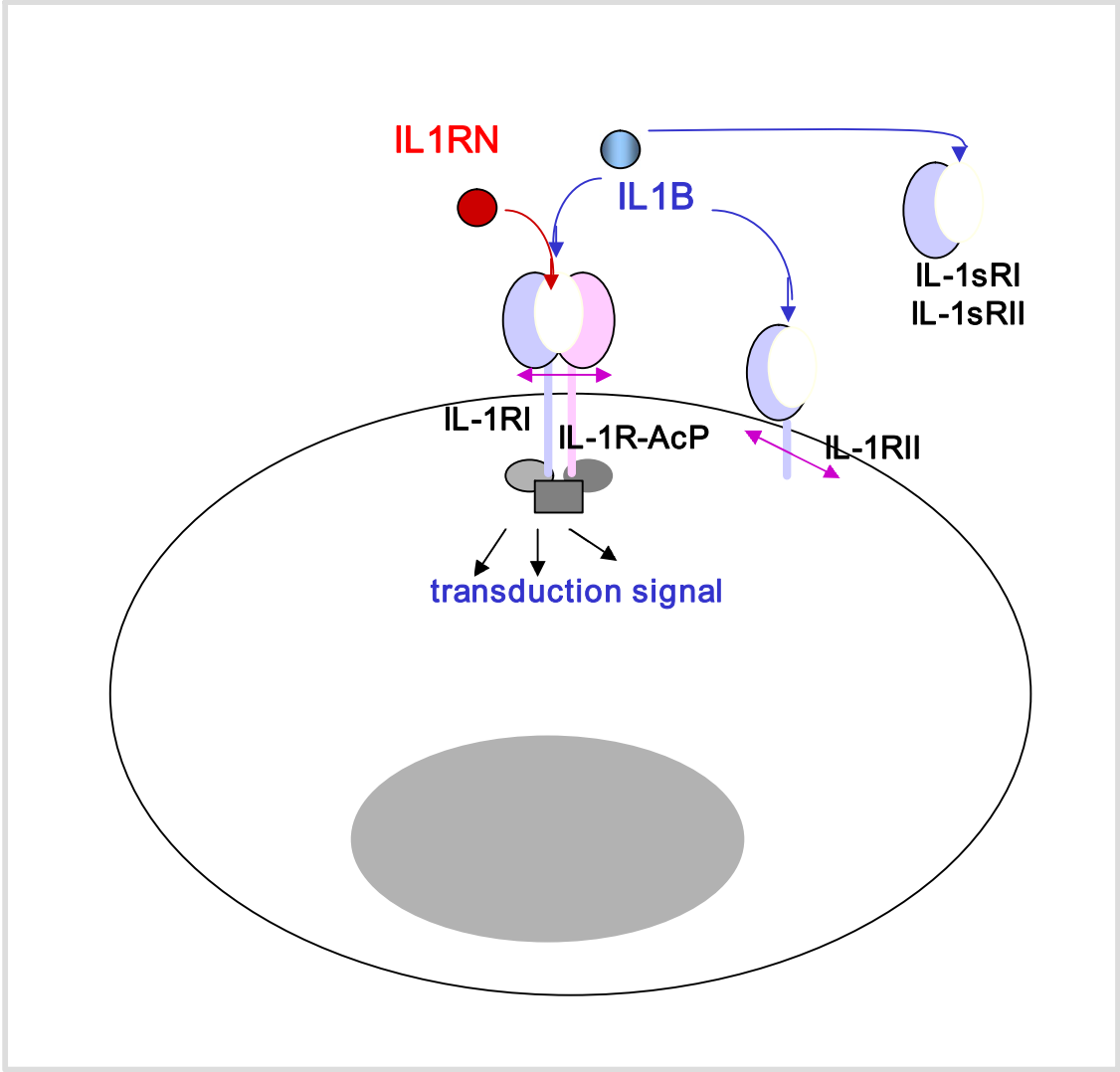


Reddy et al, *NEJM*, 2009

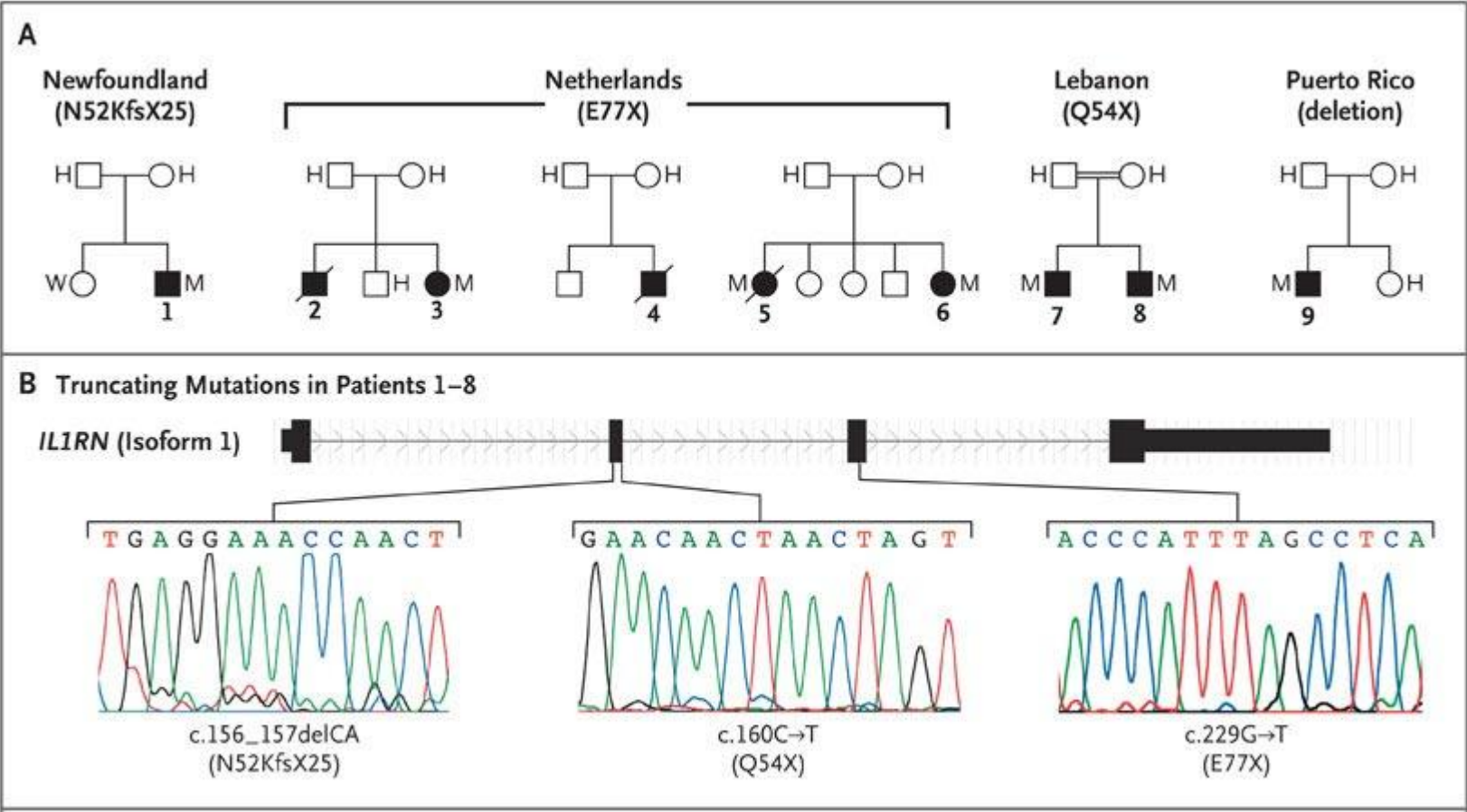


Aksentijevich et al, *NEJM*, 2009

La voie de signalisation de l'IL1B



Criblage d'une cohorte avec phénotype similaire



Aksentijevich et al, *NEJM*, 2009

Syndrme **DIRA** : *Deficiency of the IL1 Receptor Antagonist*

Phénotype des patients

Points communs

Début néonatal

Pustulose

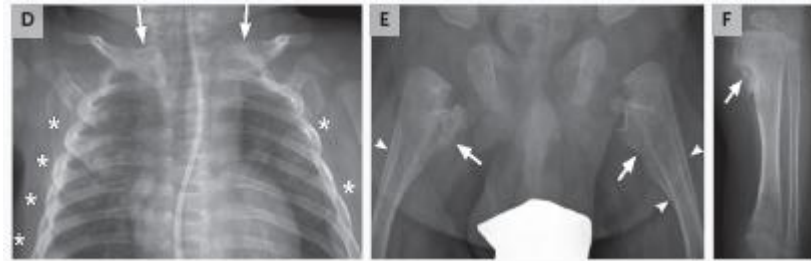


Reddy et al, *NEJM*, 2009



Aksentijevich et al, *NEJM*, 2009

Lésions osseuses



Aksentijevich et al, *NEJM*, 2009

Autres signes

Insuffisance respiratoire

Hépatosplénomégalie

Vascularite

Conclusions / Perspectives

Plusieurs gènes de maladies autoinflammatoires restent à identifier

Pour aller plus loin

Clinique détaillée

Enquête familiale

Grandes formes familiales

Patients issus d'unions consanguines