

FIEVRE MEDITERRANEENNE FAMILIALE

DEFINITION

La FMF (Fièvre Méditerranéenne Familiale ou maladie périodique) est une affection héréditaire, se transmettant selon un mode autosomique récessif, caractérisée par des poussées récurrentes de fièvre associées à des manifestations inflammatoires touchant les séreuses et les articulations. Cette maladie touche presque exclusivement les populations du pourtour du bassin méditerranéen. La gravité de cette affection réside essentiellement dans le risque de survenue d'une amylose généralisée dont la traduction clinique la plus sévère est une atteinte rénale progressive qui, à terme, évolue vers une insuffisance rénale. Le traitement de la maladie repose sur la prise régulière de colchicine (1 à 2 mg par jour).

Synonymes : *Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ; Maladie périodique ; Hereditary periodic fever syndrome ; Familial mediterranean fever ; Mutations du gène MEFV.*

BIOPATHOLOGIE

■ EPIDEMIOLOGIE

La FMF est une maladie touchant principalement les populations du pourtour du bassin méditerranéen (populations arabes, arméniennes, juives sépharades, grecques, turques, libanaises, kurdes, druzes et italiennes). Dans ces populations, la fréquence des sujets porteurs d'une mutation (hétérozygote) varie de 1/6 à 1/20, ce qui conduit à une forte probabilité d'union entre individus hétérozygotes.

■ CLINIQUE

Les manifestations cliniques débutent dans la majorité des cas dès la petite enfance. La maladie évolue sous forme d'accès ou de crises inflammatoires d'une durée de 1 à 4 jours. Ces crises sont récurrentes, espacées de quelques semaines à plusieurs mois, voire même quelques années. Lors d'un accès aigu, la fièvre est presque toujours présente (d'où le nom de la maladie) associée à une inflammation des séreuses responsable de douleurs abdominales (péritonite), douleurs articulaires (arthrites), douleurs thoraciques (pleurésie) et douleurs musculaires (myalgies). Enfin, des lésions cutanées de type érysipéloïde au niveau des membres inférieurs sont parfois observées. Bien souvent lors d'un accès, les manifestations cliniques n'affectent qu'un seul organe.

INDICATION DE LA RECHERCHE

Suspicion clinique de FMF.

Dépistage familial (apparentés d'un cas index homozygote ou hétérozygote composite).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

Sang total EDTA (5 ml).

■ OBLIGATIONS LEGALES A DEMANDER AU PATIENT

L'attestation de consultation génétique accompagnée de l'ordonnance du médecin prescripteur (ou à défaut l'ordonnance du médecin prescripteur et le consentement éclairé du patient) sont indispensables pour réaliser le prélèvement et permettre la réalisation de l'analyse (conformément à l'article R.1131-5 du décret 2008-321 du 04 avril 2008). Le résultat et, selon l'analyse, un compte-rendu, sont adressés uniquement au médecin prescripteur.

■ BON DE DEMANDE

Renseigné sur la raison de l'examen génétique (informations cliniques et biologiques), la présentation clinique faisant suspecter une FMF, l'indication de la demande, l'arbre généalogique si le cas index est identifié, l'origine géographique du sujet.

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Conserver le prélèvement à température ambiante ou à + 4 °C.

Transmission du prélèvement à température ambiante ou à + 4 °C si transport > 48 heures.

METHODES DE DIAGNOSTIC

Génotypage par PCR multiplex et hybridation inverse à des sondes spécifiques, séquençage, DGGE (Électrophorèse en gradient d'agents dénaturants), PCR-RFLP (*Polymerase chain reaction - Restriction fragment length polymorphism*).

LE GENE

Le gène impliqué dans cette maladie dénommé MEFV (abréviation de MEditerranean FeVer) fut localisé en 1992 en position télomérique sur le bras court du chromosome 16 (en 16p13.3). En 1997, un consortium Israélo-Américain (*International FMF Consortium*) et un consortium Français (*French FMF Consortium*) ont cloné simultanément et indépendamment le gène responsable. Le gène MEFV, constitué de 10 exons, s'étend sur une région de 15 kb.

Le gène est transcrit en un ARN messager de 3,7 kb exprimé exclusivement dans les granulocytes (polynucléaires) codant une protéine composée de 781 amino-acides dénommée pyrin par le consortium International et marénostrine (du latin *mare nostrum*) par le consortium Français. La dispersion des mutations au sein du gène *MEFV* n'est pas homogène ; l'exon 10 est le siège des mutations les plus fréquentes (figure 1). A l'heure actuelle, plus de 75 mutations et/ou polymorphismes ont été décrits (MetaFMFdatabase : http://fmf.igh.cnrs.fr/metaFMF/index_us.html). Initialement, ce sont 4 mutations qui ont été identifiées chez les sujets malades, mutations non retrouvées chez des sujets sains de familles atteintes et non retrouvées dans des populations contrôles. Il s'agit de mutations faux sens situées dans l'exon 10 (M694V, M694I, M680I, V726A). Ces quatre mutations représentent 80 % des mutations retrouvées chez les sujets atteints de FMF. Chacune de ces mutations est associée à un haplotype différent. La mutation M694V associée à l'haplotype MED est observée chez 90 % des Juifs Sépharades d'Afrique du Nord, chez 60 % des Turcs, chez 40 % des Arméniens et chez 30 % des Arabes d'Afrique du Nord. Les mutations M694I et V726A sont associées respectivement aux haplotypes ARA2 et ARM3. La mutation M694I est retrouvée préférentiellement dans les populations Arabes d'Afrique du Nord, tandis que la mutation V726A concerne essentiellement les Arméniens et les Druzes. Enfin, la mutation M680I, associée à l'haplotype ARM2, est retrouvée essentiellement chez les Arméniens et les Turcs.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de FMF est avant tout un diagnostic d'élimination qui repose sur des arguments clinico-biologiques après exclusion d'autres maladies pouvant mimer la FMF :

- observation d'une fièvre récurrente associée à des accès inflammatoires,
- caractère familial de la maladie,
- appartenance à une population à risque,
- présence d'une amylose AA ou amylose inflammatoire,
- réponse thérapeutique à la colchicine,
- signes biologiques : VS et CRP augmentées, hyperleucocytose, SAA (*serum amyloid associated*) élevée.

L'intérêt de l'analyse moléculaire du gène *MEFV* est de confirmer le diagnostic clinique de la maladie, mais il est aussi pronostique. La présence de 2 mutations identiques (sujet homozygote) ou de 2 mutations différentes (sujet hétérozygote composite) sur chaque allèle, confirme le diagnostic de FMF. Si l'analyse moléculaire du gène *MEFV* révèle la présence d'une seule mutation, le diagnostic de FMF ne peut être exclu. Il faut entreprendre une étude exhaustive du gène par

criblage des exons et des jonctions introns/exons afin d'identifier une autre mutation. Les données concernant une relation entre le génotype et le phénotype sont parfois contradictoires. La fonction de la pyrine/marénostrine étant encore méconnue, la signification des mutations identifiées sur le gène *MEFV* est difficile à interpréter. La pénétrance de la FMF est incomplète ; en effet, des études révèlent l'existence de sujets asymptomatiques porteurs de 2 allèles mutés. D'autre part, l'observation de sujets porteurs d'allèles complexes (présence de 2 mutations sur un même allèle en position cis) complique d'autant l'interprétation de l'analyse moléculaire.

Schématiquement, la gravité des phénotypes décroît dans l'ordre des mutations suivantes : M694V M680I - M694I - V726A - E148Q. Plusieurs études ont révélé une plus grande sévérité du phénotype lié au génotype M694V homozygote pour lequel on observe le développement d'une amylose rénale et une survenue plus précoce de la maladie. Enfin, d'autres facteurs sont impliqués dans l'expression phénotypique de la maladie, le sexe (pénétrance plus faible chez les femmes) ainsi que le génotype au locus SAA1 (*Serum Amyloid Protein*), le risque de développer une amylose rénale étant plus élevé chez les individus de sexe masculin et chez ceux porteurs du génotype homozygote SAA1.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC D'AUTRES FIEVRES HEREDITAIRES RECURRENTES

Lors d'un diagnostic génétique non contributif pour la FMF, il faut éventuellement penser à d'autres entités cliniques correspondant à des fièvres héréditaires récurrentes, la fièvre héréditaire liée au récepteur I du TNF (transmission autosomique dominante, gène *TNFRS1A* en cause codant le récepteur 1A du *tumor necrosis factor*), le syndrome d'hyperglobulinémie D (transmission autosomique récessive, gène *MVK* en cause codant la mévalonate kinase), le syndrome de Muckle-Wells (transmission autosomique dominante, gène *CIAS1* en cause codant la cryopyrine, protéine proche de la pyrine).

TRAITEMENT

Le traitement préventif des sujets atteints repose sur la prise de colchicine qui empêche la survenue des accès inflammatoires et de l'amylose rénale. Ce traitement n'est mis en place qu'après la confrontation des données clinico-biologiques et génétiques et est institué par une prise quotidienne à vie de colchicine (dose de 0,5 mg à 2 mg/jour). Une rémission complète est observée chez environ 65 % des patients.

POUR EN SAVOIR PLUS

- *Fièvre méditerranéenne familiale (Recommandations générales, Société Française de Génétique Humaine). La revue du Praticien, 2003; 53:820-824.*
- Grateau G., Cuisset L., Dodé C., Delpech M., *Les maladies inflammatoires récurrentes héréditaires en dehors de la fièvre méditerranéenne familiale, Médecine thérapeutique, 2001; 7:23-27.*

- Grateau G., Dodé C., Cuisset L., Delpech M., *La fièvre méditerranéenne familiale. Médecine thérapeutique, 2001 ; 7:28-32.*
- Méry J.-P., Dodé C., Grateau G., *Les fièvres récurrentes héréditaires à l'ère de la biologie moléculaire. Médecines/Sciences, 2001; 17:1008-1016.*
- Toutou I., *The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. European Journal of Human Genetics, 2001; 9:473-483.*

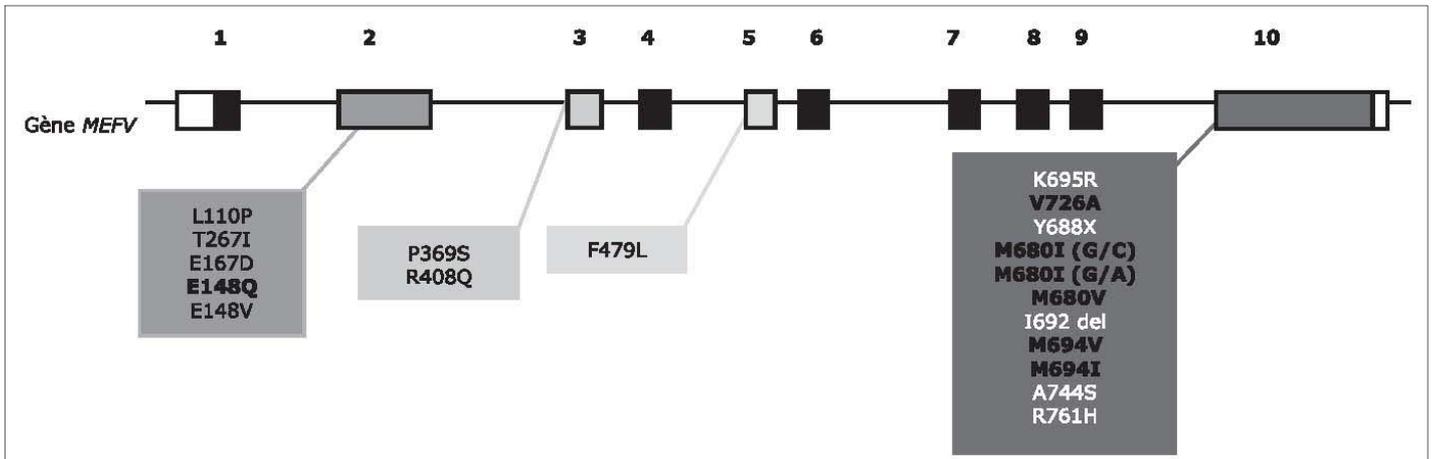


Fig. 1. Représentation du gène MEFV codant la pyrine/marénostrine et localisation des mutations (Chr. 16p13.3). Les mutations indiquées en caractère gras sont retrouvées dans 85 % des cas de FMF.