

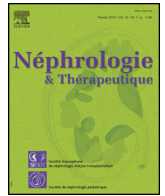


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Amyloses

Fièvre méditerranéenne familiale en 2020[☆]

Familial Mediterranean fever in 2020

Lea Savey^{a,b,c}, Gilles Grateau^{a,*,b,c}, Sophie Georgin-Lavialle^{a,b,c}

^a Service de médecine interne, hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^b Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et des amyloses d'origine inflammatoire (Cerémaia), 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^c Sorbonne université, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 10 mai 2019

Accepté le 5 février 2020

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Fièvre méditerranéenne familiale

Colchicine

Interleukine 1

Amylose AA

RÉSUMÉ

La fièvre méditerranéenne familiale est la maladie auto inflammatoire monogénique de transmission autosomique récessive la plus fréquente au monde. Les mutations intéressent le gène *MEFV* qui code la marénostrine/pyrine. La présence d'accès aigus de fièvre avec sérites responsables de douleurs abdominales et/ou thoraciques de durée limitée à 3 jours, associés à un syndrome inflammatoire biologique chez un sujet originaire du pourtour méditerranéen doit faire évoquer son diagnostic. Le traitement repose sur la colchicine. Elle a prouvé son efficacité dans la réduction des accès et la prévention de la complication la plus grave qu'est l'amylose inflammatoire qui se manifeste principalement par une insuffisance rénale associée à un syndrome néphrotique. La physiopathologie est de mieux en mieux définie avec le rôle majeur de l'interleukine 1 bêta (IL-1 β). Les traitements qui ciblent spécifiquement cette protéine sont à réserver aux patients réfractaires, intolérants ou ayant une contre-indication à la colchicine.

© 2020 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever is the most frequent autoinflammatory disease with autosomal recessive transmission. Most patients carry mutations in the *MEFV* gene encoding the protein marenostriin/pyrin. It is characterised by short ant recurrent attacks of fever and serositis with abdominal or thoracic pain, usually lasting less than 3 days, raised inflammatory biologic markers in an individual of Mediterranean origin. Colchicine has been shown to be effective in prevention of inflammatory attacks and development of amyloidosis which is responsible of nephrotic syndrome and chronic renal failure. Better knowledge in pathogenic mechanisms permitted identification of interleukin-1 beta (IL-1 β) as the main cytokine target. Anti-IL-1 therapy must be considered as a second line treatment in case of persistent inflammation or colchicine intolerance.

© 2020 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Familial Mediterranean fever

Colchicine

Interleukin 1

AA amyloidosis

1. Introduction

La fièvre méditerranéenne familiale naguère appelée maladie périodique est la maladie auto-inflammatoire monogénique la

plus fréquente au monde. Heller et al. en ont proposé le nom en 1955 [1].

Il s'agit d'une maladie génétique récessive caractérisée par la survenue depuis l'enfance d'accès récurrents de fièvre avec douleurs abdominales et/ou thoraciques associées à un syndrome inflammatoire biologique.

Les mutations du gène *MEFV* (Mediterranean fever) associées à la fièvre méditerranéenne familiale ont été rapportées en 1997 [2,3]. *MEFV* code la protéine marénostrine/pyrine. Elle est

[☆] Cet article a été présenté lors de l'édition 2019 des Actualités néphrologiques Jean-Hamburger de l'hôpital Necker.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gilles.grateau@aphp.fr (G. Grateau).

impliquée dans l'inflammasome du même nom et la mutation entraîne une activation dérégulée aboutissant à la production inadaptée d'interleukine (IL)-1. La colchicine est depuis 1972 le traitement de référence de la maladie [4]. Elle permet de limiter la survenue des accès inflammatoires et prévient l'apparition de la complication principale qui est l'amylose inflammatoire.

Nous détaillerons les aspects épidémiologiques, génétiques, cliniques et thérapeutiques ainsi que les complications de la maladie.

2. Épidémiologie

La maladie touche préférentiellement les populations originaires du pourtour méditerranéen, en particulier les juifs séfarades, turcs, arméniens et arabes. La fréquence des porteurs de la mutation dans les populations séfarades et turques est de 1/5 [5]. La prévalence la plus forte est probablement en Turquie puisqu'elle est d'environ 1/1000 [6]. La prévalence de la maladie est également forte dans les populations juives ashkénaze, libanaises, égyptiennes, syriennes, kurdes, italiennes et grecques.

Les migrations de population à travers le monde au XX^e siècle ont permis de disséminer la mutation. La prévalence mondiale est estimée à plus de 150 000 cas et entre 5000 et 10 000 en France. La fièvre méditerranéenne familiale a par ailleurs été rapportée dans d'autres groupes ethniques, notamment un grand nombre de patients d'origine européenne est inscrit dans le registre Eurofever.

3. Clinique

La maladie est caractérisée par des accès aigus récurrents de fièvre et de douleurs abdominales et ou thoraciques. Entre les accès le malade est habituellement asymptomatique. Il existe néanmoins des atteintes subaiguës ou chroniques liées ou non à la répétition des accès.

Les premières manifestations de la fièvre méditerranéenne familiale apparaissent en moyenne à l'âge de 4 ans et dans 80 % avant l'âge de 20 ans. Un début très précoce avant l'âge d'un an ou tardif après 50 ans doit faire remettre en cause le diagnostic et discuter une autre cause de fièvre récurrente.

La durée des accès est en moyenne de 3 jours, rarement inférieure à 12 heures ou supérieure à 96 heures.

3.1. Accès aigu

3.1.1. Péritonite

L'accès douloureux abdominal est le plus caractéristique et le plus fréquent puisque présent chez 90 % des malades. Il révèle la maladie dans 50 % des cas. La douleur initiale est habituellement focale, souvent à l'épigastre mais parfois de façon trompeuse en fosse iliaque droite ou hypochondre droit. Elle diffuse secondairement à l'ensemble de l'abdomen. L'accès étant lié à une péritonite inflammatoire il s'accompagne des signes classiques associés avec une contracture ou au moins une défense à la palpation. Les signes subocclusifs sont habituels avec constipation, anorexie, nausées et plus rarement des vomissements. Le transit reprend son cours normal en fin d'accès souvent après une diarrhée transitoire. L'imagerie peut montrer des signes de péritonite et permet d'écarter le plus souvent une cause chirurgicale. Cependant le caractère très brutal et impressionnant du tableau clinique peut parfois aboutir à des interventions chirurgicales, notamment des appendicectomies, en particulier si le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale n'a pas encore été porté. Lorsque la maladie est connue, le patient sait habituellement reconnaître ses accès ce qui permet d'éviter la surenchère d'examen complémentaires ou de prise en charge chirurgicale. Néanmoins tout

symptôme inhabituel doit faire discuter l'imagerie pour éliminer une authentique urgence chirurgicale, ce d'autant que la répétition des accès peut être responsable de la formation d'adhérences ou brides péritonéales responsables d'occlusions intestinales.

3.1.2. Pleurésie

Il s'agit d'une pleurésie avec douleur typique latérothoracique unilatérale majorée à l'inspiration profonde et responsable d'une polypnée superficielle. L'irradiation à l'épaule est possible. L'épanchement étant habituellement peu abondant il est rarement décelable à l'auscultation ou la percussion. Ces crises pleurales sont présentes chez environ 50 % des patients.

3.1.3. Sérites plus rarement observées

La péricardite survient chez moins de 1 % des patients. L'autre sérite plus rare est la vaginalite testiculaire, responsable d'une grosse bourse aiguë inflammatoire douloureuse. Le diagnostic de torsion de testicule peut être porté à tort chez le jeune garçon avec intervention chirurgicale inutile.

3.2. Signes articulaires

Ils comprennent des arthralgies ou des arthrites, mono ou plus rarement oligoarticulaires touchant électivement les grosses articulations des membres inférieurs (en particulier genoux et chevilles). La durée des symptômes est de 4 jours en moyenne. Elles n'entraînent en général pas d'érosions osseuses ou de destruction articulaire. Dans moins de 5 % des cas il peut y avoir des arthropathies prolongées majoritairement aux hanches ou genoux.

Une forme rare mais engageant le pronostic fonctionnel de l'articulation est la coxite destructrice rapide.

3.3. Signes musculaires

Les myalgies sont présentes chez environ 20 % des patients. Elles peuvent être présentes au cours de l'accès fébrile. Le plus fréquemment elles surviennent en dehors d'un accès après une station debout prolongée ou un effort d'endurance, en fin de journée, et touchent préférentiellement les mollets. Les créatine-phosphokinases, l'imagerie et la biopsie musculaire sont habituellement normales.

Le syndrome des myalgies fébriles prolongées a été initialement décrit comme une vascularite caractérisée par des myalgies sévères, de la fièvre, des douleurs abdominales et des arthralgies ou arthrites pendant une période prolongée de 4 à 6 semaines. Un purpura vasculaire mimant une vascularite à immunoglobulines A peut survenir. Les créatine-phosphokinases sont contrôlées normales mais le syndrome inflammatoire majeur. Le traitement repose sur une corticothérapie entre 1 et 2 mg/kg ou parfois en bolus [7]. Quelques rares cas d'efficacité des anti IL-1 pour des patients corticorésistants ont été rapportés [8].

3.4. Signes cutanés

La manifestation la plus caractéristique est le « pseudoérysipèle » appelé ainsi car il s'agit d'un placard inflammatoire cutané, rouge, chaud, induré comme l'érysipèle classique. Il siège le plus souvent dans la région périmalleolaire de la cheville, la région pré-tibiale ou le dos du pied (Fig. 1). Il faut savoir le rechercher à l'interrogatoire puisqu'il constitue un argument majeur pour le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale car spécifique.

Plus rarement il peut s'agir d'œdèmes indolores non inflammatoires du visage, du dos des mains ou des mollets.

Les autres lésions cutanées de type purpura vasculaire, nodules sous cutanés, aphtose buccogénitale signalent plutôt la présence



Fig. 1. Pseudoérysipèle au cours d'un accès de fièvre méditerranéenne familiale. Œdème inflammatoire et douloureux prédominant à la cheville (ici la malléole interne de la cheville gauche).

d'une maladie associée (purpura rhumatoïde, périartérite noueuse cutanée, maladie de Crohn, maladie de Behçet).

3.5. Autres manifestations

Des manifestations neurologiques notamment la sclérose en plaques a été décrite comme plus prévalente dans la population de sujets atteints de fièvre méditerranéenne familiale [9].

4. Génétique

La fièvre méditerranéenne familiale était considérée comme une maladie autosomique récessive depuis ses premières descriptions avant l'identification du gène *MEFV*.

Les mutations du gène *MEFV* associées à la fièvre méditerranéenne familiale ont été découvertes en 1997 par un consortium français et un consortium international [2,3]. Le gène est composé de dix exons et situé sur le chromosome 16. Il code une protéine de 781 acides aminés appelée pyrine ou marenostriine. Actuellement selon la base de données INFEVERS, plus de 310 variants de séquence ont été rapportés [<http://fmf.iggh.cnrs.fr/infevers/>]. Cependant tous les variants ne sont pas associés à un phénotype évocateur de la maladie et sont appelés « variants de signification indéterminée » (*variants of uncertain significance*, VOUS). La majeure partie des mutations dites pathogènes est regroupée au sein de l'exon 10 du gène. En 2012 un groupe d'expert est parvenu à un consensus pour tester un total de 14 variants de *MEFV*. Il comprenait neuf variants clairement pathogéniques [*M694V*, *M694I*, *M680I*, *V726A*, *R761H*, *A744S*, *I692del*, *E167D* et *T267I*], et cinq variants de signification indéterminée [*E148Q*, *K695R*, *P369S*, *F479L*, et *I591T*] [10].

M694V est le variant le plus représenté dans les populations juives séfarades, turques, arméniennes et dans une moindre mesure les populations arabes. *M680I* est plus représenté dans les populations turques et arméniennes, *V726A* chez les juifs ashkénazes et *M694I* chez les arabes de l'Ouest.

Selon les recommandations, il est établi que les personnes homozygotes pour *M694V* doivent être considérées à risque de développer la maladie plus précocement avec un phénotype plus sévère. De même les patients portant deux mutations entre les positions 680 et 694 de l'exon 10 sont aussi considérés à risque de développer une maladie plus sévère. En ce qui concerne le variant

E148Q, situé sur l'exon 2, il est reconnu maintenant comme insuffisant à lui seul pour retenir le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale.

Enfin, bien que la fièvre méditerranéenne familiale soit reconnue comme une maladie génétique récessive, une proportion significative de patients n'est porteuse que d'une seule mutation de *MEFV* [11]. Ils ont un phénotype de fièvre méditerranéenne familiale et répondent au traitement par colchicine.

L'impact de facteurs environnementaux est suggéré comme facteurs favorisant le développement de la maladie. Touitou et al. avaient montré que le pays de résidence était un déterminant du risque de développer une amylose [12].

5. Critères diagnostiques

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale repose sur des critères cliniques, biologiques avec la mise en évidence d'un syndrome inflammatoire, la présence de mutations génétiques compatibles avec le diagnostic et la réponse à la colchicine. Plusieurs jeux de critères ont été définis. Les premiers, dits « de Tel Hashomer » ont été proposés par les israéliens en 1997 [13]. Secondairement les critères simplifiés de Livneh ont été proposés. Une équipe Turque a choisi d'élaborer des critères pédiatriques suggérant que certains éléments cliniques étaient différents des adultes [14].

Le diagnostic se fait via un recueil des antécédents familiaux avec un arbre généalogique remontant jusqu'aux grands- ou arrière-grands-parents, de l'âge de début des symptômes, de la durée des crises et de leur caractère stéréotypé, chez un sujet d'origine méditerranéenne avec documentation d'un syndrome inflammatoire en crise. Selon les recommandations d'expert le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale reste clinique et l'analyse génétique vient le conforter sans nécessairement l'exclure [10].

6. Physiopathologie

Le gène *MEFV* code la protéine pyrine qui est une protéine adaptatrice contenant un domaine N terminal éponyme et un domaine C terminal appelé domaine B30.2. La majeure partie des mutations associées à la fièvre méditerranéenne familiale concernent ce domaine.

La pyrine est exprimée essentiellement dans la lignée monocyttaire. Son rôle dans la pathogénie de la fièvre méditerranéenne familiale est de mieux en mieux défini. Elle est considérée comme un *pattern recognition receptor* (PRR) et peut lier l'adaptateur ASC pour former un complexe activant la caspase 1. Xu et al. ont mis en évidence le rôle de diverses toxines dont TcdB de *Clostridium difficile* dans l'inactivation des RhoGTPases responsable secondairement de l'activation de l'inflammasome pyrine. Elle fonctionnerait donc comme un senseur de l'inactivation des Rho GTPases et des modifications induites par les pathogènes [15].

Park et al. ont récemment identifié le mécanisme par lequel l'activation des RhoA induit des protéines kinases (PKN) en aval qui phosphorylent la pyrine. La pyrine phosphorylée est alors inhibée par la protéine 14.3.3 empêchant l'activation de l'inflammasome [16] (Fig. 2). Les modèles animaux montrent que la phosphorylation de la pyrine via PKN est diminuée en cas de mutation sur le domaine B30.2.

Le mécanisme par lequel les accès inflammatoires ne durent que 3 jours reste actuellement mal compris. Des études récentes montrent que les macrophages libèrent dans les premières heures de la crise des substances extracellulaires (appelées NET) qui restreignent leur propre libération via un rétrocontrôle négatif [17].

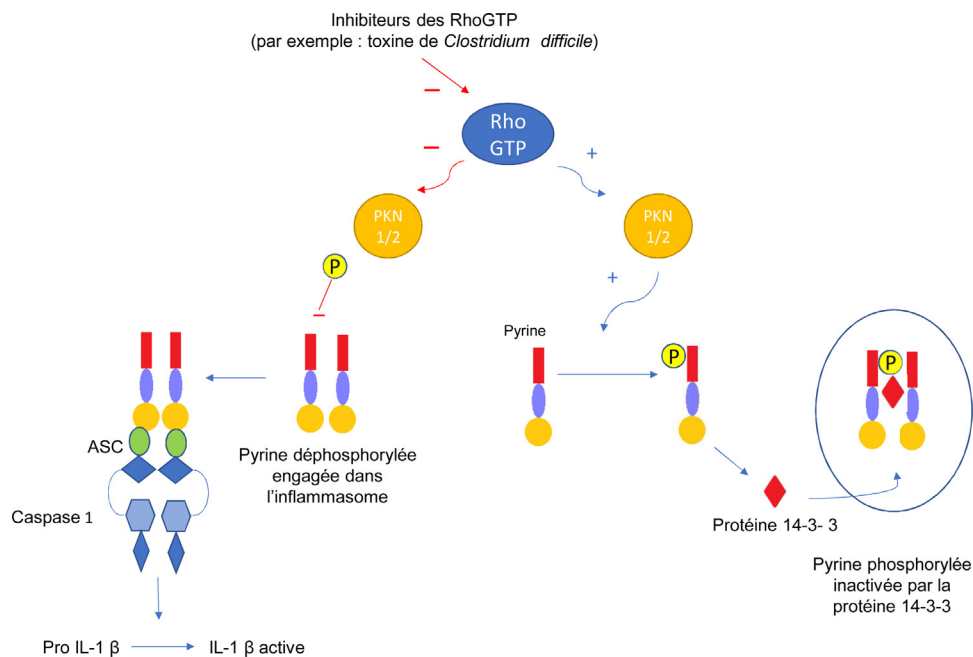


Fig. 2. Régulation de l'inflammasome de la pyrine. À l'état basal, les Rho GTPases activent des protéines kinases (PKN1/2) qui phosphorylent la pyrine. Cette phosphorylation autorise la protéine 14-3-3 à fixer la pyrite et empêcher son activation et la formation de l'inflammasome. En cas d'agression par certaines toxines bactériennes (telles que la toxine de *Clostridium difficile* TcdA, de *Bukhoderia cenocepacia* TecA ou de *Clostridium botulinum* C3), la RhoA GTPase est inactivée. La pyrite n'est plus phosphorylée, non fixée à 14-3-3 permettant un changement conformationnel qui l'active. Elle fixe alors l'adaptateur ASC puis active la caspase 1 qui permet de transformer la protéine précurseur de l'interleukine 1β (pro-IL-1β) en interleukine 1β (IL-1β) active. Les mutations de l'exon 2 de la pyrite qui affectent des résidus sérine diminuent la phosphorylation de la protéine et ont le même effet d'activation que les toxines bactériennes.

7. Maladies associées à la fièvre méditerranéenne familiale

Certaines maladies sont en effet associées de façon non fortuite à la fièvre méditerranéenne familiale, notamment des vascularites dont les plus fréquentes sont la vascularite à immunoglobulines A et la périartérite noueuse [18]. La prévalence des spondyloarthropathies est également augmentée, de 0,5 à 7,5 % chez l'adulte [19,20]. Certaines maladies dermatologiques en particulier l'hydrosadénite suppurée et le psoriasis sont plus représentées chez les patients [18,21].

7.1. Autres maladies auto-inflammatoires associées à des mutations du gène MEFV

Certaines mutations sont associées à une transmission dominante de la fièvre méditerranéenne familiale en particulier M694del décrite initialement dans trois familles anglaises dites caucasiennes [22]. De même au sein de l'exon 8, des mutations intéressant l'acide aminé en position 577 ont été rapportées associées à un tableau de fièvre méditerranéenne familiale avec une transmission dominante, mais également à un tableau de fièvre récurrente n'y ressemblant pas [23].

Des mutations de l'exon 2 de MEFV sont associées à une nouvelle entité des maladies auto-inflammatoires monogéniques, le syndrome auto-inflammatoire avec dermatose neutrophilique associé à des mutations de l'exon 2 de la pyrite (*pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis*, PAAND). La transmission est autosomique dominante et le phénotype est différent de la fièvre méditerranéenne familiale : fièvre récurrente avec dermatose neutrophilique (pyoderma gangrenosum, acné), des arthralgies et myalgies [24]. Les mutations S242R et E224K induisent l'activation spontanée de l'inflammasome pyrite, les anti-IL-1 ont montré leur efficacité. Très récemment une nouvelle mutation homozygote dans ce même exon (S288T) a été rapportée

dans des familles pakistanaises consanguines. Le phénotype associe une fièvre récurrente, des ulcérations buccales (avec infiltrat éosinophilique dense en histologie), une inflammation intestinale, des adénopathies, une hépatosplénomégalie, des arthralgies, un retard à la cicatrisation. Les biopsies des lésions ou de la moelle osseuse mettaient en évidence une hyperéosinophilie [25].

Dans l'exon 3 diverses mutations ont été identifiées et sont associées à des phénotypes inflammatoires variés mais ne ressemblant le plus souvent pas à une fièvre méditerranéenne familiale. Des mutations dans l'exon 5 ont aussi été identifiées dans une famille d'origine espagnole responsables d'épisodes fébriles plus sévères et plus prolongés que la fièvre méditerranéenne familiale, sans réponse à la colchicine [26].

8. Prise en charge thérapeutique

Le traitement des accès repose sur l'utilisation des antalgiques usuels du palier 1 jusqu'aux morphiniques si besoin. Les anti-inflammatoires améliorent les symptômes chez certains patients. La colchicine n'est pas un traitement de l'accès et il n'est pas conseillé d'en majorer la dose lors de l'apparition des signes inflammatoires. De même, les corticoïdes parfois utilisés par certains patients ne sont pas recommandés.

Le traitement de fond de la fièvre méditerranéenne familiale est la colchicine depuis 1972 [4]. En 1974, trois essais randomisés ont démontré son efficacité pour prévenir la survenue des crises et limiter l'inflammation infraclinique [27–29]. En 1986, Zemer et al. ont démontré son efficacité pour prévenir l'amylose. Elle reste à l'heure actuelle le seul traitement validé pour cette indication.

Il s'agit d'un alcaloïde dérivé du colchique appartenant à la famille des poisons du fuseau. Elle possède un effet antimitotique par sa liaison avec la tubuline qui est la sous-unité élémentaire des

microtubules. Cela aboutit à un blocage des cellules en métaphase par l'absence de polymérisation des microtubules.

L'effet anti-inflammatoire de la colchicine a traditionnellement été décrit comme résultant de l'altération des microtubules dans les polynucléaires neutrophiles empêchant leur migration en réponse aux facteurs chimiotactiques. Un effet sur la distribution des molécules d'adhésion cellulaire sur les cellules endothéliales et les polynucléaires neutrophiles a également été montré, ce qui réduit la transmigration de ces derniers.

L'effet spécifique dans la fièvre méditerranéenne familiale passe aussi par l'activation de la RhoA GTPase puis la phosphorylation de la pyrine qui se lie à la protéine 14-3-3 permettant l'inhibition de la formation de l'inflammasome [30].

Le but du traitement est de diminuer le nombre des accès aigus, limiter l'inflammation chronique infraclinique, prévenir les complications et permettre l'obtention d'une bonne qualité de vie. Le traitement doit être instauré dès la suspicion clinique du diagnostic et doit être poursuivi au long cours. Il est important de rappeler aux patients qu'il s'agit d'un traitement de fond qui limite le nombre d'accès sans les empêcher totalement.

La dose de départ est habituellement de 1 à 1,5 mg/j chez l'adulte (0,5 mg/j chez l'enfant de moins de 5 ans). En cas d'efficacité insuffisante, après un délai suffisamment long, d'au moins 3 mois, la dose est majorée. Les paliers sont de 0,5 mg chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans, 0,25 mg avant. La dose maximale est de 2,5 mg/j au long cours, parfois jusqu'à 3 mg/j en cas maladie très invalidante, pour une période limitée en général de 3 mois avec une surveillance des effets indésirables.

Les effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, crampes ou douleurs abdominales) concernent environ 20 % des patients. Ils sont habituellement modérés et transitoires. Il peut être proposé des doses diviser en deux, mais avec un risque de perte en observance. En cas d'accélération du transit gênant, du Colchimax[®] qui contient un dérivé d'opiacé permettant de limiter la diarrhée, peut être proposé. Cependant il peut ajouter des effets secondaires, notamment somnolence, nausées et risque de masquer les signes précoces d'intoxication à la colchicine.

La colchicine est partiellement métabolisée par le foie et est éliminée par voie biliaire et rénale. La dose doit donc être ajustée aux fonctions rénales et hépatiques. Le risque d'accumulation et donc de toxicité est particulièrement important en cas de débit de filtration glomérulaire inférieur à 25 ml/min. Selon les recommandations européennes, la dose de colchicine doit également être diminuée en cas d'élévation des transaminases à plus de deux fois la normale [31]. L'intoxication à la colchicine est rare aux doses couramment utilisées. Néanmoins, cet intervalle thérapeutique est étroit. La colchicine n'est pas dialysable et aucun antidote n'existe. Des interactions médicamenteuses existent qu'il faut connaître car elles sont potentiellement dangereuses. La métabolisation par le foie se fait via le cytochrome P3A4 et l'élimination digestive et urinaire via le transporteur P-gp. Les inhibiteurs forts du cytochrome P3A4 sont les macrolides (télithromycine et clarithromycine en particulier), certains antirétroviraux, l'itraconazole etc. Les inhibiteurs fort du transporteur P-gp sont la cyclosporine, le tacrolimus et la ranolazine. Il convient donc de réduire les doses de colchicine à 0,5 mg/j en cas d'indication impérative à la prescription de ces traitements.

Environ 5 % des patients ne répondent pas à la colchicine aux doses maximales tolérées et sont donc considérés résistants. La définition de la résistance à la colchicine selon l'European League Against Rheumatism (EULAR) est la survenue d'au moins un accès par mois chez un patient observant traité à dose maximale tolérée depuis au moins 6 mois [31]. Elle nécessite de s'assurer de l'observance qui est difficile à estimer par la mesure plasmatique de colchicine. En cas de suspicion de résistance au traitement, il convient d'éliminer une autre cause d'inflammation comme une

infection focale le plus souvent, un rhumatisme inflammatoire, une maladie inflammatoire de l'intestin, un problème psychiatrique.

8.1. Biothérapies et fièvre méditerranéenne familiale

En cas d'intolérance avérée, de résistance ou de contre-indication à la colchicine, les anti-IL-1 sont préconisés en traitement de fond. Depuis l'étude cluster publiée en 2018, le canakinumab a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour la fièvre méditerranéenne familiale en France dans cette indication [32]. L'amylose ne constitue pas à elle seule une indication aux anti-IL-1 si la fonction rénale permet l'utilisation de colchicine à dose adéquate et efficace sur l'inflammation. En France l'anakinra et le canakinumab sont les deux molécules anti-IL-1 utilisées. Le premier est administré à la dose de 2 mg/kg/j en sous cutanée tous les jours chez l'enfant et 100 mg/j chez l'adulte. La posologie doit être adaptée à la fonction rénale. Le canakinumab est prescrit à la dose de 2 mg/kg chez l'enfant et 150 mg chez l'adulte, par voie sous-cutanée toutes les 4 à 8 semaines.

Les *anti-tumour necrosis factor* ont une indication le plus souvent en cas d'atteinte articulaire invalidante telles que la spondylarthropathie ou la maladie inflammatoire de l'intestin.

L'utilisation du tocilizumab (anti-IL-6) a été publié dans des cas rapportés et une petite série de patients avec amylose AA [33].

La colchicine restant le seul traitement validé dans la prévention de l'amylose, il est conseillé de la poursuivre à 1 mg/j ou si possible à 0,5 mg/j en cas de dialyse.

8.2. Surveillance sous traitement

Dans la mesure du possible le diagnostic et le suivi initial doivent être effectués par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la fièvre méditerranéenne familiale. Le suivi ultérieur peut être fait conjointement entre le médecin généraliste ou autre spécialiste et le centre de référence de la fièvre méditerranéenne familiale. La réévaluation après introduction du traitement est habituellement recommandée tous les 3 mois jusqu'à obtention d'une réponse considérée suffisante. Le suivi ultérieur, pour la réévaluation thérapeutique, le dépistage d'une éventuelle toxicité, et l'évaluation de l'observance est conseillée tous les 6 mois. La surveillance biologique comporte : une analyse de la fonction rénale et la recherche d'une protéinurie sur échantillon, le contrôle de la numération formule sanguine, la protéine C réactive et si possible la protéine inflammatoire sérum amyloïde A en dehors d'une crise, les transaminases gamma-GT et phosphatases alcalines et les créatine-phosphokinases.

9. Complications chroniques

9.1. Amylose AA

Elle reste la principale complication chronique et grave de la fièvre méditerranéenne familiale. Avant l'utilisation de la colchicine la prévalence atteignait 25 à 30 %. Dans 90 % des cas les patients mouraient avant 40 ans [34]. Depuis l'introduction de la colchicine, la prévalence et surtout la mortalité de l'amylose ont drastiquement baissé.

La maladie survient principalement chez des patients non ou insuffisamment traités avec une inflammation chronique. D'autres facteurs de risque identifiés sont l'homozygotie M694V, le sexe masculin, les antécédents familiaux d'amylose, de même que des facteurs environnementaux et le pays de résidence [12,35]. Des études ont également montré l'implication possible de polymorphismes du gène SAA.1 [36]. Il a été rapporté des cas d'amylose survenant chez des patients asymptomatiques de leur fièvre

méditerranéenne familiale (« phénotype II ») [37]. L'amylose AA est une maladie systémique qui par définition peut toucher l'ensemble des organes. Cependant l'atteinte la plus fréquente, et la plus grave est rénale, présente dans plus de 90 % des amyloses AA. Elle se recherche par surveillance régulière de la fonction rénale et la recherche d'une protéinurie. Non dépistée, elle évolue progressivement vers une néphropathie glomérulaire avec insuffisance rénale terminale. Dans 5 % des cas, il n'y a pas de protéinurie car les dépôts amyloïdes sont essentiellement vasculaires et l'insuffisance rénale est isolée [38]. L'atteinte digestive est plus rare et se manifeste par des signes non spécifiques à type de diarrhée ou moins souvent de constipation. Il peut y avoir un syndrome de malabsorption, des hémorragies, ulcérations ou signes d'ischémie. Contrairement à l'amylose AL l'atteinte du système nerveux périphérique et l'atteinte cardiaque sont exceptionnelles. Le diagnostic positif se fait par examen anatomopathologique avec coloration par le rouge Congo et la caractéristique dichroïsme jaune-vert en lumière polarisée. L'immunomarquage antiprotéine inflammatoire sérum amyloïde A confirme le diagnostic d'amylose AA.

Les biopsies sont à réaliser de la façon la moins invasive à la plus invasive. La biopsie des glandes salivaires dans notre expérience a une très bonne rentabilité et nous la réalisons en première intention.

9.2. Autres complications

Les autres complications chroniques sont plus rares. Elles sont articulaires avec le risque en particulier de survenue d'une coxite qui peut parfois engager le pronostic fonctionnel par sa chronicité avec destruction de l'articulation.

La péritonite chronique est rare et le plus souvent observée chez des patients non observants ou diagnostiqués tardivement. Plus rarement il peut s'agir d'une péritonite encapsulée, voire d'un mésothéliome péritonéal.

10. Fièvre méditerranéenne familiale et reproduction

La fièvre méditerranéenne familiale étant une maladie de début pédiatrique ou avant 20 ans dans 80 % des cas, les patients s'interrogent le plus souvent sur les conséquences potentielles sur leur fertilité.

Chez l'homme, les données sont rassurantes. La question de l'effet potentiellement délétère de la colchicine sur la spermatogénèse a été soulevée à de nombreuses reprises. En 1993, Ben-Chetrit et al. ont testé in vitro l'effet de concentrations croissantes de colchicine sur des échantillons spermatozoaires. La concentration de colchicine nécessaire pour affecter la motilité spermatozoaire était 3000 fois supérieure à celle obtenue dans le sang après ingestion de colchicine à 1 ou 2 mg/j [39].

Chez la femme, d'anciennes études ont mis en évidence que les crises abdominales répétées entraînaient une fibrose péritonéale responsable d'adhérences pelviennes ou d'anomalies tubaires. Il n'est pas recommandé d'arrêter la colchicine chez une patiente qui consulte pour infertilité, au contraire il convient de contrôler la maladie et limiter l'inflammation chronique potentiellement délétère. Il convient toujours de surveiller l'observance et de rassurer les patientes sur l'absence de risque malformatif sous colchicine. Les recommandations européennes (EULAR) ont confirmé l'indication à la poursuite du traitement au cours de la grossesse [40]. Elle doit donc être poursuivie à la même dose qu'avant la grossesse. La survenue d'accès abdominaux peut favoriser les contractions utérines avec le risque de fausse couche ou accouchement prématuré. La grossesse chez les patientes ayant une amylose rénale doit être encadrée et faire l'objet d'un suivi

multidisciplinaire. Il s'agit d'une grossesse à risque de complications de type insuffisance rénale, prééclampsie, retard de croissance intra-utérin, voire de mort fœtale in utero. En cas de traitement par anti-IL-1 pour une contre-indication ou une résistance à la colchicine les données sont beaucoup plus limitées. Les recommandations de 2016 ne recommandaient pas leur poursuite au cours de la grossesse [40]. L'allaitement sous colchicine est autorisé. Le pic de concentration de colchicine dans le lait se situe environ 2 heures après la prise. Il est donc conseillé à la mère de prendre son traitement au moment de la tétée du soir, car progressivement la durée entre la prise et l'exposition à l'enfant s'allonge.

10.1. Conseil génétique

Le diagnostic génétique prénatal et postnatal n'est pas indiqué. La fièvre méditerranéenne étant une maladie pour laquelle il existe un traitement efficace avec une espérance de vie considérée proche de la population générale. Les parents doivent être informés du risque de transmission élevée lorsque le parent non atteint est également originaire d'un pays à plus forte prévalence. Ils sauront alors reconnaître rapidement les signes de la maladie et consulter afin de débiter un traitement précocement.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Heller H, Kariv J, Sherf L, Sohar E. Familial Mediterranean fever. *Harefuah* 1955;48:91–4.
- [2] French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25–31.
- [3] Sood R, Blake T, Aksentjevich I, Wood G, Chen X, Gardner D, et al. Construction of a 1-Mb restriction-mapped cosmid contig containing the candidate region for the familial Mediterranean fever locus (MEFV) on chromosome 16p 13.3. *Genomics* 1997;42:83–95.
- [4] Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
- [5] Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995;55:311–4.
- [6] Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445–9.
- [7] Rom E, Amarilyo G, Levinski Y, Bilavsky E, Goldberg O, Amir J, et al. Protracted febrile myalgia syndrome treated with pulse of corticosteroids. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47:897–9.
- [8] Mercan R, Turan A, Bitik B, Tufan A, Haznedaroglu S, Goker B. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: report of two cases. *Mod Rheumatol* 2016;26:458–9.
- [9] Unal A, Dursun A, Emre U, Tascilar NF, Ankarali H. Evaluation of common mutations in the Mediterranean fever gene in multiple sclerosis patients: is it a susceptibility gene? *J Neurol Sci* 2010;294:38–42.
- [10] Giancane G, Ter Haar NM, Wulfraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635–41.
- [11] Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res* 2016;9:13–20.
- [12] Toutou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007;56:1706–12.
- [13] 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.
- [14] Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:395–8.
- [15] Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the pyrin inflammasome. *Nature* 2014;513:237–41.
- [16] Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016;17:914–21.
- [17] Apostolidou E, Skendros P, Kambas K, Mitroulis I, Konstantinidis T, Chrysanthopoulou A, et al. Neutrophil extracellular traps regulate IL-1 β -mediated

- inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75:269–77.
- [18] Abbara S, Georgin-Lavialle S, Stankovic Stojanovic K, Bachmeyer C, Senet P, Buob D, et al. Association of hidradenitis suppurativa and familial Mediterranean fever: a case series of 6 patients. *Joint Bone Spine* 2017;84:159–62.
- [19] Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:67–72.
- [20] Kaşifoğlu T, Calişir C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2009;28:41–6.
- [21] Erden A, Batu ED, Seyhoğlu E, Sari A, Sönmez HE, Armagan B, et al. Increased psoriasis frequency in patients with familial Mediterranean fever. *Ups J Med Sci* 2018;123:57–61.
- [22] Booth DR, Gillmore JD, Booth SE, Pepys MB, Hawkins PN. Pyrin/marenostrin mutations in familial Mediterranean fever. *QJM* 1998;91:603–6.
- [23] Stoffels M, Szperl A, Simon A, Netea MG, Plantinga TS, van Deuren M, et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73:455–61.
- [24] Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, Martinez-Banaclocha H, Martinez-Garcia JJ, Mesa-Del-Castillo P, et al. A novel pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 2017;76:2085–94.
- [25] Hong Y, Standing ASI, Nanthapaisal S, Sebire N, Jolles S, Omoyinmi E, et al. Autoinflammation due to homozygous *S208 MEFV* mutation. *Ann Rheum Dis* 2019;78:571–3.
- [26] Boursier G, Hentgen V, Sarabay G, Koné-Paut I, Touitou I. The changing concepts regarding the Mediterranean fever gene: toward a spectrum of pyrin-associated autoinflammatory diseases with variable heredity. *J Pediatr* 2019;209 [12–16.e1].
- [27] Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314:1001–5.
- [28] Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med* 1974;291:934–7.
- [29] 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.
- [30] Gao W, Yang J, Liu W, Wang Y, Shao F. Site-specific phosphorylation and microtubule dynamics control pyrin inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E4857–66.
- [31] Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75:644–51.
- [32] De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908–19.
- [33] Ugurlu S, Hacıoglu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdogan H. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:105.
- [34] Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227–53.
- [35] Akar S, Yuksel F, Tunca M, Soysal O, Solmaz D, Gerdan V, et al. Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:131–6.
- [36] Yılmaz E, Balci B, Kutlay S, Ozen S, Ertürk S, Oner A, et al. Analysis of the modifying effects of SAA1, SAA2 and TNF-alpha gene polymorphisms on development of amyloidosis in FMF patients. *Turk J Pediatr* 2003;45:198–202.
- [37] Balci B, Tinaztepe K, Yilmaz E, Guçer S, Ozen S, Topaloğlu R, et al. *MEFV* gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1921–3.
- [38] Verine J, Mourad N, Desseaux K, Vanhille P, Noël L-H, Beaufils H, et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. *Hum Pathol* 2007;38:1798–809.
- [39] Ben-Chetrit A, Ben-Chetrit E, Nitzan R, Ron M. Colchicine inhibits spermatozoal motility in vitro. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993;38:301–4.
- [40] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810.