

## La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) : du diagnostic au traitement

Myrna Medlej-Hashim<sup>1</sup>  
Jacques Loiselet<sup>1</sup>  
Gérard Lefranc<sup>2</sup>  
André Mégarbané<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unité de génétique médicale,  
Faculté de médecine,  
Université Saint Joseph,  
Beyrouth  
Liban  
<myrna.hachem@usj.edu.lb>  
<megarban@dm.net.lb>

<sup>2</sup> Laboratoire d'immunogénétique  
moléculaire,  
UPR 1142-CNRS  
Institut de génétique humaine,  
Université Montpellier II,  
C.C 091,  
Place Eugène Bataillon,  
34095 Montpellier cedex 5  
France  
<glefranc@univ-montp2.fr>

### Résumé

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF), maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, fait partie d'une famille de maladies autoinflammatoires de plus en plus hétérogènes et variées, mais plus rarement rencontrées. En effet, la FMF est la fièvre périodique la plus fréquente connue à ce jour, notamment chez les populations de l'est du Bassin méditerranéen (Juifs, Arméniens, Arabes, Turcs). Elle est caractérisée par des attaques fiévreuses de courte durée, à rémission spontanée, récurrentes à des intervalles variables. La fièvre est souvent accompagnée par une péritonite, une pleurite et/ou une synovite. Des symptômes plus rares tels que l'érythème cutané de type érysipèle ou la myalgie suite à l'effort peuvent aussi se manifester pendant les crises. La forme la plus sévère se traduit, chez certains malades, par une amylose rénale glomérulaire secondaire. Le gène responsable de la maladie est le gène *MEFV*, composé de 10 exons, localisé sur le bras court du chromosome 16. Plus de 35 mutations ont été identifiées à ce jour, parmi lesquelles 5 sont les plus fréquentes (M694V, M694I, M680I, V726A et E148Q). La mutation M694V a été, à plusieurs reprises, corrélée à des phénotypes sévères, notamment à l'état homozygote, alors que la E148Q semble être la mutation la moins pénétrante. La protéine codée par le gène *MEFV*, a été respectivement nommée pyrine et marénostrine par les deux consortiums, international et français, qui ont simultanément cloné le gène. Sa fonction est jusqu'à présent inconnue, mais elle a été récemment colocalisée avec les microtubules et les filaments d'actine dans le cytoplasme. Par ailleurs, un domaine de mort, appelé PYD, habituellement associé aux protéines impliquées dans l'apoptose, en fait partie. Le traitement le plus efficace pour les malades FMF reste à ce jour la colchicine, qui doit être prise régulièrement et à vie. Elle permet de diminuer la fréquence des crises et leur sévérité, et prévient le développement de l'amylose rénale.

*Mots clés* : génétique, maladie héréditaire, fièvre méditerranéenne familiale.

### Summary

#### Familial Mediterranean Fever (FMF): From diagnosis to treatment

Familial Mediterranean Fever (FMF), also known as paroxysmal polyserositis, is an autosomal recessive disease affecting mainly Mediterranean populations (Jews, Armenians, Arabs, Turks). It is characterised by recurrent crises of fever and serosal inflammation, leading to abdominal, thoracic or articular pain. Erysipela-like erythema affecting mainly feet and legs and effort-induced myalgia are less frequently encountered symptoms. The major complication of FMF is the development of renal amyloidosis. Standard laboratory tests of FMF patients are non-informative, except for the high sedimentation rate and white blood cell count, but during and immediately after crises, diminished albumin concentrations and elevated fibrinogen, C-reactive protein,  $\beta_2$  and  $\alpha_2$  M globulins, haptoglobin and lipoprotein concentrations are noted. Studies have measured immunoglobulin (Ig) levels in the sera of FMF patients and found elevated levels of IgA, IgM, IgG, and IgD in 23%, 13%, 17% and 13%, respectively. FMF crises are characterised by a massive influx of polymorphonuclear leukocytes into the inflamed regions. Moreover, the peritoneal fluid of FMF patients contains abnormally low levels of the inhibitor of complement fragment C5a and interleukin 8. Failure to suppress inflammatory response to C5a may explain the typical inflammatory FMF crises. The *MEFV* (for MEditerranean FeVer) gene responsible for the disease has been identified on 16p13.3. It is composed of 10 exons and spans approximately 14 Kb of genomic DNA. More than 35 mutations have so far been identified. The most frequent are M694V, M694I, M680I, V726A and E148Q. The M694V mutation is the most frequent mutation in the various ethnic groups considered,

although its frequency varies from group to group. The V726A mutation is observed mainly among Ashkenazi and Iraqi Jews, Druzes and Armenians, and the M680I among Armenians and Turks. M694I and A744S seem specific to Arab populations, and R761H is frequently found in Lebanese FMF patients. The M694V mutation is often correlated with severe phenotypes, mainly in the homozygous state. It has been specifically correlated with arthritis, pleuritis and especially amyloidosis. Patients with other mutations in the 694 and 680 codons can also have severe phenotypes. The V726A mutation, although identified in FMF patients with a relatively mild phenotype, has also been detected in patients with renal amyloidosis. E148Q is often associated with a mild phenotype, and whether it is even a polymorphism has been questioned. The *MEFV* gene codes for a protein that was respectively called pyrin and marenostrin by the French and international consortia that simultaneously identified the gene. Its function is still not determined, but it was recently colocalised with microtubules and actin filaments in the cytoplasm. It contains a death domain called PYD (Pyrin Domain), usually associated with proteins involved in apoptosis. Some genes have been tested to assess their possible modifying effects on clinical features of FMF. The  $\alpha/\alpha$  genotype of the serum amyloid A or *SAA1* gene is associated with an increased risk of amyloidosis in FMF patients, especially in patients homozygous for M694V, whereas the *MICA* (Major Histocompatibility Complex, MHC class-I-chain-related type A) gene seems to have an effect on disease course but not its clinical manifestations. The most effective treatment for FMF patients is colchicine, which should be taken regularly on a life-long basis. It decreases the frequency and severity of crises and prevents renal amyloidosis.

*Key words:* genetics, hereditary disease, familial Mediterranean Fever.

Les fièvres périodiques, appelées aussi fièvres récurrentes héréditaires (FRH), constituent un groupe de maladies héréditaires caractérisées généralement par des accès fébriles récurrents, spontanément résolutifs, dûs à une inflammation généralisée, n'ayant, a priori, aucune cause infectieuse ou auto-immune et affectant surtout les séreuses et les synoviales [1].

La fièvre méditerranéenne familiale (MIM 249100), FMF, est la plus ancienne fièvre récurrente héréditaire connue et la plus fréquente des maladies de cette famille. Elle fut décrite en 1945 sous le nom de « péritonite paroxystique bénigne » [2]. Elle fut aussi surnommée « Maladie périodique » [3, 4] et « péritonite périodique » [5]. Le nom actuel de « fièvre méditerranéenne familiale », FMF, fut donné à ce syndrome par Heller *et al.* en 1955 [6].

## Signes cliniques

L'âge du début de la maladie est variable, mais dans 95 % des cas, elle se déclare avant l'âge de 20 ans, et très rarement après l'âge de 40 ans [6, 7]. Cliniquement, la FMF est caractérisée par des attaques fébriles de courte durée, à rémission spontanée, récurrentes à des intervalles

variables. Elles durent en général de 12 heures à 48 heures, mais ne dépassent pas 5 jours. La fièvre est souvent accompagnée par une péritonite, une pleurite et/ou une synovite, causant ainsi des douleurs dans une ou plusieurs des régions suivantes : l'abdomen, la poitrine, les articulations. La pleurite est en général unilatérale, alors que l'arthrite affecte notamment la hanche, les genoux et/ou la cheville [8]. Sur le plan gastro-intestinal, les vomissements sont également fréquents durant les crises, alors qu'une augmentation de volume, en général modérée, de la rate est observée chez certains patients [6]. Un érythème cutané, de type érysipèle, se manifeste chez certains malades pendant les crises et affecte surtout les jambes et les pieds. D'autres symptômes peuvent aussi se présenter, comme la péricardite et la myalgie suite à l'effort [8]. La fièvre peut occasionnellement se présenter sans manifestations douloureuses. Entre les crises, les patients mènent une vie normale. Le diagnostic de la FMF est un diagnostic d'exclusion : il repose sur l'absence de toute autre cause de fièvre ou de douleurs [6].

Une complication sévère de la maladie est représentée par une amylose rénale glomérulaire secondaire [1]. Selon le phénotype classique, les attaques fébriles et douloureuses précèdent le développement ou l'apparition de l'amylose ; cette

forme a été nommée « phénotype I » de la FMF [7]. Des cas exceptionnels, comme l'absence de symptômes jusqu'à l'apparition de l'amylose rénale où ces critères de diagnostic ne s'appliquent pas, sont parfois rencontrés, et décrits dans la littérature. Cette forme rare de la maladie a été surnommée « phénotype II » de la FMF [7]. Une série de facteurs déclenchant des crises ou affectant leur fréquence a été évoquée par un bon nombre de patients : le stress, le froid, certains plats ou ingrédients tels que les fèves ou les graines en général, le piment ou le persil, mais surtout le gras. Il a été signalé également que le manque de sport augmentait la fréquence des crises, alors que sa pratique les espaçait.

## Épidémiologie

La FMF est assez fréquente dans les populations de l'est du Bassin méditerranéen, notamment chez les Juifs sépharades, les Arméniens, les Arabes et les Turcs [6, 7]. La fréquence relativement élevée de la FMF dans ces populations pose le problème soit d'une liaison de la maladie à l'origine ethnique des populations affectées, soit d'une liaison avec un avantage sélectif conféré par la FMF face à une

pathologie infectieuse ancienne ayant affecté ces populations du pourtour méditerranéen [6].

Des études menées au sein de ces différentes populations ont montré des prévalences élevées mais variables. La prévalence de la FMF est de 1:2 000 et 1:1 000 chez les Juifs sépharades et les Arméniens, respectivement [7, 9]. Chez les enfants arabes du nord de la Jordanie, notamment d'origines jordanienne, palestinienne ou syrienne, elle est de 1 :2 600 [10], alors qu'elle n'est que de 1:3 500 chez les enfants turcs [11] et de 1:73 000 chez les Juifs ashkénazes [12]. Bien que ces populations soient classiquement les plus affectées, la FMF peut aussi être diagnostiquée chez des patients appartenant à d'autres ethnies [13].

La maladie affecte les deux sexes. Cependant, plusieurs études semblent montrer que les hommes sont plus nombreux que les femmes à être affectés, dans un rapport approximatif de 3/2 [6, 7], ce qui laisse supposer, soit une pénétrance plus faible du phénotype chez les femmes, soit une plus grande fréquence d'avortements spontanés des fœtus de sexe féminin porteurs de deux allèles mutés [13]. Cependant, on ne peut pas exclure une résistance à la douleur plus grande chez les femmes que chez les hommes, ce qui pourrait fausser les statistiques.

## Tests de laboratoire et biochimie

Les résultats des tests de laboratoire de routine se sont révélés non informatifs chez les patients FMF, sauf pour les valeurs élevées de la vitesse de sédimentation et du nombre de globules blancs [7, 14].

Quant aux protéines du sang, une diminution du taux d'albumine et une augmentation importante du fibrinogène, de la protéine C réactive, des globulines  $\beta_2$  et  $\alpha_2$  M, de l'haptoglobine et des lipoprotéines ont été décelées durant les différentes phases de la FMF, surtout pendant et juste après les attaques, et de façon encore plus accentuée lors de la progression de l'amylose [7]. Comparée à la période de rémission, la concentration de la protéine sérique amyloïde A (SAA) augmente significativement pendant les attaques [15]. La concentration d'une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, la phospholipase  $A_2$  soluble de type II

(PLA<sub>2</sub>), augmente de 50 fois pendant les attaques, alors qu'elle est presque indétectable pendant les périodes de rémission [15]. Cette phospholipase pourrait affecter la réponse inflammatoire en libérant l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes, des membranes cytoplasmiques.

Les taux d'immunoglobulines (Ig) ont aussi été mesurés dans le sérum des patients FMF [14]. Les résultats montrent une augmentation de 23 %, 13 %, 17 % et 13 % des IgA, IgM, IgG et IgD, respectivement.

## Aspects immunocellulaires

Les crises de FMF sont caractérisées par un afflux massif de leucocytes polymorphonucléaires (PMN) dans les régions affectées par l'inflammation [7]. La présence de ces cellules et leur rôle incontesté dans les réponses immunitaires et inflammatoires de l'organisme traduisent le caractère inflammatoire de la maladie. Un déficit de l'inhibiteur du fragment C5a du complément, médiateur majeur des réponses inflammatoires, et de l'interleukine 8 (IL-8), a été d'ailleurs trouvé dans le liquide péritonéal de patients atteints de FMF ; cela pourrait expliquer les accès inflammatoires typiques de la FMF qui seraient dûs, en partie, à l'absence de suppression de la réponse inflammatoire à C5a [16].

Le réseau des cytokines est activé durant les attaques de FMF. Les concentrations de l'interleukine 6 (IL-6), et des récepteurs solubles du facteur nécrosant des tumeurs (*Tumor Necrosis Factor*, TNF), p55 (sTNFp55) et p75 (sTNFp75) sont plus élevées pendant les attaques que pendant les périodes de rémission [15]. Récemment, il a été aussi montré que les taux des transcrits du TNF $\alpha$ , de l'IL-1 $\beta$ , de l'IL-6 et de l'IL-8 sont plus élevés dans les leucocytes des patients FMF en rémission que dans ceux des témoins, suggérant une anomalie persistante du système inflammatoire, même entre les crises [17].

## Le gène MEFV

La FMF est une maladie à transmission autosomique récessive. Le mode de trans-

mission pseudo-dominant signalé dans certaines études [12] pourrait s'expliquer par la fréquence relativement élevée des mutations, ainsi que par l'importance de la consanguinité observée dans certaines populations, une parenté éloignée et « oubliée » pouvant expliquer la survenue de la FMF chez ces patients en réalité apparentés.

Le gène de la FMF a été localisé, en 1992, sur le bras court du chromosome 16, en 16p13.3 [1]. Ce n'est qu'en 1997 que le gène a été identifié simultanément par les deux consortiums, international et français, qui l'ont appelé gène *MEFV* (pour Mediterranean FeVer) [18, 19]. Il s'agit d'un gène comprenant 10 exons et couvrant environ 14 Kb d'ADN génomique.

L'investigation du gène délétère a permis l'identification, à ce jour, de 31 mutations faux-sens, une mutation non-sens et 3 délétions de 3 paires de bases codant pour un acide aminé chacune [20]<sup>1</sup>. La plupart de ces mutations, y compris les quatre les plus fréquentes et les plus sévères (M694V, M680I, V726A et M694I), se trouvent dans l'exon 10 du gène.

Une série de polymorphismes a aussi été identifiée chez les patients FMF. Ces polymorphismes sont, la plupart du temps, des substitutions de bases qui ne causent pas de variation du cadre de lecture et comprennent des changements de type mutation faux-sens (R202Q), mais que l'on retrouve fréquemment dans la population générale, et qui sont donc des polymorphismes non pathologiques.

## Étude génotypique des différentes populations

Des patients appartenant à différentes populations et groupes ethniques ont été soumis à une étude moléculaire du gène *MEFV*, pour confirmer le diagnostic de la maladie, d'une part, et déterminer les fréquences des différentes mutations dans ces groupes, d'autre part, permettant ainsi un test moléculaire rapide et moins coûteux. L'étude moléculaire permet aussi de tester facilement les mutations trouvées chez les apparentés asymptomatiques à risque élevé de FMF afin de prévenir le début de la maladie.

<sup>1</sup> <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/>.

M694V est la mutation la plus fréquente dans la plupart des groupes ethniques, bien que sa fréquence varie d'un groupe à l'autre [20]. En effet, elle est particulièrement élevée chez les patients Juifs nord-africains, alors que la V726A est surtout observée chez les Juifs ashkénases et irakiens, les Druzes et les Arméniens, et la M680I chez les Arméniens et les Turcs [19, 20]. Les deux mutations M694I et A744S semblent être spécifiques des Arabes [18, 21, 22], ainsi que la mutation R761H qui a été fréquemment retrouvée chez des patients FMF libanais (données non publiées).

Les mutations les plus fréquentes du gène ont été testées dans la population générale israélienne. La mutation M694V s'est avérée la plus fréquente chez les Juifs marocains, prévalente chez les Juifs irakiens, rare parmi les Arabes musulmans et absente chez les Ashkénases, alors que la fréquence de V726A était élevée chez les Juifs irakiens et ashkénases et les Arabes musulmans et inexistante chez les Juifs marocains. La M680I a été identifiée chez les Arabes musulmans, mais n'a pas été observée dans la population juive, tandis que la E148Q a été trouvée commune dans tous les groupes ethniques étudiés. Par ailleurs, la fréquence des porteurs sains du gène muté a été estimée à 37 % et à plus de 16 % chez les Arméniens et les Turcs, respectivement [20].

## Corrélation génotype/phénotype

La FMF est caractérisée par une hétérogénéité clinique due, en partie du moins, à une hétérogénéité génétique. Le spectre clinique associé aux mutations du gène varie de l'absence totale de symptômes aux complications sévères telles que le développement de l'amylose. En effet, les mutations qui causent la FMF peuvent avoir une pénétrance incomplète et une expressivité très variable.

La M694V a été à plusieurs reprises corrélée à des phénotypes sévères, notamment à l'état homozygote. En effet, l'arthrite et la pleurite sont en général plus fréquentes chez les patients homozygotes pour la M694V qui, de plus, ont un âge de début de la maladie plus précoce [20]. Le développement de l'amylose a été notamment associé avec la mutation M694V, surtout à l'état homozygote, alors que certaines études l'ont associé avec les mutations du

codon 694, notamment M694V et M694I [21]. Cependant, la mutation M694V n'est pas la seule mutation qui présente un risque d'amylose et sa présence à l'état homozygote ne constitue pas le seul risque de régression de la fonction rénale [23]. Une étude menée chez des patients FMF libanais et jordaniens a montré une association des taux d'IgD plasmatiques élevés avec la mutation M694V, notamment à l'état homozygote ainsi qu'avec les douleurs articulaires chez ces patients, ce qui pourrait suggérer une relation, non encore précisée, entre ces taux, d'une part, et la sévérité de la maladie, d'autre part [24].

Les patients homozygotes pour M694I ou M680I ou hétérozygotes composites pour deux mutations affectant les codons 694 et 680 ont un phénotype aussi sévère que celui des homozygotes pour M694V. Quant à la V726A, bien qu'elle soit identifiée chez des patients au phénotype relativement peu sévère, elle est aussi retrouvée chez des malades ayant développé une amylose rénale [20].

La mutation E148Q est, quant à elle, considérée comme étant la mutation la moins pénétrante. L'hypothèse qu'elle puisse n'être qu'un polymorphisme a même été faite, vu sa fréquence dans la population générale [20]. Il a, en effet, été proposé qu'elle puisse être pathologique lorsqu'elle est présente chez un hétérozygote composite qui a une autre mutation « sévère », ou lorsqu'elle est en *cis* avec une autre mutation sur le même allèle, puisqu'elle est retrouvée dans la plupart des allèles complexes identifiés à ce jour [20]. L'effet d'un ou de plusieurs gène(s) modificateur(s) sur les phénotypes associés à ces mutations est un facteur à prendre en considération aussi [25]. La fréquence des personnes portant deux mutations du gène *MEFV* et n'exprimant pas la maladie n'est pas négligeable. C'est le phénotype III de la FMF [26].

## La pyrine/marénostrine

Le gène *MEFV* est transcrit en un ARN de 3,7 Kb abondant dans les granulocytes, notamment les leucocytes polymorphonucléaires (PMN) et les éosinophiles, présent en proportions variables dans les monocytes, mais absent dans les lymphocytes [18, 19, 27]. Le transcrit a aussi été détecté par RT-PCR (*Reverse Transcriptase-polymerase chain reaction*) dans les leuco-

cytes de la moelle osseuse, suggérant un rôle de la protéine dans la voie pro-inflammatoire de différenciation myélo-monocytaire [27].

La protéine, dénommée marénostrine (du nom latin de la mer Méditerranée, *mare nostrum*) par le Consortium français et pyrine (du mot grec qui désigne le feu et la fièvre) par le Consortium international, comporte 781 acides aminés [1].

Sa fonction est jusqu'à présent inconnue, mais plusieurs hypothèses ont été émises. La présence presque exclusive de la protéine dans les granulocytes a laissé supposer qu'elle pourrait très bien être un facteur nucléaire qui contrôlerait la réponse inflammatoire dans les PMN différenciés, d'autant plus qu'elle possède deux sites de localisation nucléaires [18]. Récemment, la pyrine/marénostrine a été colocalisée avec les microtubules et les filaments d'actine dans le cytoplasme [28]. L'implication de ces structures du cytosquelette dans diverses fonctions des cellules de la lignée myélo-monocytaire (adhésion, migration, phagocytose, dégranulation) suggère plusieurs rôles possibles pour la pyrine/marénostrine. De plus, c'est la région N-terminale de la protéine qui est responsable de son association avec les microtubules ; les mutations du gène *MEFV* qui se trouvent dans le domaine B30.2 de la région C-terminale ne devraient donc avoir aucun effet direct sur cette association [28]. On ne peut cependant exclure des conséquences sur la structure tertiaire de la protéine. Par ailleurs, l'homologie du domaine PYD (PYrin Domain) de la pyrine/marénostrine avec le domaine de mort de protéines impliquées dans l'apoptose [29] suggère un rôle de la protéine dans ce processus et la rattache à cette famille de plus en plus importante de protéines. Cependant, aucune mutation dans ce domaine n'a été détectée jusqu'à présent chez les patients FMF.

Les observations et, par suite, les hypothèses se multiplient, proposant ainsi de nouvelles pistes d'exploration, mais la fonction de la protéine reste pour le moment indéfinie, de même que son mécanisme d'action.

## Traitements

Pour alléger leurs souffrances, les patients FMF étaient réduits à la prise d'analgésiques pendant les crises. C'est en 1972 que

Goldfinger a noté l'effet prophylactique de la colchicine chez les patients FMF [30].

La colchicine n'est pas une nouvelle drogue. Elle est connue pour son effet bénéfique dans la maladie de Behçet, le syndrome de Sweet et la goutte [30]. Non seulement la colchicine diminue la fréquence des crises FMF et leur sévérité, mais elle prévient aussi le développement de l'amylose et stabilise la détérioration de la fonction rénale, au cas où elle aurait déjà commencé à se manifester [1, 31]. Cependant, elle n'est efficace que lorsqu'elle est prise régulièrement. C'est un traitement qui doit donc être pris à vie. La dose journalière nécessaire pour contrôler les attaques varie, selon les patients, de 1 à 2 mg par jour. Les effets secondaires de la colchicine sont généralement mineurs, et ne sont observés que chez quelques patients. Ils se manifestent le plus souvent par une diarrhée qui peut être arrêtée par la réduction du dosage du médicament [31]. Dans les rares cas où la colchicine orale n'a pas d'effet, l'administration de colchicine intraveineuse en parallèle pourrait être efficace, mais également celle d'autres médicaments tels que l'interféron alpha [32] et la thalidomide [33] qui semblent avoir un effet positif chez ces patients. Cette dernière a, cependant, des effets tératogènes bien connus et doit donc être proscrite chez les femmes enceintes.

## Gènes modificateurs

L'hétérogénéité clinique observée parmi les patients FMF suggère la présence d'effets modificateurs de certains gènes sur le cours et les symptômes de cette maladie. Plusieurs gènes ont déjà été étudiés pour leur éventuel effet modificateur. Le gène *MICA*, membre de la famille de gènes polymorphes MIC (*Major Histocompatibility Complex, MHC class-I chain-related genes*) qui font partie du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), semble avoir un effet sur le cours de la maladie, mais pas sur le type de manifestations cliniques [34, 35]. Cet effet de *MICA* a été noté uniquement chez les homozygotes pour la mutation M694V. Chez eux, la présence au locus *MICA* de l'allèle *MICA-A9* se traduit par un début plus précoce de la maladie, alors que celle de l'allèle *MICA-A4* adoucit la sévérité du génotype homozygote M694V en diminuant la fréquence des crises.

La protéine SAA1 a été étudiée chez les patients atteints de FMF et souffrant d'une amylose rénale. Le génotype SAA1a/a a été associé à un risque d'amylose rénale multiplié par 7, comparé aux autres génotypes SAA1. Cette association est particulièrement marquée chez les patients homozygotes pour M694V [36]. Par ailleurs, aucune association des polymorphismes des gènes *SAA2* et *ApoE* à l'amylose n'a été trouvée chez les patients FMF [36].

## Diagnostiques différentiels

Heller *et al.* avaient insisté, lors de leur description détaillée de la FMF [6], sur le caractère unique des signes cliniques dans cette maladie. Mais, aujourd'hui, la variété des fièvres récurrentes héréditaires identifiées, présentant des tableaux cliniques similaires, apporte un démenti à cette affirmation ancienne. Cependant, ces différentes maladies se distinguent par l'origine ethnique des populations affectées, par la clinique et la génétique. Le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D et de fièvre périodique (HIDS), diagnostiqué dans les pays de l'Europe de l'Ouest, notamment aux Pays-Bas, est, comme la FMF, une maladie périodique à transmission autosomique récessive. Ce syndrome est caractérisé, mis à part l'élévation des taux d'IgD sériques, par une lymphadénopathie, notamment cervicale. C'est le gène de la mévalonate kinase, enzyme de la voie de biosynthèse du cholestérol, qui en est responsable [1]. En revanche, la fièvre hibernienne familiale (FHF), décrite aussi sous le nom de fièvre périodique familiale (FPF), rencontrée jusqu'à présent uniquement dans les populations irlandaise et écossaise, est transmise selon le mode autosomique dominant. Ce syndrome périodique est associé au récepteur de type 1 du facteur nécrosant des tumeurs, d'où le nom de TRAPS (*TNFR1-Associated Periodic Syndrome*) qui lui a été donné. Les patients qui en sont atteints souffrent aussi de conjonctivite et d'œdème périorbitaire [1]. Parmi les autres fièvres périodiques à transmission autosomique dominante on peut citer le syndrome de Muckle-Wells (MWS), décrit chez des patients originaires d'Europe, et caractérisé par une surdité de perception progressive et par une amylose secondaire, l'urticaire familial au

froid (FCU), dont les symptômes sont déclenchés suite à l'exposition au froid [1], et le syndrome CINCA (*Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome*) qui sont tous les trois causés par des mutations du gène *CIAS1* qui code la protéine cryopyrine [37]. Le gène *NOD2*, en 16q12, codant pour une protéine de la famille de protéines possédant un domaine de mort, comme la pyrine et la cryopyrine, est responsable du syndrome de Blau et prédispose à la maladie de Crohn [37], qui sont aussi regroupés sous l'emblème de maladies autoinflammatoires [37]. Récemment, le syndrome PAPA (*Pyrogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne*), causé par des mutations du gène codant pour la CD2-binding protein 1, en 15q24-q26 [37], et qui se transmet selon le mode dominant, a rejoint cette famille de plus en plus hétérogène.

Dans cette catégorie de maladies autoinflammatoires, on distingue aussi la maladie de Behçet, maladie polygénique associée particulièrement aux gènes HLA, et pour laquelle le gène responsable de la FMF se présenterait comme un gène de susceptibilité [38].

## Conclusion

Bien que la FMF ne soit plus une maladie létale depuis l'avènement de l'hémodialyse ou de la greffe rénale, elle constitue un facteur essentiel qui perturbe la vie personnelle et sociale du malade. Non seulement les crises peuvent être très douloureuses et quasi insupportables, risquant d'inquiéter le malade et sa famille quant à leur nature, mais elles peuvent aussi être la raison de congés de maladie successifs qui ont bien souvent été à l'origine, chez ces patients, de licenciements. D'où l'importance de pouvoir diagnostiquer de façon sûre cette pathologie afin de prescrire le traitement adéquat, la colchicine. En effet, celle-ci permet aux patients de mener à nouveau une vie presque normale, et de prévenir la détérioration de la fonction rénale ■

## Références

1. Méry JP, Dodé C, Grateau G. Les fièvres récurrentes héréditaires à l'ère de la biologie moléculaire. *Médecine/Sciences* 2001 ; 17 : 1008-16.
2. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Int Med* 1945 ; 23 : 1-21.

3. Reimann HA. Periodic disease : Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia, and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948 ; 136 : 239-44.
4. Mamou H, Cattan R. La Maladie périodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliqués de néphropathies). *Semaine hôp Paris* 1952 ; 28 : 1062.
5. Reimann HA, Moadié J, Semerdjian S, Sahyoun PF. Periodic peritonitis-Heredity and pathology. Report of seventy-two cases. *JAMA* 1954 ; 154 : 1254-9.
6. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean Fever. *Arch Int Med* 1958 ; 102 : 50-71.
7. Sohar E, Gafni J, Mordehai P, Heller H. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967 ; 43 : 227-53.
8. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, *et al.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1879-85.
9. Khachadurian AK, Armenian HK. Familial paroxysmal polyserositis (familial Mediterranean fever) ; incidence of amyloidosis and mode of inheritance. *Birth Defects* 1974 ; 10 : 62-4.
10. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children : the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996 ; 155 : 540-4.
11. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, *et al.* Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey : a field study. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 2445-9.
12. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Genet* 1995 ; 57 : 455-7.
13. Cazeneuve C, Dode C, Delpech M, Touitou I, Grateau G, Amselem S, Société Française de Génétique Humaine. Commission «Pratique de la Génétique». Fiche de synthèse des données scientifiques utiles au Conseil Génétique. Fièvre méditerranéenne familiale. *Ann Genet* 1999 ; 4 : 241-5.
14. Livneh A, Drenth JPH, Klasen IS, *et al.* Familial Mediterranean fever and hyperimmunoglobulinemia D syndrome : two diseases with distinct clinical, serologic, and genetic features. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1558-63.
15. Gang N, Drenth JPH, Langevitz P, *et al.* Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 890-7.
16. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 287-90.
17. Notarnicola C, Didelot MN, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun* 2002 ; 3 : 43-5.
18. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 25-31.
19. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997 ; 90 : 797-807.
20. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001 ; 9 : 473-83.
21. Mansour I, Delague V, Cazeneuve C, *et al.* Familial Mediterranean fever in Lebanon : mutation spectrum, evidence for cases in Maronites, Greek orthodoxes, Greek catholics, Syrians and Chiites and for an association between amyloidosis and M694V and M694I mutations. *Eur J Hum Genet* 2001 ; 9 : 51-5.
22. Medlej-Hashim M, Rawashdeh M, Chouery E, *et al.* Genetic screening of fourteen mutations in Jordanian familial Mediterranean fever patients. *Hum Mutat* 2000 ; 15 : 384-90.
23. Tekin M, Yalçinkaya F, Cakar N, *et al.* MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever : is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000 ; 57 : 430-4.
24. Medlej-Hashim M, Petit I, Adib S, *et al.* Familial Mediterranean Fever : association of elevated IgD plasma levels with specific MEFV mutations. *Eur J Hum Genet* 2001 ; 9 : 849-54.
25. Medlej-Hashim M, Salem N, Chouery E, *et al.* Familial Mediterranean fever : the potential for misdiagnosis of E148V using the E148Q usual RFLP detection method. *Clin Genet* 2002 ; 61 : 71-3.
26. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, *et al.* Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel : high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet* 2001 ; 102 : 272-6.
27. Centola M, Wood G, Frucht DM, *et al.* The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000 ; 95 : 3223-31.
28. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, *et al.* The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001 ; 98 : 851-9.
29. Richards N, Schaner P, Diaz A, *et al.* Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 39320-9.
30. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972 ; 287 : 1302.
31. Majeed HA, Carroll JE, Khuffash FA, Hijazi Z. Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). *J Pediatr* 1990 ; 116 : 997-9.
32. Tunca M, Tunkurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks : a pilot study. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 1005-8.
33. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 2002 ; 20 : S43-S4.
34. Touitou I, Picot MC, Domingo C, *et al.* The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arth Rheum* 2001 ; 44 : 163-9.
35. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, *et al.* Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients : correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004 ; 5 : 4.
36. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, *et al.* Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 1136-43.
37. Hull KM, Shoham N, Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2003 ; 15 : 61-9.
38. Touitou I, Magne X, Molinari N, *et al.* MEFV mutations in Behçet's disease. *Hum Mutat* 2000 ; 16 : 271-2.