La fièvre méditerranéenne familiale : Etat des lieux d'une maladie rare.

Familial Mediterranean fever: Status of a rare disease.

S. Chemali(1), A. Tahiat(2), N. Benfenatki(1), M. Benamer(1)

1 : Service de Médecine Interne, EPH de Rouiba

2 : Laboratoire de Biologie Médicale, EPH de Rouiba

RÉSUMÉ

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ou fièvre méditerranéenne périodique est une maladie génétique autosomique récessive, qui se manifeste par des accès brefs et récurrents de fièvre accompagnée d'une inflammation des séreuses à l'origine de douleurs abdominales, thoraciques et articulaires. Sa complication majeure réside dans le risque de survenue d'une amylose rénale [1].

La FMF fait partie des maladies dites auto- inflammatoires héréditaires et est la cause la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires. Elle est répandue chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen principalement les arméniens, les turcs, les juifs sépharades, et les arabes[2].

Le gène responsable de la FMF, appelé MEFV, est localisé sur le chromosome 16 (16p13.3) et code pour une protéine nommée pyrine, impliquée dans la réponse inflammatoire et l'apoptose[3]. Près de 400 variants de séquence du MEFV ont à ce jour été identifiés. Cinq mutations principales : M680I, M694V, M694I et V726A dans l'exon 10 et E148Q dans l'exon 2, sont responsables de plus de 85% des cas de FMF[4].

Le diagnostic de la FMF repose sur un faisceau d'arguments cliniques et anamnestiques, et est confirmé par l'analyse génétique du gène MEFV.

Les nouvelles approches de séquençage, l'identification de nouveaux mécanismes moléculaires et l'élargissement considérable de l'éventail des phénotypes liés à MEFV ont permis une meilleure connaissance de la FMF. Des mutations dans l'exon 8 sont responsables de syndromes auto-inflammatoires cliniquement et génétiquement atypiques ; les mutations localisées dans ou proches du codon 242 de l'exon 2 sont à l'origine d'une maladie dermatologique rare cliniquement très différente de la FMF, appelée auto-inflammation associée à la pyrine avec dermatose neutrophilique (PAAND). L'ensemble des phénotypes associés au gène MEFV sont groupés sous le terme générique de maladies auto-inflammatoires associées à la Pyrine (PAAD).

Les avancées dans la connaissance des bases moléculaires de la FMF soulignant le rôle central de l'IL-1β et son implication dans la physiopathologie de la FMF, ont permis de développer de nouveaux médicaments qui ciblent principalement l'IL-1β et qui semblent efficaces pour une meilleure prise en charge des patients résistants ou intolérants au traitement de référence qu'est la colchicine[5].

Mots clés: Fièvre méditerranéenne familiale - Gène MEFV - Amylose rénale - Colchicine

ABSTRACT

FMF or mediterranean periodic fever is an autosomal recessive genetic disease, which manifests itself by brief and recurrent attacks of fever accompanied by inflammation of the serous membranes causing abdominal, chest and joint pain. Its major complication lies in the risk of developing renal amyloidosis[1].

FMF is one of the so-called hereditary autoinflammatory diseases and is the most common cause of hereditary recurrent fevers. It is widespread in subjects originating from the Mediterranean region, mainly Armenians, Turks, Sephardic Jews and Arabs[2].

The gene responsible for FMF, called MEFV, is located on chromosome 16 (16p13.3) and codes for a protein called pyrin, involved in the inflammatory response and apoptosis[3]. Nearly 400 MEFV sequence variants have been identified to date. Five major mutations: M680I, M694V, M694I and V726A in exon 10 and E148Q in exon 2, are responsible for more than 85% of FMF cases[4].

The diagnosis of FMF is based on a bundle of clinical and anamnestic arguments, and is confirmed by genetic analysis of the MEFV gene.

New sequencing approaches, the identification of new molecular mechanisms, and the considerable expansion of the range of MEFV-related phenotypes have allowed a better understanding of FMF. Mutations in exon 8 are responsible for clinically and genetically atypical autoinflammatory syndromes; mutations located in or near codon 242 of exon 2 are at the origin of a rare dermatological disease clinically very different from FMF, called pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis (PAAND). All phenotypes associated with the MEFV gene are grouped under the generic term Pyrin-associated autoinflammatory diseases (PAAD).

Advances in the knowledge of the molecular bases of FMF, highlighting the central role of IL-1β and its involvement in the pathophysiology of FMF, have made it possible to develop new drugs that mainly target IL-1β and which appear effective for better management of patients resistant or intolerant to the reference treatment, colchicine[5].

Keywords: Familial Mediterranean fever - MEFV gene - Renal amyloidosis - Colchicine

INTRODUCTION

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) anciennement appelée maladie périodique est une maladie génétique, autosomique récessive causée par une mutation dans le gène MEFV dénommé ainsi pour Mediterranean Fever [5]. Elle est caractérisée par des accès brefs et récurrents de fièvre accompagnée d'une inflammation des séreuses à l'origine de douleurs abdominales, thoraciques et articulaires. Sa complication majeure réside dans le risque de survenue d'une amylose rénale [1]. La FMF est le prototype d'un groupe de maladies héréditaires de l'immunité innée connues sous le nom de maladies auto-inflammatoires[6].

La FMF est la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires, sa prévalence est de 1-3/10000. Cette pathologie est répandue chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen principalement les arméniens, les turcs, les juifs sépharades et les arabes d'Afrique du Nord, chez qui la fréquence des porteurs de la mutation en cause est élevée [2].

Les cas de FMF observés dans d'autres ethnies et populations non méditerranéennes sont expliqués par les flux migratoires. Aujourd'hui, la FMF est retrouvée dans le monde entier avec quelques 100 000 personnes atteintes. La FMF affecte les deux sexes cependant les hommes semblent être plus affectés, avec un rapport approximatif de 3/2 [7].

La FMF est une pathologie hautement pédiatrique dans la mesure où les premiers signes cliniques apparaissent dans 90 % des cas avant l'âge de 20 ans, et dans plus deux tiers des cas avant l'âge de 10 ans. La banalité des symptômes qui la caractérisent (fièvre, douleurs abdominales) fait que la FMF est rarement reconnue à cet âge et participe à l'errance diagnostique.

Le gène responsable de la FMF, appelé MEFV, est localisé sur le chromosome 16 (16p13.3), et code pour une protéine nommée pyrine, un composant de l'inflammasome du même nom, impliquée dans la réponse inflammatoire et l'apoptose et qui s'active sous l'effet de mutations pathogènes [3].

Les principales mutations responsables de la FMF sont localisées dans l'exon 10. .Cinq mutations principales : M680I, M694V, M694I et V726A dans l'exon 10 et E148Q dans l'exon 2, sont responsables de plus de 85% des cas de FMF [5] [6].

La physiopathologie de la FMF est de mieux en mieux définie et mieux connue avec le rôle majeur de l'interleukine 1 bêta (Il-1 β) [6].

De nouvelles approches de séquençage, l'identification de nouveaux mécanismes moléculaires , l'élargissement considérable de l'éventail des phéno-

types liées à MEFV , ont vu le jour et ont permis une meilleure connaissance de la FMF.

Près de 400 variants de séquence du MEFV ont à ce jour été identifiées [4]. Des mutations dans l'exon 8 sont responsables de syndromes auto-inflammatoires cliniquement et génétiquement atypiques (transmission dominante chez des patients non méditerranéens). Les mutations localisées dans ou proches du codon 242 de l'exon 2 sont à l'origine d'une maladie appelée auto-inflammation associée à la pyrine avec dermatose neutrophilique (PAAND). Cette dernière dermatologique rare est cliniquement très différente de la FMF [6].
L'ensemble des phénotypes associés au gène MEFV sont groupés sous le terme générique de maladies auto-inflammatoires associées à la Pyrine (PAAD) [6].
Le traitement qui repose sur la colchicine en prise quotidienne et à vie, a prouvé son efficacité dans la réduction des accès et la prévention de l'amylose rénale. Les avancées dans la connaissance des bases moléculaires de la FMF soulignant le rôle central de l'IL-1β ont permis de développer de nouveaux médicaments qui ciblent principalement l'IL-1β , et qui semblent efficaces pour une meilleure prise en charge des patients résistants intolérants ou contre indiquant le traitement de référence qu'est la colchicine[5] [6].

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA FMF :

La FMF est causée par des mutations dans le gène MEFV localisé sur le chromosome 16 (16p13.3) et qui code pour une protéine dénommée pyrine exprimée dans les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ainsi que dans les monocytes, cellules impliquées dans la phase aigüe de la réponse inflammatoire [8].
L'élucidation de la structure de la pyrine et l'identification de sa fonction dans la régulation de l'inflammation, ont aidé à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la FMF.
La mutation du MEFV codant la pyrine, soit par la perte de l'activité antiinflammatoire ou par l'exagération de l'activité pro-inflammatoire, conduit à une auto-activation de l'inflammasome dont la conséquence moléculaire se traduit par l'activation de la caspase 1 qui engendre une production massive et incontrôlée d'IL-1β [9]. Cette sécrétion cytokinique induit l'adhésion et la migration des cellules de l'inflammation, la production de prostaglandines E2 et d'enzymes protéolytiques, la prolifération et différentiation des lymphocytes B et T et la synthèse d'autres protéines de la phase aigüe de l'inflammation : CRP, fibrinogène, interleukine 6 (IL6), protéine SAA. Ces phénomènes sont à l'origine des signes cliniques de la FMF au cours des accès : la fièvre, la douleur et le syndrome inflammatoire. La physiopathologie de la FMF est de mieux en mieux définie et mieux connue avec le rôle majeur de l'interleukine.

PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE DU GÈNE MEFV :

Lors du clonage du gène MEFV, les premières recherches ont révélé quatre mutations pathogènes majoritaires, siégeant toutes dans l'exon 10. Il s'agit de : p.Met694Val (M694V), p.Val726Ala (V726A), p.Met680Ile (M680I), p.Met694Ile (M694I) [6,10]. Ensuite p.Glu148Gln (E148Q) a été identifiée dans l'exon 2 au codon 148. Ces cinq mutations représentent 85% des mutations retrouvées dans la FMF [4]. De nombreuses autres mutations ont été décrites depuis grâce aux nouvelles approches de séquençage. Aujourd'hui près de 400 variants de séquence du gène MEFV sont identifiés et rapportés dans une base de données en ligne (Infevers) dédiée aux maladies auto-inflammatoires. De nouveaux mécanismes moléculaires tels que duplication et mosaïque ont été identifiés [6].
L'analyse des haplotypes a montré que chacune de ces mutations est associée à un haplotype différent. La plus fréquente d'entre elles, M694V, est présente sur le même haplotype dans l'ensemble des populations méditerranéennes étudiées, suggérant un effet fondateur dans ces populations. Cet effet explique la fréquence particulièrement élevée des cinq mutations précitées [10].
De nombreux génotypes ont été observés. Le caractère autosomique récessif de FMF implique la présence de deux mutations chez les sujets atteints, les patients étant soit homozygotes pour une mutation donnée, soit hétérozygotes composites, chaque allèle étant porteur d'une mutation différente. Des allèles complexes ont également été observés, comportant 2 ou 3 mutations différentes sur le même allèle. Cependant, la mutation dans le deuxième allèle ne peut être révélée chez 30% des sujets avec un phénotype de FMF.

1.Corrélation génotype-phénotype :
Les mutations du gène MEFV n'ont pas le même effet pathogène. Il existe une hétérogénéité clinique secondaire à une hétérogénéité génétique. L'expressivité des manifestations cliniques varie d'une latence complète à une sévère amylose rénale.
La pénétrance qui est la proportion d'individus porteurs d'une mutation qui développent réellement la maladie est très élevée pour M694 corrélée également à des phénotypes particulièrement sévères [4]. De plus, Le génotype homozygote M694V est associé à un début précoce de la maladie en comparaison avec les autres génotypes [11]. Lorsqu'un individu est porteur d'un seul gène muté, il est dit hétérozygote et n'exprime habituellement pas la maladie. Lorsqu'un individu est porteur de 2 gènes mutés, il est dit homozygote et va exprimer la maladie.

2.Gènes modificateurs :
L'expression de la FMF peut varier d'un malade à l'autre y compris dans une même famille voire dans une même fratrie du même génotype MEFV. Cette hétérogénéité suggère la présence d'effets modificateurs de certains gènes qui modulent l'expression de la maladie.
Le génotype SAA1α/α est associé à un risque d'amylose rénale multiplié par 7, en comparaison aux autres génotypes SAA1. Cette constatation a été marquée particulièrement chez les patients homozygotes pour M694V [12].

QUID DU DIAGNOSTIC DE LA FMF ?

1.Sur le plan clinique
-La FMF de type 1 est le phénotype classique de la FMF. Les douleurs abdominales constituent avec la fièvre les signes cardinaux de la FMF, observées chez plus de 90% des patients.
Lors d'un accès aigu, la fièvre est presque toujours présente associée à une inflammation des séreuses responsable de douleurs abdominales, douleurs articulaires, douleurs thoraciques et des douleurs musculaires.
Des signes cutanés peuvent également accompagner les crises dans 7 à 40 % des cas. Le plus fréquent d'entre eux est une plaque érythémateuse et très douloureuse au niveau de la cheville que l'on appelle « pseudoérysipèle».
Exceptionnellement, il peut même survenir une péricardite récidivante, ou une méningite.
La FMF évolue par crises récurentes de fièvre associées à des manifestations inflammatoires touchant les séreuses et les articulations, qui durent de 24 à 72 heures, de début et de fin brutaux . Le patient est totalement asymptomatique entre les crises. L'intervalle entre les crises est variable. Les crises sont souvent identiques pour un même individu mais elles peuvent différer au sein d'une famille.
L'absence de spécificité des signes cliniques est à l'origine d'une errance diagnostique et d'un diagnostic tardif bien que les premiers symptômes de la fièvre méditerranéenne familiale débutent en général entre 5 et 15 ans.
Le diagnostic de la FMF est suspecté sur le caractère répétitif des accès, l'histoire familiale et l'association aux symptômes précités en l'absence d'autre cause évidente, dans un contexte épidémiologique compatible.

-La FMF de type 2 : représente un phénotype rare, dans lequel l'amylose rénale de type AA complication grave à long terme, est la première et la seule manifestation.
Avant l'ère de la colchicine, l'amylose rénale touchait 60 à 75% des sujets atteints. Aujourd'hui même si elle est moins fréquente qu'elle ne l'était, elle représente un véritable problème de prise en charge des sujets atteints de FMF, qui peuvent nécessiter la dialyse ou la transplantation rénale.
Les patients atteints de FMF ne développent pas tous l'amylose secondaire. Il a été observé que sa prévalence est variable selon les groupes ethniques. Ceci suggère fortement la présence des facteurs génétiques et environnementaux qui interviennent dans sa survenue.
Certaines publications ont accordé beaucoup d'intérêt à l'identification des facteurs pouvant favoriser le développement de la néphropathie amyloïde au cours de la FMF :
-Le génotype MEFV : La mutation M694V à l'état homozygote est associée à un risque accru d'amylose.

-Le sexe : Le risque est 4 fois plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes.
-Le génotype SAA1.1α/α : Le risque de développer une amylose est 7 fois plus élevé chez les sujets homozygotes pour SAA1α que chez ceux ayant un autre génotype SAA1.

2.Sur le plan biologique : Il n'existe aucun examen biologique spécifique de la FMF
La protéinurie doit faire évoquer une complication de la FMF, l'amylose secondaire [13].
L'augmentation de la protéine SAA en phase intercritique est rapportée dans 30% des cas, liée au risque accru de l'amylose secondaire.
La FMF fait partie des maladies auto-inflammatoires qui se distinguent des maladies auto-immunes par l'absence d'auto-anticorps.

3.L'imagerie : n'est utile que pour éliminer les autres affections pouvant revêtir le même tableau clinique en dehors d'un contexte épidémiologique évocateur.

4.Le Diagnostic moléculaire : Si la démarche clinique permet de suspecter le diagnostic de FMF, l'étude génétique qui consiste en la recherche des mutations du gène MEFV permet de le confirmer et aide au pronostic par l'identification du génotype. Elle est indiquée en cas de suspicion clinique de FMF ou dans le cadre de dépistage familial chez les apparentés d'un cas homozygote ou hétérozygote composite.
La recherche des mutations fréquentes dans le gène MEFV fait appel à des techniques de biologie moléculaire classiques et simples de PCR-digestion et ARMS (Amplification Refractory Mutation System) ou séquençage direct de Sanger, et récemment à la technique de séquençage à haut débit qui permet une analyse rapide de la totalité du gène MEFV [14].
L'identification de deux allèles mutés du gène MEFV pose le diagnostic de FMF : soit la présence d'une même mutation sur les deux allèles (homozygotie), soit deux mutations différentes chacune sur un des deux allèles (hétérozygotie composite). Le génotype peut être confirmé par un phasage, c'est-à-dire l'analyse de l'ADN parental.
Toutefois, la non détection de deux mutations ne permet pas d'exclure le diagnostic. L'étude moléculaire de routine dans les laboratoires de génétique médicale est basée uniquement sur la recherche des mutations les plus fréquentes (essentiellement dans l'exon 10 et 2) qui représentent plus de 85% des cas dans les populations à haute prévalence de FMF. Les mutations et les variations de séquence moins fréquentes ne sont pas recherchées en routine [15].
De plus, chez certains patients avec un phénotype clinique typique de FMF proche ou identique aux patients homozygotes, une seule mutation est identifiée même après séquençage complet du gène MEFV.
Pour cela, l'étude moléculaire doit absolument être confrontée à la clinique pour retenir le diagnostic de FMF, rendant le test à la colchicine très précieux. Elle peut être utile en cas de présentation clinique atypique ou paucisymptomatique de FMF.

QUID DES AUTRES FIÈVRES RÉCURRENTES HÉRÉDITAIRES ?

1. Les autres fièvres récurrentes héréditaires liées au gène MEFV
- Les syndromes auto-inflammatoires cliniquement et génétiquement atypiques de transmission dominante survenant chez des patients non méditerranéens dus à des mutations dans l'exon 8 ont été individualisés [6].
- La PAAND, une maladie auto-inflammatoire dominante rare, également liée au gène MEFV est rapportée en 2016.
Il s'agit d'une maladie dermatologique cliniquement très différente de la FMF, appelée auto-inflammation associée à la pyrine avec dermatose neutrophilique (PAAND) due à des mutations localisées dans ou proches du codon 242 de l'exon 2[6].

2. Les fièvres récurrentes héréditaires non liées au gène MEFV
La FMF fait partie des maladies auto-inflammatoires héréditaires, cette entité comprend plusieurs syndromes responsables de fièvres récurrentes héréditaires (FRH), dont la symptomatologie clinique peut être similaire à celle de la FMF, mais n'est pas causée par une mutation du gène MEFV.
-Le syndrome de fièvre prolongée associée aux mutations du gène du récepteur au TNF (du tumor necrosis factor) de type 1 d'où le nom de TRAPS (TNFR1-Associated Periodic Syndrome) qui lui a été donné: un diagnostic différentiel de la fièvre méditerranéenne familiale à ne pas méconnaître chez les patients d'origine méditerranéenne.
-Autres : le déficit en mévalonate kinase (MVK), les cryopyrinopathies, qui sont associées à des mutations du gène de la cryopyrine (NLRP3) ; plus récemment ont été décrits : le syndrome DIRA pour « déficit de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 » et le syndrome lié aux mutations de NLRP12.

ASSOCIATION FMF-AUTRES PATHOLOGIES

La FMF a été décrite en association avec quelques vascularites, ainsi qu'avec d'autres maladies inflammatoires. Les mutations de MEFV semblent jouer un rôle important dans la pathogénie de cette association.
1- FMF et purpura rhumatoïde : le purpura rhumatoide est la vascularite la plus fréquemment associée à la FMF (5 à 7 % des patients).
2- FMF et périartérite noueuse (PAN) : la PAN associée à la FMF débute à un âge plus jeune, touche les deux sexes de façon égale avec une atteinte rénale plus fréquente. Le pronostic de la PAN associée à la FMF semble bon, avec une bonne réponse au traitement.
3- FMF et maladie de Behçet : le tableau clinique de FMF avec maladie de Behçet n'est pas différent de celui de la maladie en dehors de cette association.
Plus rarement, d'autres vascularites ont été observées en association avec la FMF, comme la granulomatose avec polyangéite, polyangéite microscopique et la maladie de Takayasu. La coexistence de FMF et le lupus érythémateux disséminé a été également discutée.
4- FMF et spondylarthropathie (SPA) : les mutations MEFV, en particulier M694V, sont significativement plus fréquentes chez les patients atteints de SPA. Les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et porteurs d'une mutation MEFV semblent développer une maladie plus sévère.
5- FMF et polyarthrite rhumatoïde (PR) : la mutation MEFV ne semble pas présenter un facteur prédisposant au développement de la maladie, mais contribue à sa sévérité.
6- La coexistence de la FMF et l'arthrite juvénile idiopathique est très rare.
7- Les variations de séquence MEFV peuvent être responsables de la sévérité de la goutte.
8- La mutation MEFV semble potentialiser l'expression des MICI.
9.FMF et infertilité : Chez la femme, il a longtemps été considéré que la maladie avait un impact négatif sur la fertilité en raison du risque d'adhérences tubo-ovariennes liées à la fibrose péritonéale séquellaire des accés inflammatoires.
Une étude Turque a récemment rapporté une prévalence d'infertilité plus élevée dans la population de patients atteints de FMF (14,6 %) par rapport aux taux d'infertilité féminine en population générale (8,6 %) ; le recours à la procréation médicalement assistée était plus élevé chez les patients avec FMF par rapport à des patients atteints de maladie de Behçet dans l'étude d'Uzunaslan et al [16]. Les facteurs associés à l'infertilité sont un nombre de crises significativement plus élevé, un début plus précoce de la maladie, les génotypes homozygotes ou hétérozygotes composites M694V et M680I et des patientes diagnostiquées et traitées tardivement, inobservantes ou non répondeuses à la colchicine [5].

QUELLES AVANCÉES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA FMF ?

Il n'y a à ce jour aucun traitement curatif de la FMF. Depuis 1970, la colchicine est le seul traitement prophylactique efficace (95% des cas) de la FMF qui permet de diminuer la fréquence et la sévérité des accès, de prévenir le développement de l'amylose et de stabiliser la détérioration de la fonction rénale en cas d'installation de l'amylose. Elle doit être prescrite au long cours à tous les patients diagnostiqués de FMF.
Il a également été montré que l'utilisation de la colchicine au cours de la grossesse n'était pas associée à un risque accru de fausses couches ou de malformation foetale.
L'incidence des fausses couches était à l'inverse significativement moins élevée en comparaison aux patientes non traitées. Les recommandations européennes approuvent et recommandent son utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement. Il est préconisé de prendre la colchicine au mo-

ment d'une tétée car son pic de concentration dans le lait maternel survient environ 2h après la prise orale.

Les avancées dans la connaissance des bases moléculaires de la FMF, soulignant le rôle central de l'IL-1β 1β et son implication dans la physiopathologie de la FMF, ont permis de développer de nouveaux médicaments qui ciblent principalement l'IL-1β et qui semblent efficaces pour une meilleure prise en charge des patients résistants ou intolérants ou ayant une contre-indication à la colchicine[17].

Les traitements alternatifs de première intention à la colchicine sont les inhibiteurs de l'IL1 : anakinra, canakinumab. Plusieurs études ont rapporté leur efficacité dans la prévention des accès inflammatoires en cas de résistance ou d'intolérance à la colchicine. A l'heure actuelle, leur utilisation n'est pas encore validée[18].

Les anti Interleukine 6 seront proposés en seconde intention

Les anti TNF alpha (Tumor Necrosis Factor alpha) : étanercept, infliximab, golimumab ou adalimumab sont également utilisés, ils semblent être intéressants surtout en cas de FMF avec une spondylarthropathie ou une vascularite associée. Des observations cliniques récentes ont décrit des améliorations d'amylose rénale traitées par anti-TNFα.

L'interféron alpha a donné des réponses contradictoires selon les études publiées, et sa tolérance est limitée.

Thalidomide et Sulphasalazine ont également été proposés dans la littérature.

CONCLUSION :

Bien que rare, la FMF prototype des maladies auto-inflammatoires, est la cause la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires et la forme héréditaire la plus répandue dans le monde.

Ces dernières années les avancées récentes et remarquables relatives aux nouveaux phénotypes et mécanismes génétiques liés au gène de la FMF, au diagnostic et approches thérapeutiques des PAAD ont permis une meilleure connaissance et prise en charge de la FMF.

RÉFÉRENCES

[1] The International FMF Consortium (1997) Ancient missense mutations in a new member of the Ro-Ret gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell 90:787–807.

[2] Drenth Joost P.H., van der Meer Jos W.M. Hereditary periodic fever. N Engl J Med, 2001, 345, No. 24, 1748-1757.

[3] Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel- Ghodsian N, Koeffler HP. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. Blood. 2000 Feb 15; 95(4):1451-5.

[4] Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15; 61(10):1447-53.

[5] La HAS (Haute Autorité de Santé). PNDS (protocole national de diagnostic et de soins) la fièvre méditerranéenne familiale 2022

[6] Martin BrolyGuilaineBoursier :La FMF :Nouveaux phénotypes et mécanismes génétiques.Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine Volume 208,Issue 2,February 2024,Pages 199-2O7

[7] Méry JP, Dodé C, Grateau G. Les fièvres récurrentes héréditaires à l'ère de la biologie moléculaire. Médecine/Sciences 2001 ; 17 : 1008- 16.

[8] Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. Cell. 2010 Mar 19; 140(6):784- 90.

[9] Lorenzo Calligaris, Federico Marchetti ,A lberto Tommasini, Alessandro Ventura. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. European Journal of Pediatrics. 2008, Vol; 167. pp 695-696.

[10] Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 2003 Apr; 48(4):1149-55.

[11] Ebrahimi-Fakhari D, Schönland SO, Hegenbart U et al. Familial Mediterranean fever in Germany: clinical presentation and amyloidosis risk. Scand J Rheumatol. 2013;42(1):52-8.

[12] La HAS (Haute Autorité de Santé). PNDS (protocole national de diagnostic et de soins) la fièvre méditerranéenne familiale 2022.

[13] Sarı İ, Birlik M, Kasifoğ lu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. Europen Journal of Rheumatology. 2014;1(1):21–33.

[14] L. BELMAHI, A. LAAMRI1, I. CHERKAOUI et A. SEFIANI. Diagnostic moléculaire de la Fièvre Méditerranéenne Familiale A propos de 42 cas. Biologie et Santé vol. 6, n°2, 2006.

[15] Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? Amyloid. 2006;13:143–53.

[16] Uzunaslan D, Saygin C, Hatemi G, Tascilar K, Yazici H. No appreciable decrease in fertility in Behçet's syndrome. Rheumatology (Oxford). mai 2014;53(5):828-33.

[17] Dinarello CA .Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. Blood. 2011 Apr 7; 117(14):3720-32.

[18] Rosa Roldan,Adela M. Ruiz, Maria D. Miranda. Anakinra: New therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. Joint Bone Spine. Volume 75, Issue 4, July 2008, Pages 504– 505.