

Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF)

Auteur : Docteur Isabelle Touitou¹

Date de création : juillet 1997

Mises à jour : juin 2000

mai 2001

mai 2003

décembre 2004

Editeur scientifique : Professeur Loïc Guillevin

¹Service de génétique médicale, CHU Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France. isabelle.touitou@igh.cnrs.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Nom des maladies exclues \(liste non exhaustive\)](#)

[Critères diagnostiques / définition](#)

[Commentaires sur le diagnostic différentiel](#)

[Prevalence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

La fièvre méditerranéenne familiale s'exprime par des crises fébriles brèves à intervalle variable, des douleurs intermittentes dans l'abdomen, le thorax, les articulations ou la peau, et par la survenue éventuelle d'une amylose rénale. Elle est plus fréquente chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen. Le diagnostic se fait souvent par élimination. La notion familiale est de plus en plus rarement retrouvée du fait de la transmission récessive et de la diminution de la taille des familles. Il existe un traitement très efficace : la Colchicine (1 à 2 mg par jour, à vie). On ne connaît pas son mode d'action mais ce traitement est capable d'inhiber voire d'espacer les crises dans 90 % des cas. L'Interferon-alpha a été proposé dans les formes résistantes à la Colchicine. Bien qu'il s'agisse d'une maladie héréditaire autosomique récessive, les facteurs environnementaux sont aussi importants dans le déclenchement des crises : stress, fatigue, infections. Le gène en cause est celui de la marenostriine/pyrine qui est exprimée dans les granulocytes, les monocytes et les éosinophiles. Il est possible de faire un diagnostic génétique dans plusieurs laboratoires en France.

Mots-clés

Fièvre périodique, colchicine, locus 16p, marenostriine/pyrine, transmission autosomique récessive

Nom de la maladie et ses synonymes

Fièvre Méditerranéenne Familiale, FMF, Maladie périodique.

Nom des maladies exclues (liste non exhaustive)

Appendicite, [Syndrome d'hyper IgD](#), Maladie de [Behcet](#), [Porphyrie](#), Fièvre hibernienne familiale, syndrome [PFAPA](#) (Periodic Fever Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy)...

Critères diagnostiques / définition

Le diagnostic clinique a longtemps été basé sur les critères définis par Heller :

- Crises fébriles brèves à intervalles variables
- Douleurs intermittentes dans l'abdomen, le thorax, les articulations ou la peau
- Absence d'une autre affection capable de rendre compte des symptômes
- Survenue éventuelle d'une amylose rénale périréticulaire
- Notion familiale
- Prédominance chez les sujets du pourtour méditerranéen, juifs séfarades, Arméniens, Turcs, Maghrébins ...

D'autres critères ont été proposés depuis, ils ne font pas l'unanimité car ils ne seraient pertinents que pour la population Israélienne.

Commentaires sur le diagnostic différentiel

Le diagnostic de FMF se fait souvent par élimination. Une grande majorité de patients a subi une appendicectomie inutile. La notion familiale est de plus en plus rarement trouvée du fait de la transmission récessive et de la diminution de la taille des familles.

Les maladies suivantes peuvent être éliminées pour diverses raisons :

- La fièvre récurrente avec hyper-IgD n'affecte pas les mêmes ethnies, elle est responsable de diarrhée, céphalée, adénopathies et une augmentation biologique des IgD.
- La maladie de Behcet présente des critères cliniques plus spécifiques - même s'ils sont parfois absents ou frustrés - qu'il faut savoir rechercher (aphtes au niveau du tractus digestif ou génito-urinaire, troubles de la vision).
- La fièvre hibernienne familiale, qui fait partie du syndrome TRAPS (TNF Receptor Associated Periodic Syndromes) répond mal à la colchicine mais bien aux corticoïdes et à l'Etanercept. Les éruptions cutanées sont plus fréquentes et sont de type migratoire. Un œdème périorbitaire et des raideurs cervicales sont souvent retrouvés.

Prevalence

Elle est extrêmement élevée dans les ethnies les plus souvent atteintes (Arméniens, Turcs, Juifs et Arabes d'Afrique du Nord). La fréquence de la maladie est de 1/200 à 1/1000. La fréquence des hétérozygotes peut atteindre 1/3. La FMF ne doit plus être considérée comme rare dans d'autres populations méditerranéennes (Italie, Grèce, Espagne).

Description clinique

Le plus souvent, les "crises", qui durent de 24 à 72 heures, associent fièvre et douleurs, mais parfois les symptômes sont isolés.

Il existe des formes rares atypiques (orchite ou méningite) associées ou non aux formes classiques. La symptomatologie est due à une inflammation des membranes séreuses (péritoine, synoviale, plèvre ...) et peut évoluer au cours de la vie. Les manifestations apparaissent en général dès l'enfance. Il est très rare que la FMF débute après 30 ans. Les crises sont favorisées par la fatigue et le stress. Les complications rénales par amylose inflammatoire de type AA, assez fréquentes, sont responsable du mauvais pronostic de la maladie en l'absence de traitement. La forme II (très rare) est caractérisée par une apparition inaugurale de l'insuffisance rénale.

Mode de prise en charge

Cette maladie n'est pas reconnue par la Sécurité Sociale.

Il existe un traitement très efficace : la Colchicine (1 à 2 mg/j, à vie).

On ne connaît pas son mode d'action mais elle est capable non seulement d'inhiber ou d'espacer les crises dans 90% des cas, mais aussi de prévenir ou de retarder l'apparition des complications rénales dans 2/3 des cas. Quand la colchicine semble inefficace, il faut vérifier que le patient prend régulièrement son traitement et éventuellement réajuster la dose ou s'aider d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant les crises. L'interféron alpha a été proposé dans les formes résistantes à la Colchicine.

Etiologie

La FMF est une maladie héréditaire autosomique récessive. Le gène, localisé sur le bras court du chromosome 16, a été identifié en 1997 indépendamment et en même temps par les deux consortiums FMF (consortium français et consortium international). Des cas de transmission dominante ont été décrits. Certains de ces cas pourraient être dus à une consanguinité importante et une fréquence élevée du gène dans les populations atteintes. Deux loci modificateurs (qui influencent l'expressivité de la maladie sans la causer) ont été identifiés. Il s'agit de MICA (Major Histocompatibility Complex class I chain-related gene A) dans le complexe HLA et de la SAA (Serum Amyloid A). Les facteurs environnementaux sont aussi très importants (bien connus : stress et fatigue; supposés : infections, habitudes alimentaires ...).

Le gène MEFV code pour une protéine appelée Marenostriine (du nom latin de la mer

Méditerranée) par les Français et Pyrin (du nom grec de la fièvre) par les Américains. Son rôle est commence à être décrypté. La protéine est exprimée dans les granulocytes, les monocytes et les éosinophiles. Elle contient un domaine PYD (pyrin domain), 4ème membre de la superfamille des DDF (death domain fold), impliquée dans la régulation de l'inflammation et de l'apoptose par la mise en jeu d'interaction protéines-protéines de type homotypique. La pyrine/Marenostrine sauvage serait un régulateur négatif de l'inflammation et interviendrait en inhibant la voie de régulation de l'interleukine 1 et en augmentant l'apoptose des cellules inflammatoires.

Méthodes de diagnostic biologique

L'évaluation non spécifique de l'inflammation (VS, CRP...) était la seule approche biologique jusqu'à présent. Grâce à la découverte récente du gène responsable de la FMF (*MEFV*), il est maintenant possible d'offrir aux patients un diagnostic spécifique par la recherche de mutations (diagnostic direct).

Mutations connues

Il y a 5 mutations fréquentes : 4 regroupées dans l'exon 10 (V726A, M694V, M694I, M680I) et une dans l'exon 2 (E148Q).

Près de 40 mutations ont été rapportées à ce jour (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infervers>).

Indications et méthodes

Le diagnostic génétique repose sur la recherche de mutations dans le gène *MEFV*. La découverte d'une mutation par chromosome signe le diagnostic. Un test génétique basé uniquement sur la recherche des mutations les plus fréquentes ne permet pas d'exclure le diagnostic. L'indication doit toujours être posée en accord avec le biologiste.

Conseil génétique

Il est utile de connaître le statut génétique des individus appartenant à des familles à risque. Il y a un risque sur 4 pour les enfants issus de couples hétérozygotes. Une surveillance rénale est indiquée chez les sujets présentant une mutation sur chaque chromosome. Un diagnostic précoce permet une économie de souffrance, une attitude thérapeutique adaptée et un coût de santé moindre. La Société Française de génétique a édité une fiche de synthèse utile au conseil génétique de la FMF.

Diagnostic prénatal

Il n'est absolument pas indiqué

Questions non résolues et commentaires

L'identification d'autres mutations rares permettra d'augmenter la sensibilité du test.

Les questions de l'expressivité des hétérozygotes et des corrélations phénotype-génotype commencent à se clarifier. Les patients homozygotes pour la mutation M694V font une forme plus sévère de la maladie. A l'opposé, certaines mutations comme E148Q sont peu pénétrantes ou associées avec une forme plus légère de la maladie.

Note : Il existe un institut spécialisé de la FMF en Israël portant le nom de Heller.

Références

Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ, Oddoux C, *et al*. Mutation and haplotype studies in 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 Genet* 1999; 64:949-62

Ben-Chétrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the *MEFV* gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat* 200; 15:385-6.

Bernot A., Da Silva C., Petit JL., Cruaud C., Caloustian C., Castet V., Ahmed-Arab M., *et al*. Non-founder mutations in the *MEFV* gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet* 1998; 7:1317-25.

Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, Booth SE, Bybee A, Soyuturk M, Akar S, *et al*. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM* 2000 Apr;93:217-21.

Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: Clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999; 103:S70

Cazeneuve C, Dode C, Delpech M, Touitou I, Grateau G, Amselem S. [French Society for Human Genetics. "Genetics in Practice" Commission. Core scientific data of use in genetic counseling. Familial Mediterranean fever]. *Ann Genet.* 1999; 42:241-5.

Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, Papazian M, *et al*. Identification of *MEFV*-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet.* 2000; 67:1136-43.

Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, Kingma DW, *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.

Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, Kastner DL. Targeted Disruption of Pypin, the FMF Protein, Causes Heightened Sensitivity to Endotoxin and a Defect in Macrophage Apoptosis. *Mol Cell* 2003; 11:591-604.

Chen X, Bykhovskaya Y, Tidow N, Hamon M, Bercovitz Z, Spirina O, Fischel-Ghodsian N. The familial Mediterranean fever protein interacts and colocalizes with a putative Golgi transporter. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000; 224:32-40.

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.

Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Cattan D, Bernot A, Dross C, *et al*. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 1998; 6:95-7.

Dupont M, Dross C, Smaoui N, Nedelec M J, Grateau G, Clepet C, Gourdiere I, *et al*. Genotypic diagnosis of familial Mediterranean fever (FMF) using new microsatellite markers. Example of two extensive non-Ashkenazi Jewish pedigrees. *J Med Genet* 1997; 34:375-81.

Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, *et al* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1879-85.

Livneh A, Zemer D, Langeitz P *et al*. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. Analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1804-11.

Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L *et al*. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *New Engl J Med* 1992; 326:1509-13.

Rogers DB, Shohat M, Petersen G *et al*. Familial Mediterranean Fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989; 34:168-72

Sarrauste de Menthier C, Terriere S, Pugnere D, Ruiz M, Demaille J, Touitou I. INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res* 2003; 31:282-5.

Shohat M, Bu X, Shohat T *et al*. The gene for familial Mediterranean fever in both Armenians and non-Ashkenazi Jews is linked to the alpha globin complex on 16p: evidence for locus

homogeneity. *Am J Hum Genet* 1992; 51:1349-54.

Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, Danon Y, *et al*. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7:287-92.

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.

Tidow N, Chen X, Muller 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, pypin. *Blood*. 2000; 95:1451-5.

The French FMF consortium. Localization of the familial Mediterranean fever (FMF) gene to a 250 kb interval in non-Ashkenazi Jewish haplotypes. *Am J Human Genet* 1996; 59:603-12.

The French FMF consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17:25-31.

The International FMF consortium. Ancient missense mutations in a new member of the *RoRet* gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90:797-807.

Touitou I. Diagnostic génétique de la maladie périodique (fièvre méditerranéenne familiale ou FMF). *Rev Méd Interne* 1998; 7:486-91.

Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. A review. *Eur J Hum Genet*, 2001; 9:473-83.

Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, Kone-Paut I. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2001; 44:163-9.

Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpinar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol*. 1997; 36:1005-8.

Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D *et al*. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Genet* 1995; 57:455-57.

Zemer D, Pras M, Sohar E *et al*. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *New Engl J Med* 1986; 314:1001-5.