



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٤١٠١+ | +٠١٤١١٤+ Λ +٠٠٠٠٠+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

Thèse N° 245/17

LA FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE au CHU Hassan II de Fès (A PROPOS DE 15 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/11/2017

PAR

M. M'BARKI Mohamed

Né le 10 Mai 1991 à Risani

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Fièvre méditerranéenne familiale - Gène MEFV - Amylose rénale - Colchicine

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA	PRÉSIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. OULDIM KARIM.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Génétique	
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA.....	JUGES
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. SOUILMI FATIMA ZOHRA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. BOUGUENOUCHE LAILA	
Professeur assistant de Génétique	

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	11
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	14
HISTORIQUE	15
PHYSIOPATHOLOGIE.....	18
EPIDEMIOLOGIE.....	23
ETUDE CLINIQUE DE LA FMF	28
I- Manifestations cliniques	28
II- Association entre FMF et d'autres pathologies.....	41
III- Types de FMF	45
IV- Diagnostic clinique de FMF	45
V- Les signes biologiques	49
VI- Évolution et pronostic.....	51
ASPECTS GENETIQUES ET PATHOLOGIE MOLECULAIRE	55
I- Le gène MEFV	55
II- La protéine.....	58
III- Pathologie moléculaire du gène MEFV	61
IV- Corrélation génotype-phénotype	66
V- Gènes modificateurs.....	67
VI- Diagnostic moléculaire	68
DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	70
CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PREDICTIF	76
TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE FMF	81
MATERIELS ET METHODES.....	91
I- Cadre d'étude.....	92
II- Patients	92
III- Méthode d'étude	94

RÉSULTAT.....	107
I- Caractéristiques épidémiologiques.....	108
II- Caractéristiques cliniques	111
III- Les résultats de l'étude moléculaire.....	113
DISCUSSION	115
IV- Facteurs épidémiologiques.....	116
V- Caractéristiques cliniques	120
VI- Données moléculaires	125
CONCLUSION.....	129
RÉSUMÉ.....	131
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	136

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Evolution historique et géographique de la FMF.

Figure 2 : Système immunitaire inné .TLR : toll-like récepteur ; NLR : nod-like récepteur ; PAMPs : pathogen associated molecular patterns ; IL-1 : interleukine 1 ; IL-6 : interleukine 6 ; TNF α : tumor necrosis factor α

Figure 3 : Les deux théories pouvant expliquer comment la mutation du gène de la pyrine conduit à l'activation de la caspase1, et l'augmentation de la production des IL-1 β dans la FMF [39]. PYD, B-Box, CC et B30.2 : domaines de la protéine pyrine. PYD et CARD : domaines de la protéine adaptatrice ACS. p 20 et p10 : les sous-unités de la forme active de la caspase 1.

Figure 4 : Aspect typique de la courbe de température au cours des accès inflammatoires des trois principales fièvres récurrentes héréditaires

A : la fièvre méditerranéenne familiale FMF

B : déficit en mévalonate kinase MKD

C : fièvre héréditaire périodique liée au récepteur de type 1A du TNF t (TRAPS)

Figure 5 : Représentation schématique du gène *MEFV* et son expression au niveau de l'ARNm et la protéine [185].

Figure 6 : La structure de la protéine pyrine et ses interactions moléculaires [80].

PYD: le domaine Pyrine ; ASC: la protéine adaptatrice (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD).

Figure 7 : Liste non exhaustive des mutations *MEFV*. Les mutations en gras sont les plus fréquentes [5].

- Figure 8 : 314 variations de séquence identifiées sur MEFV sequence variants database en date du 20-09-2016.
- Figure 9 : Stratégie de diagnostic de la FMF d'après le centre de référence des maladies auto- inflammatoires de l'enfant [69].
- Figure 10 : Mode de transmission d'une maladie autosomique récessive.
- Figure 11 : Spectrophotomètre NANODROP (UGMO)
- Figure 12 :Thermocycleur Applied Biosystem 2700 (UGMO)
- Figure 13 : Mécanisme de la fluorescence par la technique du transfert d'énergie par résonance.
- Figure 14 : Analyseur génétique 3500Dx (UGMO)
- Figure 15 : Exemple de résultat de séquençage
- Figure16 : interface du logiciel BLAST
- Figure17 : interface du logiciel Primer BLAST
- Figure18 : interface du logiciel CCDS
- Figure19 : interface du logiciel ClinVar
- Figure 20 : Répartition par sexe des patients atteints par la FMF.
- Figure 21 : Répartition des patients par tranche d'âge.
- Figure 22 : Distribution géographique des patients FMF au Maroc.
- Figure 23 : Répartition des signes cliniques de FMF observés dans notre cohorte.
- Figure 24 : Le taux des patients atteints de FMF compliquée d'une amylose rénale
- Figure 25 : Les génotypes identifiés dans notre série.
- Figure 26 : Electrophorégramme de la séquence de l'exon 10 du patient 8 mentionnant la mutation révélée

LISTE DES TABLEAUX :

- Tableau 1 : Données épidémiologiques sur la prévalence, la fréquence des hétérozygotes et les mutations les plus fréquentes de FMF dans différentes populations.
- Tableau 2 : les critères de Tel Hashomer.
- Tableau 3 : les critères de Livneh.
- Tableau 4 : Les critères pédiatriques de Yalcinkaya.
- Tableau 5 : Critères de Yalçinkaya
- Tableau 6: Les différents haplotypes fondateurs et les quatre altérations de séquences du gène *MEFV* initialement identifiées dans différents groupes ethniques [22].
- Tableau 7 : Série des 15 patients envoyés au laboratoire pour la réalisation d'un diagnostic moléculaire
- Tableau 8 : conditions de la réaction PCR de la première mise au point
- Tableau 9 : Spectre d'émission maximum pour chaque dichlorodamines utilisées
- Tableau 10 : Prévalence de FMF et fréquence des hétérozygotes dans les ethnies les plus touchées et au Maroc.
- Tableau 11 : Les principales manifestations de FMF dans différentes populations, adapté de Benchetrit et Touitou [5].
- Tableau 12 : les mutations du gène *MEFV* les plus fréquentes observées dans différentes populations et ethnies, adapté de Benchetrit et Touitou [5].

ABREVIATIONS :

ABCB1	: ATP binding cassette subfamily B member 1.
ADP	: Adénopathie.
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien.
AJI	: Arthrites juvéniles idiopathiques.
ARMS	: Amplification Refractory Mutation System.
ASC	: Apoptosis-related speck-like protein containing a CARD.
ASLO	: Antistreptolysines O.
ATCD	: Antécédent.
C/EBP	: CCAAT/Enhancer-binding Proteins.
CAPS	: Cryopyrin associated periodic syndrome.
CARD	: Caspase activation and recruitment domain.
<i>CIAS1</i>	: Cold induced autoinflammatory syndrome 1.
CINCA	: Syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire.
CPK	: Créatine phosphokinase.
CRP	: La protéine C réactive.
CYP3A4	: Cytochrome P450 3A4.
DAMPs	: Damage associated molecular patterns.
DD	: Death Domaine.
DDF	: Death domain fold.
DED	: Death effector Domain.
DGM	: Département de génétique médicale.
ECG	: Electrocardiogramme.

EDTA	: Acide éthylène diamine tétra-acétique.
ELA2	: Neutrophil elastase.
EMG	: Electromyogramme.
FMF	: Fièvre méditerranéenne familiale.
FRH	: Fièvres récurrentes héréditaires.
<i>G6PC3</i>	: Glucose 6 Phosphatase Catalytic Subunit 3.
GEU	: Grossesse extra utérine.
<i>GFI1</i>	: Growth Factor Independent 1 Transcription Repressor.
<i>HAX1</i>	: HCLS1 Associated Protein X-1.
HGVS	: Human Genomic Variation Database.
HIDS	: Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D.
HLA	: Human leukocyte antigen.
IFN γ	: Interferon gamma.
IgA	: Immunoglobulines A.
IgM	: Immunoglobulines M.
IL	: Interleukine
IL-1ra	: IL-1 récepteur antagoniste
INH	: Institut national d'hygiène de Rabat.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
Kb	: Kilobase.
kDa	: KiloDaltons.
LDH	: Lactate Deshydrogénase.
LPS	: Lipopolysaccharide.
MEFV	: Mediterranean fever.
MICA	: Major histocompatibility complex class I chain-related gene A.

MICI	: Maladies inflammatoires chronique de l'intestin.
MKD	: Mévalonate kinase deficiency.
MVK	: Mevalonate Kinase.
NASH	: Non Alcoholic Steato Hepatitis.
Nb	: Nombre.
ND	: Non déterminé.
NFκB	: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells.
NLR	: Nod-like receptor.
NLRP	: Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain.
<i>NOD2</i>	: Nucleotide-binding oligomerization domain 2.
ORL	:Oto-rhino-laryngologie.
PAMPs	: Pathogen-associated molecular patterns.
PAN	: Périartérite noueuse.
PAPA	: Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne.
PCR	: Réaction de polymérase en chaîne.
PFAPA	: Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenitis.
PR	: Polyarthrite rhumatoïde.
PRAC	: Pharmacovigilance Risk Assessment committee.
PRR	: Pattern Recognition Receptor.
<i>PSTPIP1</i>	: la proline-sérine-thréonine phosphatase interacting protein 1.
PYD	: Pyrin domain.
RAA	: Rhumatisme articulaire aiguë.

RCH	: Recto-colite hémorragique.
RT-PCR	: Reverse .Transcriptase polymerase chain reaction.
SA	: Spondylarthrite ankylosante.
SAA	: Sérum amyloïde A.
SPA	: Spondylarthropathie.
SPM	: Splénomégalie.
SPRY	: SpIA kinase and ryanodine receptor.
TGF β	: Transforming growth factor beta.
Th1	: T helper type 1.
TNF	: Tumor necrosis factor.
TRAPS	: TNF-receptor associated autoinflammatory syndrome.
TRIM	: Tripartite motif.
VS	: Vitesse de sédimentation.
<i>WASP</i>	: Wiskott-Aldrich Syndrom Protein .

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La 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].

Elle fait partie des maladies dites auto-inflammatoires héréditaires. La FMF est la cause la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires, répandue chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen. Les ethnies les plus touchées sont les arméniens, les turcs, les juifs sépharades, et les arabes, chez qui la fréquence des porteurs de la mutation en cause est élevée [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]. Plus de 300 variations de séquence du *MEFV* ont à ce jour été identifiées [4]. 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].


Le diagnostic pré-symptomatique de la FMF repose sur un faisceau d'arguments cliniques et d'éléments anamnestiques, appuyé par l'étude moléculaire qui consiste à la recherche des mutations du gène *MEFV* ce qui permet de prévenir les complications de la maladie.

La colchicine est le traitement de fond de référence visant à maîtriser les accès inflammatoires de la FMF et prévenir l'amylose rénale [6].

Au Maroc cette maladie reste peu connue et sous diagnostiquée, parfois jusqu'au stade de complication rénale. Dans ce travail nous proposons de contribuer à une meilleure connaissance de la pathologie moléculaire du gène

MEFV au sein du laboratoire de génétique médicale du CHU HASSAN II de FES, afin de déterminer des mutations de ce gène, en particulier au niveau de l'exon 2 et 10 dans notre population.

Nos objectifs se définissent ainsi au développement continu du test génétique pour un conseil génétique adéquat ce qui est fortement nécessaire pour une meilleure prise en charge des pathologies inflammatoires héréditaires au Maroc.



**REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE**

HISTORIQUE

Plusieurs descriptions du syndrome de fièvre périodique ont été retrouvées dans la littérature depuis l'antiquité. Galien, le médecin grec du II^{ème} siècle, a décrit les fièvres cycliques, et les a attribuées aux différentes phases de la lune [7].

William Heberden dans son livre publié en 1802 « Commentaires sur l'histoire et la guérison des maladies », a parlé d'une entité clinique avec la survenue de crises périodiques de fièvre et douleurs abdominales, associées parfois à des douleurs thoraciques et articulaires, qui surviennent pendant quelques jours, et se reproduisent pendant des années, à de courts intervalles remarquablement réguliers [8].

Mais, il est difficile de savoir s'il s'agit dans ces descriptions de la FMF, ou d'autres syndromes de fièvres récurrentes héréditaires.

Au début du XX^{ème} siècle, des publications de cas sporadiques ont été rapportées sous plusieurs noms, dont la description ressemble à la forme typique de la maladie de la FMF :

En 1908, Janeway et Mosenthal rapportent le cas d'une jeune fille, qui présentait des épisodes récidivants de fièvre et douleurs abdominales, sous le nom de syndrome paroxystique peu commun [9].

En 1930, Alt et Barker publient l'observation d'un jeune homme atteint de fièvre, douleurs abdominales et articulaires, sous le nom de fièvre d'origine inconnue [10].

En 1937, Althausen remarque le caractère familial de la maladie, et l'atteinte rénale à type d'albuminurie transitoire [11].

La première série de 10 cas a été rapportée en 1945 par Siegal, allergologue d'origine juive atteint de la maladie, sous le nom de péritonite paroxystique [12].

En 1948 à Beyrouth, Reimann introduit le terme de « maladie périodique » qui regroupe un ensemble hétérogène d'affections cycliques [13].

En 1951 à Paris, Cattan et Mamou décrivent la clinique de la maladie, et notent son association avec la néphropathie [14]. En 1955, Mamou démontre la nature amyloïde de la néphropathie [15].

En 1958, devant la prépondérance de la maladie dans le pourtour méditerranéen, Heller lui donne son nom actuel « la fièvre Méditerranéenne familiale », et souligne son caractère héréditaire [16].

En 1968, la première transplantation rénale a été réalisée chez un patient atteint par une FMF compliquée d'une amylose rénale [17].

En 1972, Goldfinger rapporte dans la revue médicale « New England Journal of Medicine », l'efficacité du traitement par la colchicine, suivi chez cinq patients, dans la prévention des accès [6]. Cette hypothèse a été confirmée deux années plus tard, par des essais randomisés [18].

En 1984, un test diagnostique de provocation au métaraminol a été proposé. L'injection intraveineuse de 10 mg de métaraminol (Aramine[®]) induit dans les 48 heures un accès douloureux atténué [19]. Ce test a été ensuite abandonné, par manque de données sur son innocuité.

En 1986, ont été publiés les premiers travaux sur l'efficacité de la colchicine, dans la prévention de l'amylose rénale secondaire de la FMF [20].

En 1992, le gène responsable de la FMF, nommé *MEFV* pour MEditerranean FeVer, a été localisé sur le bras court du chromosome 16 [21].

En 1997, le clonage du gène a été réalisé par deux consortiums en parallèle, ce qui a permis un diagnostic génétique de la maladie. Le gène code une protéine dénommée « marénostrine » par le consortium français (du latin mare nostrum : mer méditerranée) [22], et « pyrine » par le consortium américain (nom grec de la fièvre) [1].

Depuis 2000, l'histoire de la FMF est marquée par la découverte de nouvelles mutations responsables de la maladie, l'élargissement du spectre clinique de l'affection, et la description de nouvelles associations pathologiques.

En 2007, l'élucidation de la conséquence moléculaire des mutations de MEFV codant la pyrine, qui se traduit par une sécrétion élevée d'IL-1 β [23], ce qui a permis de proposer le traitement à l'Anakinra, aux patients résistants au traitement de référence, la colchicine [24].

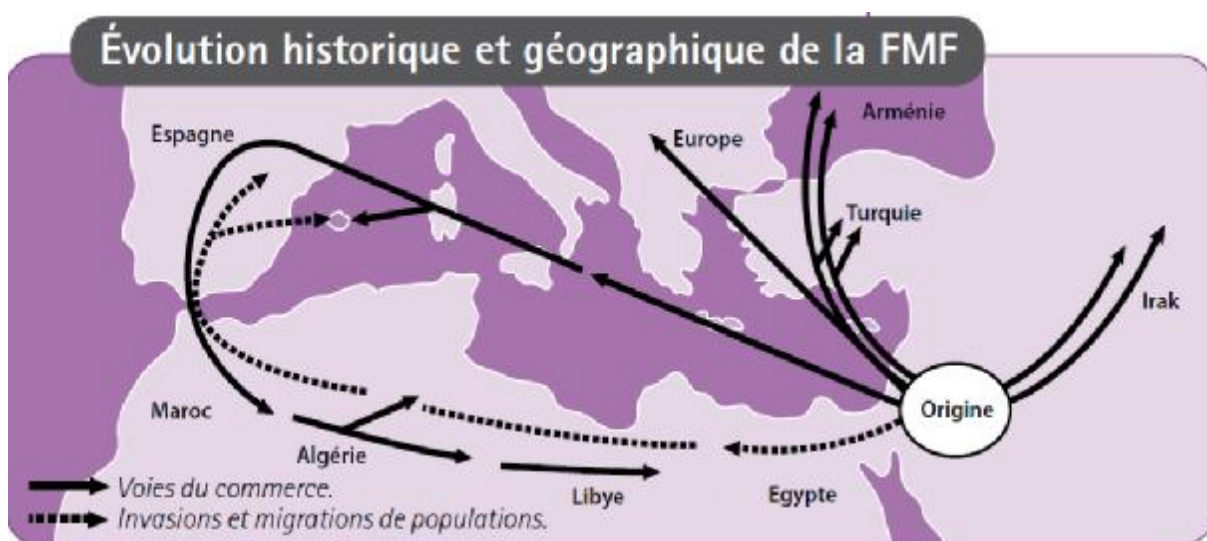


Figure 1 : Evolution historique et géographique de la FMF.

Physiopathologie

Rappels immunologiques

Le système immunitaire des vertébrés est constitué de deux bras, l'immunité innée et l'immunité adaptative ou spécifique.

Le système immunitaire inné permet de détecter les micro-organismes grâce à une famille de récepteurs récemment caractérisés, les pattern recognition receptors (PRR). Il s'agit de structures protéiques soit transmembranaires (classe principale : récepteurs toll-like ou TLR) soit intracellulaires (classe principale : récepteurs nod-like ou NLR). Ces récepteurs vont détecter des molécules potentiellement dangereuses pour les cellules (molécules dénommées pathogen associated molecular patterns

[PAMPs]) telles que lipopolysaccharides bactériens, acide désoxyribonucléique (ADN) aberrant, etc., et contrôler l'expression de cytokines et de molécules qui vont s'opposer aux agents infectieux, soit directement soit en permettant le recrutement et

l'activation de cellules effectrices. En particulier, l'activation du système immunitaire adaptatif est contrôlée par ces récepteurs

(Fig. 2).

Les maladies auto-inflammatoires sont caractérisées par une activation anormale des PRR. Il en résulte une sécrétion anormale de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) et le TNF α qui sont responsables de la symptomatologie clinique et biologique observée dans ces pathologies. Ainsi, toutes les maladies auto inflammatoires ont des caractéristiques cliniques et biologiques communes reflétant l'activation anormale du système immunitaire inné, et la présence de ces caractéristiques communes permet d'évoquer le diagnostic de maladie auto inflammatoire chez un patient.

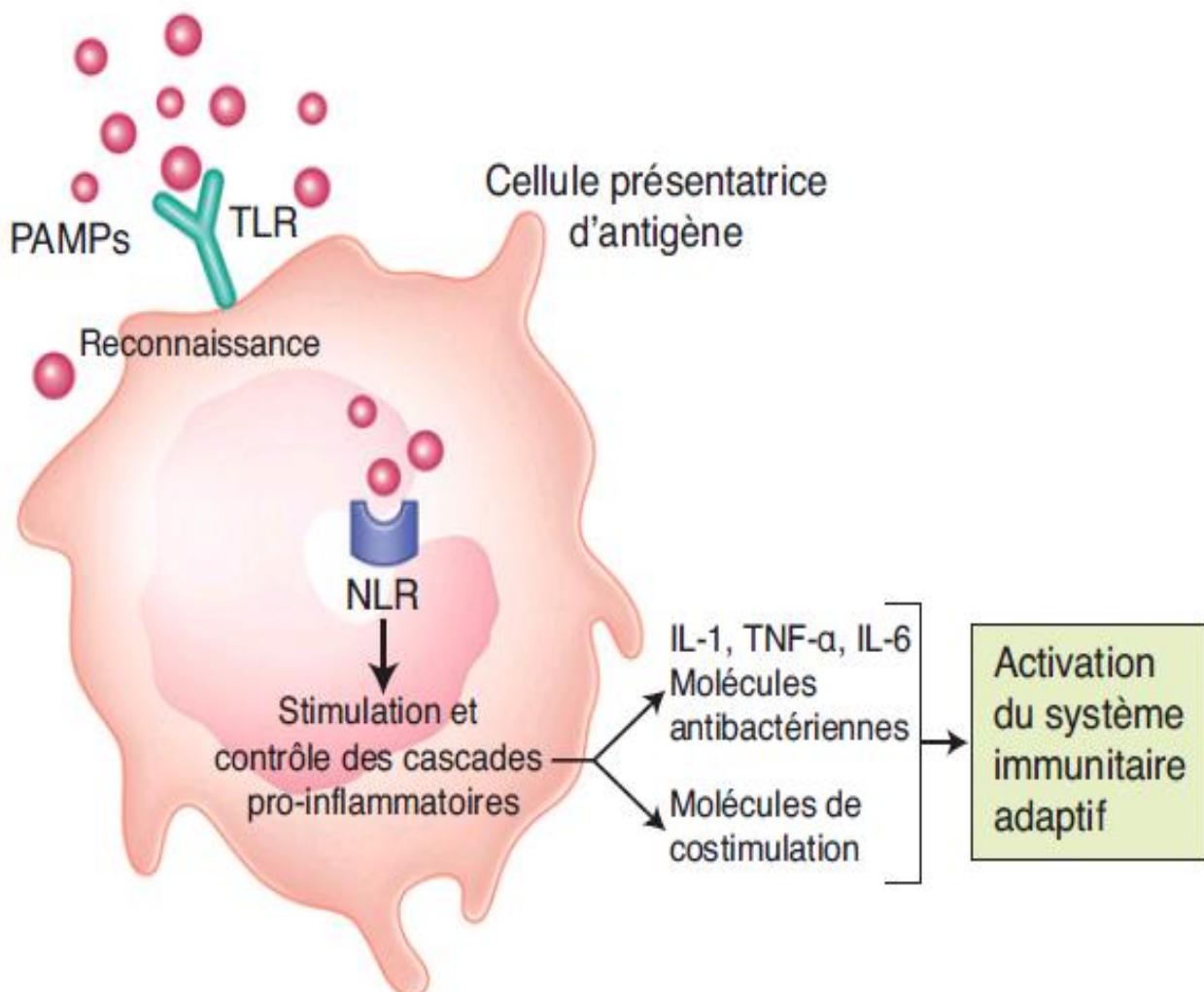


Figure 2. Système immunitaire inné .TLR : *toll-like* récepteur

NLR : *nod-like* récepteur ; PAMPs : *pathogen associated molecular patterns* ;

IL-1 : interleukine 1 ; IL-6 : interleukine 6 ; TNF α : *tumor necrosis factor α*

La FMF est causée par des mutations dans le gène *MEFV*, qui code pour une protéine dénommée pyrine [25], exprimée dans les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, ainsi que dans les monocytes, cellules impliquées dans la phase aigüe de la réponse inflammatoire.

L'élucidation de la structure de 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 gène codant la pyrine, se traduit par une sécrétion élevée de la cytokine pro inflammatoire interleukine 1 β (IL1 β) [26], un médiateur puissant de la réponse inflammatoire, qui joue le rôle central dans la pathogénie de la maladie [27].

La pyrine est composée de 4 domaines. Son domaine PYD lui permet de se lier, grâce à des interactions électrostatiques, avec un domaine PYD similaire de la protéine adaptatrice ASC, qui est composée de 2 domaines (PYD et CARD), impliquée elle aussi dans les phénomènes inflammatoires [28] [29].

En effet, la protéine ASC entre dans la composition d'un complexe multiprotéique nommé inflammasome, en s'associant via ses domaines PYD et CARD, avec d'autres protéines PRRs (Pattern Recognition Receptor), telles que NLRPs et NLR caspase recruitment domain-containing protein, qui sont des récepteurs des cellules du système immunitaire, capables de détecter les ligands pathogènes et les signaux de stress : PAMPs et DAMPs (pathogen - damage associated molecular patterns), et conduire à l'initiation de la cascade inflammatoire et le déclenchement de la réponse immunitaire[30] [31]. Les bases moléculaires des interactions entre les domaines de ces protéines ne sont pas encore complètement élucidées [32].

L'activation de l'inflammasome par la stimulation des récepteurs PRRs par les PAMPs ou DAMPs, conduit au clivage protéolytique de la pro-caspase 1 en caspase 1, celle-ci induisant à son tour la maturation de la pro-IL1 β en IL1 β ,

responsable de l'expression de l'inflammation [33].

Lors de pathologies dites « auto-inflammatoires » ; parmi lesquelles les fièvres récurrentes héréditaires et la FMF ; le déclenchement du processus inflammatoire survient en absence de toute stimulation exogène ou endogène.

Le rôle physiologique exact de l'interaction pyrine - ASC dans l'activation de la caspase 1 est sujet à controverse. Certaines publications suggèrent un rôle inhibiteur de la pyrine sur ASC, l'empêchant d'interagir avec NLRP3 et d'induire l'activation de la caspase 1 [21]. D'autres suggèrent que le domaine B20.3 (ou SPRY) de la pyrine peut se lier directement à la caspase1 et l'inhiber [24]. En revanche, des études différentes suggèrent l'existence d'un inflammasome à pyrine, conduisant, en réponse à des stimuli, via son interaction avec ASC, à l'activation de la caspase 1 [34] [35] [36]. Devant les hypothèses du rôle anti-inflammatoire ou pro-inflammatoire de la pyrine, certains en concluent que la protéine peut avoir les deux actions dans des conditions différentes [32].

La mutation du *MEFV* codant la pyrine - soit par la perte de l'activité anti-inflammatoire 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-1 β [24]. 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 différenciation des lymphocytes B et T et la synthèse d'autres protéines de la phase aiguë 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.

Par ailleurs, une étude réalisée en 2015, a démontré que la mutation *MEFV* dans la FMF, accélère l'apoptose des polynucléaires neutrophiles. Le mécanisme demeure inconnu, et malgré le manque des données concernant son activité,

l'apoptose des neutrophiles dans la FMF, semble avoir un rôle protecteur d'après l'étude, contre l'inflammation excessive et les dommages tissulaires dus à l'infiltration massive des neutrophiles au cours des accès aigus de la maladie [37].

Les avancées dans la connaissance des bases moléculaires de la FMF soulignant le rôle central de l'IL-1 β , ont permis de développer de nouveaux médicaments qui ciblent principalement l'IL-1 β , et qui semblent efficace pour une meilleure prise en charge des patients résistants ou intolérants au traitement de référence la colchicine [38].

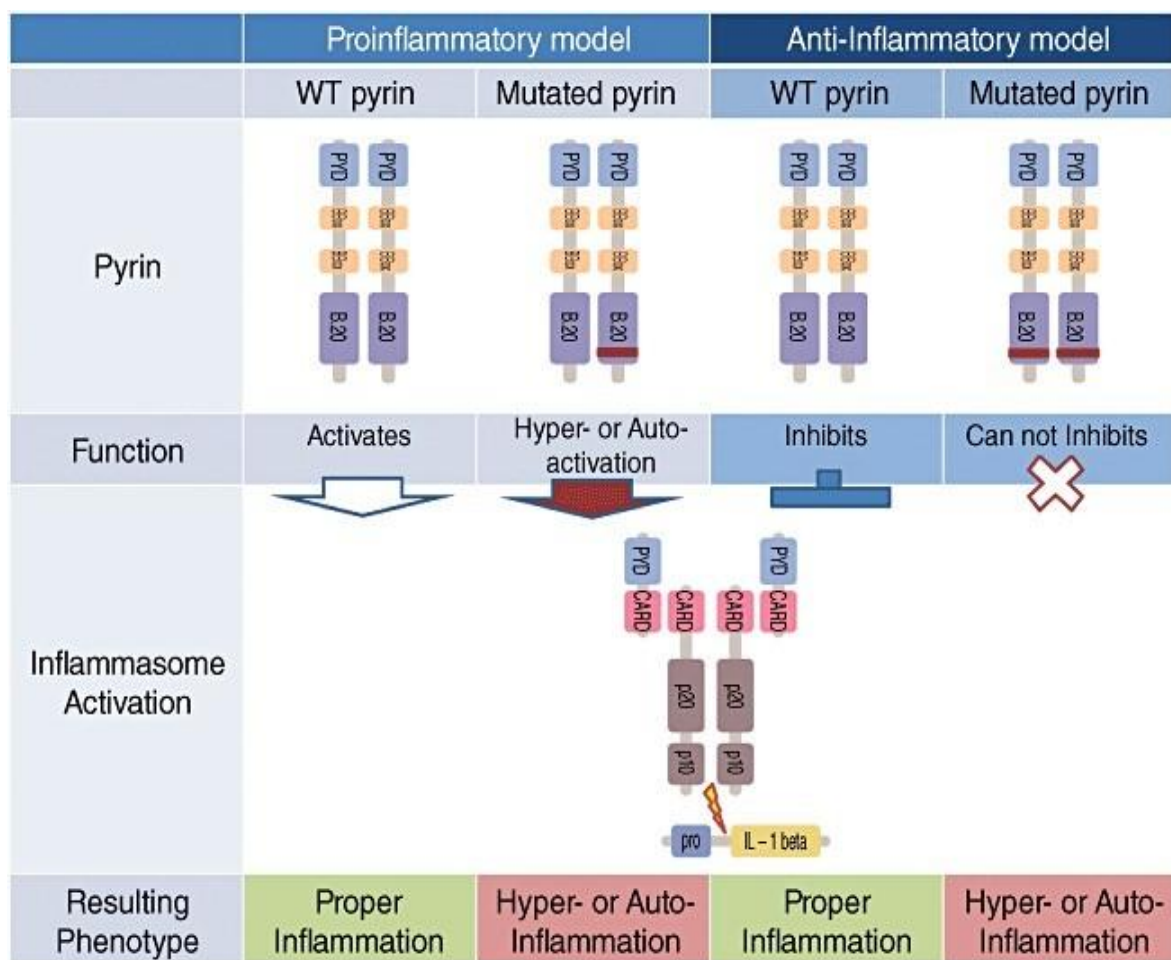


Figure 3 : Les deux théories pouvant expliquer comment la mutation du gène de la pyrine conduit à l'activation de la caspase1, et l'augmentation de la production des IL-1 β dans la FMF [39].

PYD, B-Box, CC et B30- 2 : domaines de la protéine pyrine. PYD et CARD : domaines de la protéine adaptatrice ACS.
 p 20 et p10 : les sous-unités de la forme active de la caspase 1.

Epidémiologie

I- Données générales :

La FMF est la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires, sa prévalence est de 1-3/10000. Cette pathologie est plus fréquente : chez les Turcs, Arabes de l'Est et de l'Ouest, Arméniens et Juifs séfarades. D'autres populations sont aussi touchées, mais dans une moindre mesure : populations kurdes, druzes, libanaises, italiennes, grecques et juives ashkénazes [5].

Les cas de FMF observés dans d'autres ethnies et populations non méditerranéennes sont expliqués par les flux migratoires. Les pays qui ont accueilli les populations immigrantes ayant des origines méditerranéennes, comptent de nombreux cas de FMF. Aujourd'hui, la FMF est retrouvée dans le monde entier [40] [41] [42].

Les mutations responsables de l'apparition de plus de 85% de cas de FMF sont au nombre de 5 : M680I, M694V, M694I, V726A et E148Q, mais dans un ordre de fréquence qui varie en fonction de la population concernée [5].

La FMF affecte les deux sexes. Cependant, quelques études supposent une faible pénétrance chez les femmes, les hommes semblent être plus affectés, avec un rapport approximatif de 3/2 [43].

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. La reconnaissance précoce de cette affection est pourtant capitale, car elle permet d'instaurer le plus tôt possible le traitement par colchicine ce qui permet d'éviter l'apparition d'une amylose secondaire - complication la plus grave et redoutable de la FMF.

L'ensemble des données épidémiologiques publiées sur les différentes populations sont résumées dans le tableau 1.

1- La consanguinité :

La prévalence de la FMF et la fréquence des hétérozygotes dans les groupes ethniques touchés, peuvent être expliquées par une consanguinité importante ou une forte endogamie. La forte proportion de mariages entre apparentés, issus d'un ancêtre commun au sein d'une population à risque,

Augmentent considérablement la probabilité de coexistence de deux allèles mutés chez la descendance. Les gènes récessifs deviennent plus fréquents dans ces populations consanguines par rapport aux autres populations [44].

2- L'effet fondateur et l'avantage sélectif :

Un haplotype commun à toutes les populations atteintes de FMF a été découvert par l'analyse des haplotypes. Plusieurs chromosomes FMF actuels proviennent d'un ancêtre commun datant de plus de 2000 ans. Cet effet fondateur explique la fréquence particulièrement élevée des mutations : M694V, M694I, M680I, V726A et E148Q [45].

On suppose que par un mécanisme de sélection génétique pour l'état hétérozygote, des individus sont nés avec des mutations, procurant un avantage sélectif, qui s'est maintenu à travers les générations. Les porteurs à l'état hétérozygotes semblent être mieux armés contre certaines maladies infectieuses. Une moindre susceptibilité aux infections et une incidence réduite d'asthme chez les hétérozygotes ont été évoquées [46]. De plus, Lidar M et al. suggèrent que la mutation E148Q contribue à la longévité des porteurs dans la population Ashkénaze, peut être en améliorant la résistance aux infections [47].

II- La FMF au Maroc :

L'incidence de la FMF au Maroc serait sous-estimée. Belmahi et al. ont étudié le profil mutationnel *MEFV* chez 120 patients marocains avec suspicion de FMF, sur une période de 10 ans. L'étude publiée en 2012 rapporte que 56 patients/120, soit (47%) étaient porteurs d'une ou deux mutations, et chez 64 patients aucune mutation n'avait été identifiée. Parmi les 56 patients mutés, 24 étaient homozygotes (44%), 13 hétérozygotes composites (24%) et 19

étaient hétérozygotes (32%). La mutation M694V est la plus fréquente (47%), suivie par M694I (32%), A744S (6.5%), E148Q (6.5%), M680L (4%) et M694del

(2%). Les mutations R761H, K695R et I692del étaient rares avec un pourcentage (<1%). Contrairement aux populations arabes du moyen orient, les mutations V726A et M680I n'ont pas été détectées dans cette série [48].

Hama et al. ont également rapporté les observations de deux patients marocains non apparentés, atteints de FMF diagnostiquée au stade d'insuffisance rénale sur amylose de type AA. L'un des deux était homozygote pour la M694V, et le deuxième était hétérozygote composite pour les mutations V726A et A744S. La mutation A744S est commune dans notre population et avait déjà été rapportée par Belamhi et al. La mutation V726A, est l'une des plus fréquentes chez les populations arabes du Moyen-orient, les arméniens et les turcs. Cette mutation avait été identifiée pour la première fois chez un patient d'origine marocaine confirmée sur trois générations par Hama et al [49].

Ce profil mutationnel de FMF au Maroc reflète les origines multiples de sa population à travers l'histoire : population berbère, juive locale, arabe et juifs Sépharades de l'Espagne [48]...

La fréquence des unions consanguines au Maroc estimée à 15.25% par Cherkaoui et al. favorise l'expression des maladies autosomiques récessives dans notre population. Concernant la FMF, 60% des cas confirmés de FMF dans la série de Belmahi et al. étaient issus de mariages consanguins [50].

Tableau 1 : Données épidémiologiques sur la prévalence, la fréquence des hétérozygotes et les mutations les plus fréquentes de FMF dans différentes populations.

Groupe ethnique/ Pays	Prévalence	Fréquence des hétérozygotes	Mutations les plus fréquentes	Référence
Arménie	1/500	1/5	M694V	[51] [52]
Turquie	1/1000	1/5	M694V M680I	[53] [54]
les juifs Sépharades	entre 1/250 et 1/1000	1/5	M694V	[55] [56]
les juifs Ashkénazes*	1/73000	21%	V726A	[57] [45]
Maroc	ND	1%	M694V M694I	[58] [48]
Algérie	ND	1/5	M694I M694V	[59]
Tunisie	ND	1%	M680I M694V	[58] [60]
Jordanie	ND	ND	M694V E148Q	[61]
Syrie	ND	ND	M694V V726A	[62]
Liban	ND	ND	M694V E148Q	[63]
	ND	ND	V726A M694V	[64]
	ND	ND	M694I E148Q	[65]
	ND	ND	M694I V726A	[66]
les Druzes	ND	ND	E148Q	[67]
Italie	ND	ND	M694V E148Q	[68]
France	1/5000	ND	E148Q M694I-M694V	[69] [45]
Espagne	ND	ND	M694V E148Q	[45]

Grèce	ND	0,70%	M694V M680I	[70]
Chypre	ND	ND	V726A M694V	[71]
Géorgie	ND	15,30%	E148Q M680I	[72]
Europe centrale et du sud-est	ND	9.3%	M694V K695R	[73]
japan	ND	0,26	E148Q	[74]
		<0,001	M694I	
		0,039	L110P	
Corée du Sud***	ND	ND	L110P/E148Q	[75]

* La pénétrance de FMF semble réduite chez les Juifs Ashkénazes, malgré la fréquence élevée des hétérozygotes [76].

** trois universités ont publié des résultats différents. Ceci peut être expliqué par l'hétérogénéité de la population égyptienne, influencée depuis l'antiquité par plusieurs civilisations [77].

*** un seul cas a été publié en Corée du Sud, un jeune homme de 35 ans, chez qui une double mutation a été trouvée L110P et E148Q [75].

Etude clinique de la FMF

La FMF est une maladie à début pédiatrique. Elle débute avant l'âge de 20 ans dans 80% des cas, en moyenne à l'âge de 4 ans, et très rarement après l'âge de 40 ans [78]. En absence des antécédents familiaux, la FMF est rarement reconnue d'emblée chez le jeune enfant, les crises de fièvre miment les infections bactériennes fréquentes à cet âge, les douleurs abdominales peuvent mimer une urgence chirurgicale, et les manifestations articulaires peuvent faire discuter une arthrite juvénile idiopathique par exemple.

La FMF est caractérisée par des accès inflammatoires aigus, qui surviennent de manière brusque, persistent pendant une courte durée de 24h à 72h en moyenne, et se résolvent spontanément.

Les épisodes de fièvre et des douleurs inflammatoires sont limités dans le temps, et entrecoupés de phase de latence de durée variable. Entre les crises, l'examen clinique est normal, et l'état général est conservé. Ces épisodes se reproduisent de manière stéréotypée, à une fréquence variable d'un patient à un autre, et chez un même patient d'un âge à un autre, allant de une à deux crises par an pour les formes les moins sévères, jusqu'à une crise par semaine pour les patients atteints d'une forme sévère de la FMF [78].

I- Manifestations cliniques :

1- La phase des prodromes :

Près de 50% des patients reconnaissent des prodromes précédant la crise: asthénie, céphalées, irritabilité, endolorissement abdominal, altération de l'appétit,... La présence de prodromes signe habituellement le début d'une crise de FMF dans les 20 heures.

Des facteurs favorisants sont parfois retrouvés : le stress, la fatigue, une

activité physique inhabituelle, un voyage, un examen paraclinique invasif, le manque de sommeil, le froid, les menstruations ou une infection intercurrente....

[79]

2- La fièvre :

La fièvre est le symptôme cardinal de la maladie, et essentiel pour son diagnostic. La température s'élève brutalement et rapidement à 39-40° C, dure en moyenne de 1 à 3 jours, ensuite elle régresse progressivement en quelques heures. Elle s'accompagne de frissons.

En cas d'atteinte articulaire associée ou de myalgies fébriles prolongées, la fièvre peut persister au-delà de 3 jours, ainsi qu'en cas d'association possible avec une vascularite en particulier la maladie de Behçet ou le purpura rhumatoïde [78].

Chez les jeunes enfants, la fièvre peut être la seule manifestation de la FMF [78]. C'est devant son caractère récurrent, et l'absence d'arguments en faveur d'une étiologie infectieuse ou autre, que le diagnostic de la maladie est évoqué.*

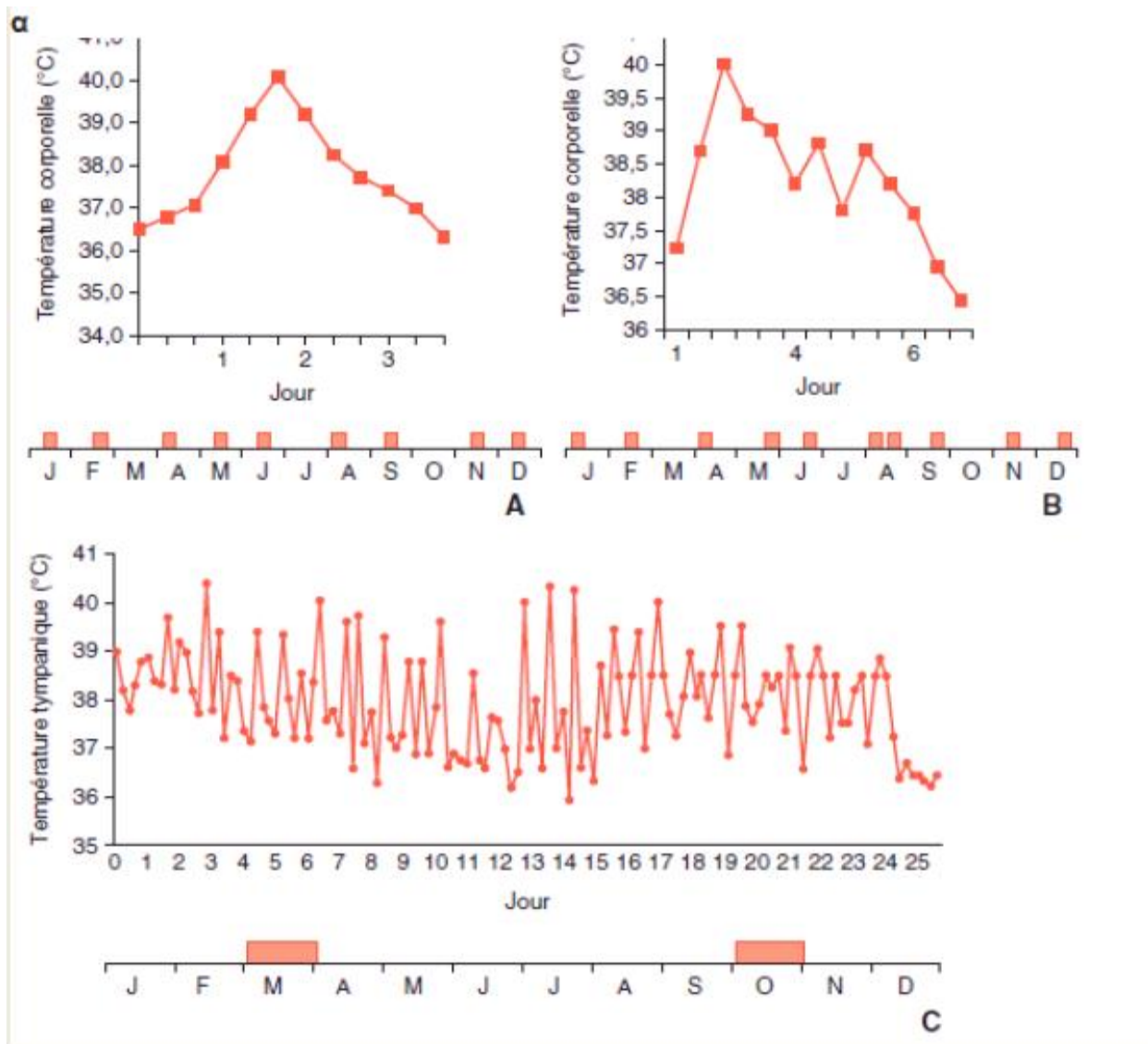


Figure 4. Aspect typique de la courbe de température au cours des accès inflammatoires des trois principales fièvres récurrentes héréditaires

A : la fièvre méditerranéenne familiale FMF

B : déficit en mévalonate kinase MKD

C : fièvre héréditaire périodique liée au récepteur de type 1A du TNF t TRAPS)

3- Douleurs abdominales :

Elles résultent de l'inflammation du péritoine et constituent avec la fièvre les signes cardinaux de la FMF, observées chez plus de 90% des patients. Le tableau abdominal est inaugural dans la moitié des cas, il réalise un syndrome abdominal aigu fait de douleur localisée initialement qui diffuse rapidement à tout l'abdomen, accompagnée de signes digestifs à type de nausées, vomissements, anorexie et constipation, ou diarrhée dans 10 à 20% des cas [80].

L'examen clinique objective une distension abdominale, une sensibilité voir une contracture à la palpation, et la diminution des bruits hydro-aériques. Le patient adopte une attitude antalgique.

Dans certains cas, la présence d'hématurie peut fausser le diagnostic [80].

La radiographie sans préparation peut montrer des niveaux hydro-aériques.

Ce tableau abdominal peut être pris à tort pour une urgence chirurgicale telle qu'une appendicite, cholécystite ou une péritonite, pouvant mener à une laparotomie blanche. L'étude histologique retrouve une inflammation non spécifique, le liquide péritonéal est louche mais stérile, riche en fibrine et en polynucléaires.

Néanmoins comme la fièvre, ce tableau régresse spontanément en 24 à 48 heures et récidive lors d'une crise ultérieure.

Dans certaines formes atypiques, un tableau fait de douleurs pelviennes ou d'une simple gêne abdominale, peut exister.

5 % des patients atteints de FMF présentent une colopathie fonctionnelle associée, qui peut se manifester par des douleurs abdominales non liées aux accès de la maladie [81].

4- Manifestation articulaires :

Les arthrites et les arthralgies sont présentes dans 40 à 70% des cas de FMF selon les séries d'études. Elles peuvent constituer la seule manifestation de la maladie dans 10% des cas, ou précéder de plusieurs années les autres manifestations chez l'enfant [82]. Elles surviennent parfois après un effort ou à l'occasion d'un traumatisme minime.

L'atteinte articulaire se traduit le plus souvent par une mono arthrite ou oligo-arthrite, dans les grandes articulations du membre inférieur : genou, cheville ou la hanche.

D'autres localisations peuvent être touchées : les poignets, l'épaule, l'articulation temporo-mandibulaire, l'articulation sterno-claviculaire, ou les doigts, dans une atteinte poly-articulaire. Leur évolution est plus prolongée.

L'arthrite s'installe brutalement et atteint son paroxysme en 24 à 48 heures. Elle s'accompagne d'une fièvre élevée, et régresse en une semaine ne laissant pas habituellement de séquelles. La fièvre décroît avant la régression des signes articulaires.

L'examen de l'articulation atteinte, objective des signes inflammatoires locaux, et une impotence fonctionnelle. Un pseudo érysipèle peut être présent dans 40% des cas [83].

La ponction du liquide articulaire ramène un liquide inflammatoire, stérile, riche en polynucléaires neutrophiles. Le nombre des leucocytes est parfois très élevé, faisant discuter le diagnostic d'une arthrite septique.

Environ 5% des cas, présentent une forme chronique qui se prolonge pendant plusieurs semaines, au niveau des genoux ou des hanches. Une arthropathie destructrice chronique peut dans ces cas apparaître, surtout à la hanche, et engager le pronostic fonctionnel de l'articulation. L'aspect radiologique est celui

d'une coxite. Une étude a montré qu'environ 30 % des patients atteints de cette forme d'arthropathie chronique de la hanche, ont eu recours à un traitement chirurgical, en particulier une prothèse de hanche [84].

Une atteinte axiale des articulations sacro-iliaques associée à la FMF a été décrite dans plusieurs publications. La sacro-iliite est caractéristique des spondylarthropathies (SPA). L'association de la FMF avec la SPA a été rapportée dans une étude, dans laquelle la prévalence de la SPA a été estimée à 0,4%, chez environ 3000 patients atteints de FMF [85]. L'antigène HLA-B 27 est généralement absent.

5- Myalgies :

Environ 20% des patients présentent des tableaux de myalgies au cours de la FMF, de différents types :

§ les myalgies survenant au cours des accès aigus de la FMF, accompagnées de fièvre et de douleurs abdominales, régressent avec la régression de l'accès [86].

§ les myalgies spontanées, qui régressent spontanément après quelques heures. Généralement, elles atteignent les mollets qui sont augmentés de volume, tendus, chauds et douloureux à l'examen clinique. Les enzymes musculaires sont normales, la LDH est parfois un peu élevée. L'imagerie et la biopsie musculaire sont normales [87].

§ les myalgies survenant après un exercice physique, habituellement le soir, atteignent le membre inférieur. elles durent pendant 2 à 3 jours [88].

§ les myalgies ou la myopathie liée à un surdosage en colchicine. Le risque de survenue augmente en cas d'insuffisance rénale. Les

enzymes musculaires sont élevées et il existe des altérations de l'électromyogramme (EMG) [89].

§ les myalgies fébriles prolongées : elles sont exceptionnelles 1-3%, mais à la différence des autres types, les douleurs musculaires sont plus intenses et plus prolongées, pouvant persister jusqu'à 6 semaines, altérant la qualité de vie du patient. elles sont accompagnées de la fièvre dans 70% des cas, et se localisent souvent dans le membre inférieur [90]. Les enzymes musculaires sont normales, ainsi que l'EMG [88]. Cependant l'IRM trouve un œdème musculaire [94].

Des publications suggèrent que les myalgies fébriles prolongées, sont plus rencontrées en cas de mutation M694V [92].

D'autres auteurs ont remarqué l'élévation des ASLO chez les patients présentant ces myalgies, et ont suggéré l'implication d'une infection streptococcique dans le déclenchement de l'atteinte [93].

Certains cas présentent des éruptions cutanées associées à une hyperglobulinémie, une réaction auto-immune peut être impliquée dans la pathogénie des myalgies fébriles prolongées. La présence d'un dépôt d'IgA à la biopsie renforce cette hypothèse [94].

Ce type de myalgies est résistant à la colchicine, il répond à la corticothérapie.

Dans une étude publiée en 2015, Meilinger et al. ont rapporté un syndrome de myalgies faciales récurrentes chez 9 cas porteurs de mutation *MEFV* à l'état hétérozygote, traité par la colchicine [95].

6- Atteinte pleurale :

Présente chez 45% des patients atteints de la FMF, très rarement elle peut constituer la seule manifestation de la maladie [96]. Elle se traduit par une pleurésie aigue unilatérale, qui survient au cours des accès en association avec la fièvre et le tableau abdominale, et régresse totalement en 24 à 48 heures.

Elle se manifeste par une douleur basi-thoracique unilatérale, irradie l'épaule, et exacerbée par la respiration, responsable d'une dyspnée.

A l'auscultation, on note la diminution du murmure vésiculaire.

La radiographie du thorax montre parfois une lame d'épanchement pleural, ou une bande d'atélectasie.

La ponction pleurale ramène un liquide à type d'exsudat analogue aux liquides péritonéal et synovial.

7- Atteinte péricardique :

Elle est plus rare 0.7%, peut être exceptionnellement isolée [97]. La péricardite survient généralement au cours de l'évolution de la maladie après plusieurs années, chez les patients avec une mauvaise réponse à la colchicine. Elle semble être associée à un risque accru de survenue d'amylose. L'atteinte est bénigne et régresse sans séquelles [98].

Elle est souvent asymptomatique, ou peut se manifester par une douleur rétro sternale.

Des anomalies sur L'ECG sont rarement retrouvées, à type de surélévation du segment ST.

La radiographie du thorax est souvent normale. Parfois, elle peut objectiver un élargissement de la silhouette cardiaque.

L'infiltrat inflammatoire du péricarde au cours de l'accès de FMF est

minime, de 5 mm en moyenne. La sensibilité de l'échographie cardiaque est parfois insuffisante pour détecter l'atteinte.

Devant une symptomatologie non spécifique, et des examens paracliniques non concluants, la péricardite peut être sous diagnostiquée au cours de l'accès de FMF.

8- Atteinte cutanée :

Le signe cutané le plus fréquent et pathognomonique de la FMF est le pseudo-érysipèle. Il s'agit d'une plaque érythémateuse, douloureuse, chaude à limites nettes, localisée le plus souvent au niveau du membre inférieur : jambe, genou, cheville ou la face dorsale du pied. Elle est aggravée par la marche et la station debout prolongée.

Cette lésion est de 10 à 35 cm, dure généralement de 1 à 3 jours, et accompagne habituellement la fièvre et l'atteinte articulaire [99].

L'étude histologique de la lésion, trouve un œdème du derme et un infiltrat inflammatoire périvasculaire, fait de lymphocytes et de neutrophiles. L'immunofluorescence directe, montre des dépôts de C3 dans la paroi des petits vaisseaux du plexus vasculaire superficiel. Dans certains cas, le fibrinogène et IgM ont également été observées [100].

En cas d'association de la FMF avec quelques vascularites systémiques, plusieurs lésions cutanées peuvent se voir, mais elles ne sont pas spécifiques à la

FMF : lésions d'urticaire, nodules sous cutanés, panniculite, syndrome de Reynaud, aphtose bucco-génitale, œdème angioneurotique, purpura rhumatoïde... [100].

9- Autres manifestations :

9.1- Atteinte neurologique :

Des publications peu nombreuses de méningite aseptique récurrente ont été rapportées, ayant été prévenue efficacement par la colchicine. Certains auteurs considèrent que la méningite aseptique, est une manifestation inhabituelle de la maladie [101] [102]. Dans une revue de la littérature publiée en 2013, Capron J et al. trouvent que les preuves sont insuffisantes, pour établir un lien de causalité entre la FMF et la méningite aseptique récurrente [103].

D'autres manifestations neurologiques ont été observées chez des individus atteints de FMF. Une association possible de la FMF avec la sclérose en plaques, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et d'autres atteintes démyélinisantes a été évoquée, mais elle demeure très rare [104]. En 2013, Luger S et al. ont présenté l'observation d'un jeune patient atteint de FMF associée à une vascularite, qui a présenté un accident vasculaire cérébral lors d'un accès aigu de la maladie [105].

9.2- Manifestations oculaires :

Elles ne sont pas habituelles dans la FMF. Peu d'observations ont décrit des conjonctivites, épisclérites et des uvéites antérieures ou totales à l'occasion des accès. Elles régressent sous traitement par colchicine et corticoïdes, pouvant se compliquer de glaucome ou cataracte, et nécessiter une intervention chirurgicale. Une éventuelle association avec une vascularite comme le Behçet, au cours de ces manifestations est parfois rapportée [106] [107].

Un cas isolé a été rapporté avec épisode de baisse de l'acuité visuelle, associée à un œdème papillaire et hémorragie intra rétinienne secondaire à l'occlusion de la veine centrale de la rétine [108].

La toxicité oculaire secondaire au traitement par la colchicine est aussi rapportée chez les sujets atteints de FMF [109].

9.3- Néphropathie non amyloïde :

Environ 22% des patients atteints de FMF présentent des néphropathies non amyloïdes. Ils comprennent l'hématurie, la protéinurie, la pyélonéphrite aiguë récurrente, les néphropathies interstitielles, les glomérulonéphrites aiguës avec dépôts mésangiaux d'IgA ou d'IgM, et les glomérulonéphrites rapidement progressives. L'association avec une vascularite peut également être en cause. La mauvaise observance thérapeutique provoque la survenue de ce type de néphropathies [110] [111] [112].

9.4- Orchite aiguë :

Certaines observations d'orchite lors d'un accès de FMF ont été rapportées, particulièrement chez les enfants et les jeunes patients, isolées ou associée à un tableau abdominal. Elle correspond à l'inflammation de la tunique vaginale, dérivée du péritoine qui enveloppe les testicules. Elle se manifeste par une douleur scrotale unilatérale habituellement, et des signes inflammatoires locaux : rougeur, chaleur et œdème. Son évolution est spontanément régressive en 48-72 heures [113].

9.5- La parodontite :

Divers études ont été faites pour déterminer la prévalence de la maladie parodontale chez des patients atteints de FMF. la parodontite est significativement plus fréquente chez les patients atteints de FMF compliquée de l'amylose rénale (80.6%), en comparaison avec le groupe des témoins sains (20%), et les patients atteints de FMF qui ne présentent pas d'atteinte rénale (38%). Elle peut être sévère ou modérée. Une relation probable entre la parodontite et l'amylose rénale a été établit [114].

Cengiz MI et al. suggèrent que le traitement parodontal permet de prévenir ou retarder la survenue de l'amylose [115].

L'inflammation de la gencive est corrélée au taux élevé des cytokines inflammatoires sériques. Dans une étude publiée en 2016, Bostanci V et al. montrent que le traitement parodontal réduit d'une manière significative le taux des IL-1 β et IL-1ra dans le fluide crévulaire gingival. L'étude suggère que la colchicine a également un effet protecteur sur le taux des cytokines dans le fluide crévulaire gingival [116].

9.6- Ascite chronique :

C'est une manifestation rare, qui a été rapportée dans quelques publications sous forme d'observations de cas. Elle régresse après le traitement par colchicine.

La FMF est un diagnostic différentiel de l'ascite chronique, dans les populations à haute prévalence de la maladie [117] [118].

9.7- La splénomégalie :

Elle est constatée dans 10% à 60% des cas, selon les séries de cas étudiées [88]. La splénomégalie est secondaire au syndrome inflammatoire au cours de la FMF, et plus rarement à l'accumulation des dépôts amyloïdes [81].

9.8- L'hépatomégalie :

Elle est moins fréquente que la splénomégalie. Elle peut être en rapport avec la stéato-hépatite non alcoolique (NASH), qui est associée à la présence des cytokines pro-inflammatoires, également observée dans la FMF.

La présence d'une cirrhose cryptogénique, probablement en relation avec une NASH mal reconnue, est fréquente chez les patients atteints de FMF [119] [120].

9.9- Les adénopathies (ADP) :

Dans certains cas, des ADP périphériques sont observées, elles sont secondaire à l'inflammation. Les ADP mésentériques ont également été rapportés lors des laparotomies. La biopsie des ganglions lymphatiques objective une hyperplasie lymphoïde non spécifique [121].

9.10- Manifestations psychiques :

La FMF a un impact psychologique important sur les patients. La dépression et l'anxiété ont été évaluées par quelques études. Les patients présentent des scores plus élevés par rapport aux sujets sains, sur l'échelle d'évaluation de la dépression et l'anxiété. La dépression est corrélée à la sévérité de la maladie, et la fréquence des attaques récurrentes [122] [123].

Alayli G et al. ont constaté que les enfants atteints de FMF avec le syndrome des myalgies, sont plus susceptibles à la dépression, à cause de l'altération de la qualité de vie [124].

Un accompagnement psychosocial est recommandé en particulier chez les enfants.

II- Association entre FMF et d'autres pathologies :

L'association de certains syndromes à la FMF, a fait l'objet de plusieurs publications dans la littérature. La FMF a été décrite en association avec quelques vascularites, ainsi qu'avec d'autres maladies inflammatoires.

En comparaison avec la population générale, les vascularites sont plus rencontrées chez les patients atteints de FMF [80]. Les mutations de *MEFV* semblent jouer un rôle important dans la pathogénie de cette association [125]. Le diagnostic de vascularite peut soit précéder le diagnostic de FMF, soit être posé chez un patient avec une FMF connue. M694V est la mutation la plus observée dans ce cas [126].

1- FMF et purpura rhumatoïde :

Le purpura rhumatoïde toucherait 5 à 7 % des patients, c'est la plus fréquente des vascularites au cours de FMF [127]. L'association est caractérisée par un tableau clinique plus prononcé : manifestations abdominales et articulaires et l'œdème. Ainsi, la CRP et la VS sont plus élevées [125].

2- FMF et périartérite noueuse (PAN) :

La PAN est estimée à 1% chez les sujets atteints de FMF, une fréquence beaucoup plus élevée par rapport à la population générale [127].

La FMF et la PAN ont des manifestations cliniques en commun telles que la fièvre, les douleurs abdominales, les myalgies et les arthrites. En cas d'association, le tableau clinique de la PAN s'ajoute à celui de la FMF [128].

Des différences entre la PAN classique et la PAN associée à la FMF ont été rapportées. Contrairement à la PAN classique qui survient entre 40 et 60 ans, la PAN

associée à la FMF débute à l'âge pédiatrique ou en tout cas à un âge plus jeune [128]. La PAN classique touche plutôt l'adulte de sexe masculin, la PAN associée à la FMF touche les deux sexes de façon égale [129]. L'hématome périrénal est rarement observé dans la PAN, alors qu'il survient dans la moitié des cas dans la PAN avec la FMF [130]. Les glomérulopathies sont plus fréquentes dans la PAN associée à la FMF [131]. Le pronostic de la PAN associée à la FMF semble bon, avec une bonne réponse au traitement [130].

3- FMF et maladie de Behçet :

Divers études ont rapporté l'incidence élevée de la maladie de Behçet chez les sujets atteints de FMF [132] [133]. Le lien entre ces deux pathologies est discuté. Certains auteurs suggèrent qu'il s'agit d'une simple coïncidence due à la fréquence accrue des deux pathologies dans la population méditerranéenne, sans qu'il y'est une véritable association [134].

Le tableau clinique de FMF avec le Behçet n'est pas différent à celui de la maladie en dehors de cette association [128].

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 [126] [135]. La coexistence de FMF et le lupus érythémateux disséminé a été également discutée dans quelques études [136].

4- FMF et spondylarthropathie (SPA) :

Dans une étude menée par Cefle A et al. sur 503 patients atteints de FMF, les lésions radiologiques des articulations sacro-iliaques ont été détectées dans 10.5% des cas, ils sont généralement HLA B27 négatifs [137].

Les mutations *MEFV*, en particulier M694V, sont significativement plus

fréquentes chez les patients atteints de SPA, inclut la spondylarthrite ankylosante (SA) [138].

Akar et al. ont rapporté deux cas de SPA, homozygotes pour la mutation M694V. Ils suggèrent que la mutation du gène *MEFV* contribue au développement de la SPA [139]. Les patients atteints SA et porteurs d'une mutation *MEFV* semblent développer une maladie plus sévère [140].

5- FMF et polyarthrite rhumatoïde (PR) :

La mutation *MEFV* a été détectée chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde [141]. Elle ne semble pas présenter un facteur prédisposant au développement de la maladie, mais contribue à sa sévérité [142].

6- FMF et arthrite juvénile idiopathique :

La coexistence de la FMF et l'arthrite juvénile idiopathique est très rare. Des cas isolés ont été décrites dans la littérature [143]. Certaines études ont montré la fréquence élevée des mutations *MEFV* chez les enfants atteints d'arthrite juvénile [144].

7- FMF et la goutte :

Balkarli A et al. suggèrent que les variations de séquence *MEFV* peuvent être responsable de la sévérité de la goutte [145].

8- FMF et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

L'association de la FMF aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: le Crohn et la recto-colite hémorragique (RCH), a été proposée par plusieurs auteurs. Les deux sont caractérisées par l'inflammation chronique et la migration des neutrophiles. Selon des données épidémiologiques et cliniques, la mutation *MEFV* semble potentialiser l'expression des MICI. Le mécanisme n'est pas encore élucidé.

Dans Une étude turque dont l'objectif était de rechercher les mutations *MEFV* et d'évaluer leurs significations cliniques chez des enfants atteints de Crohn, de RCH et des colites indéterminées, la FMF était présente dans 26.6% des cas. M694V était la mutation la plus fréquente.

Il faut savoir évoquer la FMF devant une MICI atypique ou résistante au traitement, notamment dans les populations à haute prévalence de FMF et de MICI [146].

III- Types de FMF :

Classiquement, on distingue deux types de FMF :

1- FMF de type 1 :

C'est le phénotype classique de la FMF, se caractérise par des accès aigus et récurrents de fièvre associée aux douleurs abdominales, thoraciques et articulaires, et parfois l'atteinte cutanée. Les accès sont de courte durée, et d'occurrence variable selon la sévérité de la maladie. L'évolution est caractérisée par la survenue de l'amylose rénale, la complication majeure de la maladie.

2- FMF de type 2 :

Elle représente un phénotype rare, dans lequel l'amylose rénale est la première et la seule manifestation. Le patient est asymptomatique avant sa survenue. [147].

IV- Diagnostic clinique de FMF :

Le diagnostic de FMF repose sur un faisceau d'arguments cliniques appuyés par des éléments anamnestiques : le caractère répétitif des accès, l'histoire familiale et l'association aux symptômes précités en absence d'autre cause évidente, va suggérer dans un contexte épidémiologique compatible, le diagnostic de FMF.

Des études ont permis de définir un ensemble de critères cliniques pour le diagnostic de la maladie, dont ceux de Tel Hashomer, Livneh et Yalcinkaya sont les plus utilisés.

Les critères de Tel Hashomer [148] :

Tableau 2 : les critères de Tel Hashomer.

Critères majeurs	Critères mineurs
§ Épisodes fébriles récurrents avec péritonite, arthrite ou pleurésie.	§ Épisodes fébriles isolés récurrents.
§ Amylose de type AA sans cause identifiée.	§ Pseudoérysipèle.
§ Réponse favorable à un traitement continu	§ FMF chez un parent du

Diagnostic positif de FMF : 2 critères majeurs, ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs. Diagnostic de FMF probable : 1 critère majeur et 1 critère mineur.

Les critères de Livneh [149] :

Tableau 3 : les critères de Livneh.

Critères majeurs	Critères mineurs
Accès typiques récurrents de : § péritonite (généralisée). § pleurésie (unilatérale) ou péricardite. § Monoarthrite (hanche, genou, cheville). § fièvre isolée. § accès abdominal incomplet.	Accès incomplet sur un ou plusieurs sites : § Thorax. § Articulation. § Douleurs des membres inférieurs à l'effort. § Réponse favorable à un traitement par colchicine.

Diagnostic positif de FMF : 1 critère majeur ou au moins de 2 critères mineurs.

Les accès typiques sont récurrents (au moins 3), avec une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, et de courte durée de 12 à 72h.

Les accès incomplets sont récurrents, mais différent des formes typiques par 1 ou 2 critères parmi les suivants :

1. température < 38°C.
2. la durée des crises est plus courte ou plus longue, mais pas moins de 6 heures et pas plus d'une semaine.
3. absence des signes de péritonite durant les crises abdominales.
4. les crises abdominales localisées.
5. autres localisations des arthrites, ne touchant pas la hanche, le genou ou la cheville.

Les critères pédiatriques de Yalcinkaya [150] :

Tableau 4 : Les critères pédiatriques de Yalcinkaya.

Critères :
§ Fièvre > 38°C d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes fébriles.
§ Douleurs abdominales d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes douloureux.
§ Douleurs thoraciques d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes douloureux.
§ Arthrite d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes, oligoarthrite.
§ ATCD familiaux de FMF.

Il n'y a pas de critères majeurs ou mineurs dans les critères de Yalcinkaya. La présence d'au moins 2 critères permettra de retenir le diagnostic de FMF avec une spécificité de 93.6% et une sensibilité de 86.5% [150].

Tableau 5. Critères de Yalçinkaya

Critères de Yalçinkaya.

Critère	Description
Fièvre	Température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, durée 6 à 72 heures, ≥ 3 épisodes
Douleur abdominale	Durée 6 à 72 heures, ≥ 3 épisodes
Douleur thoracique	Durée 6 à 72 heures, ≥ 3 épisodes
Arthrite	Durée 6 à 72 heures, ≥ 3 épisodes
Histoire familiale de FMF	

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est probable si le patient remplit deux critères ; le diagnostic de FMF peut être retenu si le patient remplit trois critères.

La validité de ces différents critères dans les populations à faible prévalence de FMF, a été discutée par certaines études. L'étude de cohorte internationale réalisée par Demirkaya et al. dont l'objectif était d'évaluer la performance de ces critères dans le diagnostic de FMF chez les enfants, a montré que la sensibilité des critères de Yalcinkaya est de 87.4% avec une spécificité de 40.7%. Les critères de Tel Hashomer et de Livneh ont une sensibilité de 45% et 77.3% respectivement. Les deux ont une meilleure spécificité par rapport aux critères de Yalcinkaya : 97.2% et 41.1% pour les critères de Tel Hashomer et Livneh respectivement. Les critères pédiatriques de Yalcinkaya du diagnostic de FMF ont été validés aussi bien dans les populations à risque que dans les populations d'origine Européenne [151].

Quelques cas exceptionnels de FMF type 2 se révèlent d'emblée par une amylose rénale AA. La FMF doit donc être évoquée devant une amylose secondaire inexpliquée.

V- Les signes biologiques :

Comme expliqué ci-avant, la maladie auto-inflammatoire se caractérise par une sécrétion anormale de certaines cytokines de la phase précoce de la réponse immunitaire (IL-6, IL-1 et TNF- α essentiellement). Il en résulte une polynucléose sanguine ainsi qu'une élévation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (C-reactive protein [CRP], fibrinogène, orosomucoïde, vitesse de sédimentation, etc.). Ce syndrome inflammatoire est obligatoirement présent au cours des poussées de la maladie, et tout comme la symptomatologie clinique, il est spontanément régressif en dehors des poussées. Par ailleurs, l'absence d'autoanticorps signe l'absence de stimulation de l'immunité adaptative et permet de fournir un argument supplémentaire en faveur d'une pathologie auto-inflammatoire.

Il n'existe aucun examen biologique spécifique de la FMF. Au cours des accès, un syndrome inflammatoire non spécifique est observé.

Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation augmentent : CRP, fibrinogène, protéine SAA. La VS est supérieure à 20 mm/h. L'albumine n'est pas modifiée, ceci est attribué à la courte durée de l'accès

Il existe une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles [152]. Cependant de rares observations ont rapporté une leucopénie et une neutropénie [153] [154]. En général la numération formule plaquettaire est normale, et une anémie microcytaire peut être présente secondaire à une inflammation chronique.

Quelques publications ont rapporté une légère augmentation du taux de bilirubine au cours de l'accès de FMF. Le dosage des transaminases n'objective aucune anomalie [155].

La protéinurie et l'hématurie transitoires sont parfois présentes. La protéinurie doit faire évoquer une complication de la FMF, l'amylose secondaire [152].

Les modifications biologiques tendent à régresser spontanément. Toutefois dans certains cas une inflammation subaiguë persiste [156]. L'augmentation de la protéine SAA en phase intercritique est rapportée dans 30% des cas. Elle est liée au risque accru de l'amylose secondaire, d'où l'intérêt de son dosage. Cependant, elle n'est pas spécifique de la maladie [157].

La FMF fait partie des maladies auto-inflammatoires qui se distinguent des maladies auto-immunes par l'absence d'auto-anticorps [158].

Par ailleurs, Karatay S et al. ont constaté l'élévation des taux sériques d'homocystéine durant les attaques de la maladie. L'homocystéine est reliée à l'athérogenèse et au risque cardio vasculaire [159].

Le déficit en vitamine D a été aussi rapporté chez les enfants atteints de FMF [160].

VI- Évolution et pronostic :

La FMF est une maladie à évolution chronique, la fréquence et la sévérité des attaques peuvent varier avec l'âge chez une même personne. Le pronostic est principalement lié à la survenue de l'amylose rénale, la complication la plus sévère de la maladie. Elle conduit à l'insuffisance rénale terminale. Le traitement par colchicine permet de prévenir le développement de l'amylose secondaire, et améliorer la qualité de vie des patients en réduisant la fréquence et l'intensité des attaques. La biothérapie constitue l'alternative en cas de résistance au traitement de référence [161].

1- L'amylose :

L'amylose est la complication évolutive la plus redoutable de la FMF. Elle est de type AA, secondaire à la synthèse accrue de la protéine SAA par le foie [162]. Le rein est le principale organe cible des dépôts amyloïdes. Elle se révèle habituellement par une protéinurie persistante, qui évolue vers un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale terminale. Le diagnostic est confirmé par la biopsie rénale dans 88% des cas [80].

Avant l'ère de la colchicine, l'amylose rénale touchaient 60 à 75% des sujets atteints [163]. Aujourd'hui même si elle est moins fréquente qu'elle ne l'était, elle présente un véritable problème de prise en charge des sujets atteints de FMF, qui peut 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 amyloïdes dans la FMF :

- § Le génotype *MEFV* : La mutation M694V à l'état homozygote est associée à un risque accru d'amylose [164].
- § Le sexe : Le risque est 4 fois plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes selon Cazeneuve et al. [233].
- § Le génotype SAA1.1 α / α : Le risque de développer une amylose est 7 fois plus élevé chez les sujets homozygotes pour SAA1 α que chez ceux ayant un autre génotype SAA1 [164].

Les dépôts amyloïdes peuvent toucher différents tissus : la rate, le foie, les testicules, les glandes surrénales, le tube digestif, l'appareil respiratoire et très rarement le cœur [162].

L'infiltration intestinale peut être asymptomatique, comme elle peut se manifester par la diarrhée et un syndrome de malabsorption. L'atteinte des testicules peut causer l'azoospermie et conduire à l'infertilité. Une arthropathie amyloïde peut être observée, secondaire à l'accumulation de la substance amyloïde au niveau des articulations [80]. Peu d'observations ont rapporté des cas cliniques d'amylose pulmonaire [165].

2- Risque cardio-vasculaire :

L'athérosclérose est observée dans plusieurs maladies inflammatoires rhumatismales [166]. L'inflammation est impliquée dans l'athérogenèse et l'augmentation du risque cardiovasculaire.

Il y'a des publications récentes sur l'athérosclérose chez les patients atteints de FMF. Des marqueurs biologiques de dommage des cellules endothéliales, ont été retrouvés au cours et entre les accès de la maladie [167]. De plus, des données échographiques ont mis en évidence l'altération de la fonction endothéliale [168]. La dysfonction endothéliale est le processus initial dans la pathogénèse de l'athérosclérose.

Dans une étude menée par Langevitz et al., la mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de FMF, sous traitement régulier par la colchicine, a été significativement inférieure à celle des sujets témoins, atteints d'une autre maladie inflammatoire. La colchicine semble avoir un effet protecteur [169].

3- Autres complications :

La récurrence des atteintes péritonéales peut être à l'origine d'adhérences intrapéritonéales. Des occlusions intestinales (strangulation, volvulus) spontanées ou post-opératoires sur brides inflammatoires ont été rapportées [170]. Certains cas peuvent développer la sclérose péritonéale encapsulante [88].

L'épaississement et l'adhérence pleurale ont été également rapportés, secondaires à l'atteinte pleurale récurrente [43].

Quelques observations sporadiques ont rapporté l'association de FMF avec les néoplasies.

L'inflammation chronique peut causer des transformations malignes au niveau des membranes séreuses avec possibilité de développement d'un

mésothéliome malin. Deux observations ont été rapportées de mésothéliome malin péritonéale chez des sujets atteints de FMF, juifs d'origine marocaine, homozygotes pour la mutation M694V [171]. Plus rarement sont décrits le

mésothéliome pleural et vésical, le carcinome broncho alvéolaire, le carcinome rénal, le cancer colorectal, les leucémies myéloïdes, le lymphome gastrique et la tumeur carcinoïde [172].

Dans certains cas, particulièrement en cas de syndrome néphrotique, l'hypercoagulabilité peut favoriser l'embolie pulmonaire [80].

Chez l'enfant, les attaques fréquentes sont responsables d'un retard staturo-pondéral, et des troubles de sommeil [173].

Quelques cas d'infertilité ont été décrits. Chez l'homme, une azoospermie en relation avec l'amylose testiculaire a été rapportée [174]. La toxicité potentielle de la colchicine sur la fonction gonadique a été aussi incriminée par plusieurs auteurs [175].

Chez la femme, les adhérences pelviennes et des anomalies tubaires secondaires à l'atteinte péritonéale récurrente peuvent être en cause, surtout chez celles qui ne reçoivent pas la colchicine [176].

Aspects génétiques et pathologie moléculaire

I-Le gène *MEFV* :

En 1992, le gène de la FMF a été localisé en position télomérique sur le bras court du chromosome 16. Il a été dénommé *MEFV* pour Mediterranean fever [177].

En 1997, deux équipes indépendantes américaine et française ont parvenu à identifier le gène par clonage positionnel en 16p13.3. Le gène comprend 10 exons, couvre un ADN génomique de 14 Kilobases (Kb). Il est transcrit en ARN messenger de 3.7 Kb, qui code pour une protéine de 781 acides aminés, appelée pyrène par les Américains, et marénostrine par les Français. Il existe deux points chauds : l'exon 10 qui code pour le domaine B 30.2 de la protéine, et l'exon 2 [1] [22].

Au moment de la découverte du gène, l'ARNm de *MEFV* a été détecté principalement dans les polynucléaires du sang périphérique. Les études initiales d'alignement de séquences ont démontré que la protéine transcrite contient un domaine B30.2. En se basant sur une homologie de séquences avec d'autres protéines à domaine B30.2 appartenant à la famille des facteurs de transcription, il a été supposé qu'il s'agit d'un facteur nucléaire de transcription contrôlant la réponse inflammatoire au niveau des polynucléaires différenciés [1] [22].

En 2000, par RT-PCR (Reverse Transcriptase polymerase chain reaction) et hybridation in situ, Centola et al. ont montré que l'ARNm de *MEFV* est également exprimé dans la moelle osseuse dans les cellules de la lignée granulocytaire à partir du stade de différenciation myélocytaire, et dans des cellules de la lignée monocytaire. Au niveau périphérique, l'ARNm de *MEFV* est exprimé dans les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et les monocytes [178].

Les expériences réalisées *in vitro* ont montré que les cytokines et le lipopolysaccharide (LPS) interviennent dans la régulation de l'expression de l'ARNm de *MEFV* dans les monocytes et les polynucléaires de manière différente :

La stimulation *in vitro* de monocytes par les cytokines pro-inflammatoires IFN γ , TNF α et par le LPS en augmente l'expression, alors que l'incubation avec les cytokines anti-inflammatoires IL4, IL10, TGF β la diminue.

Dans les polynucléaires, l'expression de l'ARNm de *MEFV* est stimulée par IFN γ .

Ces résultats suggèrent que *MEFV* exerce un rétrocontrôle négatif spécifique sur l'activation des médiateurs Th1 et pro-inflammatoires dans les cellules myélo-monocytaires [178].

Notarnicola C et al. ont montré que l'expression de l'ARNm de *MEFV* dans les polynucléaires du sang périphérique est réduite chez les sujets atteints de FMF, en comparaison avec le groupe de contrôle [179].

Papin et al. ont démontré l'existence d'un deuxième transcrite de *MEFV*, *MEFVd2*, issu d'un épissage alternatif dans lequel l'exon 2 est complètement délété. Sa séquence nucléotidique est la même que celle de l'ARNm de *MEFV* à la restriction près de l'absence de la totalité de l'exon 2. Ce nouveau transcrite est exprimé dans les polynucléaires et les mononucléaires du sang périphérique, et localisé principalement dans le noyau à l'opposé du premier qui a une localisation exclusivement cytoplasmique [180].

Plus tard, Diaz et al. ont identifié sept transcrits isoformes dans les fibroblastes synoviaux [181]. Touitou et al. ont détecté six isoformes plus faiblement exprimées dans les polynucléaires du sang périphérique, avec des délétions variées des exons 2, 3, 4, 7, 8, et 9. Les rôles respectifs de ces isoformes restent à élucider. [182] [183].

L'étude du promoteur du gène *MEFV* a identifié deux facteurs de transcription NFκB-p65 et C/EBP-β, jouant un rôle majeur dans l'expression de *MEFV* induite par le TNFα [184].

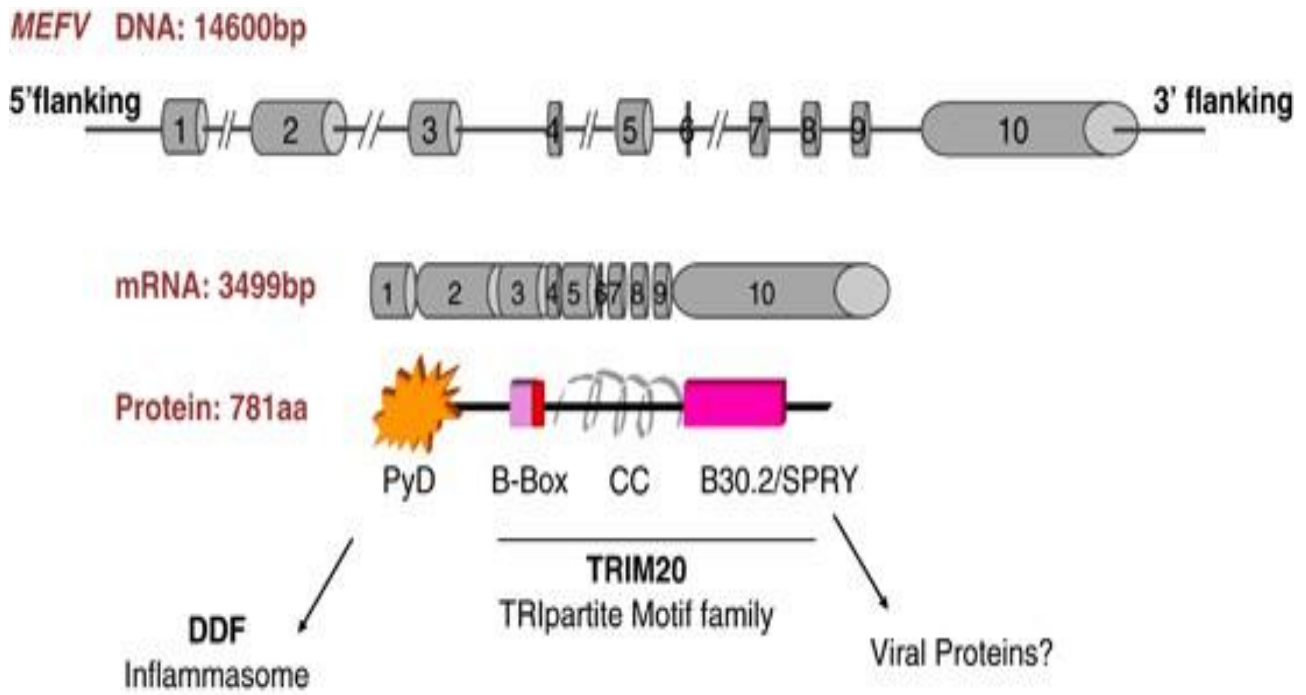


Figure 5 : Représentation schématique du gène *MEFV* et son expression au niveau de l'ARNm et la protéine [185].

II- La protéine :

La pyrine codée par le gène *MEFV* est une protéine composée de 781 acides aminés, et d'un poids moléculaire de 95 kDa, qui joue un rôle majeur dans la régulation de l'apoptose et l'inflammation [1].

Elle est exprimée principalement dans les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, les cellules dendritiques et les fibroblastes [186]. La protéine a été localisée dans le cytoplasme, Il existe cependant des isoformes qui ont été retrouvée dans le noyau [180] [187].

Au niveau structurel, la pyrine est composée de quatre domaines (Figure 3) :

§ Domaine pyrine (PYD) : de 92 acides aminés, localisé à la partie amino-terminale (N-terminal), constitué de 6 hélices α .

§ B-Box zinc finger (BBox) : un motif en doigt de zinc.

§ Coiled-Coil (CC) : α -hélicoidal.

§ B30.2 : connu aussi sous le nom de PRYSPRY ou RFP-like, constitué de 200 acides aminés localisé à la partie carboxy terminale (C-terminal). Sa structure consiste en un segment PRY de 61 acides aminés suivi, par un segment SPRY de 139 acides aminés [186].

Chaque domaine permet à la pyrine des interactions spécifiques avec d'autres protéines.

Le domaine PYD représente le 4ème membre de la superfamille des DDF (death domain fold), qui comprend un ensemble de protéines impliquées dans la régulation de l'apoptose et l'inflammation : domaine de mort (Death Domaine :

DD), domaine effecteur de mort (death effector Domain : DED), domaine de recrutement de caspase (caspase-recruitment domain CARD), et PYD [188].

Les protéines DDF ont la propriété de pouvoir interférer avec des domaines homologues (PYD avec PYD, CARD avec CARD...) et d'engager des interactions homotypiques protéine / protéine dans des complexes multiprotéiques nommés inflammasomes.

Le domaine PYD de pyrine peut se lier avec son homologue de la protéine adaptatrice ASC, connue aussi sous le nom de PYCARD, qui consiste en un domaine PYD N-terminal et un domaine CARD C-terminal. Ce dernier lui permet à son tour de se lier avec son homologue CARD de la protéine caspase 1 qui activée, induit la production et la sécrétion de l'interleukine1 [189].

En effet, la protéine adaptatrice ACS forme avec la caspase 1 via une interaction CARD/CARD et NLRP3 via une interaction PYD/PYD, un inflammasome NLRP3 impliqué dans la pathogénie de la FMF [190]. Le rôle de l'interaction pyrine-ACS sur l'inflammasome NLRP3 est traité dans le chapitre physiopathologie.

Parallèlement, le domaine B30.2 (ou PRYSPRY) peut se lier directement à la caspase 1 et l'inhiber. La majorité des mutations associées à la FMF sont localisées dans ce domaine, il en résulte la levée de l'inhibition de la caspase 1, ce qui engendre la production incontrôlée de l'IL-1 β [26]. Il a été démontré que les interactions de B30.2 avec d'autres protéines, rentrent dans l'assemblage de complexes macromoléculaires [191].

De plus, le domaine B30.2 avec B-box et coiled coil constituent ensemble un motif tripartite qui fait partie d'une grande famille des protéines TRIM impliquées dans la détection des PAMPs. Ainsi la pyrine est nommée TRIM20 [192].

Par ailleurs, la pyrine fait partie de l'inflammasome à pyrine, qui détecte les modifications d'inactivation de GTPases Rho par les toxines bactériennes et les infections [193].

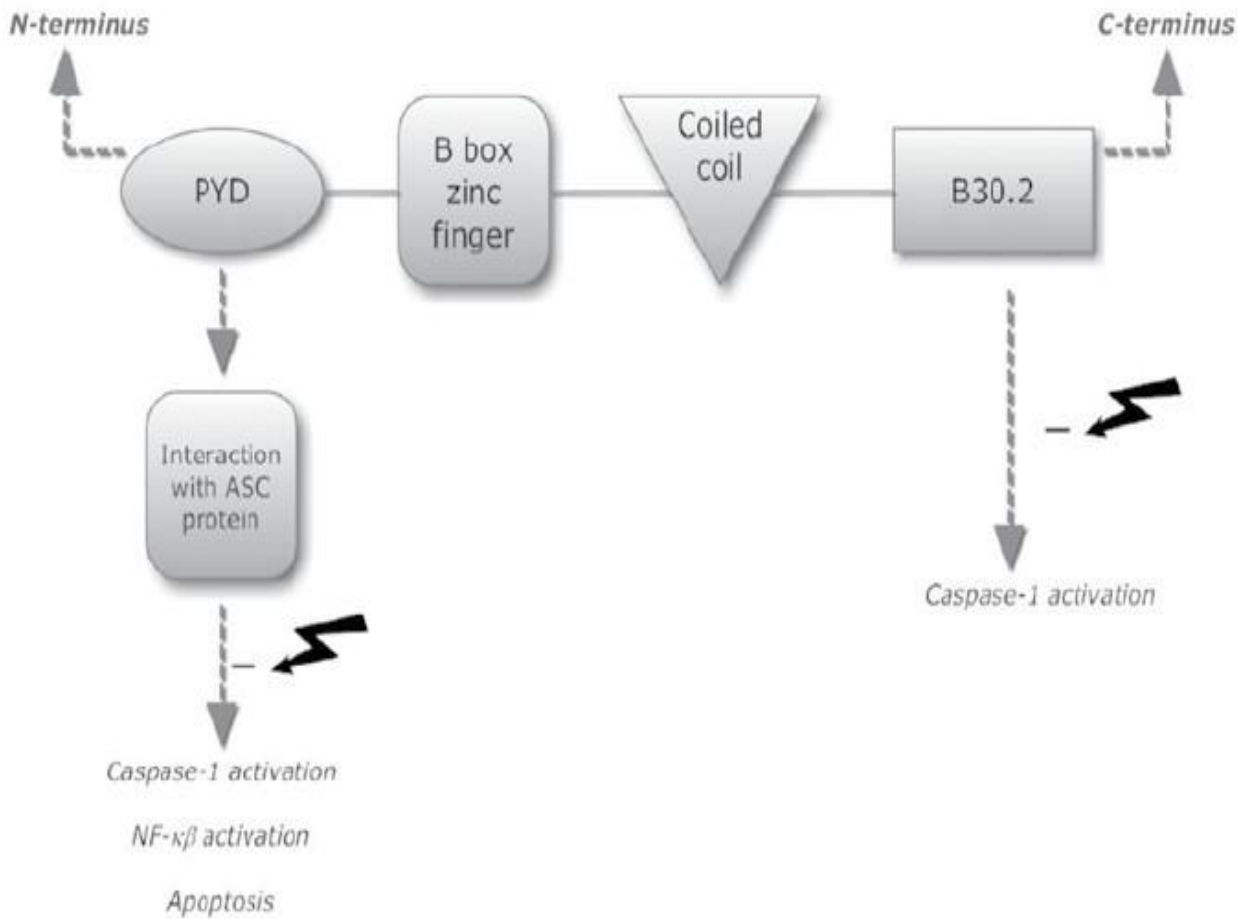


Figure 6 : La structure de la protéine pyrine et ses interactions moléculaires [80].

PYD: le domaine Pyrine ; ASC: la protéine adaptatrice (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD).

III- Pathologie moléculaire du gène MEFV :

Lors du clonage du gène *MEFV*, quatre mutations ponctuelles faux-sens ont été trouvées, introduisant des changements dans la protéine, siégeant toutes dans l'exon 10. Il s'agit de : p.Met694Val (M694V), p.Val726Ala (V726A), p.Met680Ile (M680I), p.Met694Ile (M694I) [22]. Ensuite p.Glu148Gln (E148Q) a été identifiée dans l'exon 2 au codon 148[194]. Ces cinq mutations représentent 85% des mutations retrouvées dans la FMF. De nombreuses autres mutations ont été décrites depuis et on en connaît aujourd'hui 314 variations de séquence du gène *MEFV* identifiées dans les exons 1,2 ,3 ,5 ,9 et 10 sur *MEFV* sequence variants database et 160 mutations sur Human Genomic Mutation Database et 239 variations sur Clinvar, selon les mises à jour des bases de données en septembre 2016 [4] [195] [196] (Figure 4). Pour la majorité d'entre eux, il s'agit de mutations ponctuelles faux-sens qui ont pour conséquence la substitution d'un seul acide aminé hydrophobe. Ils représentent des polymorphismes fonctionnels non pathologiques relativement rares, observés dans les populations à faible prévalence de FMF [197]. L'exon 10 du gène est le siège de la plupart de ces mutations, il contient deux points chauds, sur les codons 680 et 694 : p.Met694Val (M694V), p.Met694Ile (M694I), p.Met694Leu (M694L), p.Met694del (M694del). [194] [198]. Une mutation non-sens p.Tyr688*(Y688X) a été localisée entre ces deux codons [199]. Des mutations par insertion et délétion ont également été rapportées [45] [200].

L'analyse des haplotypes a montré que chacune de ces mutations est associée à un haplotype différent (tableau 6). 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 [22].

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 en cis sur le même allèle [177]. Cependant, la mutation dans le deuxième allèle ne peut être révélée chez 30% des sujets avec un phénotype de FMF [201]. Plusieurs hypothèses ont été développées. La présence de mutations n'ayant pas été décelées par les méthodes disponibles dans le laboratoire a été proposée. La deuxième explication c'est que malgré qu'il n'y ait qu'une seule mutation, le deuxième allèle n'est peut-être pas fonctionnel à cause des mécanismes épigénétiques. L'influence des facteurs environnementaux et les gènes modificateurs a été aussi suggéré [202]. Marek-Yagel et al. ont conclu que dans certains cas la FMF peut avoir un caractère dominant à faible pénétrance [203]. Isabelle J et al. ont réalisé une étude statistique qui a démontré que la mutation hétérozygote ne peut être pas responsable de la FMF classique [204].

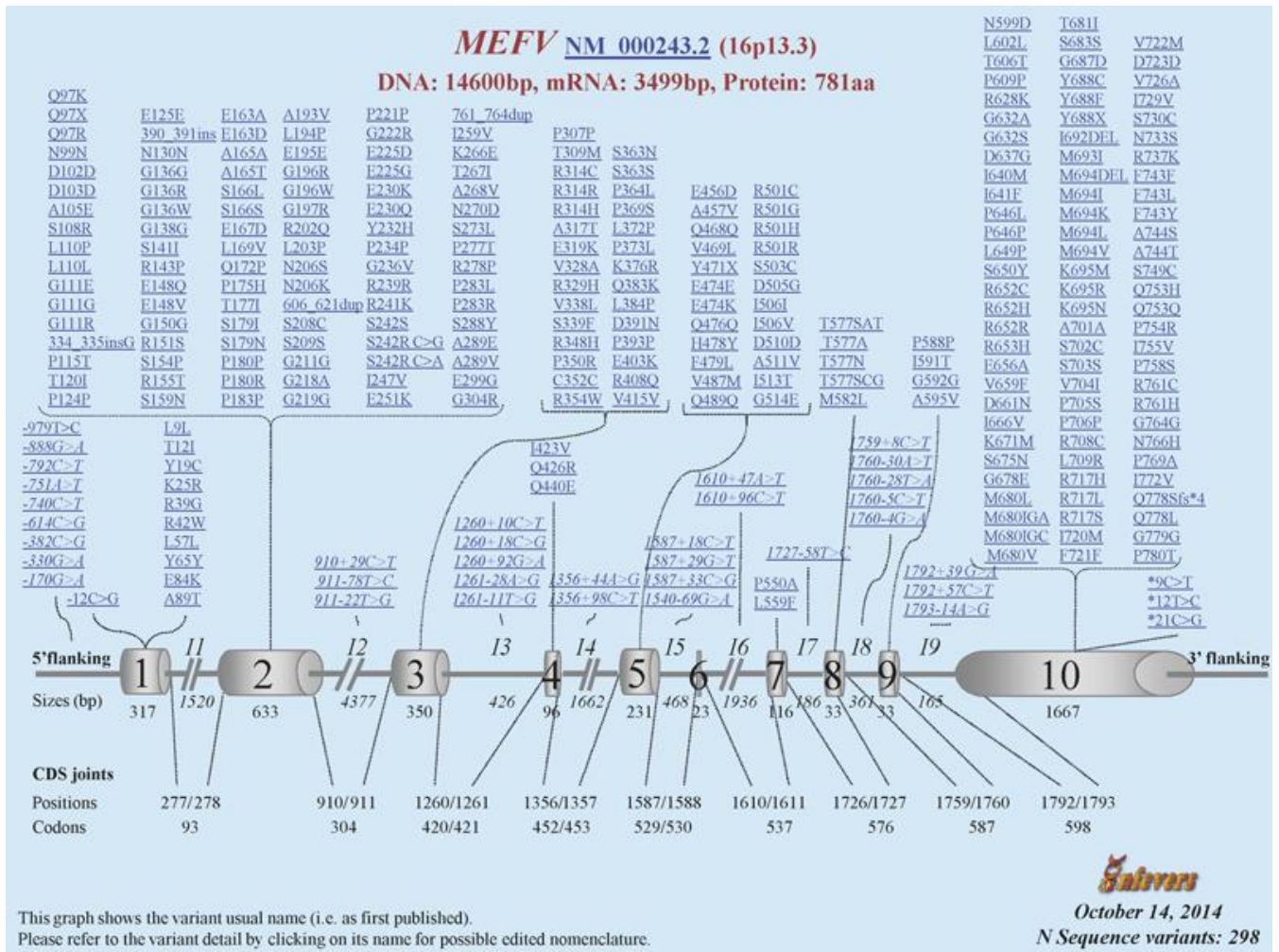


Figure 7. : Liste non exhaustive des mutations MEFV. Les mutations en gras sont les plus fréquentes [5].

Tableau 6 : Les différents haplotypes fondateurs et les quatre altérations de séquences du gène *MEFV* initialement identifiées dans différents groupes ethniques [22].

Groupe ethnique	haplotype	Changement de nucléotide	Effet sur le codon
juifs d'Afrique de nord	S (MED)	<u>A</u> TG -> <u>G</u> TG	Met -> Val
Arméniens	ARM1 (MED)	<u>A</u> TG -> <u>G</u> TG	Met -> Val
Arméniens	ARM2	AT <u>G</u> -> AT <u>C</u>	Met -> Ile
Arméniens	ARM3	<u>G</u> <u>I</u> T-> <u>G</u> <u>C</u> T	Met -> Ala
Turcs	T (MED)	<u>A</u> TG -> <u>G</u> TG	Met -> Val
Arabes du Maghreb	ARA1 (MED)	<u>A</u> TG -> <u>G</u> TG	Met -> Val
Arabes du Maghreb	ARA2	AT <u>G</u> -> AT <u>A</u>	Met -> Ile
Druzes	D	<u>G</u> <u>I</u> T-> <u>G</u> <u>C</u> T	Met -> Ala

§ La première altération de séquence (variation Med) consiste en un changement A-> G qui remplace un codon méthionine (ATG) en position 694 en codon valine (GTG) Cette mutation a été retrouvée dans des familles d'origine ethnique différente (Juives, Arméniennes, Turques et Arabes) présentant l'haplotype MED.

§ La deuxième altération de séquence (variation Ara2) affecte le même codon que la première et consiste en un changement G->A qui remplace le même codon méthionine (ATG) en codon isoleucine (ATA). Cette altération a été observée dans le groupe de population arabe portant l'haplotype fondateur ARA2.

§ La troisième altération de séquence (variation Arm3) consiste en un changement T->C qui remplace un codon valine (GTT) en codon alanine (GCT). Cette altération a été observée dans le groupe de population Druze portant l'haplotype fondateur D et dans le groupe de population Arménienne portant l'haplotype fondateur ARM3.

§ La quatrième altération de séquence (variation Arm2) consiste en un changement G->C qui remplace un autre codon méthionine (ATG) en codon isoleucine (ATC). Cette altération a été observée dans le groupe de population Arménienne et Turque portant l'haplotype fondateur ARM2 [22].

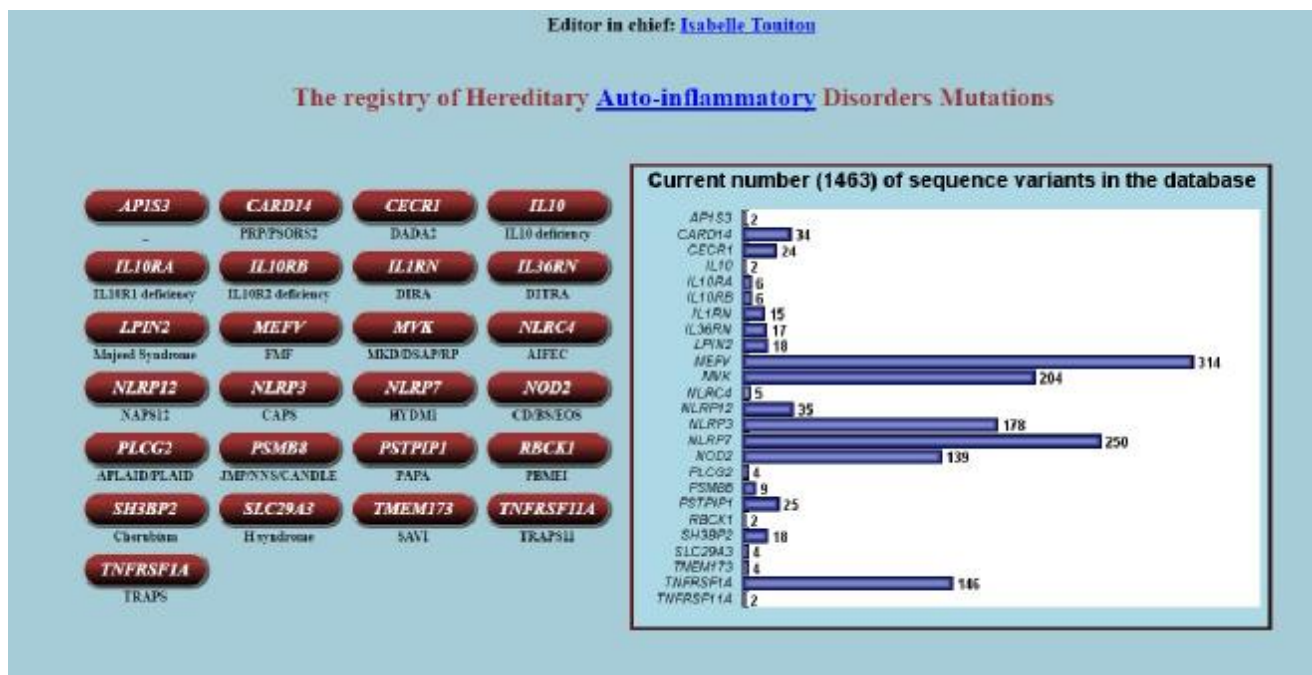


Figure 8: 314 variations de séquence identifiées sur MEFV sequence variants database en date du 20-09-2016.

IV- 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 est la proportion d'individus porteurs d'une mutation qui développent réellement la maladie. La pénétrance de M694V est très élevée. Plusieurs études ont montré qu'elle est corrélée à des phénotypes particulièrement sévères [5]. Les homozygotes pour cette mutation présentent souvent des accès inflammatoires fréquents avec atteinte articulaire et myalgies fébriles de durée prolongée, et une prévalence élevée de l'amylose rénale [205] [206]. Elles nécessitent des doses élevées de colchicine pour contrôler la maladie [207].

De plus, Le génotype homozygote M694V est associé à un début précoce de la maladie en comparaison avec les autres génotypes [208].

Les patients homozygotes pour M694I ou M680I ou hétérozygotes composites pour deux mutations affectant les codons 694 et 680 peuvent également avoir un phénotype aussi sévère que celui des homozygotes pour M694V [45].

Le pouvoir pathogène de certaines variations de séquence observées dans le gène *MEFV* est encore en discussion. E148Q est considérée la moins pénétrante. Elle est corrélée à un phénotype peu sévère, 55% des homozygotes pour cette mutation sont asymptomatiques, et ne présentent pas de risque de l'amylose rénale [45]. Son caractère pathogène a été largement discuté et l'hypothèse qu'elle puisse n'être qu'un polymorphisme a été suggérée [209]. Cependant elle peut être pathologique lorsqu'elle s'associe à une autre mutation chez un hétérozygote composite. Elle est retrouvée dans la plupart des allèles complexes identifiés, ce qui suggère l'implication d'autres facteurs génétiques ou

environnementaux dans l'expression phénotypique de la FMF [45].

V726A a généralement un effet modéré, toutefois elle est retrouvée chez les patients avec amylose rénale [45].

V- 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. Quelques études ont récemment essayé d'identifier et élucider l'effet potentiel des gènes dits modificateurs sur la FMF.

En 2001, Touitou et al ont révélé que le gène MICA (major histocompatibility complex class I chain-related gene A) semble avoir un effet sur le cours de la maladie chez les homozygotes pour la M694V, l'allèle MICA-A9 se traduit par un début plus précoce de FMF, alors que l'allèle MICA-A4 diminue la fréquence des crises et la sévérité du génotype homozygote M694V [210].

L'effet des polymorphismes HLA classe I et II sur les formes cliniques de FMF a été mis en évidence dans une étude japonaise publiée en 2015. L'allèle DRB*15:02 semble avoir un effet protecteur sur la forme typique et surtout la forme incomplète de FMF, cet effet disparaît en cas de coexistence avec B*40:01. Le mécanisme biologique reste inconnu, mais il semble que les formes moins pénétrantes sont dues à une plus grande contribution des gènes modificateurs dans la pathogénie de la maladie [211].

Par ailleurs, B*35:01 semble être un marqueur prédictif de l'échec du traitement par la colchicine [211].

Le génotype SAA1 α/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 [164].

VI- Diagnostic moléculaire :

Si la démarche clinique permet de suspecter le diagnostic de FMF, l'étude génétique permet de le confirmer et aide au pronostic par l'identification du génotype. Elle consiste sur la recherche des mutations du gène MEFV. Elle est indiquée en cas de suspicion clinique de FMF ou dans le cadre de dépistage familiale chez les apparentés d'un cas homozygote ou hétérozygote composite.

L'ADN est extrait à partir de sang périphérique prélevé sur EDTA, selon diverses techniques (phénol-chloroforme, au NaCl ou par un kit commercial).

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 la technique de séquençage à haut débit qui permet une analyse rapide de la totalité du gène *MEFV* [212].

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, car l'étude moléculaire de routine dans les laboratoires de génétique médicale est limitée à un criblage partiel du gène MEFV, basé 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.

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 [69].

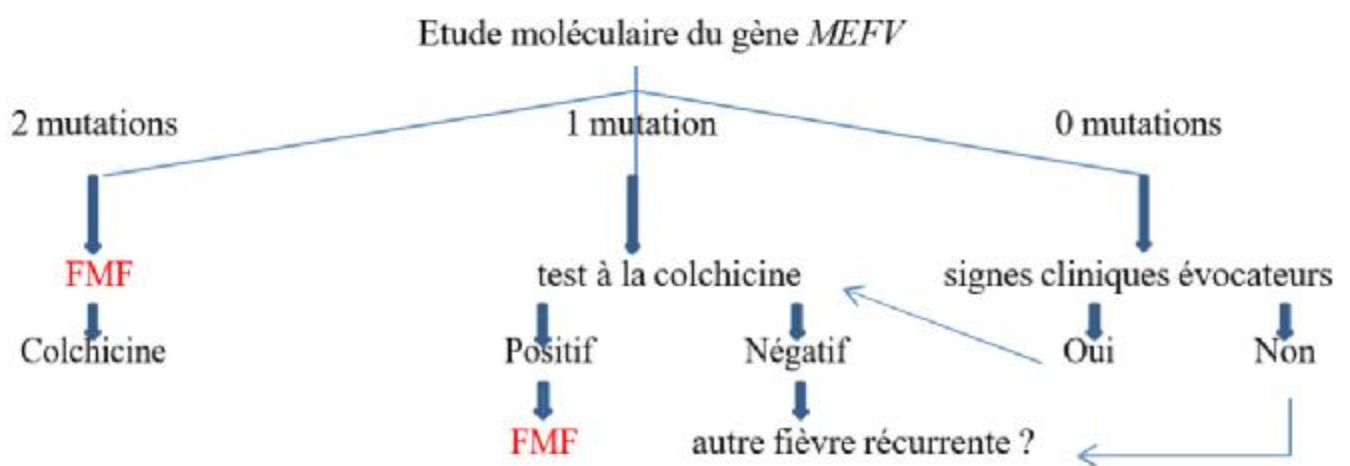


Figure 9 : Stratégie de diagnostic de la FMF d'après le centre de référence des maladies auto- inflammatoires de l'enfant [69].

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels de la FMF sont nombreux. La prise en compte de l'histoire familiale, l'origine ethnique, et certaines particularités cliniques constituent les éléments d'orientation vers la FMF.

Une fièvre récurrente, la principale manifestation clinique de FMF, peut être causée par une infection récurrente, ou un processus néoplasique ou un autre syndrome inflammatoire. Chez l'enfant, les premières crises fébriles isolées évoquent généralement les viroses respiratoires ou l'infection urinaire.

Diverses affections auto-inflammatoires et auto-immunes peuvent également causer une fièvre de caractère périodique, comme l'arthrite rhumatoïde juvénile, la maladie de Crohn, et le syndrome de Behçet...

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 FMF, mais n'est pas causée par une mutation du gène *MEFV*.

I. Les fièvres récurrentes héréditaires (FRH) :

1. Le syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF (Tumor necrosis factor type 1) ou TRAPS (the TNF- receptor associated autoinflammatory syndrome) :

Il s'agit d'une maladie exceptionnelle, de transmission autosomique dominante. Le gène en cause est *TNFRSF1A* codant pour un récepteur du TNF. Ses principales manifestations sont les accès de fièvre, douleurs abdominales associées parfois aux vomissements et diarrhées, myalgies, éruptions cutanées, et des arthrites. Cette maladie peut également évoluer vers l'amylose secondaire [213].

2. Les pathologies auto-inflammatoires systémiques associées à la Cryopyrine ou CAPS (Cryopyrin associated periodic syndrome) :

Ils regroupent plusieurs maladies :

- l'urticaire familiale au froid : déclenché par l'exposition au froid, il se manifeste par une fièvre récurrente, une éruption cutanée pseudo-urticarienne, des douleurs articulaires, et une atteinte oculaire.
- le syndrome de Muckle – Wells : rarissime, il se manifeste par des accès inflammatoires d'urticaire, de fièvre, des arthralgies voire de véritables arthrites, des myalgies, et une inflammation oculaire (conjonctivite). A ces signes s'associe une surdité neurosensorielle qui s'installe dans l'adolescence.
- le syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire ou CINCA : cette maladie débute en général dès les premiers jours de vie, les patients présentent constamment une atteinte cutanée (éruption cutanée pseudo-urticarienne), associée à une atteinte neurologique avec une inflammation des méninges chronique, et une atteinte articulaire.

Ces trois maladies ont initialement été décrites indépendamment les unes des autres. Depuis la découverte de mutations dans le gène *CIAS1*, elles ont été reliées. Leur mode de transmission est autosomique dominant [214].

3. Les déficits en mévalonate kinase ou MKD (mévalonate kinase deficiency) :

Ils regroupent :

- le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (IgD) ou HIDS : Le déficit partiel en mévalonate kinase, première enzyme impliquée dans la biosynthèse du cholestérol. Il se caractérise par l'apparition d'épisodes de fièvre en général avant l'âge de 1 an, associée à la présence d'adénopathies cervicales, d'une pharyngite, de douleurs abdominales, des vomissements et une anorexie, avec parfois une atteinte cutanée (urticair, purpura), une atteinte buccale (aphtes), et des douleurs musculaires ou articulaires.
- l'acidurie mévalonique : Déficit complet en mévalonate kinase, elle est caractérisée par un retard psychomoteur, un retard staturo-pondéral, une ataxie cérébelleuse progressive, des traits dysmorphiques, un déficit visuel progressif et des épisodes récurrents de fièvre accompagnés par une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, des symptômes abdominaux, une arthralgie et une éruption cutanée.

Le MKD est une pathologie héréditaire de transmission autosomique récessive. La maladie est liée à une mutation du gène *MVK* qui code la mévalonate kinase [215].

4. les fièvres récurrentes auto-inflammatoires idiopathiques :

Toutes les fièvres récurrentes ne sont pas encore expliquées. Ainsi, un certain nombre de patients restent sans diagnostic précis.

Les symptômes communs des FRH sont :

- La répétition d'épisodes de fièvre inexpliquée d'une durée de 1 à plus de 7 jours.
- Atteintes des séreuses : arthrites ou arthralgies, douleurs abdominales, atteintes de la plèvre ou du péricarde (douleurs thoraciques).
- Atteintes musculaires : douleurs de type inflammatoire généralisées ou localisées.
- Atteintes cutanées : des éruptions de l'urticaire au cours du CINCA et des CAPS, des éruptions maculo-papuleuses voire purpuriques dans le déficit en mévalonate kinase (MKD), et des éruptions pseudo-érysipèle de la FMF ou de pseudo-cellulite de la fièvre dans le TRAPS.

D'autres étiologies peuvent également être évoquées devant une fièvre récurrente.

II. PFAPA (Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis

Adenitis) :

Egalement appelé syndrome de Marshall, il est l'une des causes possibles de fièvre récurrente. Il ne s'agit pas d'une maladie héréditaire, les causes de cette maladie sont actuellement inconnues. Il se caractérise par des épisodes de fièvre, une inflammation de la gorge (pharyngite, angine sans germe), des ganglions cervicaux et/ou des aphtes, des céphalées, des douleurs abdominales, et des vomissements. Ce syndrome guérit spontanément en quelques mois ou années [216].

III. PAPA (Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne) :

C'est une affection auto inflammatoire rare, qui se transmet selon le mode autosomique dominant. Elle se manifeste par une arthrite récurrente débutante dans l'enfance, un pyoderma gangrenosum et une acné kystique sévère. Le gène en cause dans ce syndrome est le gène de la proline-sérine-thréonine phosphatase interacting protein 1 (*PSTPIP1*) [217].

IV. Syndrome de Blau :

C'est une maladie inflammatoire systémique rare, caractérisée par une arthrite granulomateuse précoce, une uvéite et une éruption cutanée. Elle est due à une mutation héritée ou *de novo* du gène *NOD2*. Elle se transmet selon le mode autosomique dominant dans la forme familiale [218].

V. Neutropénie congénitale sévère :

Il s'agit d'un déficit immunitaire caractérisé par un taux de polynucléaires bas (<200/mm³) sans déficit lymphocytaire associé. Cette neutropénie conduit à des infections bactériennes ou mycotiques à répétition, de localisation très variable. Les sites les plus fréquents sont cutanéomuqueux, ORL et pulmonaires. Une ou deux mutations de l'un de ces gènes peuvent être en cause : le gène de la neutrophile élastase (*ELA2*), le gène *GFI1*, le gène *HAX1*, le gène *G6PC3* et les mutations activatrices du gène de la maladie de Wiskott Aldrich (*WASP*). Ces mutations ont des transmissions différentes: autosomique dominante pour *ELA2* et *GFI1*, autosomique récessive pour *HAX1* et *G6PC3*, et récessive liée à l'X pour *WASP* [219].

VI. Neutropénie cyclique :

Il s'agit d'une pathologie très rare, La transmission génétique est autosomique dominante. La mutation responsable de cette anomalie est située sur le gène de l'élastase [219].

VII. Autres diagnostics différentiels :

La première crise abdominale de FMF peut mimer une urgence chirurgicale : appendicite, occlusion intestinale, perforation d'ulcère, pancréatite aiguë, cholécystite, diverticulite, et chez la femme : grossesse extra utérine (GEU), salpingite, endométriose, torsion ovarienne...

Les arthralgies et les arthrites peuvent mimer le rhumatisme articulaire aigu (RAA), l'arthrite septique, les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI), et les manifestations articulaires au cours des maladies systémiques (lupus érythémateux, Syndrome de Sjögren, sclérodermie systémique,..)

Devant la douleur thoracique, l'embolie pulmonaire et la pleurésie sont parfois évoquées.

En cas d'amylose rénale, les diagnostics différentiels sont les amyloses à transthyrétine et les autres amyloses héréditaires, qui se caractérisent par le dépôt de protéines dénaturées et insolubles dans certains tissus (nerf, cœur, rein,..). Des mutations ponctuelles de protéines circulantes sont à l'origine d'amyloses héréditaires, il s'agit de maladies autosomiques dominantes [220].

Conseil génétique et diagnostic prédictif

I-Mode de transmission de la FMF :

La FMF se transmet selon un mode autosomique récessive. Elle présente les caractéristiques suivantes :

- Ø le gène muté est porté par un autosome.
- Ø la présence de deux allèles mutés est nécessaire pour l'expression de la maladie.
- Ø l'un des deux gènes mutés est transmis par le père, l'autre par la mère.
- Ø elle atteint autant les hommes que les femmes.
- Ø la consanguinité (union de deux hétérozygotes) favorise l'apparition de la maladie.

Une personne qui est porteuse d'une seule mutation est appelée hétérozygote simple ou porteur sain. Elle n'est pas malade mais peut transmettre la mutation à ses enfants.

Les hétérozygotes composites sont porteurs de deux mutations différentes du gène *MEFV*.

Les homozygotes sont porteurs de la même mutation sur leurs deux allèles. Les situations à risque sont :

A. Un couple formé par deux parents porteurs sains hétérozygotes

(A/a), c'est la situation la plus fréquente :

À chaque grossesse ce couple a:

- Un risque de 25% d'avoir un enfant porteur des deux gènes mutés donc malade (a/a).
- Une probabilité de 50% d'avoir un enfant porteur d'un gène muté donc porteur sain (A/a).
- Une probabilité de 25% d'avoir un enfant qui ne portera aucune mutation donc sain (A/A).

B. Un couple formé par un parent malade (a/a) et un parent sain (A/A) :

À chaque grossesse, ce couple aura tous ses enfants porteurs d'un gène muté. Ils seront hétérozygotes (A/a).

C. Un couple formé par un parent malade (a /a) et un parent porteur (A/a) :

À chaque grossesse, ce couple a :

- un risque de 50% d'avoir un enfant porteur de deux gènes mutés donc malade (a/a).
- une probabilité de 50% d'avoir un enfant porteur d'un gène muté donc porteur sain (A/a).

D. Un couple formé par deux parents malades (a/a) :

À chaque grossesse, ce couple a tous ses enfants malades.

E. Un couple formé par un parent porteur (A/a) et un parent sain (A/A) :

À chaque grossesse, ce couple a :

- Une probabilité de 50% d'avoir un enfant sain (A/A).
- Une probabilité de 50% d'avoir un enfant porteur d'un gène muté hétérozygote (A/a).

Il n'y a pas de personnes malades dans toutes les générations. Les couples (a), (b) et (e) expliquent comment la FMF peut sauter plusieurs générations, en donnant naissance à des enfants porteurs sains (A/a) qui -à l'âge d'avoir des enfants- peuvent avoir des enfants malades (A/A) si, et seulement si, leurs conjoints sont eux même porteurs sains (A/a) [221].

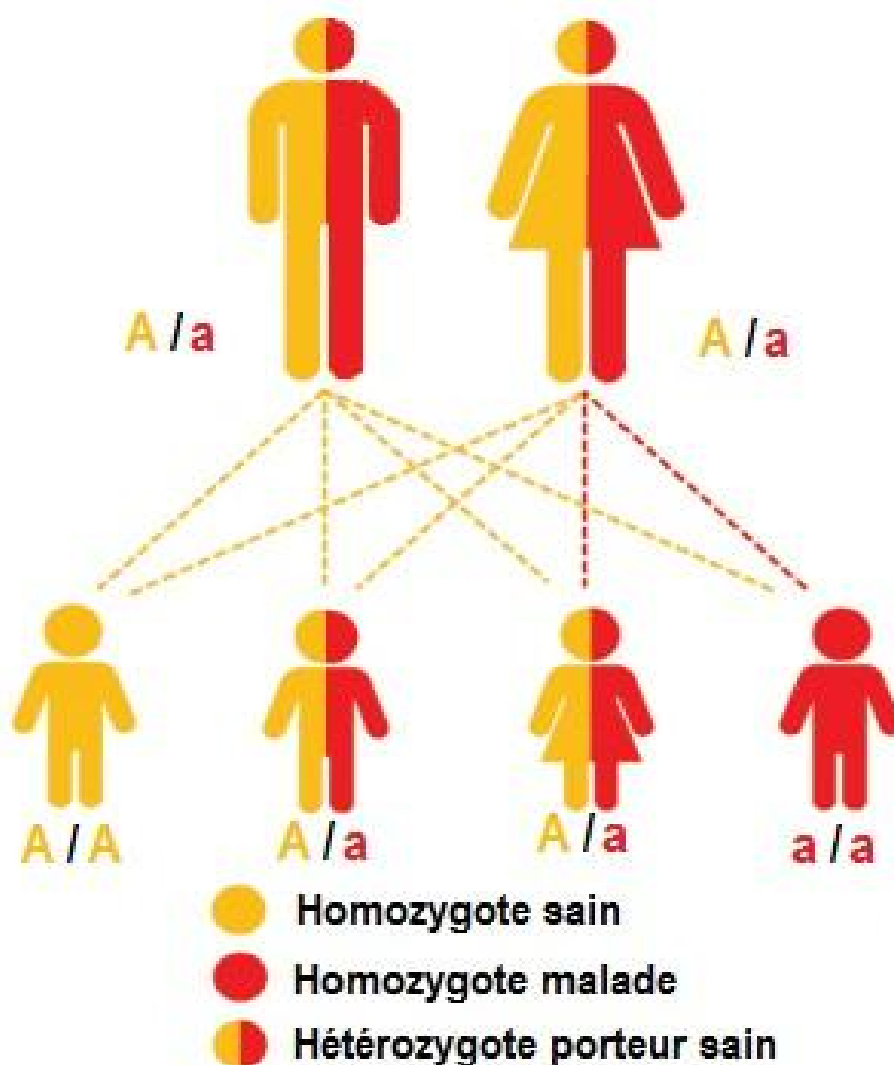


Figure 10 : Mode de transmission d'une maladie autosomique récessive.

II- Conseil génétique :

Le conseil génétique a pour but d'évaluer le risque de survenue de la maladie dans la descendance d'un couple à risque, et de dépister la maladie chez les apparentés d'un cas homozygote ou hétérozygote composite. Il permet un diagnostic précoce qui orientera une attitude thérapeutique adaptée avec une économie de souffrance et de coût.

Il comprend : l'information sur les risques des apparentés, l'information sur les risques pour la descendance, et la suggestion d'une enquête familiale chez les apparentés symptomatiques [69].

L'enquête génétique constitue la première étape importante du conseil génétique. L'arbre généalogique constitue un dossier d'information génétique d'une famille qui peut être interprété aisément. Il est également tenu compte de la consanguinité, mais c'est l'exploration moléculaire qui permettra de connaître le statut génétique des individus appartenant à des familles à risques et d'affiner le conseil. Elle est recommandée aux apparentés du cas index qui présentent un tableau clinique suspect ou un syndrome inflammatoire biologique, surtout en cas de présence de la mutation M694V. Les sujets porteurs de cette mutation peuvent développer une amylose rénale sans avoir une symptomatologie clinique précédente (FMF type 2). Une surveillance rénale est indiquée alors, avec un traitement par colchicine afin de prévenir l'évolution de l'amylose. Le conseil génétique permet une amélioration de la prise en charge et du pronostic [222].

III- Diagnostic prénatal:

Les diagnostics prénatal et préimplantatoire sont techniquement possibles mais ne sont absolument pas indiqués dans la FMF. Le diagnostic prénatal ne supprime pas la maladie, ne minimise pas le risque, et ne permet pas de traiter la maladie. Il n'y a pas d'indication à réaliser une interruption thérapeutique de grossesse en cas d'atteinte fœtale car l'espérance et la qualité de vie des patients traités est proche de celle de la population générale [223].

Le comité d'éthique en France a déclaré qu'aucun dépistage anténatal de la FMF n'est accepté car la maladie n'est pas assez grave et, par ailleurs, il existe un traitement. Par conséquent, depuis 2007, le diagnostic anténatal pour la FMF est interdit en France [221].

Traitement et prise en charge des patients

atteints de FMF

1. Objectifs de la prise en charge de FMF:

- Ø Prévenir les poussées de la maladie.
- Ø Traiter les crises aiguës de FMF.
- Ø Eviter la complication de l'amylose rénale.
- Ø prendre en charge l'amylose rénale en cas de complication.
- Ø Surveiller l'observance et la tolérance du traitement.
- Ø Préserver la qualité de vie des patients.
- Ø Surveiller le développement statural, pubertaire, et psychosocial des enfants.
- Ø Limiter les séquelles de la maladie (infertilité, arthropathie chronique) [69].

2. Traitement de fond :

Il n'y a à ce jour aucun traitement curatif de la FMF. Depuis 1970, la colchicine est le seul traitement prophylactique efficace de FMF, qui permet de diminuer la fréquence et la sévérité des accès aiguës, 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 à tous les patients diagnostiqués de FMF au long cours.

Les posologies à administrer sont :

Pour l'adulte :

La dose de départ est de 1 mg/jour par voie orale, qui sera adaptée graduellement par paliers de 0.5mg afin d'obtenir une bonne réponse clinique, jusqu'à une dose maximale de 2.5mg/jour. Si les symptômes persistent, la dose peut être augmentée à 3mg/jour pendant quelques semaines, à condition d'une surveillance accrue des effets secondaires de la colchicine [69].

En cas d'amylose rénale secondaire, les doses utilisées sont d'emblée élevées et indépendantes de la réponse clinique (2mg/jour) [69].

L'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale majorent le risque d'effets secondaires, et nécessitent la diminution de la dose de colchicine avec une surveillance accrue. Au stade d'insuffisance rénale terminale chez un hémodialysé, la colchicine est poursuivie à très faible dose 0.5mg/jour avec surveillance attentive des signes de toxicité [69].

Pour l'enfant :

La dose de départ est de 0.5mg/jour pour les enfants de moins de 5 ans, et de 1mg/jour pour les enfants de plus de 5 ans. Cette posologie sera adaptée par palier de 0.25mg pour les enfants de moins de 10 ans, et par 0.5mg pour les enfants de plus de 10 ans, sans dépasser la dose maximale de 2mg/jour [69].

La femme enceinte et allaitante :

La prévalence des fausses couches et des accouchements prématurés semble être élevée chez les patientes atteintes de FMF, à cause des accès inflammatoire (fièvre et douleur abdominale) qui provoquent les contractions utérines. La colchicine doit être poursuivie régulièrement tout au long de la grossesse. Son effet tératogène n'a pas été démontré chez les femmes enceintes. Le suivi de la grossesse est assuré par l'obstétricien en lien étroit avec le médecin traitant [69].

Par ailleurs, Plusieurs études rapportent que les femmes enceintes avec FMF compliquée d'amylose rénale présentent un risque élevé de fausse couche, de mortalité néonatale et de détérioration de la fonction rénale [224]. Certains auteurs suggèrent qu'il faut éviter la grossesse chez ces patientes avec amylose secondaire, à cause du risque d'aggravation de la maladie [225].

La colchicine diffuse à des concentrations variables dans le lait maternel, avec un pic une à deux heures après la prise de la colchicine par la mère. Aucun effet secondaire n'a été observé chez ces enfants allaités au sein. Il est simplement recommandé aux femmes allaitantes de prendre leur traitement juste avant la tétée du soir afin de réduire au mieux la dose ingérée par le nourrisson [69].

Les précautions lors de la prescription de colchicine :

L'index thérapeutique de colchicine est faible, les doses thérapeutiques sont proches des doses toxiques. L'intoxication aiguë par la colchicine en cas d'absorption massive, s'accompagne d'une défaillance hépatique, rénale et d'une insuffisance médullaire rapidement mortelle.

Les effets secondaires sont des nausées, des vomissements, la diarrhée, une alopecie transitoire réversible, une azoospermie, une aplasie médullaire avec cytopénie touchant les leucocytes et surtout les plaquettes, une neuromyopathie qui se manifeste par une faiblesse musculaire, de douleurs et d'une élévation des enzymes CPK. Généralement ces signes sont réversibles à l'arrêt du traitement. Ainsi l'apparition de vomissements ou d'une diarrhée profuse peuvent être les premiers signes de surdosage, à distinguer d'une diarrhée banale habituelle, dans les premières semaines de traitement, ou après une augmentation de la dose journalière de colchicine, qui peut être maîtrisée.

Le traitement par colchicine est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min), et d'insuffisance hépatique sévère.

L'association de colchicine avec la pristinamycine et les antibiotiques de la classe des macrolides est contre indiquée, car ils augmentent la concentration plasmatique en colchicine aboutissant à un surdosage avec des effets toxiques.

Les associations médicamenteuses de la colchicine et de médicaments inhibiteurs du transporteur ABCB1 (ciclosporine, vérapamil, statines, anti H2,..) et/ou du cytochrome CYP3A4 (anti vitamine K, amiodarone, kétoconazole, ritonavir, jus de pamplemousse,...) sont déconseillée, parce qu'elles diminuent le métabolisme de colchicine et empêchent son élimination, ce qui entraîne la majoration des effets secondaires et des complications toxiques. La prescription de ces molécules nécessite des précautions particulières, avec évaluation régulière de la fonction rénale et hépatique, et adaptation des doses pour chaque cas. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, ces associations médicamenteuses interagissant avec le transporteur ABCB1 ou le cytochrome CYP3A4 sont formellement contre indiquées [69].

3. Traitements alternatifs à la colchicine :

La colchicine est le traitement de référence de la FMF et accessible à faible coût. Cependant, 5 à 10% des patients en moyenne sont résistants et 5% sont intolérants au traitement [226]. D'autres traitements ont été proposés afin de prévenir les poussées de la maladie et éviter ses principales complications.

Tout d'abord, en cas d'efficacité incomplète sur la prévention des accès inflammatoires, il faut vérifier la prise régulière du traitement prescrit. La première cause de persistance de symptômes inflammatoires au cours de la FMF, est la non observance du traitement. La majorité des patients dits non répondeurs reçoit des doses insuffisantes de colchicine [69]. Chez certains cas qui ne répondent pas à la colchicine malgré une dose thérapeutique maximale ou en cas d'impossibilité d'augmenter la dose du fait d'effets secondaires graves

notamment chez les insuffisants rénaux, il peut alors se discuter un traitement alternatif.

Compte tenu de l'implication de l'IL-1 β dans la physiopathologie de la FMF, 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. Ces résultats sont basés sur des observations cliniques de petites séries. A l'heure actuelle, leur utilisation n'est pas encore validée. Leur prescription devra se faire dans le cadre des essais cliniques [69].

Les principaux effets secondaires liés à la biothérapie par les inhibiteurs des IL1 sont : la douleur et les réactions locales indésirables aux points d'injections, l'augmentation de fréquence des infections invasives à *Streptococcus Pneumoniae* et susceptibilité à d'autres infections bactériennes invasives. Il est recommandé de vacciner les patients par le vaccin anti-pneumococcique, et de prescrire une antibioprophylaxie orale chez les enfants [69].

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 [227]. Des observations cliniques récentes ont décrit des améliorations d'amylose rénale traitées par anti-TNF α [228].

L'interféron alpha a donné des réponses contradictoires selon les études publiées, et sa tolérance est limitée [69].

Thalidomide et Sulphasalazine ont également été proposés dans la littérature [229] [230].

Des essais cliniques contrôlés sont nécessaires pour asseoir l'efficacité clinique et biologique de ces traitements ainsi que la tolérance de leurs effets secondaires.

4. Traitement de la crise :

Le traitement de la crise de FMF repose sur un traitement symptomatique. Le principe est d'associer un antalgique-antipyrétique (type paracétamol) et un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), après avoir éliminé une cause infectieuse. En cas de doute diagnostique, si les manifestations cliniques et leur mode de survenue sont inhabituels, on peut réaliser les imageries et les examens appropriés afin de ne pas passer à côté d'une urgence simulant un accès inflammatoire de FMF (occlusion sur bride, pyélonéphrite, arthrite infectieuse...).

Enfant : Paracétamol : 15mg/kg toutes les 6 heures + Ibuprofène 8 mg/kg toutes les 6 heures (en alternance avec le paracétamol toutes les 3 heures), sans dépasser les doses maximales.

Adulte : Paracétamol 1g toutes les 8 heures en alternance avec un AINS toutes les 8 heures.

L'administration de traitement par voie parentérale est parfois nécessaire en cas de nausées ou de vomissements.

Si la douleur n'est pas calmée par ces médicaments, on peut utiliser des antalgiques de palier 2 voire 3 :

Enfant : Tramadol en solution buvable : 1 à 2 mg/kg toutes les 6 heures. Ses effets secondaires sont fréquents : nausées, vertige, vomissements et somnolence.

En cas de nécessité, on peut réaliser une titration de morphine orale (à libération immédiate): on commence par une dose de charge de 0,5 mg/kg (sans dépasser 20 mg) puis 0,1 mg/kg toutes les 30 minutes jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante. Lorsque l'enfant est soulagé, on poursuit le traitement : 0,2 mg/kg/4 h.

L'indication des médicaments à base de codéine est limitée aux douleurs

aigues d'intensité modérée pour les adolescents à partir de 12 ans, après échec de paracétamol et/ou des AINS. Sa prescription doit être à la dose efficace la plus faible et pour la durée la plus courte possible. La restriction de l'utilisation de codéine dans la population pédiatrique est recommandée par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment committee).

Adulte : Tramadol ou association tramadol-paracétamol, ou paracétamol-codéine, voire morphine en injection discontinues, par voie intraveineuse (IV) ou sous cutanées (SC) en fonction de l'évolution de la douleur.

Une réhydratation est nécessaire par voie intraveineuse, en cas de vomissements ou de fièvre élevée chez l'enfant et l'adulte.

D'autres mesures complémentaires peuvent être utiles au cours de la crise FMF : la relaxation et les massages avec un linge chaud ou froid en cas de douleurs abdominales. Les compresses chauffantes pour les douleurs dorsales. Les soins locaux, la surélévation des jambes et le repos en cas de pseudo-érysipèle.

La corticothérapie n'est pas recommandée que dans quelques situations précises : les myalgies fébriles chroniques, association de FMF avec certaines vascularites, et en dernier recours en cas de crise sévère avec fièvre élevée et douleur intense, malgré l'utilisation de toutes les mesures citées précédemment.

Il faut poursuivre la colchicine à la dose habituelle au cours d'une crise aiguë de FMF. Il n'y a pas d'indication à augmenter transitoirement sa dose, car elle ne bloquera pas l'évolution de l'accès, et augmentera le risque des effets secondaires.

La colchicine intraveineuse ne doit pas être utilisée en raison du risque potentiel de surdosage et d'intoxication grave.

Les accès aigus de la FMF sont généralement courts, et ne nécessitent pas l'hospitalisation.

En cas de récurrences fréquentes des accès inflammatoires, le patient est référé à son médecin traitant afin d'adapter le traitement de fond et de rechercher d'éventuels facteurs déclenchant [231].

5. Traitement non pharmacologique :

1. Rééducation articulaire :

En cas d'atteinte articulaire chronique [69].

2. Prise en charge psychologique :

Les sujets atteints de FMF peuvent présenter une fragilité psychologique qui naît de l'aspect génétique et chronique de la maladie, de son profil rare, et d'incompréhension de l'entourage et parfois du corps médical. Cet état peut provoquer une angoisse permanente chez le patient qui correspond à un sentiment d'insécurité, voire même des sentiments de culpabilité et d'échec, surtout au cours des périodes délicates dans le développement psychoaffectif de l'enfant et l'adolescent.

Ainsi un accompagnement psychologique devrait être proposé aux enfants, adolescents et en cas de fort retentissement social et familial de la maladie. Cet accompagnement vise à reconstruire le sentiment d'intégrité physique et psychique du sujet [221].

3. Prise en charge de l'amylose rénale secondaire :

Programmer en collaboration avec les néphrologues, un traitement de suppléance en cas de défaillance irréversible du rein : l'hémodialyse ou transplantation rénale [69].

6. Suivi des patients FMF :

1. Les objectifs du suivi :

- Ø Dépister les éventuels échecs du traitement et les prendre en charge.
- Ø Dépister les complications.
- Ø Assurer l'éducation thérapeutique du patient.

2. Suivi clinique et biologique :

Une à deux consultations par an doivent être programmées par le pédiatre ou le spécialiste traitant, pour les patients atteints de FMF équilibrée, afin de dépister les complications liées à la maladie et au traitement. Pour les patients instables ou avec une forme sévère de FMF, un rythme de consultations plus important peut s'avérer nécessaire.

Cette consultation comprend :

- a. Un examen clinique complet.
- b. Une NFS à la recherche d'effets secondaires de la colchicine.
- c. La recherche du syndrome inflammatoire biologique : CRP, SAA.
- d. Bilan rénal avec créatininémie et recherche d'une protéinurie.
- e. Bilan hépatique.

D'autres examens supplémentaires peuvent être demandés, en fonction du contexte clinique du patient [69].

3. Dépistage de l'amylose rénale secondaire :

En cas de protéinurie permanente ou d'insuffisance rénale inexpliquée, il faut rechercher une amylose par un prélèvement histologique et un examen immunohistochimique.

Les sites de la biopsie sont en première intention : Les glandes salivaires accessoires labiales, et la muqueuse et sous muqueuse digestive haute et basse [69].

4. L'éducation du patient :

L'éducation thérapeutique a pour objectif d'aider le patient à comprendre la maladie, de participer au soin et d'apprendre à gérer de façon optimale sa vie avec la maladie. Elle comprend :

- Ø L'identification des facteurs qui peuvent déclencher une crise (le manque de sommeil, stress, effort physique, ...) et adaptation de l'hygiène de vie quotidienne afin de limiter ces facteurs déclenchant.
- Ø Connaître les prodromes de la maladie, et les signes cliniques d'un accès inflammatoire.
- Ø Connaître les signes cliniques d'une FMF déséquilibrée qui doit conduire à la consultation.
- Ø Information sur la complication de l'amylose rénale et l'importance de surveillance par protéinurie et bilan rénal.
- Ø Sensibilisation sur l'importance de l'observance du traitement et les risques liés à son arrêt.
- Ø Sensibilisation sur les effets indésirables possibles de colchicine.
- Ø Information sur les règles d'associations médicamenteuses avec la colchicine (macrolides, statines, ciclosporine) ainsi que certaines habitudes alimentaires (jus de pamplemousse)...
- Ø Rassurer les patientes sur l'innocuité de la colchicine au cours de la grossesse et l'allaitement.
- Ø Possibilité de prendre préventivement un antalgique et AINS avant certaines situations à risque de provoquer un accès inflammatoire (un voyage, un examen scolaire ou universitaire...) [69].

MATERIELS

&

METHODES

I- Cadre d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective s'étalant sur une période de 6 ans : 2011 à 2017 et portant sur 15 patients marocains présentant un tableau clinique faisant suspecter une FMF ou des cas de FMF confirmés par une analyse moléculaire, parmi un total de patients adressés au laboratoire de génétique médicale du CHU HASSAN II de FES.

Les dossiers de 15 patients atteints de FMF ayant effectués une étude cytogénétique ont été exploités rétrospectivement. L'objectif de l'étude se résume à la précision des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et génétiques des patients marocains atteints d'une FMF.

II- Patients :

Notre cohorte comprend 15 cas index d'origine marocaine sur au moins trois générations. Les patients étaient issus de différentes régions du royaume, de toutes tranches d'âge et des deux sexes. Ils avaient été adressés à la consultation de génétique médicale pour suspicion de FMF devant une fièvre récurrente, et ou une symptomatologie abdominale ou articulaire récidivante de cause indéterminée, une amylose rénale, une histoire familiale de FMF... par des médecins spécialistes en néphrologie, médecine interne, pédiatrie, gastro-entérologie et en rhumatologie des secteurs publics et privés.

Une fiche clinique a été dûment remplie pour chaque patient avant l'analyse moléculaire (ci-dessous). Cette fiche renseigne en particulier sur les origines ethniques et l'histoire généalogique, la symptomatologie clinique, la prise ou non de colchicine, et la réponse thérapeutique. Le consentement éclairé de chaque patient, ou de son tuteur légal s'il était mineur, a été obtenu afin de pouvoir réaliser le prélèvement ainsi que l'étude moléculaire.

Tableau 7 : Série des 15 patients envoyés au laboratoire pour la réalisation d'un diagnostic moléculaire

N°	Sexe	Age	Région
P1	Femme	33 ans	Guercif
P2	Masculin	6 ans	Fès
P3	Femme	12 ans	Missour
P4	Femme	42 ans	Fès
P5	Femme	6 ans	Séfrou
P6	Femme	7 ans	Fès
P7	Femme	12 ans	Fès
P8	Masculin	27 ans	Khnifra
P9	Femme	8 ans	Fès
P10	Femme	12 ans	Fès
P11	Femme	47 ans	Taounate
P12	Homme	61 ans	Fes
P13	Homme	25 ans	Taounate
P14	Femme	28 ans	Fes
P15	Femme	22 ans	Meknes

III- Méthode d'étude :

Le protocole de l'étude moléculaire de la FMF au laboratoire de génétique médicale du CHU HASSAN II de FES comprend plusieurs étapes :

A. Méthodes :

1. Prélèvements :

Avant tout prélèvement, le recueil d'une fiche qui porte les renseignements, l'accord et le consentement de l'intéressé est obligatoire (voir annexe : 5). On prélève deux tubes EDTA de sang, chacun de 5 ml, pour l'extraction d'ADN par kit ou par sel (voir paragraphe suivant). Les tubes peuvent être conservés à +4°C ou -20°C pour utilisation ultérieure.

2. Techniques de préparation et de purification des acides nucléiques :

L'extraction de l'ADN(acide désoxyribonucléique) est une technique qui isole de l'ADN à partir d'une cellule en quantité et en qualité suffisante pour permettre son analyse. Au niveau du laboratoire de génétique médicale et d'oncogénétique, l'extraction se fait selon deux méthodes : soit par SEL ou par KIT commercialisé (invitrogène). L'extraction par KIT est utilisée pour obtenir une meilleure qualité de l'ADN.

a. Extraction d'ADN par sel :

1. Principe :

Le sang doit être initialement et vigoureusement mélangé à une solution hypotonique pour faire éclater les globules rouges. Le lysat est centrifugé et après élimination du surnageant, le culot cellulaire, contenant les leucocytes, est traité par une solution de lyse des Globules blancs (SLB) contenant la protéinase K (enzyme qui digère les protéines cellulaires). Les protéines seront par la suite éliminées par l'intermédiaire de la force ionique du NaCl (5 M) et la précipitation de l'ADN génomique est effectuée en utilisant une solution d'éthanol absolu à froid (-20 °C).

2. Protocole expérimental :

L'extraction d'ADN est réalisée à partir du sang total, conservé dans un tube EDTA et stocké à -20°C. Une décongélation de l'échantillon est donc nécessaire.

i. Lyse des globules rouges :

Une fois décongelé, le sang est récupéré dans un tube de 15 ml, traité avec deux volumes du tampon d'extraction TE 20/5 (V/V), puis incubé dans la glace pendant 20 mn. Ces étapes permettent la lyse des globules rouges. Après incubation, une centrifugation à 2500 tr/mn pendant 5 mn est réalisée, et le surnageant est ensuite éliminé.

Les étapes précédentes sont répétées jusqu'à l'obtention d'un culot blanc ne renfermant que les globules blancs.

ii. Lyse des globules blancs :

Le culot est suspendu dans 3 ml de SLB (Solution de lyse des globules blancs), puis 100 µl de protéinase K (10mg/ml) sont additionnés. L'incubation dure une nuit sous agitation douce à 42°C.

iii. Dénaturation et précipitation des protéines et impuretés :

Après l'incubation, 4 ml d'eau distillée stérile et 4 ml de NaCl 5 M sont ajoutés, le tube est par la suite homogénéisé, puis centrifugé à 3000 tr/mn pendant 30 mn.

iv. Précipitation et lavage de l'ADN :

Le surnageant est récupéré dans un nouveau tube de 50 ml, auquel deux volumes d'éthanol absolu froid sont ajoutés. Après homogénéisation, "la méduse" d'ADN se forme dans le tube. Cette dernière sera récupérée dans un tube eppendorff de 1.5 ml, puis lavée à l'éthanol 75 %.

L'ADN est ensuite dilué dans 200 µl de TE (Tris-EDTA) puis stocké à +4°C pour toute utilisation ultérieure (pour un stockage prolongé il est préférable de conserver l'ADN à -20°C).

b. Extraction d'ADN par kit :

1. Principe :

Après digestion enzymatique et solubilisation des lipides dans une solution spécifique, l'ADN chargé négativement est mis en contact avec une membrane de silice chargée positivement afin qu'il s'accroche à celles-ci. Une autre solution de composition différente est ensuite ajoutée à la membrane afin de neutraliser sa charge. L'ADN est alors libéré dans cette seconde solution.

3. Dosage et contrôle qualitatif de l'ADN :

a. Dosage ou contrôle quantitatif de l'ADN :

La concentration en ADN de l'échantillon est estimée par spectrophotométrie. En effet, les acides nucléiques présentent un pic d'absorption dans l'ultraviolet. Le ratio A_{260}/A_{280} est utilisé pour estimer la pureté de l'acide nucléique. L'ADN pur devrait avoir un ratio d'environ 1,8, tandis que l'ARN pur devrait avoir une valeur d'environ 2,0.

Au laboratoire, le « NANODROP » (figure 11) est utilisé pour réaliser le dosage. Il suffit de déposer dans l'appareil 2 μ l d'ADN extrait pour déterminer sa concentration et obtenir la courbe qui renseigne sur sa pureté.



Figure 11: Spectrophotomètre NANODROP (UGMO)

b. Contrôle qualitatif de l'ADN génomique :

L'ADN génomique est analysé par migration sur un gel d'agarose horizontal.

L'ADN de haut poids moléculaire, effectue une électrophorèse sur gel d'agarose à 2% dans du tampon TAE 1X ou TBE 1X. Après migration très lente, l'ADN de haut poids moléculaire montre une bande unique. Si au contraire l'ADN est dégradé, on obtient un « smear » au niveau du gel d'électrophorèse. L'ADN peut être utilisé immédiatement ou stocké à +4°C plus d'un an.

4. Amplification des séquences nucléotidiques par PCR :

La PCR est une technique d'amplification enzymatique in vitro de séquences d'ADN automatisée. Elle est basée sur le fonctionnement cyclique d'une ADN polymérase particulière, la Taq polymérase qui permet d'amplifier une région précise de l'ADN grâce à deux amorces d'orientation opposée et complémentaires qui flanquent la séquence cible.

a. Principe :

La PCR est une suite de cycles, qui se répètent en boucle, comportant chacun trois paliers de température (dénaturation, hybridation et élongation). De plus, chacun de ces paliers est caractérisé par une réaction chimique distincte. En moyenne une PCR comporte entre 20 et 40 cycles.

Ainsi, au cours de la réaction PCR, les produits obtenus à la fin de chaque cycle servent de matrice pour le cycle suivant, l'amplification est donc exponentielle. L'efficacité des réactions d'amplification par PCR dépend de nombreux paramètres que constitue le mélange réactionnel.

b. Réalisation pratique de la PCR :

Tous les éléments nécessaires à la réaction de PCR sont mélangés dans un tube eppendorf qui sera soumis aux différentes températures. Ces cycles de température sont réalisés automatiquement dans un thermocycleur (figure 12).

On a procédé à l'amplification de l'exon 2 ainsi que l'exon 10 du gène *MEFV*. Les réactions PCR ont été effectuées et optimisées sur l'ADN génomique préalablement dilué à 100 ng/ μ l en utilisant des amorces spécifiques pour chaque région étudiée.

L'amplification est effectuée en 35 cycles qui sont précédés par une étape de dénaturation allongée de 9 min à 94°C.



Figure 12:Thermocycleur Applied Biosystem 2700 (UGMO)

c. Témoins de la PCR :

Les témoins inclus pour chaque réaction PCR comprennent :

- § Témoin positif qui a pour fonction de s'assurer des bonnes conditions de la PCR, ce témoin est représenté par l'ADN d'un sujet normal sain.
- § Témoin négatif qui permet de s'assurer de l'absence de contamination, auquel il n'y a pas d'ADN.

d. Optimisation de la réaction PCR :

Après avoir choisi les couples d'amorces spécifiques des 2 exons du gène *MEFV*(annexe 4), il est nécessaire de mettre au point la réaction PCR. Dans un premier temps, on a utilisé un protocole expérimental standard en se basant sur les températures d'hybridations commercialisées avec les amorces commandées(voir tableau 8).

Tableau 8 : Conditions de la réaction PCR

<u>Conditions expérimentales</u>				<u>Programme PCR</u>			
<u>Réactif</u>	<u>Concentration</u>	$\frac{V}{(\mu l)E} \times 2$	$\frac{V(\mu l)}{Ex 10}$	<u>Etape</u>	<u>T (°C)</u>	<u>Temps</u>	<u>Cycles</u>
Tampon	10 X	0.5	2	Dénaturation initiale	95 °C	9 min	1
MgCl2	50 μ M	2.5	2				
dNTP	10 μ M	1	2				
Amorces	F	10 μ M	1	Dénaturation	94°C	30 s	35
	R	10 μ M	1	Hybridation	Ex 2 : 59°C Ex 10 : 60°C	30 s	
H2O	Qsp	17.8	10.8	Elongation	72°C	60 s	
Taq	5 u/ μ l	0,2 μl	0.2 μl				
ADN	100 ng/μl	1	1	Elongation finale	72°C	9 min	1

La modification de certains paramètres notamment les conditions de stringence ont fait l'objet de la 2^{ème} mise au point (exon 2), Pour cela, on a augmenté la température d'hybridation des amorces, pour limiter les hybridations non spécifiques indésirables.

e. Détection et analyse des produits de PCR par l'électrophorèse sur gel d'agarose :

Cette méthode très simple permet de confirmer la réussite de l'amplification génétique, et de vérifier la taille du fragment d'ADN amplifié, ainsi que la spécificité de l'amplification.

Dans un premier temps, un gel d'agarose de 2% est préparé puis on ajoute 2 μ l de BET. Le gel est coulé dans un moule, on y installe un peigne qui sera retiré après refroidissement du gel en laissant à sa place des puits où sera déposé l'ADN. Après refroidissement, le moule est installé dans une cuve remplie du tampon de migration (TAE ou TBE 1X). On mélange 6 μ l du produit de PCR avec 2 μ l de la solution de dépôt au bromophénol (tampon de charge).

Le mélange obtenu est ainsi déposé dans les puits du gel, ainsi qu'un marqueur de taille, qui permet de vérifier la taille et la spécificité du produit amplifié. L'électrophorèse est réalisée dans un tampon à voltage constant de 130V pendant 30min.

5. Séquençage des exons du gène MEFV :

Notre objectif est d'appliquer le séquençage pour détecter les différentes mutations des exons 2 et 10 du gène *MEFV*. Après avoir amplifié le fragment d'ADN concerné, on procède à son séquençage. la technique de séquençage consiste d'abord à purifier le produit PCR, réaliser une réaction de séquence, la purifier et analyser le produit par séquençage direct.

a. Principe de séquençage :

Le séquençage de l'ADN, est la détermination de la succession des nucléotides le composant. C'est le niveau de résolution le plus élevé pour rechercher la présence de mutations ponctuelles dans un gène.

Les produits de réaction de séquence sont entrainés automatiquement dans le capillaire de séquençage contenant un gel d'électrophorèse. Au cours de leur migration électrophorétique, les chaines marquées par un ddNTP passent devant un rayon laser fixe induisant un signal fluorescent qui dépend du marqueur spécifique représentant l'un des quatre nucléotides. Ce signal est capté par une camera CCD qui permet de transformer le signal lumineux en signal électrique, enregistré électroniquement, puis visualisé sous forme d'une succession de pics des quatre couleurs. Cette succession représente l'alternance des nucléotides au sein de la séquence.

Tableau 9. Spectre d'émission maximum pour chaque dichlorodamines utilisées

ddNTP	dichloroRhodamines utilisées	Spectre d'émission maximum
A	dR6G	560-565nm
T	dROX	615-620nm
C	dR110	530-535nm
G	dTAMRA	590-595nm

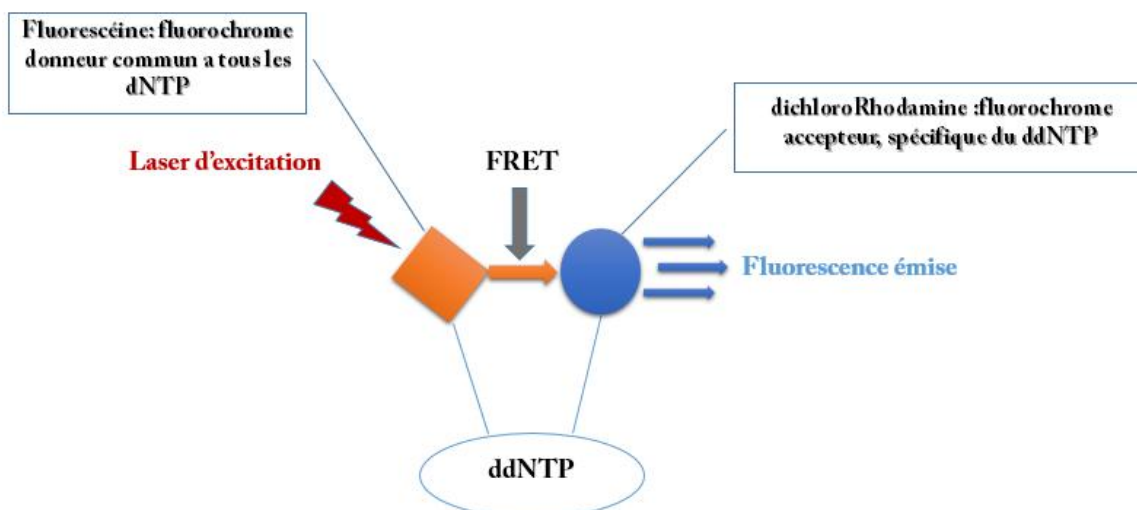
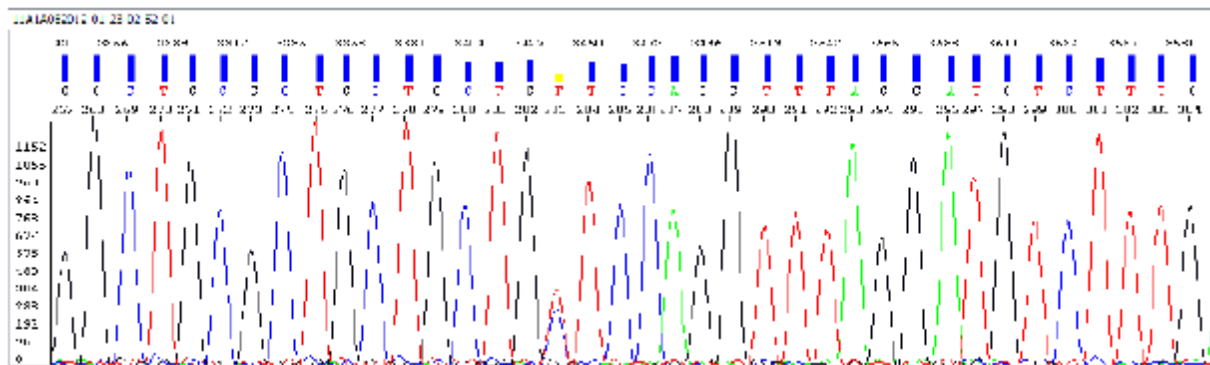


Figure 13: Mécanisme de la fluorescence par la technique du transfert d'énergie par résonance.



Figure 14:Analyseur génétique 3500Dx (UGMO)

Ci-dessous un exemple d'enregistrement obtenu à partir du séquenceur automatique (figure 15) :



*Figure 15:*Exemple de résultat de séquençage

6. Les outils de bio-informatique :

La bio-informatique est la discipline d'analyse de l'information biologique, en majorité sous la forme de séquences génétiques et de structures de protéines. Elle est constituée par l'ensemble de concepts et techniques (méthodes et logiciels) nécessaires à l'interprétation de l'information génétique et structurale. Dans notre étude, nous avons utilisé les bases de données suivantes :

ü Logiciel BLAST (nucléotide BLAST)

Le logiciel blast permet de comparer une séquence nucléique dite requête à une banque de séquences nucléiques sur les 2 brins, c'est-à-dire la séquence étudiée (brin +) et son complémentaire inversé (brin -)

http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PROGRAM=blastn&PAGE_TYPE=BlastSearch&LINK_LOC=blasthome

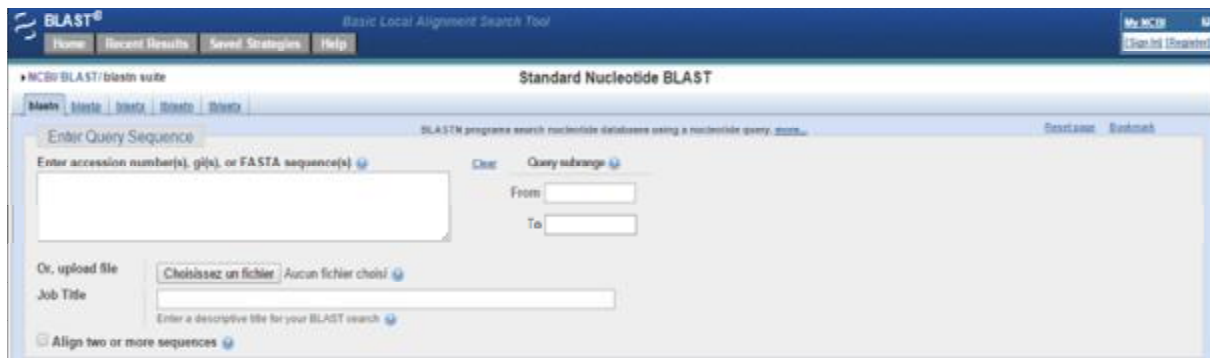


Figure16: interface du logiciel BLAST

ü Logiciel BLAST Primer :

BLAST Primer est un logiciel accessible en ligne, qui permet de définir les amorces à partir d'une séquence donnée(figure 13).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/index.cgi>

ü Consensus CoDing Sequences (CCDS) :(NCBI)

CCDS est une base de données permettant l'identification des régions codantes de protéines chez l'homme et la souris, elle permet ainsi le positionnement des nucléotides à partir du codon d'initiation ATG et la révélation de la séquence protéique correspondante(Figure 14).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/CCDS/CcidsBrowse.cgi>

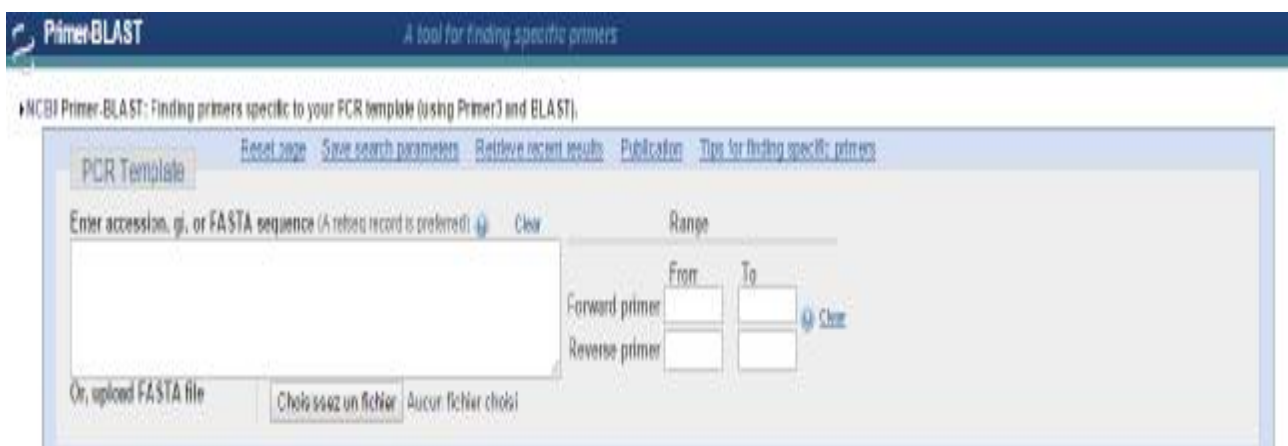


Figure17: interface du logiciel Primer BLAST

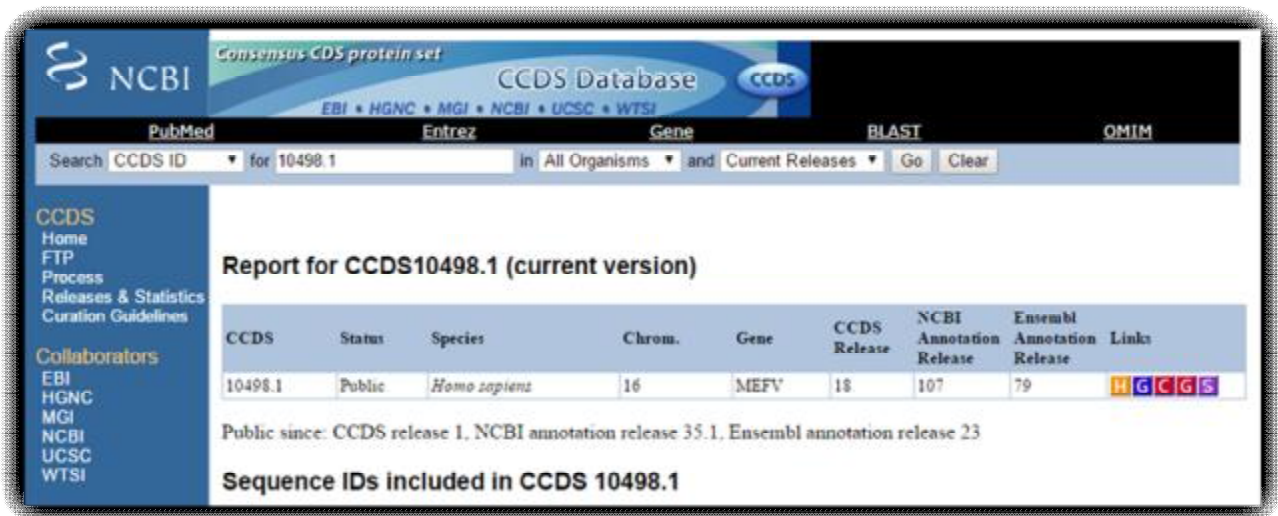


Figure18: interface du logiciel CCDS

ü ClinVar :(NCBI)

Option de NCBI,agrèe des informations sur la variation génomique et sa relation avec la santé humaine (pathogénique, non pathogénique)(figure 16).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

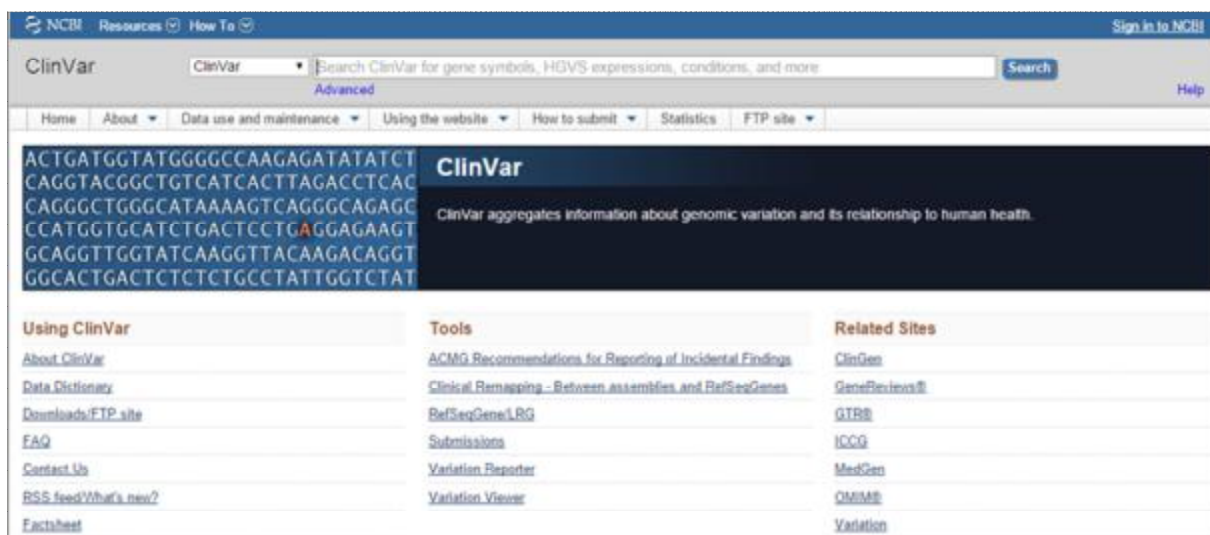


Figure19: interface du logiciel ClinVar

RÉSULTAT

Parmi les 15 patients adressés au laboratoire de génétique médicale du CHU HASSAN II des FES pour suspicion de FMF entre le mois de septembre 2015 et le mois de septembre 2017, des mutations du gène *MEFV* ont été identifiées chez 6 patients soit 40% positifs (homozygote, hétérozygote composite et hétérozygote).

Nous rapportons dans ce chapitre les résultats de l'exploitation des données épidémiologiques, cliniques et moléculaires des 15 cas index ayant un tableau clinique faisant évoquer une FMF.

I- Caractéristiques épidémiologique :

1- Le sex-ratio :

Parmi les 15 cas index avec FMF, 4 sujets sont de sexe masculin et 11 de sexe féminin, avec un sex-ratio de 0.26. (Figure 21)

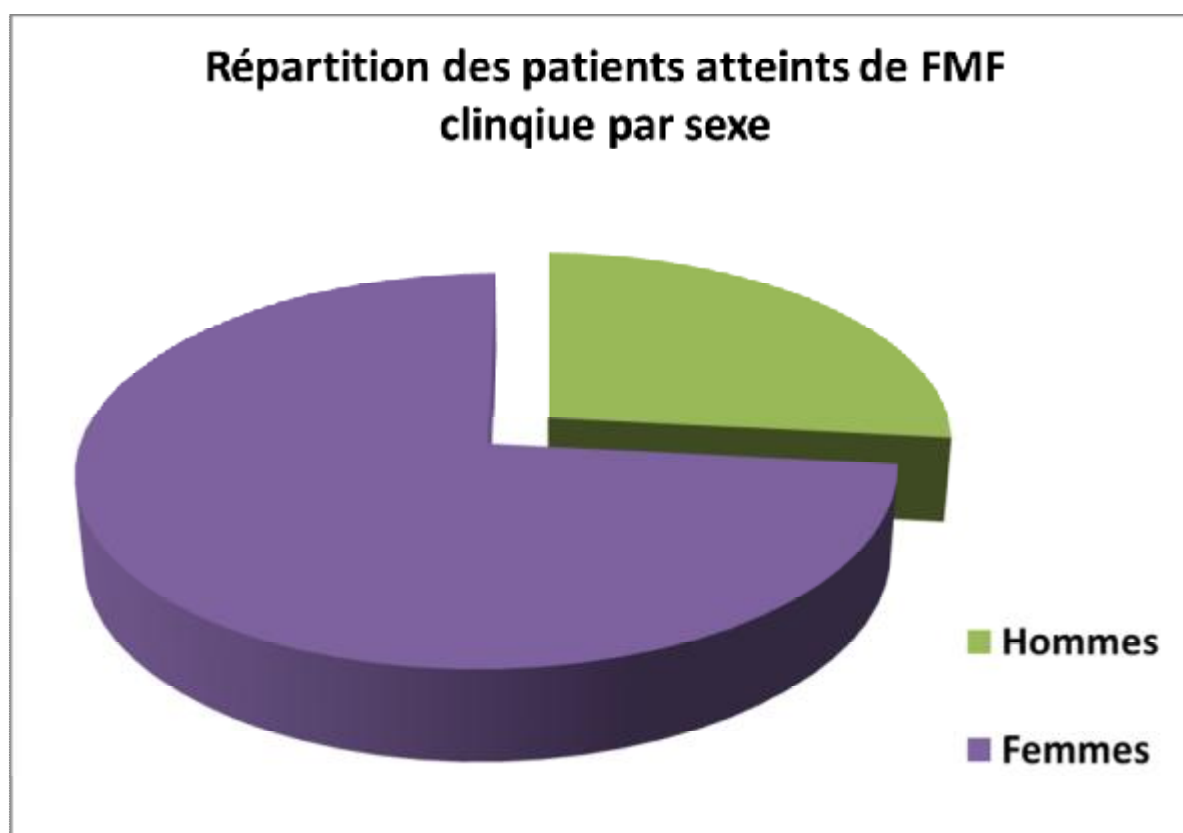


Figure 20 : Répartition par sexe des patients atteints par la FMF.

2- L'âge de début des symptômes :

L'âge de début des symptômes de la FMF dans la cohorte varie depuis la première année de vie à l'âge de 49 ans. Le graphique de la figure 22 représente la répartition des patients par tranches d'âge. La FMF s'est déclarée dans la première décennie chez 46.6 % des cas. La tranche d'âge de 1 an à 25 ans est la plus représentée, elle présente 60% de l'effectif.

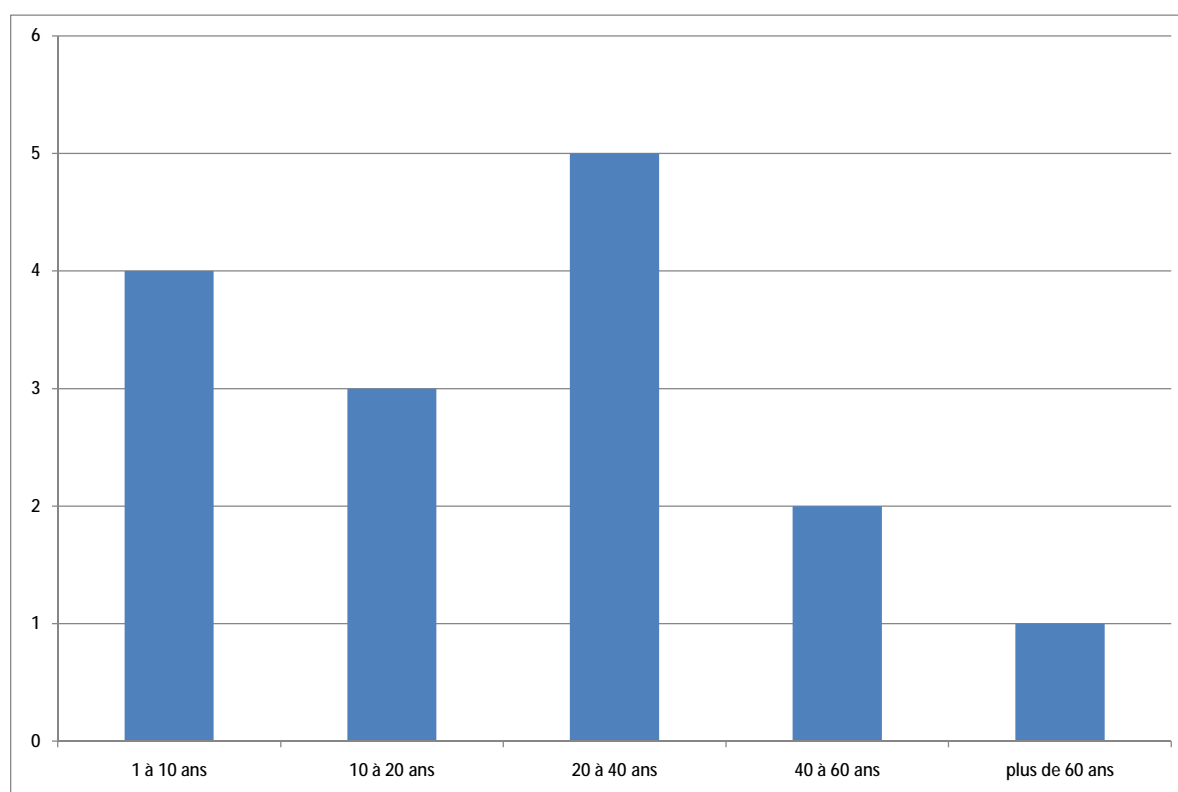


Figure 21 : Répartition des patients par tranche d'âge.

3- L'âge des patients au moment de l'étude génétique:

L'âge des patients qui se sont présentés au laboratoire pour étude moléculaire de FMF, s'étend de 6 ans à 61 ans, 46 % des patients ont moins de 20 ans. La tranche d'âge la plus représentée est de 20 à 40 ans, elle représente 33%.

4- L'origine géographique des patients :

Les patients de la cohorte sont issus des régions les plus proches de Fès Meknès (Fès , Meknès , Taounate , Guercif , Missour , Khénifra). La figure 23 donne une idée à propos de la répartition géographique de la FMF au Maroc et révèle que la grande majorité des cas proviennent de la région de Fès- Meknès où le taux des patients atteint 26%, suivie par la région orientale 13%, la région de Rabat- Salé 13% et la région de Tanger-Tétouan 12%.

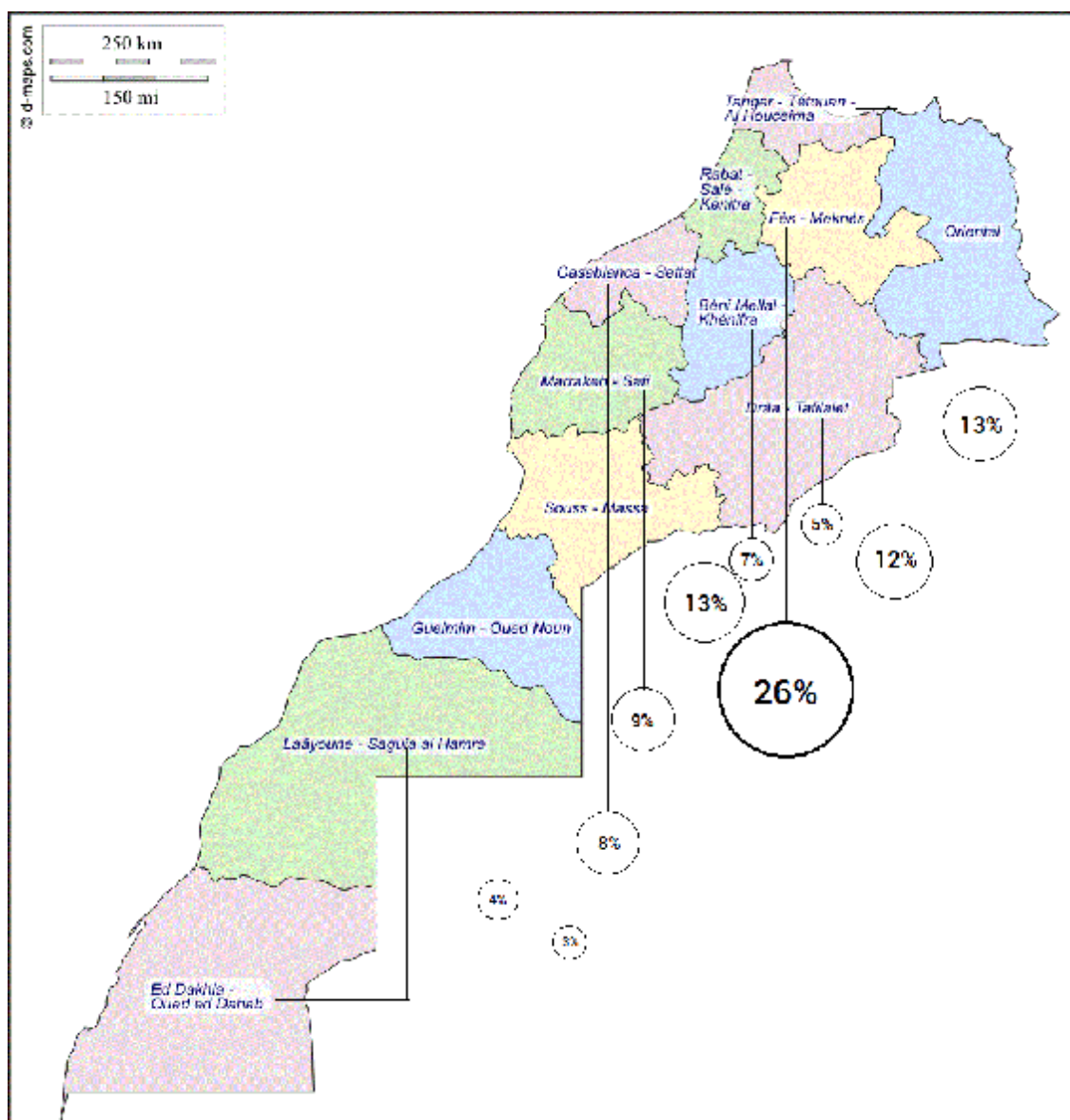


Figure 22 : Distribution géographique des patients FMF au Maroc.

II- Caractéristiques cliniques :

1- La présentation clinique :

Les principaux signes cliniques de FMF observés chez les patients étudiés sont les suivants :

La fièvre et les douleurs abdominales sont présentes dans 70 % et 50 % des cas respectivement.

D'autres signes associés ont également été observés : les arthralgies, les douleurs thoraciques, et le pseudo-érysipèle, les ADP, la SPM ,céphalées, diarrhée, pharyngite et autres signes non typiques. (Figure 24)

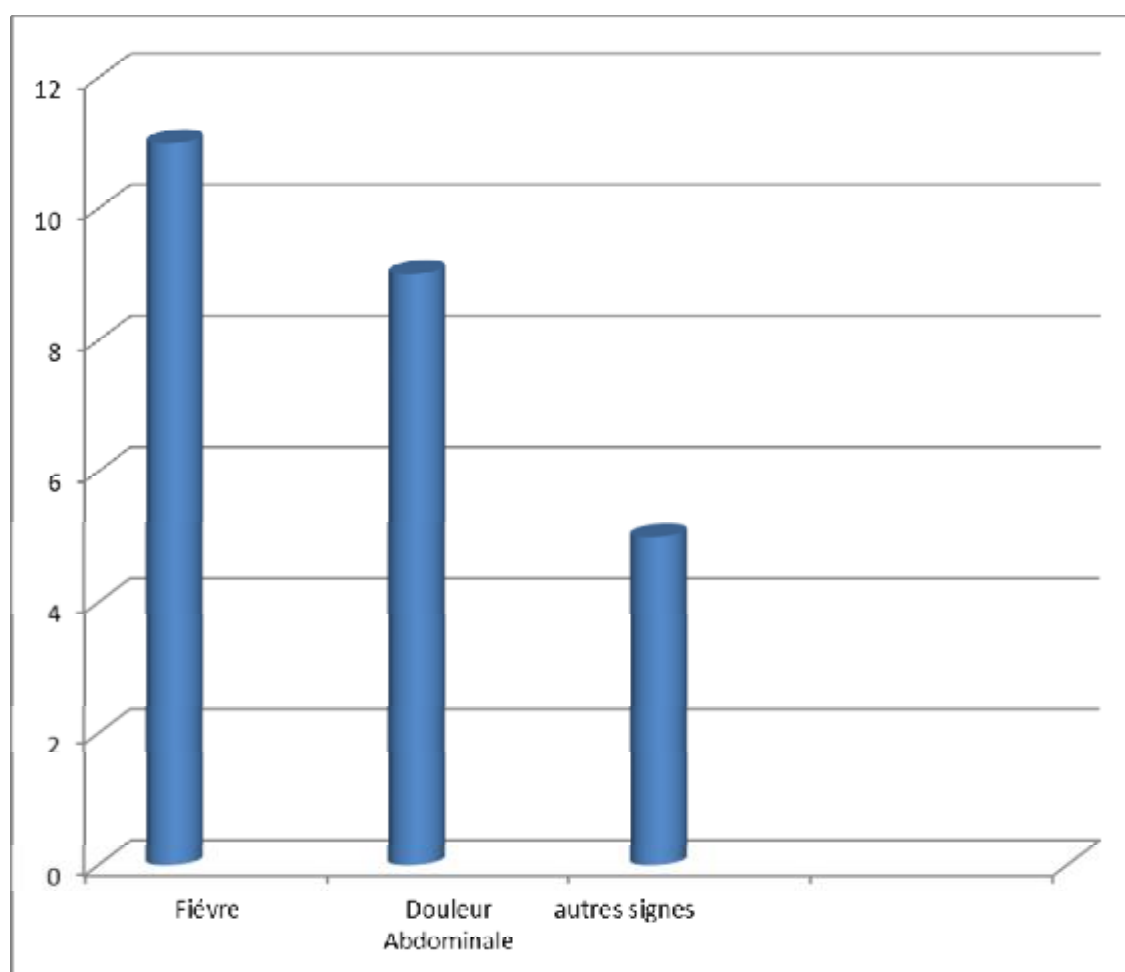


Figure 23 : Répartition des signes cliniques de FMF observés dans notre cohorte.

2- L'évolution:

5 patients de notre cohorte ont développé une amylose rénale, soit 33.33 %. En revanche, 10 patients (66.66%) ne sont pas touchés par cette complication évolutive de FMF.

répartition des patients atteints de FMF selon l'apparition ou non d'une amylose rénale

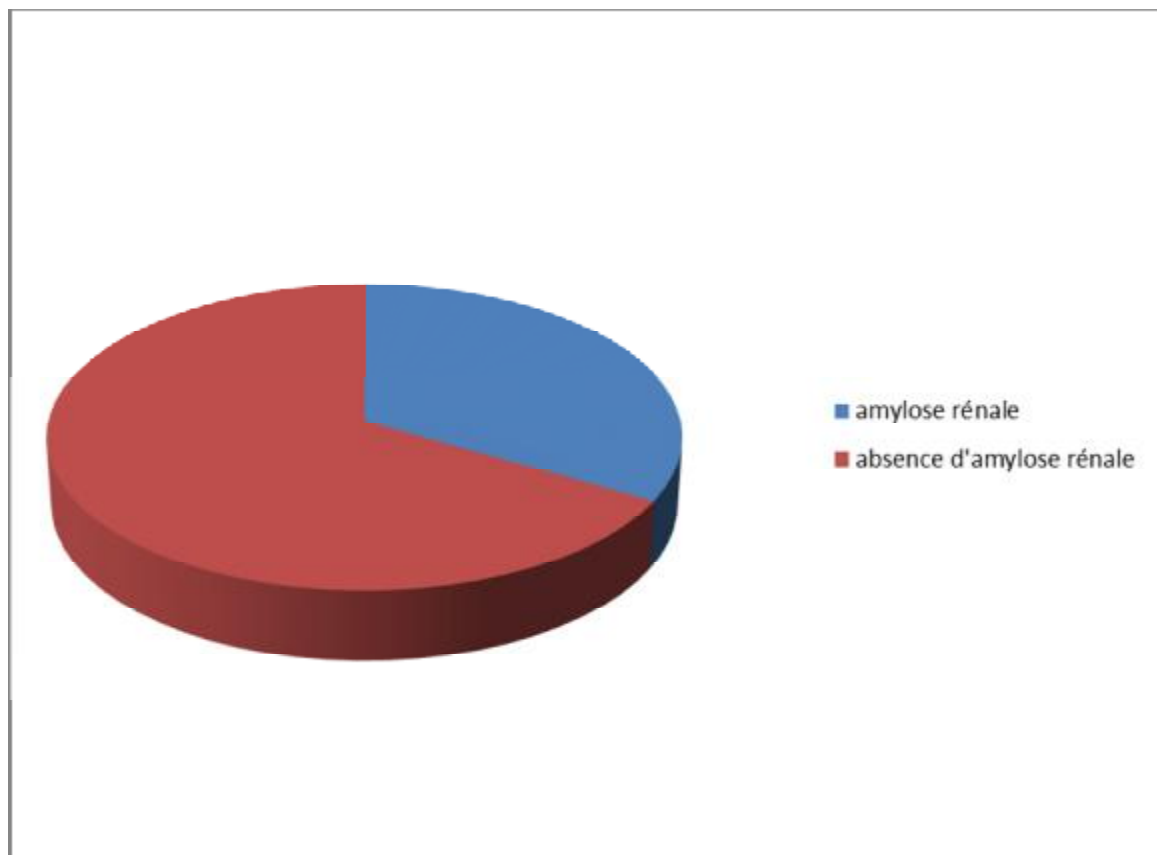


Figure 24 : Le taux des patients atteints de FMF compliquée d'une amylose rénale

III- Les résultats de l'étude moléculaire :

Parmi 15 cas de notre série, 6 sujets présentaient une mutation dont 2 étaient homozygotes, 4 étaient hétérozygotes.

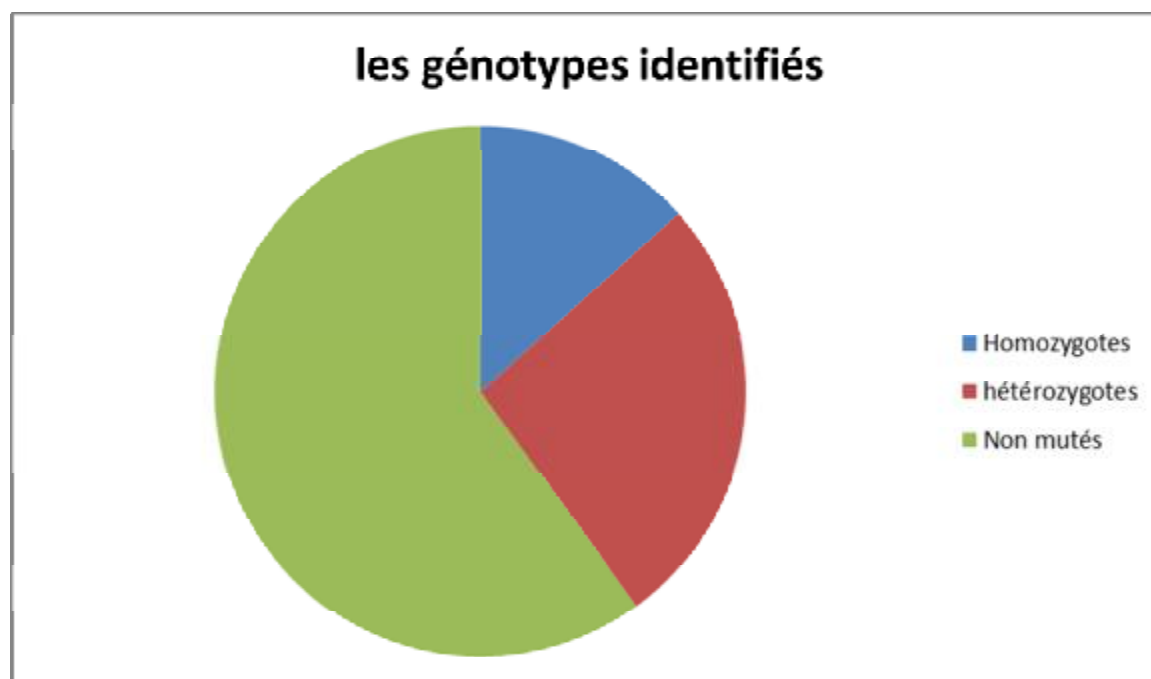


Figure 25 : Les génotypes identifiés dans notre série.

L'analyse des séquences des patients P1, P3, P5, P6, P7, P9 et P10, P11, P13 a montré une absence totale de mutations touchant les 2 exons du gène *MEFV*.

6 mutations ont été mises en évidence dans notre cohorte : M694I, M694V, G138G, P706P, E148R, E148Q

M694V et M694I sont majoritaires à 66 %

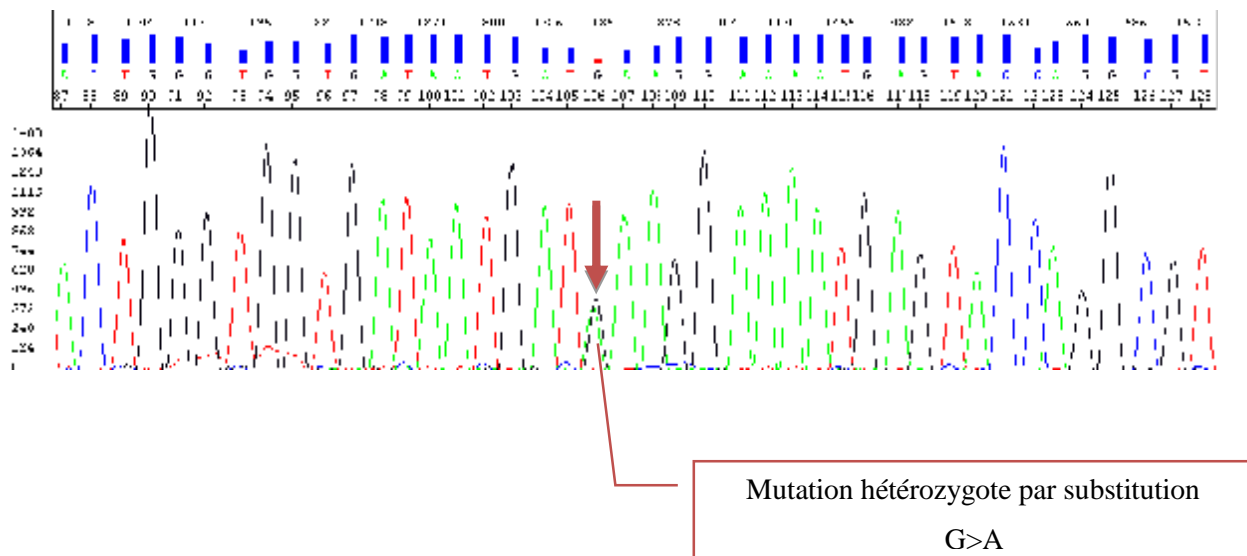


Figure 26: Electrophorégramme de la séquence de l'exon 10 du patient 8 mentionnant la mutation révélée

DISCUSSION

Cette étude rétrospective a porté sur 15 patients adressés au service de génétique médicale, durant une période de 2 ans, pour suspicion de FMF, chez lesquels les mutations du gène *MEFV* ont été recherchées. Elles ont été identifiées chez 6 patients, soit 40 % des cas.

I- Facteurs épidémiologiques :

1- La prévalence :

La FMF est une maladie génétique fréquente chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen. Sa prévalence a été estimée à 1-5 sur 10 000 [232].

(Tableau 10)

Le Maroc, pays du Bassin méditerranéen, fait partie des populations à risque de la FMF. La fréquence des hétérozygotes au pays du Maghreb dont le Maroc fait partie a été estimée à 1% par Belmahi et al [58].

Très peu d'études sur la FMF au Maroc ont été réalisées. Par une approche d'épidémiologie moléculaire dans une étude portant sur 120 patients marocains, Belmahi et al. ont rapporté une fréquence élevée des mutations *MEFV* chez les patients marocains avec suspicion clinique de FMF. En effet, 56 patients sur 120 de leur cohorte soit 47%, étaient porteurs d'une ou deux mutations [48].

A ce jour, et à notre meilleure connaissance, nous ne disposons pas encore de données précises sur la prévalence de la maladie dans notre population. La FMF reste encore très probablement largement sous-diagnostiquée au Maroc, du fait d'une méconnaissance de la maladie de la part des cliniciens et du grand public d'une part, et de la variabilité de son expression clinique d'autre part. Mais, du fait du taux encore élevé des unions consanguines, estimé à 15,25% dans notre population, la fréquence de la FMF au Maroc est probablement élevée [50].

A l'instar de certains pays comme la France et la Turquie, un protocole de diagnostic de FMF et un registre nationaux doivent être mis en place pour permettre le dépistage de la maladie, et mieux connaître son épidémiologie dans notre pays.

Tableau 10: Prévalence de FMF et fréquence des hétérozygotes dans les ethnies les plus touchées et au Maroc.

Pays/Population	Prévalence de FMF	Fréquence des hétérozygotes	Référence
Arménie	1/500	1/5	[51] [52]
Turquie	1/1000	1/5	[53] [54]
juifs sépharades	entre 1/250 et 1/1000	1/5	[55] [56]
Arabes	ND	ND	[5]
Maroc	ND	1%	[58]

2- Sexe :

Dans notre cohorte, le sex-ratio calculé à partir de 15 cas index, est de 0.26 (4H/11F). Il paraît une prédominance du sexe féminin par rapport au sexe masculin, ce qui contraste avec ce qui a été rapporté dans d'autres séries [43].

La FMF est une maladie autosomique récessive non liée au sexe. Elle affecte théoriquement les deux sexes de manière égale. Cependant, La proportion observée est généralement de l'ordre de trois hommes atteints pour deux femmes. Quelques études supposent une faible pénétrance chez les femmes, les hommes semblent être plus affectés [43].

Le sexe masculin est identifié parmi les facteurs pouvant favoriser le développement de la néphropathie amyloïdes au cours de la FMF. Le risque est 4 fois plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes selon Cazeneuve et al [233].

3- L'âge de début des symptômes :

La FMF est une maladie à début pédiatrique. Elle débute avant l'âge de 20 ans dans 80% des cas, en moyenne à l'âge de 4 ans, et très rarement après l'âge de 40 ans [78]. Nous retrouvons des données similaires à la littérature dans notre cohorte.

En effet, les signes cliniques de FMF a débuté avant l'âge de 10 ans dans 46.6 % des cas, et dans 20% des cas entre l'âge de 10 et 20 ans.

La tranche d'âge de 1 an à 25 ans est la plus représentée, elle présente 60% de l'effectif.. La FMF est rarement reconnue chez l'enfant au petit âge, les crises de fièvre miment les infections bactériennes fréquentes à cet âge, et les manifestations articulaires peuvent faire discuter une arthrite juvénile idiopathique par exemple.

La FMF est hautement pédiatrique dans notre série. La précocité d'apparition des symptômes dans la FMF est un facteur de gravité de la maladie, généralement liée à un phénotype sévère mais également à des mutations connues comme plus sévères [234].

4- L'âge des patients au moment de la consultation

L'âge des patients qui se sont présentés au laboratoire pour étude moléculaire de FMF, s'étend de 6 ans à 61 ans, 46 % ont moins de 20 ans. La tranche d'âge la plus représentée est de 20 à 40 ans, elle représente 33%.

Ces résultats montrent aussi que le retard diagnostique de FMF est la règle dans notre contexte. Ceci peut être dû à la méconnaissance de la maladie par nos professionnels de santé. La FMF n'est pas évoquée d'emblée malgré les arguments cliniques.

Toutes ces observations ne sont pas étonnantes. Plusieurs publications ont rapporté des données similaires sur l'errance diagnostique des patients FMF. Chaque accès de FMF peut faire penser à toute une série de diagnostics : virose,

infections, appendicite, péritonite, rhumatisme articulaire..., des examens pénibles voire des interventions chirurgicales peuvent être réalisés à mauvais escient. Chez certains patients, les crises à répétition qui reviennent à intervalles plus ou moins réguliers peuvent être confondues avec des douleurs d'origine psychosomatique. Cette incompréhension portée aux plaintes du patient peut avoir des conséquences psychiques nécessitant un accompagnement psychologique [221].

Pour réduire cette errance diagnostique des patients FMF, le coût du non-diagnostic et l'impact psychologique de la maladie sur les sujets atteints, il est nécessaire que les autorités sanitaires, les professionnels de la santé et les associations des patients œuvrent ensemble pour la mise en place d'un plan national de diagnostic clinique et moléculaire de FMF, avec organisation de rencontres professionnelles traitant cette maladie génétique, et diffusion de documents utiles aux cliniciens. Les spécialités les plus concernées sont la pédiatrie, la gastro-entérologie, la médecine interne, et la médecine d'urgence.... Les cliniciens doivent inclure le diagnostic de FMF parmi les diagnostics différentiels à évoquer dans la situation fréquente d'un tableau abdominal aigu.

5- L'origine géographique des patients:

La distribution géographique de la FMF montre que toutes les régions et les ethnies du Maroc sont concernées par cette maladie

La région de Fès- Meknès est majoritaire, elle présente elle seule un quart des cas de la cohorte (26%), suivie par la région orientale 13%, la région de Rabat- Salé 13%, la région de Tanger-Tétouan 12%, Marrakech-Safi 9%, Casablanca-Settat 8%, Béni Mellal-Khénifra 7%, Draa-Tafilalet 5%. Les régions de sud semblent être les moins affectées : Souss-Massa 3% et les trois régions

rassemblées (Guelmim, Laayoune et Dakhla) 4% selon une étude portant sur 100 cas de 100 de FMF à Rabat.

Le taux élevé des patients dans certaines régions par rapport aux autres, peut être expliqué par une consanguinité importante ou une forte endogamie. Les gènes récessifs deviennent plus fréquents dans les groupes consanguins et favorisent l'expression de la FMF. Les autres régions où le taux des patients est plus faible sont peut-être moins concernés par la FMF, ou qu'il existe une mauvaise orientation des patients vers les services spécialisés.

II. Caractéristiques cliniques :

1- Présentation clinique :

Les manifestations cliniques typiques de la FMF sont : la fièvre, la douleur abdominale, la douleur thoracique, les arthrites et les arthralgies et le pseudo-érysipèle. Leur présentation est variable d'un patient à un autre, et chez un même patient d'un âge à un autre.

Dans notre cohorte, La fièvre et les douleurs abdominales sont présentes dans 70 % et 50 % des cas respectivement , cependant le pourcentage d'apparition des arthralgies, des douleurs thoraciques, du pseudo-érysipèle et des autres manifestations cliniques n'a pas été calculé.

Des différences dans les manifestations cliniques de la FMF ont été observées dans divers populations (Tableau 11). La fièvre et les douleurs abdominales sont les signes les plus fréquemment retrouvés, leurs fréquences

Dépassent 90% dans la plupart des ethnies étudiées. Une fréquence moindre est observée dans le groupe de la Crète. Ensuite, les arthralgies et les arthrites présentent la troisième manifestation la plus fréquente. Elles sont significativement

plus observées chez les juifs sépharades (70%) et chez nos patients marocains (65%) que chez les turcs (47%) et les arabes (33%). Cependant, chez les arméniens et les japonais, les douleurs thoraciques sont plus fréquentes que les manifestations articulaires. Le pseudo-érysipèle est le signe le moins fréquent dans tous les groupes observés.

Tableau 11: Les principales manifestations de FMF dans différentes populations, adapté de Benchetrit et Touitou [5].

	Arméni	Turqui	Juifs	Arabes	Italie	Crète	Japan	Maroc
Fièvre	94%	92%	100%	100%	92%	80%	98%	87%
Douleur abdominale	91%	93%	96%	93%	91%	76%	55%	93%
Douleur thoracique	84%	31%	43%	32%	52%	21%	61%	40%
arthrites	39%	47%	70%	33%	63%	38%	27%	65%
Pseudoérysipèle	15%	21%	40%	3%	22%	11%	10%	14%
Nb total des patients	335	2838	576	175	71	71	80	100

Les différences de présentation clinique de la FMF dans les groupes ethniques reflètent la différence des profils mutationnels caractéristiques de chacune de ces ethnies. De plus, L'influence des facteurs environnementaux et des gènes modificateurs est considérable dans l'expression de la maladie chez les patients. Ozen et al. ont comparé la sévérité des manifestations cliniques de la FMF chez un groupe d'enfants turcs résidants en Turquie avec un groupe d'enfants turcs nés et résidants en Allemagne. Les enfants vivant en Turquie présentent une forme plus sévère que ceux vivant en Allemagne malgré une

Similitude génotypique. Ceci suggère la présence de facteurs environnementaux qui influencent les phénotypes FMF [235].

2- L'amylose rénale :

5 patients de notre cohorte ont développé une amylose rénale, soit 33.33 %. En revanche, 10 patients (66.66%) ne sont pas touchés par cette complication évolutive de FMF.

A savoir que nous ne disposons pas d'informations sur l'évolution clinique des autres patients après l'étude génétique (risque potentiel de développer une amylose rénale). La fréquence de l'amylose est très probablement sous-estimée.

L'amylose rénale de type AA est la complication évolutive la plus redoutable de la FMF. Elle présente un véritable problème de prise en charge des patients, car elle conduit vers une défaillance irréversible du rein qui nécessitera la dialyse ou la transplantation rénale. Elle se révèle par une protéinurie persistante, qui évolue vers un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale terminale, d'où l'importance du suivi biologique régulier avec la réalisation du bilan rénal chez les patients atteints de FMF. La prise régulière de colchicine est le seul traitement préventif efficace de l'amylose. Son efficacité sur l'amylose est partielle. Il a été rapporté qu'elle permet de stabiliser la détérioration de la fonction rénale. Les posologies supérieures à 1,5 mg/j de colchicine ont permis la régression totale de la protéinurie avec régression histologique des lésions chez certains patients [78].

La prévalence de l'amylose au cours de FMF diffère d'une population à une autre. Les juifs sépharades semblent être les plus touchés, ceci est expliqué par la fréquence élevée des mutations sévères associée au développement de l'amylose dans leur population [5].

L'amylose survient préférentiellement en association avec la mutation M694V. Son risque est 6 fois plus élevé en cas d'homozygotie M694V qu'avec d'autres mutations selon Kasifoglu et al [205].

Une prévalence différente a également été observée chez les sujets de la même ethnie vivants dans régions différentes. Le taux d'amylose chez les patients arméniens vivants en Arménie est de 24%, alors qu'il est 0% chez leurs concitoyens vivants en Californie. On déduit que d'autres facteurs génétiques et environnementaux interviennent dans le développement de cette complication. Les gènes codant la protéine SAA, le sexe masculin ainsi que la mutation M694V ont été identifiés comme facteurs favorisant le développement de la néphropathie amyloïdes chez les patients atteint de la FMF. [236].

Dans notre cohorte, les mutations M694V et M694I associées à un risque accru d'amylose rénale, sont les plus identifiées chez nos patients , ils sont majoritaires à 66 %. La FMF est sous diagnostiquée au Maroc, les patients non traités courent un grand risque de développer une insuffisance rénale et attendent de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit posé. Hama et al. Ont déjà rapporté les observations de deux patients marocains non apparentés, atteints de FMF diagnostiquée tardivement au stade d'insuffisance rénale sur amylose de type AA. L'un des deux était homozygote pour la M694V, et le deuxième était hétérozygote composite pour les mutations V726A et A744S [49].

L'introduction d'un plan national de diagnostic clinique et moléculaire de FMF permettra de réduire le délai du diagnostic, de mettre les patients sous traitement prophylactique et d'indiquer une surveillance rénale, afin de prévenir l'amylose avec une économie de souffrance et un coût de santé moindre.

3- Colchicine et réponse au traitement :

La colchicine est le traitement de fond de référence visant à maîtriser les accès inflammatoires de la FMF et à prévenir l'amylose rénale. La réponse favorable à la colchicine fait partie des critères majeurs de diagnostic clinique de FMF dans les critères de Tel Hashomer et des critères mineurs dans les critères de Livneh [148] [149].

Il est recommandé de ne pas attendre la confirmation génétique de FMF pour débiter la colchicine chez un patient diagnostiqué cliniquement, parce que la non détection de mutations ne permet pas d'exclure le diagnostic. En pratique, la prestation d'analyse moléculaire du gène *MEFV* dans les laboratoires de génétique médicale ; y compris le laboratoire de génétique du CHU de FES porte sur la recherche des mutations les plus fréquentes qui sont concentrées au niveau de l'exon 10 majoritairement. Certains laboratoires dont le nôtre fait partie aussi analysent également l'exon 2 [69]. Par conséquent, les patients porteurs des mutations rarissimes autres que les mutations de l'exon 10 et 2, ne seront pas identifiés par l'étude moléculaire de routine. Le test à la colchicine est très précieux dans le diagnostic de FMF, et doit être démarré avant les résultats moléculaires.

III. Donnée moléculaires :

Sur un total de 405 sujets avec suspicion de FMF à Rabat, qui se sont présentés au DGM durant la période entre Mars 1999 et Avril 2016, le diagnostic a pu être confirmé sur le plan moléculaire chez 130 patients appartenant à 100 familles différentes. Le pourcentage des mutations du gène de *MEFV* est de 32%.

Rappelons ici que l'étude moléculaire de la FMF au DGM a d'abord commencé à la fin des années 90 et début des années 2000 dans un cadre de projet de recherche. Une sélection clinique rigoureuse des patients potentiellement FMF selon les consensus cliniques (critères de Tel Hashomer, critères de Livneh...) était appliquée, pour augmenter les chances d'identifier des mutations et de mieux caractériser sur le plan clinique et moléculaire cette maladie dans notre population. Ainsi, en 1999, 5 patients parmi 7 adressés au

DGM ont été identifiés porteurs de mutations *MEFV*. Par la suite, l'analyse par PCR-séquençage de l'exon 10 au DGM est devenue une prestation de routine mise à la disposition des cliniciens et largement prescrite par eux pour leurs patients souffrant d'un ou plusieurs épisodes de fièvre et de douleurs inexplicables. En 2015 et début 2016, le nombre total des patients adressés au DGM pour étude moléculaire de FMF a atteint 71, dont les mutations *MEFV* ont été identifiées chez 15 parmi eux. Ce parcours du diagnostic de la FMF au DGM durant toutes ces années, explique en grande partie à notre sens, qu'aucune mutation du gène *MEFV* ne soit détectée chez 68% des cas référés. D'autres explications seraient l'implication de mutations du gène *MEFV* non recherchées dans le laboratoire, ou d'une fièvre héréditaire autre que la FMF (diagnostic différentiel), ou même tout autre syndrome inflammatoire (diverses étiologies).

Parmi les 15 cas index de notre cohorte, 6 mutations ont été mises en évidence dans notre cohorte : M694I, M694V, G138G, P706P, E148R, E148Q

M694V et M694I sont majoritaires à 66 %

Sur 56 patients mutés, Belmahi et al. avaient rapporté que la mutation M694V était la plus fréquente (47%), suivie par M694I (32%), A744S (6.5%), E148Q (6.5%), M680L (4%) et M694del

(2%). Les mutations R761H, K695R et I692del étaient rares (<1%).

Ces données montrent que M694V (48%) et M694I (33%) sont majoritaires dans notre population, elles sont retrouvées dans la plupart des génotypes identifiés, en homozygotie, en hétérozygotie composite et en hétérozygotie.

La mutation M694V a été retrouvée dans des familles d'origine ethnique différente (juives, arméniennes, turques et arabes) [22]. La mutation M694I est caractéristique des arabes du Maghreb selon le consortium français [22]. (Tableau 12)

La pénétrance des deux mutations est très élevée. La littérature rapporte qu'elles sont corrélées à des phénotypes sévères (début précoce, accès inflammatoires fréquents avec atteinte articulaire, myalgies...résistance à la colchicine et risque élevé d'amylose rénale) [5].

Les autres mutations identifiées dans notre cohorte sont :

M694I, M694V, G138G, P706P, E148R, E148Q

La mutation E184Q sur l'exon 2 a une prévalence élevée dans la population générale. Elle est corrélée à un phénotype peu sévère. Cependant elle peut être pathologique lorsqu'elle s'associe à une autre mutation chez un hétérozygote composite [45].

Ce profil mutationnel de FMF dans notre série et au Maroc en général reflète les origines multiples de sa population à travers l'histoire : population berbère, population juive locale, population arabe et juifs Sépharades de l'Espagne, [48].

Les résultats moléculaires dans notre population sont concordants avec les données publiées des autres populations maghrébines et arabes, avec quelques différences. La M694V est la mutation la plus fréquente dans notre série. En Algérie c'est la mutation M694I qui est la plus fréquente [59]. En Tunisie, la mutation M680I est la plus observée [60]. Cependant, la mutation V726A qui est fréquente dans les populations arabes du Moyen-Orient, est très rare dans la série de Rabat <1% et absente dans la nôtre. La mutation M680I déjà rapportée chez les algériens et les tunisiens et retrouvée fréquemment dans les populations arabes n'a jamais été identifiée dans notre population.

Tableau 12 : les mutations du gène *MEFV* les plus fréquentes observées dans différentes populations et ethnies, adapté de Benchetrit et Touitou [5].

Population	les mutations les plus fréquentes
Juifs sépharades	M694V/ E148Q
Juifs ashkénazes	E148Q/ V726A
Turcs	M694V/ M680I/ V726A/E148Q
Arméniens	M694V/ M680I/V726A/E148Q
Arabes du Moyen-Orient	V726A/M680I/M694V/M694I/E148Q
Marocains	M694V/ M694I
Algériens	M694I
Tunisiens	M680I/ M694V
Japonais	E148Q / M694I/L110P

Près de 30% des sujets avec un phénotype de FMF ne présentent qu'une seule mutation du gène *MEFV* [201]. Plusieurs explications ont été avancées. La présence d'une 2ème mutation non recherchée par les techniques disponibles dans le laboratoire est la première hypothèse à considérer. La deuxième explication serait que malgré qu'il n'y ait qu'une seule mutation, le deuxième allèle n'est peut-être pas fonctionnel à cause des mécanismes épigénétiques. L'influence des facteurs environnementaux et les gènes modificateurs a été aussi suggéré [202]. Certains auteurs ont même suggéré que la FMF serait plutôt une

maladie à transmission autosomique dominante avec une pénétrance variable.

L'indication d'un séquençage complet du gène *MEFV* chez tous les patients hétérozygotes ou ceux qui ne présentent pas de mutations dépasse les possibilités organisationnelles de la plupart des laboratoires. Le test à la colchicine est précieux dans ces cas pour retenir le diagnostic de FMF. L'étude moléculaire doit absolument être confrontée à la clinique.

Les formes familiales :

Il n'y a pas de consensus quant à la conduite à tenir dans le dépistage familial de FMF. Des auteurs prônent l'analyse de tous les membres de la fratrie lorsque le diagnostic moléculaire est confirmé chez le propositus. D'autres le proposent de façon systématique chez les sujets originaires des populations à haute prévalence de FMF. L'intérêt de dépister les apparentés asymptomatiques est d'indiquer une surveillance rénale avant l'apparition potentielle des symptômes notamment dans la FMF type 2 [78].

Le risque de coexistence de deux allèles mutés ; parfois en hétérozygotie composite (deux mutations différentes chacune sur un des deux allèles) ; malgré l'absence de lien consanguin dans ces familles, est renforcée par la fréquence élevée des porteurs hétérozygotes des mutations *MEFV* dans notre population, en particulier M694V, M694I.

L'exploration moléculaire du gène *MEFV* chez les apparentés à risque va permettre d'affiner le conseil génétique, et d'améliorer la prise en charge et le pronostic des sujets identifiés.

Certaines publications ont rapporté que le gène *MICA*, les polymorphismes HLA classe I et II et le génotype *SAA1* α/α ont un effet modificateur sur le cours de la FMF. Le mécanisme biologique reste inconnu, mais il semble que la pénétrance des mutations *MEFV* dépend aussi de la contribution de ces gènes modificateurs dans la pathogénie de la maladie [164] [210] [211].

CONCLUSION

La population marocaine fait partie des populations méditerranéennes à risque de FMF. L'étude moléculaire du gène MEFV paraît très utile dans notre contexte avec un taux élevé de la consanguinité et une fréquence élevée des porteurs hétérozygotes.

Dans notre étude, Le pourcentage des mutations du gène MEFV chez des sujets avec suspicion clinique de FMF est de 40 %. La distribution des mutations dans notre population reflète la diversité ethnique au Maroc à travers l'histoire : population berbère, juive locale, arabe et juifs Sépharades de l'Espagne,...

Les deux mutations M694V et M694I sont les plus prédominantes dans notre cohorte (66 %) Elles sont corrélées à des phénotypes particulièrement sévères : début précoce, accès inflammatoire fréquents avec atteinte articulaire, myalgies... les porteurs de ces mutations nécessitent des doses élevées de colchicine pour contrôler la maladie. De plus, les mutations M694V et M694I sont associées à un risque accru de développer une amylose rénale , qui est la complication la plus redoutée de cette pathologie.

La prévalence de l'amylose rénale dans cette étude est 33;33 %. Certains patients n'ont été diagnostiqués de FMF qu'au stade d'insuffisance rénale. L'étude moléculaire constitue un outil important qui aide au diagnostic précis de FMF et permet de mettre précocement les malades sous colchicine, afin d'améliorer leurs états et de prévenir les complications. Elle permet aussi d'éviter des explorations lourdes et onéreuses et l'errance des patients non diagnostiqués.

Mais la prudence s'impose, la non détection de deux mutations ne permet pas d'exclure le diagnostic puisque l'étude moléculaire dans les laboratoires de génétique médicale est limitée à la recherche des mutations les plus fréquentes dans l'exon 10, qui représentent plus de 85% des cas dans les populations à haute prévalence de FMF.

L'introduction d'une stratégie nationale de diagnostic clinique et moléculaire de FMF avec conseil génétique permettront un diagnostic précoce de la maladie et ce qui va nous permettre d'introduire le traitement par colchicine et d'éviter l'amylose rénale, complication la plus redoutable de cette pathologie.

RESUMES

Résumé

Titre : la fièvre méditerranéenne familiale au CHU HASSAN II de FES

(à propos de 15 cas)

Auteur: M'barki Mohamed

Mots-clés: Fièvre méditerranéenne familiale-gène *MEFV*- -Amylose rénale -
colchicine

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est une maladie génétique autosomique récessive, qui s'exprime par des accès brefs et récurrents de fièvre accompagné de douleurs abdominales, thoraciques et articulaires. Elle est répandue dans les populations méditerranéennes, en particulier chez les arméniens, les turcs, les juifs sépharades, et les arabes.

Le gène responsable de la FMF (*MEFV*), est localisé en 16p13.3, et code pour la protéine pyrine, qui est impliquée dans la réponse inflammatoire et l'apoptose. Le diagnostic de FMF repose sur un faisceau d'arguments cliniques et d'éléments anamnestiques, appuyé par l'étude moléculaire. Certaines mutations identifiées sont caractéristiques à des populations spécifiques.

Au Maroc, La prévalence de la FMF est probablement élevée du fait du taux élevé de consanguinité ainsi que la méconnaissance du tableau clinique en pratique courante.

Notre étude consiste en une investigation prospective des données épidémiologiques, cliniques et moléculaires de 15 patients adressés au laboratoire de génétique médicale du CHU HASSAN II de FES entre le mois de septembre 2015 et le mois de septembre 2017 pour étude génétique après suspicion clinique de FMF.

L'étude par biologie moléculaire a révélé 2 mutations prédominantes dans notre groupe qui sont la M694V et la M694I soit 66 de l'ensemble des mutations détectées. Ces mutations sont en faveur d'un pronostic sévère de FMF et associées à un risque accru d'amylose rénale type AA dont la fréquence a atteint 33% dans notre cohorte.

L'introduction d'une stratégie nationale de diagnostic clinique et moléculaire de FMF permettra un diagnostic précoce de la maladie et ce qui va nous permettre d'introduire le traitement par colchicine et d'éviter l'amylose rénale, complication la plus redoutable de cette pathologie.

L'objectif de ce travail étant la reconnaissance du profil clinique et moléculaire de la FMF ainsi que le développement continu du test génétique par séquençage et l'établissement d'un conseil génétique adéquat aux apparentés à risque, ce qui garantira l'amélioration de la prise en charge et du pronostic des patients FMF dans notre population.

Abstract

Title: The mediterranean familial fever at the CHU HASSAN II of FES

(about 15 cases)

Author: M'BARKI MOHAMED

Keywords: Familial Mediterranean fever - MEFV gene-- renal amyloidosis

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease, characterized by recurrent short attacks of fever accompanied by abdominal pain, arthritis and pleuritis. It frequently occurs within mediterranean populations, especially armenians, turks, sephardic jews and arabs.

The gene responsible for the FMF (MEFV), is located on 16p13.3 and it encodes a protein called pyrine. The pyrine protein is essentially responsible for the regulation of the inflammatory response and apoptosis.

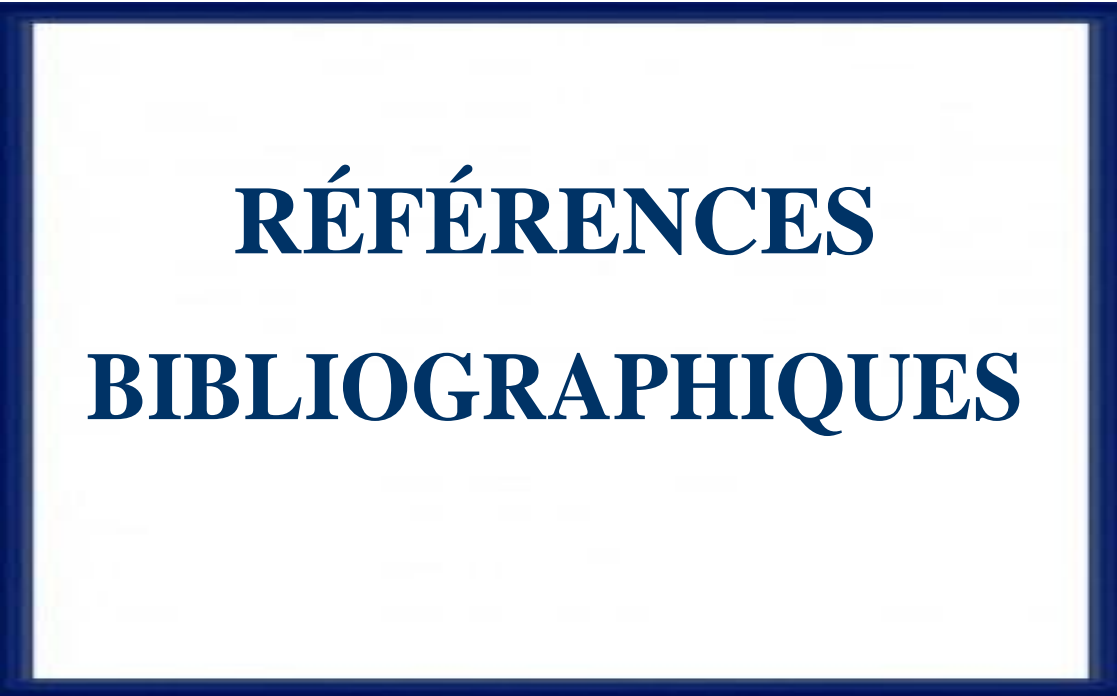
The diagnosis of FMF is based on clinical and historical findings, confirmed by molecular testing of MEFV gene mutations.

In Morocco, the prevalence of FMF is probably high due to the high rate of consanguinity.

The aim of this study was to prospectively investigate the epidemiological, clinical and molecular features of 15 unrelated moroccan patients who were referred to the department of medical genetics for molecular analysis of FMF mutations, over a period 2 years (from 2015 to 2017).

Our group presented two major mutations, M694I and M694V, which were found in 66% of the mutated alleles. They are associated with the most severe clinical features and the risk of AA amyloidosis, which was present in 33 % of our patients.

The implementation of a national strategy for FMF clinical and molecular diagnosis, would be useful for an early diagnosis of the disease, an adequate genetic counseling for families at risk, and may improve the treatment and prognosis of FMF patients in our country.



**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

- [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] <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>
- [5] Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15; 61(10):1447-53.
- [6] Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever [letter] *N Engl J Med* 1972; 287: 1302.
- [7] Reimann HA. Periodic disease. *Medicine*. 1951;30:3.
- [8] Heberden W. Commentaries on history and care of disease. London (UK): Wells and Lilly; 1802. p. 151.
- [9] Janeway T, Mosenthal H. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied with recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians* 1908; 23 : 504-18.
- [10] Alt HL, Barker H. Fever of unknown origin. *JAMA* 1930 ; 94 : 1457- 61.
- [11] Althausen TL, Deamer WC, Kerr WJ. The false « acute abdomen ». II Henoch's purpura and abdominal allergy. *Ann Surg* 1937 ; 106 : 242- 51.
- [12] Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945 ; 23 : 1- 21.
- [13] Reimann HA. Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948 ; 136 : 239-44.

- [14] Cattan R, Mamou H. 14 cas de maladie périodique dont 8 compliqués de néphropathies. Bull Mem Soc Med Hop Paris 1951 ; 67 : 1104.
- [15] Mamou H. Maladie périodique amylogène. Sem Hop Paris 1955 ; 31 : 388-91.
- [16] Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean Fever. Arch Intern Med 1958 ; 102 : 50-71.
- [17] Belzer, F., Ashby, B., Gulyassy, P., Powell, M.: Successful seventeen- hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney.N. Engl. J. Med., 278, 608 (1968).
- [18] Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of Familial Mediterranean Fever. N Engl J Med 1974 ; 291 : 932-4.
- [19] Barakat MH, El Khawad AO, Gumaa KA, El Sobki N, Fenech FF. Metaraminol provocation test : a specific diagnostic test for familial mediterranean fever. Lancet 1984; i: 656-7.
- [20] Zemer, Pras M, Sohar E, Modan B, et al. Colchicine in the Prevention and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. N Engl J Med 1986 ; 314:1001-1005.
- [21] Elon Pras,Ivona Aksentijevich, Luis Gruberg, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med 1992.vol; 326.n;23.p: 1509-1513.
- [22] The French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever.Nature Genetics 1997;17: 25-31.
- [23] Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL- 1beta processing. Cell Death Differ. 2007;14:1457-1466.

- [24] Lorenzo Calligaris, Federico Marchetti, Alberto 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.
- [25] Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010 Mar 19; 140(6):784- 90.
- [26] J.J. Chae, G. Wood, S.L. Masters, K. Richard, G. Park, B.J. Smith, D.L. Kastner. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103 (2006), pp. 9982-9987.
- [27] Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011 Apr 7; 117(14):3720-32.
- [28] Dowds TA, Masumoto J, Chen FF, Ogura Y, Inohara N, Núñez G. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Mar 14; 302(3):575-80.
- [29] Yamamoto M, Yaginuma K, Tsutsui H, Sagara J, Guan X, Seki E, Yasuda K, Yamamoto M, Akira S, Nakanishi K, Noda T, Taniguchi S. ASC is essential for LPS-induced activation of procaspase-1 independently of TLR-associated signal adaptor molecules. *Genes Cells*. 2004 Nov; 9(11):1055-67.
- [30] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002 Aug; 10(2):417-26.
- [31] Barton G. M. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. In *J Clin Invest*. 2008. Vol. 118, p. 413-20.
- [32] Parimala R. Vajjhala, Sebastian Kaiser, Sarah J. Smith, Qi-Rui Ong, Stephanie L. Soh, Katryn J. Stacey, and Justine M. Hill. Identification of Multifaceted Binding Modes for Pyrin and ASC Pyrin Domains Gives Insights into Pyrin Inflammasome Assembly' *J Biol Chem*. 2014 Aug 22; 289(34): 23504-23519.

- [33] Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ.* 2007 Jan; 14(1):10-22.
- [34] Yu JW, Fernandes-Alnemri T, Datta P, Wu J, Juliana C, Solorzano L, McCormick M, Zhang Z, Alnemri ES. Pyrin activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Mol Cell.* 2007 Oct 26; 28(2):214-27.
- [35] Gavrilin MA, Mitra S, Seshadri S, Nateri J, Berhe F, Hall MW, Wewers MD. Pyrin critical to macrophage IL-1 β response to *Francisella* challenge. *J Immunol.* 2009 Jun 15; 182(12):7982-9.
- [36] Yu JW, Farias A, Hwang I, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Ribotoxic stress through p38 mitogen-activated protein kinase activates in vitro the human pyrin inflammasome. *J Biol Chem.* 2013 Apr 19; 288(16):11378-83.
- [37] Gayane Manukyan, Rustam Aminov, Gagik Hakobyan, Tigran Davtyan. Accelerated Apoptosis of Neutrophils in Familial Mediterranean Fever. *Front Immunol.* 2015; 6: 239.
- [38] 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.
- [39] V U Ozkurede et L Franchi. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol.* 2012 Mar; 167(3): 382-390.
- [40] Wekell P, Friman V, Balci-Peynircioglu B et al. Familial mediterranean fever an increasingly important childhood disease in Sweden. *Acta Paediatr* 2013.102:193-8.

- [41] Ebrahimi-Fakhari D, Schönland SO, Hegenbart U. Familial Mediterranean fever in Germany: clinical presentation and amyloidosis risk. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(1):52-8.
- [42] Jesus AA, Fujihira E, Watase M et al. Hereditary autoinflammatory syndromes: a Brazilian multicenter study. *J Clin Immunol.* 2012 Oct;32(5):922-32.
- [43] 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.
- [44] Anwar WA, Khyatti M, Hemminki K. Consanguinity and genetic diseases in North Africa and immigrants to Europe *Eur J Public Health.* 2014 Aug.24 Suppl 1:57-63.
- [45] Isabelle Touitou. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics* (2001) 9, 473 - 483.
- [46] Ben-Chetrit Eldad, Levy Micha. Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998, 351, 659-664.
- [47] Lidar M, Shinar Y, Goldberg M, Ben-Zvi I, Langevitz P, Livneh A. E148Q MEFV mutation carriage and longevity in individuals of Ashkenazi origin. *Immunol Res.* 2013 Jul.56(2-3):371-5.
- [48] Latifa Belmahi, Imane Jaouad Cherkaoui, Iman Hama , Abdelaziz Sefiani. MEFV mutations in Moroccan patients suffering from familial Mediterranean fever. *Rheumatology international.* 2012. vol. 32,p. 981- 984.
- [49] Iman Hama, Ratbi Ilham, Naima Ouzeddoun, et al. Renal amyloidosis due to familial mediterranean fever misdiagnosed. *Indian J Hum Genet.* 2012 Sep-Dec; 18(3): 363-365.

- [50] Jaouad IC, Elalaoui SC, Sbiti A. Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders. *J Biosoc Sci.* 2009 Sep;41(5):575-81.
- [51] Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News* 2008: 105-11.
- [52] Cécile Cazeneuve, Tamara Sarkisian, Christophe Pêcheux et al. MEFV- Gene Analysis in Armenian Patients with Familial Mediterranean Fever: Diagnostic Value and Unfavorable Renal Prognosis of the M694V Homozygous Genotype—Genetic and Therapeutic Implications. *Am. J. Hum. Genet.* 1999. 65:88-97.
- [53] Haluk Akin, Huseyin Onay, Emre Turker, Ozgur Cogulu, Ferda Oz kinay. *MEFV* mutations in patients with familial Mediterranean fever from the Aegean region of Turkey. *Molecular Biology Reports.* January 2010, Volume 37, Issue 1, pp 93-98.
- [54] Yilmaz G, Senes M, Kayalp D, Yucel D. Is Turkish MEFV Mutations Spectrum Different Among Regions? J Clin Lab Anal. 2016 Feb 18. doi: 10.1002/jcla.21915.
- [55] Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 268- 97.
- [56] Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet.* 2001 Aug;9(8):634-7.

- [57] 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.
- [58] Belmahi L, Sefiani A, Fouveau C, Feingold J, Delpech M, Grateau G, et al. Prevalence and distribution of MEFV mutations among Arabs from the Maghreb patients suffering from Familial Mediterranean fever. *CR Biol* 2006; 329: 71-4.
- [59] Ait-Idir D, Khilan A, Djerdjouri B, El-Shanti H. Spectrum of mutations and carrier frequency of familial Mediterranean fever gene in the Algerian population. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec;50(12):2306- 10.
- [60] Chaabouni HB, Ksantini M, M'rad R, Kharrat M. MEFV mutations in Tunisian patients suffering from familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):397-401.
- [61] Habahbeh LA, Hiary MA, Zaben SF, Al-Momani A, Khasawneh R, Mallouh MA, Farahat H. Genetic Profile of Patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): Single Center Experience at King Hussein Medical Center (KHMC). *Med Arch*. 2015 Dec; 69(6):417-20.
- [62] Jarjour RA. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: phenotype-genotype correlation. *Mol Biol Rep*. 2010 Jan;37(1):1-5.
- [63] Sabbagh AS, Ghasham M, Abdel Khalek R, Greije L, Shammaa DM, Zaatari GS, Mahfouz RA. MEFV gene mutations spectrum among Lebanese patients referred for Familial Mediterranean Fever work-up: experience of a major tertiary care center. *Mol Biol Rep*. 2008 Sep;35(3):447-51.
- [64] el-Garf A, Salah S, Iskander I, Salah H, Amin SN. MEFV mutations in Egyptian patients suffering from familial Mediterranean fever: analysis of 12 gene mutations. *Rheumatol Int*. 2010 Aug;30(10):1293-8.

- [65] El Gezery DA, Abou-Zeid AA, Hashad DI, El-Sayegh HK. MEFV gene mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010 Apr;14(2):263-8.
- [66] Ibrahim GH, Khalil FA, Mostafa F, Fawzy MS, Said M, Omar AE, El- Abaseri TB. Analysis of common MEFV mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever: molecular characterisation of the disease. *Br J Biomed Sci.* 2010;67(4):202-7.
- [67] Sharkia R, Mahajnah M, Zalan A, Athamna M, Azem A, Badarneh K, Faris F. Comparative screening of FMF mutations in various communities. *Eur J Med Genet.* 2013 Jul;56(7):351-5.
- [68] Micaela La Regina, Gabriella Nucera, Marialuisa Diaco et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *European Journal of Human Genetics* (2003) 11, 50-56.
- [69] La HAS (Haute Autorité de Santé). PNDs (protocole national de diagnostic et de soins) la fièvre méditerranéenne familiale 2013 [en ligne]http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/pnds_-_fieuvre_mediterraneenne_familiale.pdf (consulté le 23-03- 2016).
- [70] Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet.* 2007 May;71(5):458-67.
- [71] Neocleous V, Costi C, Kyriakou C et al. Familial Mediterranean fever associated with MEFV mutations in a large cohort of Cypriot patients. *Ann Hum Genet.* 2015 Jan. 79(1):20-7.
- [72] Pagava K, Rauscher B, Korinteli IA et al. Familial Mediterranean fever in Georgia. *Georgian Med News.* 2014 May.(230):79-82.

- [73] Debeljak M, Toplak N, Abazi N et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. Clin Exp Rheumatol. 2015 Nov-Dec;33(6 Suppl 94):S19- 23.
- [74] Dai Kishida, Akinori Nakamura, Masahide Yazaki et al. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. Arthritis Res Ther. 2014; 16(5): 439.
- [75] Lim AL, Jang HJ, Han JW et al. Familial Mediterranean fever: the first adult case in Korea. J Korean Med Sci. 2012 Nov;27(11):1424-7.
- [76] Ivona Aksentijevich, Yelizaveta Torosyan, Jonathan Samuels et al. Mutation and Haplotype Studies of Familial Mediterranean Fever Reveal New Ancestral Relationships and Evidence for a High Carrier Frequency with Reduced Penetrance in the Ashkenazi Jewish Population. Am. J. Hum.1999. Genet. 64:949-962.
- [77] Ozturk A, Elbosky E, Elsayed SM, Alhodhod M, Akar N. Mutational analysis of the MEFV gene in Egyptian patients with familial Mediterranean fever. Turk J Med Sci. 2009; 39; 229-34.
- [78] I.Koné paut. Fièvre méditerranéenne familiale « Maladie périodique ». mt pédiatrie, vol. 11, n° 3, mai-juin 2008.
- [79] Karadag O, Tufan A, Yazisiz V et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2013 Apr;33(4):893-7.
- [80] Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. European Journal of Rheumatology. 2014;1(1):21-33.
- [81] Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2594- 604.

- [82] Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2005; 32: 859-62.
- [83] Ince E, Cakar N, Tekin M, Kendirli T, Ozkaya N, Akar N, et al. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2002; 21: 213-7.
- [84] Uthman I. The arthritis of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2005; 32: 2278.
- [85] Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 67-72.
- [86] Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 477-98.
- [87] Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, Sen HE, Genc G, Kuru O. Frequency of juvenile fibromyalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever: effects on depression and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: S127-32.
- [88] Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 612-27.
- [89] Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozen S, Erkoc R, Gul A. Colchicine- induced myopathy in a teenager with familial Mediterranean fever. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1821-4.
- [90] Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21: 1708-9.
- [91] Kotevoglou N, Sahin F, Ozkiris SO, Bankaoglu M, Sakiz D, Kuran B. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S69-70.

- [92] Sidi G, Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Pras M, Pras E. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. Mutation analysis and clinical correlations. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 174-6.
- [93] Soylu A, Kasap B, Turkmen M, Saylam GS, Kavukcu S. Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 93-6.
- [94] Duru NS, Civilibal M, Karakoyun M, Payasli M, Eevli M. Protracted febrile myalgia in two children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Int* 2010; 52:137-40.
- [95] Meilinger A, Burger M, Peter HH. Heterozygote forms of familial Mediterranean fever can be manifested in adults as myofacial pain syndrome. *Z Rheumatol*. 2015 Aug;74(6):533-9.
- [96] Lega JC, Khouatra C, Cottin V, Cordier JF. Isolated recurrent pleuritis revealing familial mediterranean Fever in adulthood. *Respiration*. 2010; 79(6): 508-10.
- [97] Sánchez Ferrer F, Martínez Villar M, Fernández Bernal A. Cardiac tamponade as first manifestation in Mediterranean fever with autosomal dominant form. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Jan;82(1):e82-5.
- [98] Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM* 1997; 90: 643-7.
- [99] Kavukcu S, Türkmen M, Soylu A, Kasap B, Tatli Güneş B. Skin and muscle involvement as presenting symptoms in four children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*.2009;28:857-60.
- [100] Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2000 May;42(5 Pt 1):791-5.

- [101] Vilaseca J, Tor J, Guardia J, Bacardi R. Periodic meningitis and familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med.* 1982 Feb; 142(2): 378-9.
- [102] Karachaliou I, Karachalios G, Charalabopoulos A. Meningitis associated with familial Mediterranean fever. *Int J Clin Pract Suppl.* 2005 Apr;(147):60-1
- [103] Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 May-Jun;31(3 Suppl 77):127-32. Epub 2013 Sep 9.
- [104] Feld O, Yahalom G, Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: published and own experience. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26:119-33.
- [105] Luger S, Harter PN, Mittelbronn M et al. Brain stem infarction associated with familial Mediterranean fever and central nervous system vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 May-Jun;31(3 Suppl 77):93-5.
- [106] Akalin T, Demirag MD, Tezcan ME, Ozturk MA. Scleritis and sudden hearing loss associated with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S103-4.
- [107] Yazici A, Ozdal P, Yuksekkaya P, Elgin U. Ophthalmic manifestations in familial Mediterranean fever: a case series of 6 patients. *Eur J Ophthalmol.* 2014 Jul-Aug;24(4):593-8.
- [108] Satoh S, Itoh C, Nakamura N. a case of frosted branch angiitis with retinal vein occlusion as a complication of familial Mediterranean fever. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 2010 ; 114 ; 621-8.
- [109] Lazar M, Rothkoff L. Colchicine and ocular surface changes in familial mediterranean fever. *Acta ohtalmol.* 2010 ; 88 ; e5.

- [110] Akpolat T, Akpolat I, Karagoz F, Yilmaz E, Kandemir B, Ozen S. Familial Mediterranean fever and glomerulonephritis and review of the literature. *Rheumatol Int* 2004; 24: 43-5.
- [111] Kukuy O, Livneh A, Ben-David A. Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients. *J Rheumatol*. 2013 Dec;40(12):2083-7.
- [112] Ardalan M, Nasri H. Massive proteinuria and acute glomerulonephritis picture in a patient with Familial Mediterranean fever and E148Q mutation. *Iran J Kidney Dis*. 2014 Nov;8(6):486-8.
- [113] Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int*. 2000; 16(1-2):72-4.
- [114] Cengiz MI, Bagci H, S. Cengiz S. Periodontal disease in patients with familial Mediterranean fever: from inflammation to amyloidosis. *Journal of Periodontal Research*.vol : 44, Issue 3, pages 354-361, June 2009.
- [115] Cengiz Mİ, Yayla N, Cengiz K et al. Interaction between periodontal disease and systemic secondary amyloidosis: from inflammation to amyloidosis. *J Periodontol*. 2011 Apr;82(4):566-74.
- [116] Bostanci V, Toker H, Senel S. et al. Evaluation of IL-1 β , IL-1ra, and IL-10 levels and outcome of periodontal therapy in chronic periodontitis withfamilial Mediterranean fever. *Clin Oral Investig*. 2016 Apr 11.
- [117] Aslan M, Demir G, Esen R. A rare cause of massive ascites: familial Mediterranean fever. *Turk J Gastroenterol*. 2012 Jun;23(3):290-3.
- [118] Ureten K, Bostanci A, Akbal E et al. Familial Mediterranean fever with chronic ascites: a case report and a review of literature. *Rheumatol Int*. 2009 Oct;29(12):1477-80.

- [119] Rimar D, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E. Familial Mediterranean fever: an association with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 987-91
- [120] Tweezer-Zaks N, Doron-Libner A, Weiss P, BenHorin S, Barshack I, Lidar M, et al. Familial Mediterranean fever and cryptogenic cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 355-62.
- [121] Aharoni D, Hiller N, Hadas-Halpern I. Familial Mediterranean fever: abdominal imaging findings in 139 patients and review of the literature. *Abdom Imaging* 2000; 25: 297-300.
- [122] Makay B, Emiroğlu N, Unsal E. Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2010;29:375-9.
- [123] Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroglu S, Onat AM. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int.* 2011;31:623-8.
- [124] Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, Sen HE, Genc G, Kuru O. Frequency of juvenile fibromyalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever: effects on depression and quality of life. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Nov-Dec;29(6 Suppl 69):S127-32.
- [125] Altug U, Ensari C, Sayin DB. MEFV gene mutations in Henoch- Schönlein purpura. *Int J Rheum Dis.* 2013 Jun;16(3):347-51. doi: 10.1111/1756-185X.12072. Epub 2013 May 23.
- [126] S. Abbara, D. Saadoun, O. Fain. Vascularites associées à la fièvre méditerranéenne familiale : étude de 17 cas. *La revue de médecine interne.*2015. Vol 36, n : S2, p : 48-49. Doi : 10.1016/j.revmed.2015.10.252.

- [127] Girisgen I, Sonmez F, Koseoglu K, Erisen S, Yilmaz D. Polyarteritis nodosa and Henoch-Schönlein purpura nephritis in a child with familial Mediterranean fever: a case report. *Rheumatol Int.* 2012;32:529-33.
- [128] Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1263-74.
- [129] Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 1-11.
- [130] Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 281-7.
- [131] Hatemi G, Masatlioglu S, Gogus F, Ozdogan H. Necrotizing vasculitis associated with familial Mediterranean fever. *Am J Med* 2004; 117: 516-9.
- [132] Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 286-95.
- [133] Ayesh S, Abu-Rmaileh H, Nassar S, Al-Shareef W, Abu-Libdeh B, Muhanna A, Al-Kafri F. Molecular analysis of MEFV gene mutations among Palestinian patients with Behcet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2008;37:370-4.
- [134] Véronique Hentgen, Philippe Reinert .Manifestations rhumatologiques de la maladie périodique. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* .Janvier- Février 2006. Volume 9, numéro 1. p: 45-9.
- [135] Zihni FY, Kalfa M, Ocağcı PT. Coexistence of Takayasu's arteritis with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2012 Jun;32(6):1675-8.

- [136] Lidar M, Zandman-Goddard G, Shinar Y, Zaks N, Livneh A, Langevitz P. Systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever: a possible negative association between the two disease entities – report of four cases and review of the literature. *Lupus*. 2008;17:663–9.
- [137] Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 442–6.
- [138] Akkoc N, Sari I, Akar S, Binicier O, Thomas MG, Weale ME, et al. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3059–63.
- [139] Akar, S., et al., M694V mutation may have a role in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 2009. 29(10): p. 1259–60.
- [140] Durmus, D, et al. Clinical significance of MEFV mutations in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 2009. 76(3): p. 260–4.
- [141] Migita K, Nakamura T, Maeda Y, Miyashita T, Koga T, Tanaka M, Nakamura M, Komori A, Ishibashi H, Origuchi T, Ida H, Kawasaki E, Yasunami M, Eguchi K. MEFV mutations in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:1091–4.
- [142] Inanir A, Yigit S, Karakus N, Tekin S, Rustemoglu A. Association of MEFV gene mutations with rheumatoid factor levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Investig Med*. 2013 Mar;61(3):593–6.
- [143] Kaya S, Kaptanoglu E, Elden H, Hizmetli S. Coexistence of familial Mediterranean fever and juvenile idiopathic arthritis with osteoporosis successfully treated with etanercept. *Intern Med*.2010;49:619–22.

- [144] Comak E, Dogan CS, Akman S, Koyun M, Gokceoglu AU, Keser I. MEFV gene mutations in Turkish children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 2013;172:1061–7.
- [145] Balkarli A, Tepeli E, Balkarli H et al. A variant allele of the Mediterranean-fever gene increases the severity of gout. *Int J Rheum Dis.* 2016 Apr 29.
- [146] Ömer Faruk Beşer, Fügen Çullu Çokuğraş, Tufan Kutlu, et al. Association of familial Mediterranean fever in Turkish children with inflammatory bowel disease. *Turk Pediatri Ars.* 2014 Sep; 49(3): 198– 202.
- [147] Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever-a review. *Genet Med.* 2011 Jun;13(6):487-98.
- [148] Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 92-7.
- [149] Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85.
- [150] Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, Kasapçopur O, Elhan AH, Doğanay B, Ekim M, Kara N, Uncu N, Bakkaloğlu A. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology.* 2009;48:395–8.
- [151] Demirkaya E, Sağlam C, Turker T et al. Performance of Different Diagnostic Criteria for Familial Mediterranean Fever in Children with Periodic Fevers: Results from a Multicenter International Registry. *J Rheumatol.* 2016 Jan;43(1):154-60.
- [152] Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 79-81.

- [153] Aslan D. Leukopenia in familial Mediterranean fever: case series and literature review with special emphasis on pathogenesis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Mar;31(2):120-8.
- [154] Ganiou Tidjani K, Ailal F, Najib J, et al. Intermittent chronic neutropenia in a patient with familial Mediterranean fever. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Nov;51(5):701-3.
- [155] Korkmaz C, Kasifoglu T. Changes in the liver function tests during the attacks of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2007; 27: 395-8.
- [156] Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 746-50.
- [157] Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 509-14.
- [158] Guler E, Kaptanoglu E, Sahin O, Candan F, Hayta E, Elden H. Autoantibodies are not associated with familial mediterranean fever. *Acta Reumatol Port* 2012; 37: 144-8
- [159] Karatay S, Yildirim K, Uyanik A, et al. Increased serum concentrations of homocysteine and lipoprotein (a) in familial Mediterranean fever. *Ann Clin Lab Sci*. 2010 Winter;40(1):10-4.
- [160] Onur H, Aral H, Arica V, et al. Vitamin D levels in children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Apr 27;14(1):28.
- [161] Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S. Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar; 54(3):564-5.

- [162] Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 14-7.
- [163] Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci* 1968; 4: 995-9.
- [164] 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.
- [165] Koksall D, Mutluay N, Bayiz H, Berktas B, Berkoglu M, Demirag F. Diffuse pulmonary amyloidosis due to familial Mediterranean fever, a rare presentation. *Libyan J Med.* 2012;7.
- [166] Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 605-14.
- [167] Sari I, Yuksel A, Kozaci D, Selcuk S, Gokce G, Yildiz Y, et al. The effect of regular colchicine treatment on biomarkers related with vascular injury in newly diagnosed patients with familial Mediterranean fever. *Inflammation* 2012; 35: 1191-7.
- [168] Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, Arslan EB, Kalyoncu U, Sahiner L, et al. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2351-3.
- [169] Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 9-12.
- [170] E. d'Annunzio, N. Chafai, E. Tiret. Pitfalls in Familial Mediterranean Fever: Acute intestinal strangulation/obstruction due to primary adhesions. *Journal of Visceral Surgery*, Volume 148, Issue 3, June 2011, Pages e217-e219.

- [171] Hershcovici T, Chajek-Shaul T, Hasin T, Amar S, Hiller N, Prus D, Peleg H. Familial Mediterranean fever and peritoneal malignant mesothelioma: a possible association? *Isr Med Assoc J.* 2006;8:509–11.
- [172] Bouomrani Salem, Farah Afef, Bouassida Nadia et al. Myélome multiple survenant au cours d'une fièvre méditerranéenne familiale. *Pan Afr Med J.* 2013; 15: 123.
- [173] Makay B, Kilicaslan SK, Anik A et al. Assessment of sleep problems in children with familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis.* 2014 Mar 19.
- [174] Haimov-Kochman R, Prus D, Ben-Chetrit E. Azoospermia due to testicular amyloidosis in a patient with familial Mediterranean fever. *Hum Reprod.* 2001;16:1218–20.
- [175] Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G, Furst DE, Ben-Chetrit E. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(4) Suppl 67:S77–86.
- [176] Dotters-Katz S, Kuller J, Price T. The impact of familial Mediterranean fever on women's health. *Obstet Gynecol Surv* 2012; 67: 357–64.
- [177] Méry JP, Dodé C, Gâteau G. Les fièvres récurrentes héréditaires à l'ère de la biologie moléculaire. *Médecine/Sciences* 2001 ; 17 : 1008- 16.
- [178] 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.
- [179] Notarnicola C, Didelot MN, Kone-Paut I, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Reduced MEFV messenger RNA expression in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2785–2793.
- [180] Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, et al. Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial mediterranean fever regulates translocation of the marenostriin/pyrin protein to the nucleus. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 3001-9.

- [181] Diaz A, Hu C, Kastner DL, Schaner P, Reginato AM, Richards N *et al.* Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3679–3689.
- [182] Grandemange S, Soler S, Touitou I. Expression of the familial Mediterranean fever gene is regulated by nonsense-mediated decay. *Hum Mol Genet* 2009;18: 4746–4755.
- [183] Medlej-Hashim M, Nehme N, Chouery E, Jalkh N, Megarbane A. Novel MEFV transcripts in familial Mediterranean fever patients and controls. *BMC Med Genet* 2010; 11: 87.
- [184] PAPIN S, CAZENEUVE C, DUQUESNOY P *et al.* The TNF α -dependent activation of the human mediterranean fever (MEFV) promoter is mediated by a synergistic interaction between C/EBP- β and NF- κ B p65. *J Biol Chem*, September 26, 2003.
- [185] S Grandemange, I Aksentijevich, I Jeru, *et al.* The regulation of MEFV expression and its role in health and familial Mediterranean fever. *Genes and Immunity* (2011) 12, 497–503.
- [176] Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, Lucherini OM, Sebastiani GD, Vitale A, *et al.* Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Ann Med* 2012; 44: 664–73.
- [187] Cazeneuve C, Papin S, Jeru I, Duquesnoy P, Amselem S. Subcellular localisation of marenostriin/pyrin isoforms carrying the most common mutations involved in familial Mediterranean fever in the presence or absence of its binding partner ASC. *J Med Genet* 2004; 41: e24.
- [188] Park HH. Structural analyses of death domains and their interactions. *Apoptosis*. 2011 Mar; 16(3):209–20.

- [189] Gavrillin MA, Abdelaziz DH, Mostafa M, Abdulrahman BA, et al. Activation of the pyrin inflammasome by intracellular *Burkholderia cenocepacia*. *J Immunol*. 2012 Apr 1; 188(7):3469-77.
- [190] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell*. 2002 Aug; 10(2):417-26.
- [191] Perfetto L, Gherardini PF, Davey NE, et al. Exploring the diversity of SPRY/B30.2-mediated interactions. *Trends Biochem Sci*. 2013 Jan; 38(1):38-46.
- [192] Weinert C, Morger D, Djekic A, et al. Crystal structure of TRIM20 C-terminal coiled-coil/B30.2 fragment: implications for the recognition of higher order oligomers. *Sci Rep*. 2015 Jun 4; 5():10819.
- [193] Xu H, Yang J, Gao W, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature*. 2014 Sep 11; 513(7517):237-41.
- [194] Bernot A, da Silva C, Petit JL et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet*. 1998 Aug; 7(8):1317-25.
- [195] <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
- [196] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
- [197] Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM et al. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008 Jun; 29(6):803-8. doi: 10.1002/humu.20720.
- [198] Magal N, Lotan R, Allon Shalev S, Khanaysi N, Shohat M: A new hot spot in the gene causing familial Mediterranean fever. Abstract of the 48th Annual meeting of the American Society of Human Genetics. Oct 28 \pm 31, 1998 Denver, USA. *Am J Hum Genet* 1998; 63(4 Suppl): A2155.

- [199] Notarnicola C, Manna R, Rey JM, Touitou I: Y688X, the first nonsense mutation in familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mutat* 2001; 17: 79.
- [200] Hasan Dogan' Fatih Akdemir, Sener Tasdemir et al. A novel insertion mutation identified in exon 10 of the *MEFV* gene associated with Familial Mediterranean Fever. *BMC Med Genet*. 2014; 15: 74.
- [201] Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single *MEFV* mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1851-61.
- [202] Ozen S. Changing concepts in familial Mediterranean fever: is it possible to have an autosomal-recessive disease with only one mutation? *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1575-7.
- [203] Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1862-1866.
- [204] Isabelle Jéru, Véronique Hentgen, Emmanuelle Cochet et al. The Risk of Familial Mediterranean Fever in *MEFV* Heterozygotes: A Statistical Approach. *PLoS One*. 2013; 8(7): e68431.
- [205] Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I. et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever : a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2013.
- [206] Ece A, Çakmak E, Uluca et al. The *MEFV* mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int*. 2014 Feb;34(2):207-12.
- [207] Soylemezoglu O, Arga M, Fidan K et al. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):182-9.

- [208] 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.
- [209] Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene : is it a diseasecausing mutation or a sequence variant ? *Hum Mutation in Brief* 2000 ; 313.
- [210] Michio Yasunami, Hitomi Nakamura , Kazunaga Agematsu et al. Identification of Disease-Promoting *HLA* Class I and Protective Class II Modifiers in Japanese Patients with Familial Mediterranean Fever. Publié en ligne. 2015 May 14. doi: [10.1371/journal.pone.0125938](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125938). (Consulté le 21-05-2016).
- [211] Touitou I, Picot MC, Domingo C et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2001 Jan;44(1):163-9.
- [212] 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.
- [213] Aksentijevich I, Galon J, Soares M, 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. *Am J Hum Genet*. 2001;69:301-14.
- [214] Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29:301-5.
- [215] Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016 Jul 20;9:101-10.
- [216] Gattorno M, Caorsi R, Meini A et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009;124:e721-8.

- [217] Nesterovitch AB, Hoffman MD, Simon M, et al. Mutations in the PSTPIP1 gene and aberrant splicing variants in patients with pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:889–95.
- [218] van Duist MM, Albrecht M, Podswiadek M, Giachino D, Lengauer T, Punzi L, De Marchi M. A new CARD15 mutation in Blau syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:742–7.
- [219] Donadieu et al. Congenital neutropenia : diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011, 6:26.
- [220] 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.
- [221] Fondation d'entreprise Groupama pour la santé. La fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique. *Espoirs, collection maladies rares*. p : 14-15. [http://www.fondation-groupama.com/sante/fondation_groupama_pour_la_sante_/la_fondation_en_actions/%20la_fievre_mediterraneenne_familiale_ou_maladie_periодique/p-20/art_id-1823] (visité le : 18-05-2016).
- [222] Mordechai Shohat, MD and Gabrielle J Halpern. Familial Mediterranean Fever. *GeneReviews*. Initial Posting: August 8, 2000; Last Update: June 19, 2014. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1227/>] (visité le 28-03-2016).
- [223] Stankovic K, Hentgen V, Grateau G. syndromes auto-inflammatoires et grossesse. *Presse Med* 2008 ; 37 : 1676–82.
- [224] Livneh A, Cabili S, Zemer D, Rabinovitch O, Pras M. Effect of pregnancy on renal function in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1993; 20: 1519–23.

- [225] Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 916-9
- [226] Shouval R, Livneh A, Ben-Zvi I. INTERLEUKIN 1 INHIBITORS--A NEW HORIZON IN THE TREATMENT OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVE. *Harefuah*. 2015 Nov;154(11):716-9, 741.
- [227] Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2012; Epub Ahead of Print.
- [228] McDermott Michael F.— Genetic clues to understanding periodic fevers, and possible thérapies. *Trends in Molecular Medicine*, 2002, 8, 550-554.
- [229] Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:S99-103.
- [230] Bakkaloglu SA, Aksu T, Goker B, Unlusoy A, Peru H, Fidan K, Soylemezoglu O, Hasanoglu E, Buyan N. Sulphasalazine treatment in protracted familial Mediterranean fever arthritis. *Eur J Pediatr*. 2009;168:1017-9.
- [231] Orphanet Urgences. Bonne pratiques en cas d'urgences : fièvre méditerranéenne familiale.2016.[http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/FievreMediterraneenneFamiliale_FR_fr_EMG_ORPHA342.pdf] (visité le 20-05- 2016).
- [232] Raffaele MANA. Familial Mediterranean fever. http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=342 (consulté le 16-03-2016).
- [233] Cécile Cazeneuve, Hasmik Ajrapetyan, Stéphanie Papin et al. Identification of *MEFV*-Independent Modifying Genetic Factors for Familial Mediterranean Fever. *Am J Hum Genet*. 2000 Nov; 67(5): 1136-1143.

- [234] F. Delion, I. Touitou, I. Koné-Paut. La maladie périodique (Fièvre méditerranéenne familiale) avant l'âge de un an. Société Française de Rhumatologie. SFR - Soumission Congrès 2008.
- [235] Ozen S, Aktay N, Lainka E et al. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):246-8.
- [236] Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 453-62.
- [237] Hentgen V1, Gâteau G, Kone-Paut I et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec;43(3):387-91.
- [238] Dodé, Cazeneuve C, Cattan D, et al. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean Fever. *Am J Med Genet.* 2000 ; 92:241-246.