



LA FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE (FMF) en 2019

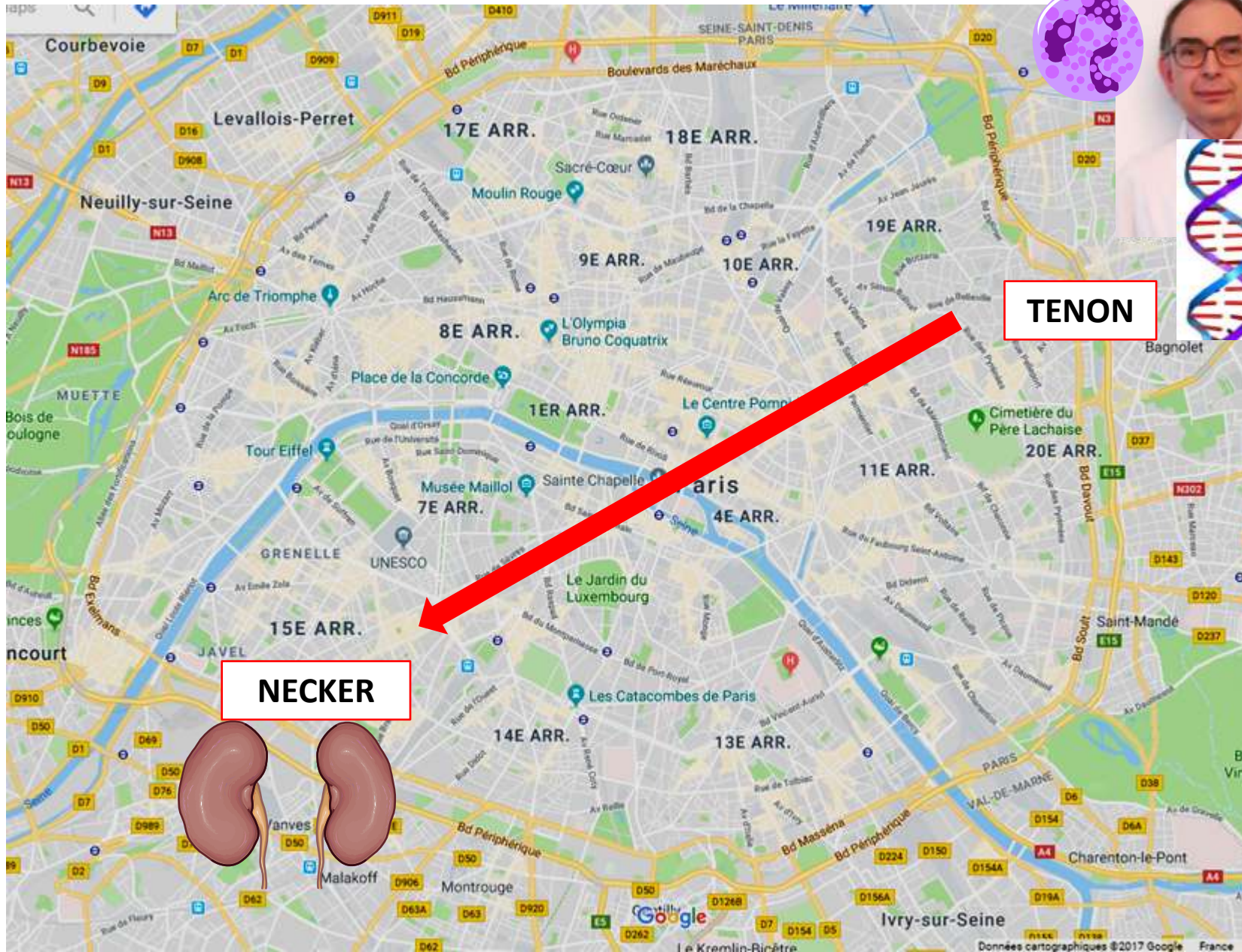


Dr Sophie Georgin-Lavialle et Pr Gilles Grateau

Service de médecine interne, Hôpital Tenon

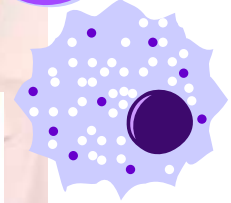
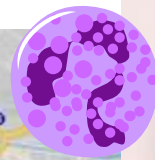
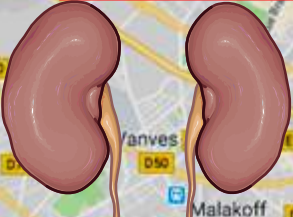
Centre de référence des maladies auto inflammatoires et des amyloses

Mardi 21 Mai 2019



TENON

NECKER



PLAN

- 1. FMF classique**
- 2. Inflammasome pyrine**
- 3. Traitement de la FMF**
- 4. Aspects actuels de l'amylose AA de la FMF**

PLAN

- 1. FMF classique**
2. Inflammasome pyrine
3. Traitement de la FMF
4. Aspects actuels de l'amylose

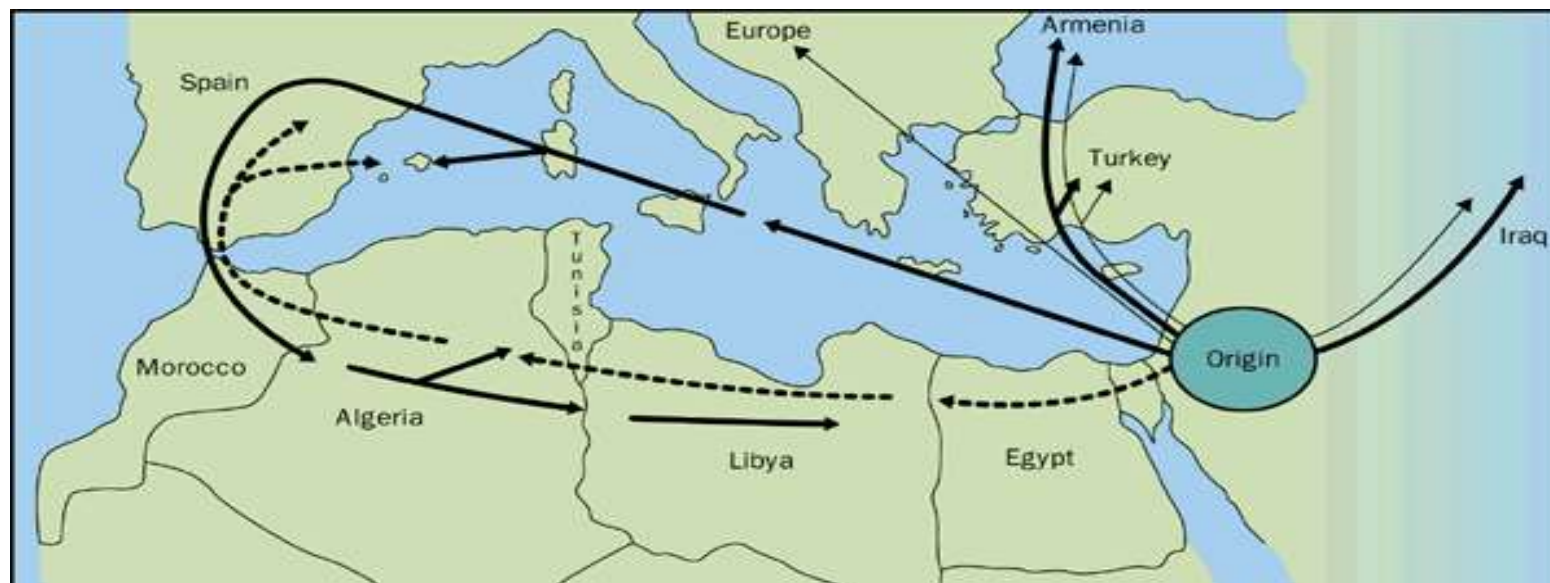
EPIDEMIOLOGIE

Maladie autosomique récessive liée au gène *MEFV* codant la pyrine/marénostrine

**Principalement
Juifs
sépharades, Arméniens,
et Turques**

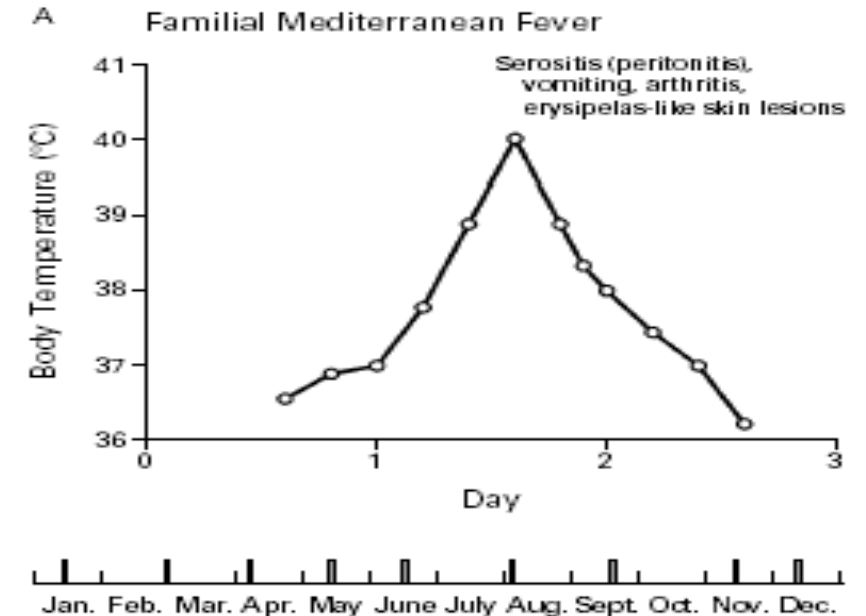
Mais également :

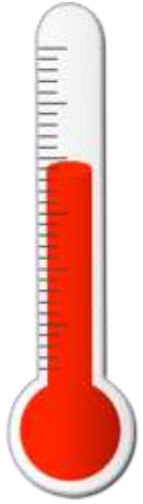
Arabes du Moyen Orient, Kurdes, Druzes, Libanais, Italiens, Grecs et Juifs ashkénazes



CLINIQUE

- **Début avant 20 ans dans 90% des cas**
- **Poussées fébriles récurrentes 38,5-40°C, < 72h**
- **Facteurs déclenchants**
 - Activité physique
 - Stress émotionnel
 - Infections intercurrentes
 - Changement de température
 - Menstruations
- **Prodromes**
 - « gêne » au site de la crise
 - Anomalies neuropsychiques (irritabilité)
 - Sensation de vertige, boulimie ou dysgueusie





Fièvre (100%)

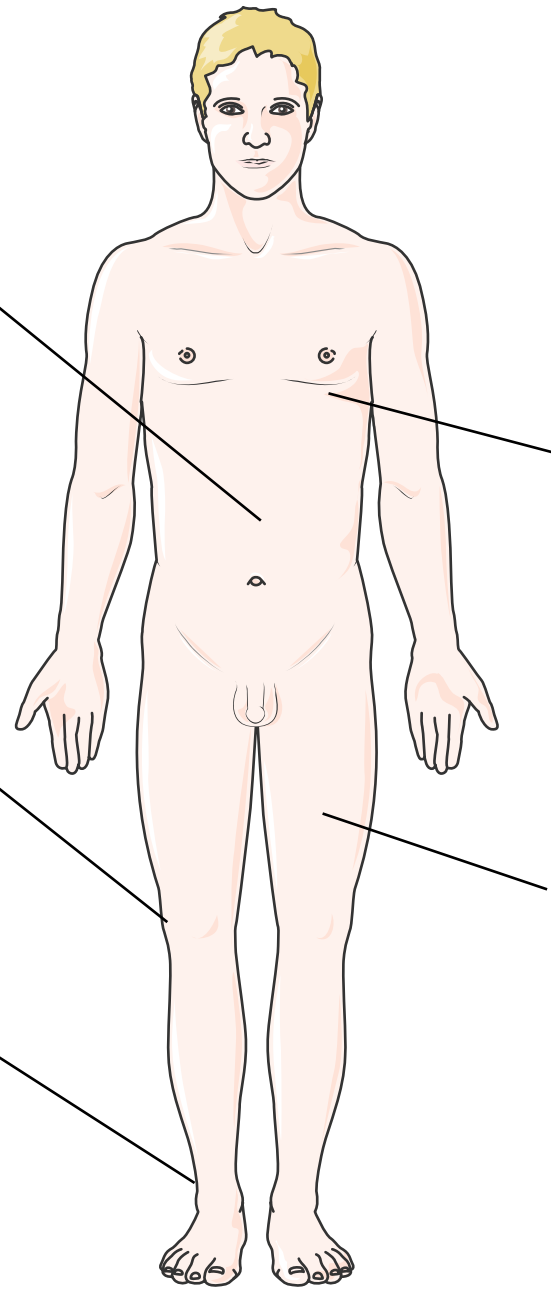
**1-Douleurs abdominales
(95%)**

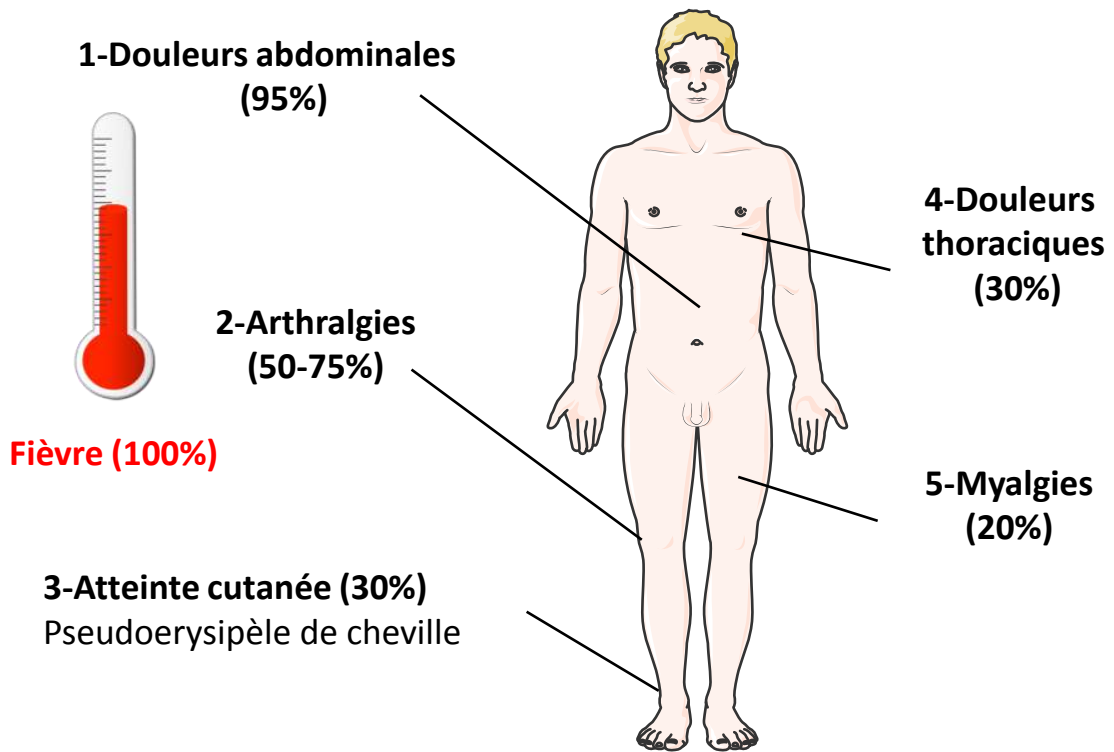
**2-Arthralgies
(50-75%)**

3-Atteinte cutanée (30%)
Pseudoerysipèle de cheville

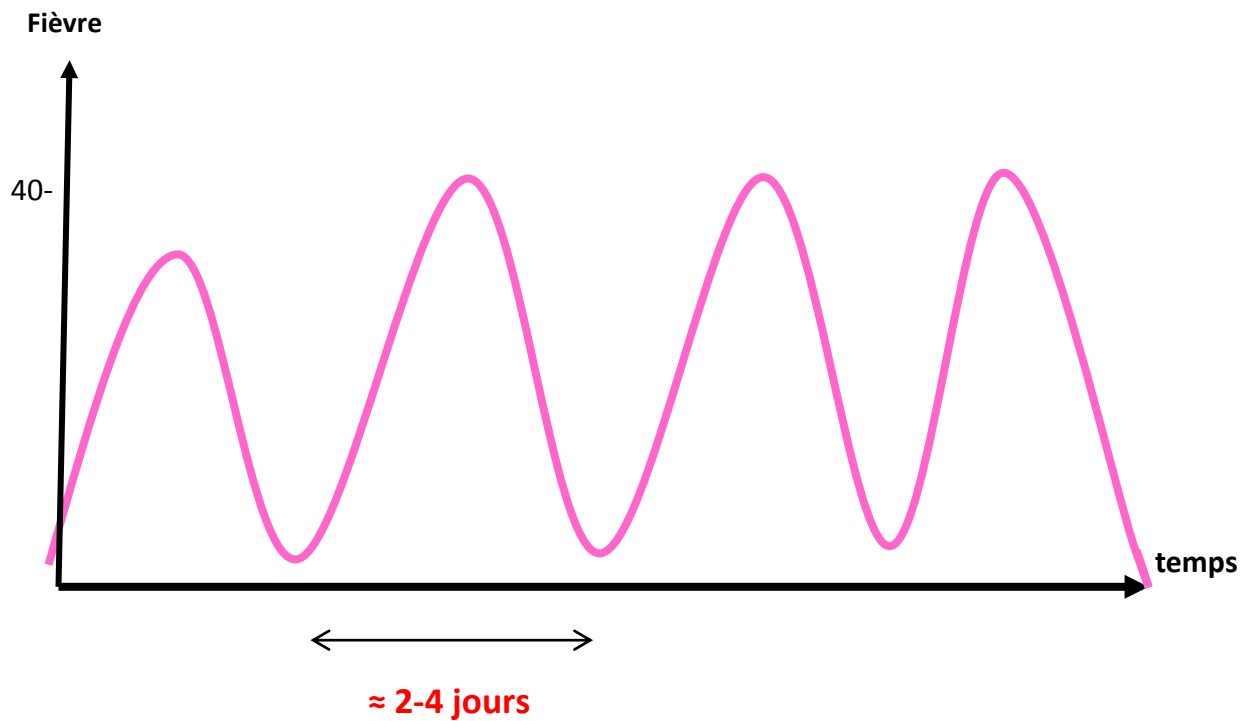
**4-Douleurs thoraciques
(30%)**

5-Myalgies (20%)





Durée de la crise



« Pseudo-érysipèle »

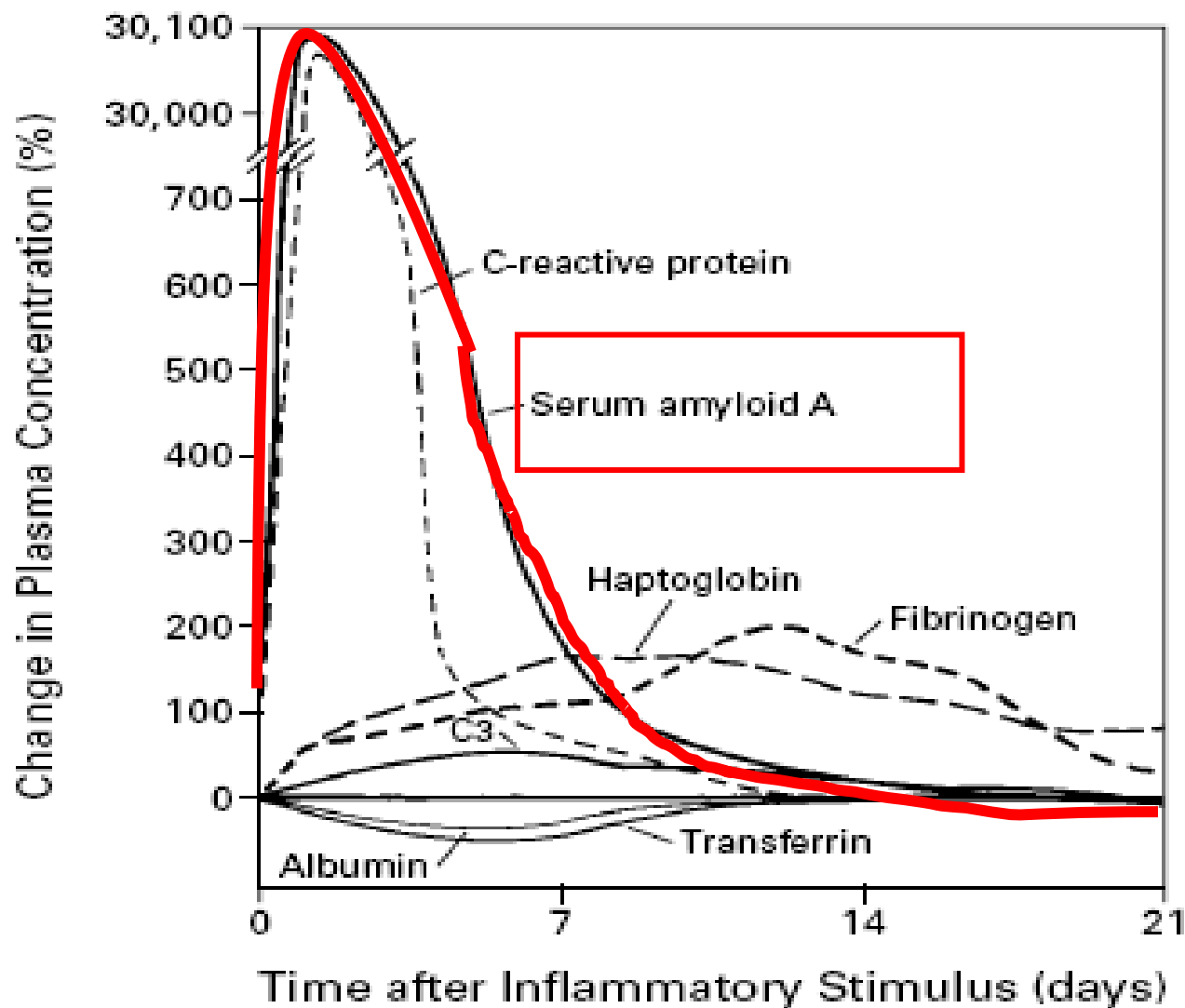


Turkish FMF study group, 2005





LES PROTÉINES DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE: CINÉTIQUE



CRITERES CLINIQUES DE FMF

Critères de Tel Hashomer

Critères majeurs

1. Épisodes fébriles récurrents avec péritonite, arthrite ou pleurésie
2. Amylose de type AA sans cause identifiée
3. Réponse favorable à un traitement continu par colchicine

Critères mineurs

1. Épisodes fébriles récurrents
2. Pseudoérysipèle
3. FMF chez un parent du 1^{er} degré

Diagnostic positif de FMF si :

- Présence de 2 critères majeurs
- Ou présence de 1 critère majeur et 2 critères mineurs

Critères de Yalçinkaya (pédiatriques)

Fièvre T° axillaire > 38°C, 6-72h, ≥ 3 accès

Douleur abdominale 6-72h, ≥ 3 accès

Douleur thoracique 6-72h, ≥ 3 accès

Arthrite 6-72h, ≥ 3 accès, oligoarthritis

Histoire familiale de FMF

Diagnostic positif si 2 présence de 2 critères

Critères simplifiés de Livneh

Critères majeurs

- Accès typiques récurrents (au moins 3) avec fièvre > 38°C et d'une durée de 12 à 72h
 - péritonite (généralisée)
 - pleurésie (unilatérale) ou péricardite
 - monoarthrite (hanche, genou, cheville)
 - fièvre isolée
 - accès abdominal incomplet

Critères mineurs

- Accès incomplet touchant un ou plus des sites suivants :
 - thorax
 - articulation
- Douleurs des membres inférieurs à l'effort
- Réponse favorable à un traitement par colchicine

Diagnostic positif de FMF si :

- Présence de 1 critère majeur
- Ou présence de 2 critères mineurs

A candidate gene for familial Mediterranean fever

The French FMF Consortium

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disorder characterized by attacks of fever and serositis. In this paper, we define a minimal co-segregating region of 60 kb containing the FMF gene (*MEFV*) and identify four different transcript units within this region. One of these transcripts encodes a new protein (marenostrin) related to the ret-finger protein and to butyrophilin. Four conservative missense variations co-segregating with FMF have been found within the *MEFV* candidate gene in 85% of the carrier chromosomes. These variations, which cluster at the carboxy terminal domain of the protein, were not present in 308 control chromosomes, including 162 validated non-carriers. We therefore propose that the sequence alterations in the marenostrin protein are responsible for the FMF disease.

Ancient Missense Mutations in a New Member of the *RoRet* Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever

The International FMF Consortium*

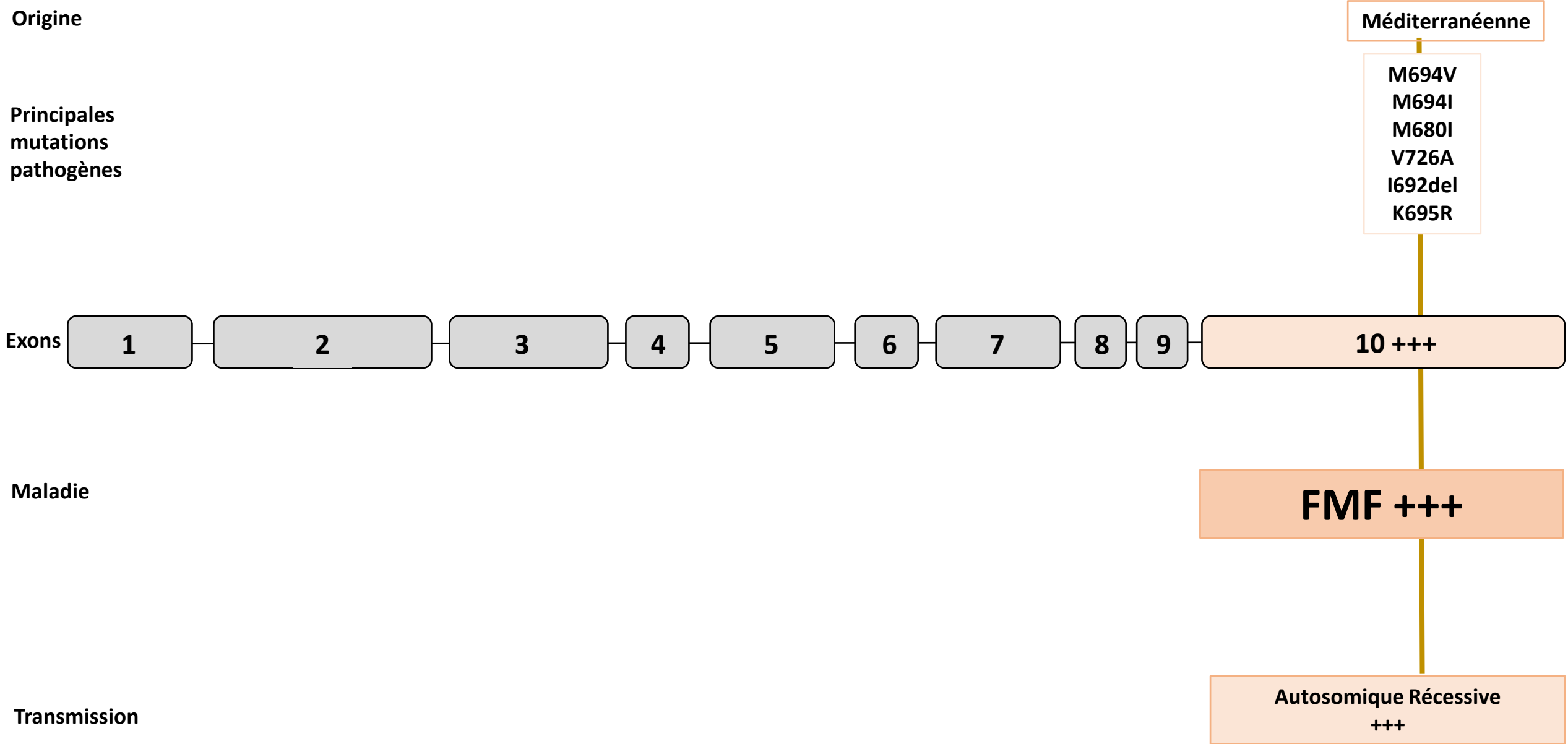
Summary

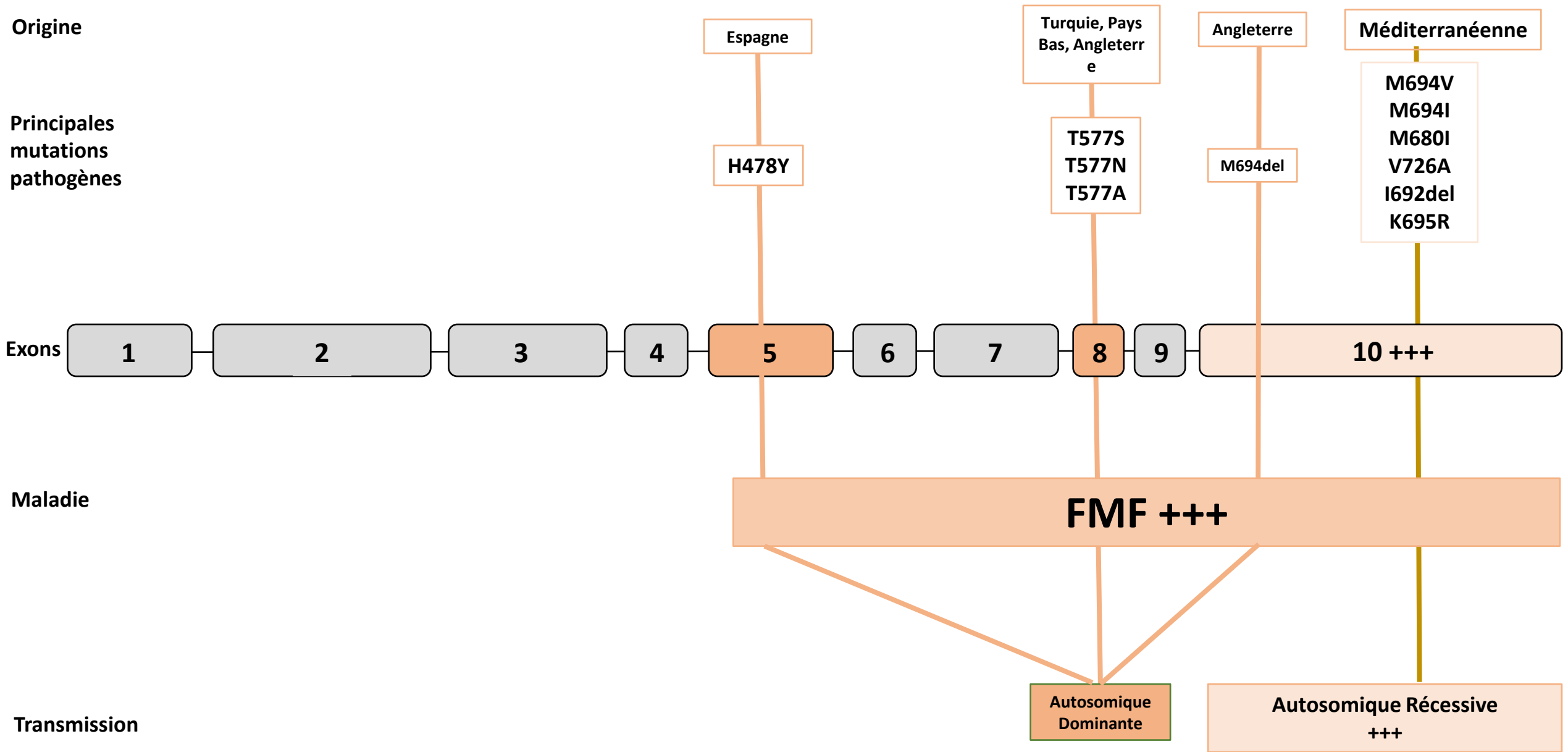
Familial Mediterranean fever (FMF) is a recessively inherited disorder characterized by dramatic episodes of fever and serosal inflammation. This report describes the cloning of the gene likely to cause FMF from a 115-kb candidate interval on chromosome 16p. Three different missense mutations were identified in affected individuals, but not in normals. Haplotype and mutational analyses disclosed ancestral relationships among carrier chromosomes in populations that have been separated for centuries. The novel gene encodes a 3.7-kb transcript that is almost exclusively expressed in granulocytes. The predicted protein, pyrin, is a member of a family of nuclear factors homologous to the Ro52 autoantigen. The cloning of the FMF gene promises to shed light on the regulation of acute inflammatory responses.

Introduction

The hereditary periodic fever syndromes are a relatively recently recognized group of inherited inflammatory disorders that are characterized by episodic, self-limited bouts of fever accompanied by unexplained arthritis, sterile peritonitis, pleurisy, and/or skin rash (reviewed in Kastner, 1996). To date, three clinical diseases have been identified in this class: the recessively inherited familial Mediterranean fever (FMF, MIM249100) and Dutch type periodic fever (MIM260920, also known as the hyperimmunoglobulinemia D syndrome), and the dominantly inherited familial Hibernian fever (MIM142680). In addition, there are a number of other related but clinically distinguishable conditions (Gertz et al., 1987; Karenko et al., 1992) that have been described in case reports but have not yet been organized into specific nosologic entities.

Of the three well-defined hereditary periodic fever syndromes, FMF is by far the most common and has attracted the most investigative interest. FMF is seen





Recommandations européennes pour le diagnostic de FMF

Table 3 Recommendations for familial Mediterranean fever (FMF) genetic diagnosis

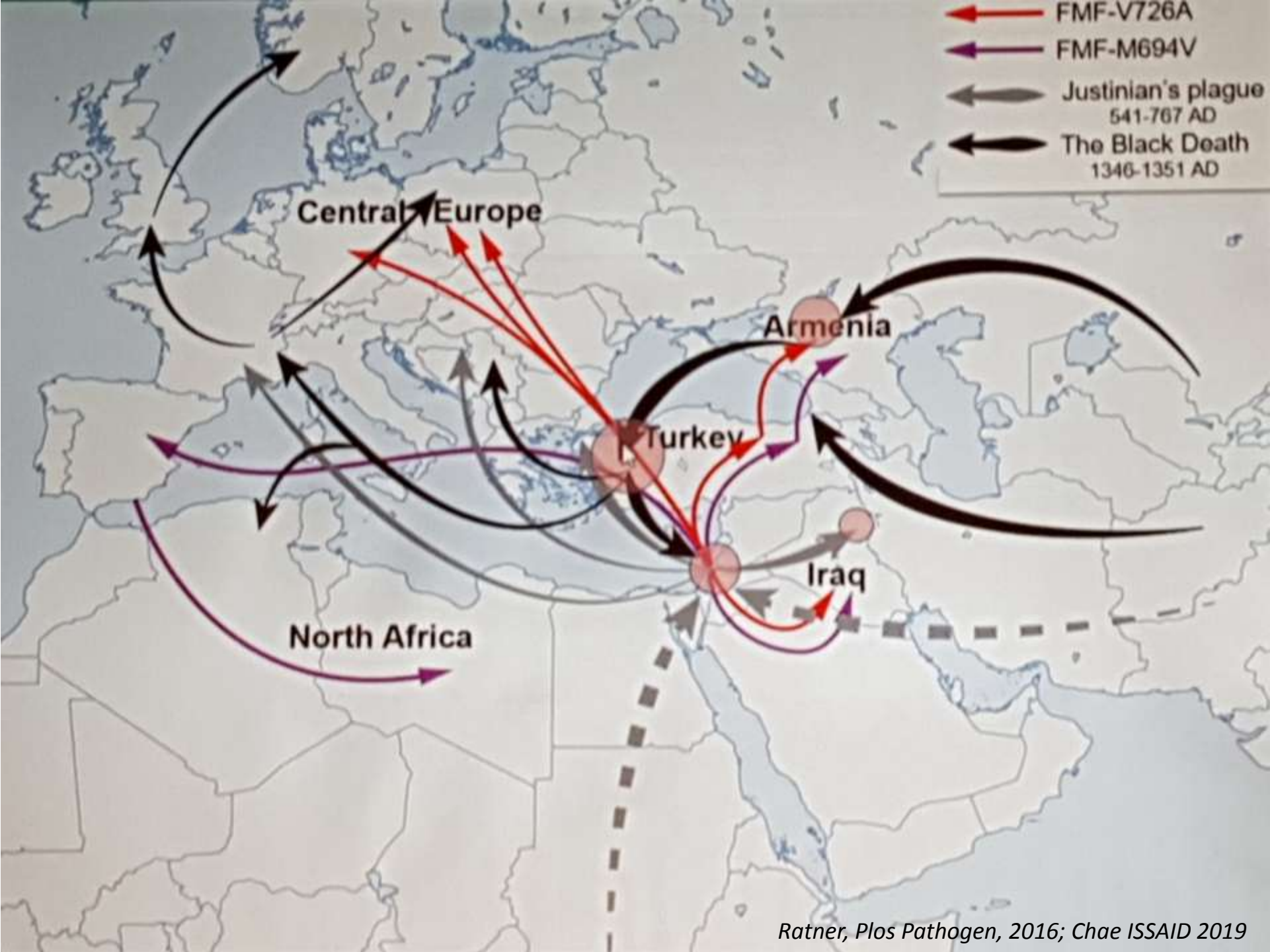
	Strength of evidence
1. FMF is a clinical diagnosis, which can be supported but not excluded by genetic testing	B
2. Consider patients homozygous for M694V at risk of developing, with very high probability, a severe phenotype	B
3. FMF patients carrying two of the common mutated alleles (homozygotes or compound heterozygotes), especially for M694V mutation or mutations at position 680 to 694 on exon 10, must be considered at risk of having a more severe disease	B
4. The E148Q variant is common, of unknown pathogenic significance and, as the only <i>MEFV</i> variant, does not support the diagnosis of FMF	B
5. Patients homozygous for M694V mutation are at risk of early onset disease	C
6. Individuals homozygous for M694V who are not reporting symptoms should be evaluated and followed closely in order to consider therapy	A
7. For individuals with two pathogenic mutations for FMF who do not report symptoms, if there are risk factors for AA amyloidosis (such as the country, family history and persistently elevated inflammatory markers, particularly serum amyloid A protein), close follow-up should be started and treatment considered	B
8. Consultation with an autoinflammatory disease specialist may be helpful in order to aid in the indication and interpretation of the genetic testing and diagnosis	C

Du neuf avec du vieux



La fièvre méditerranéenne familiale

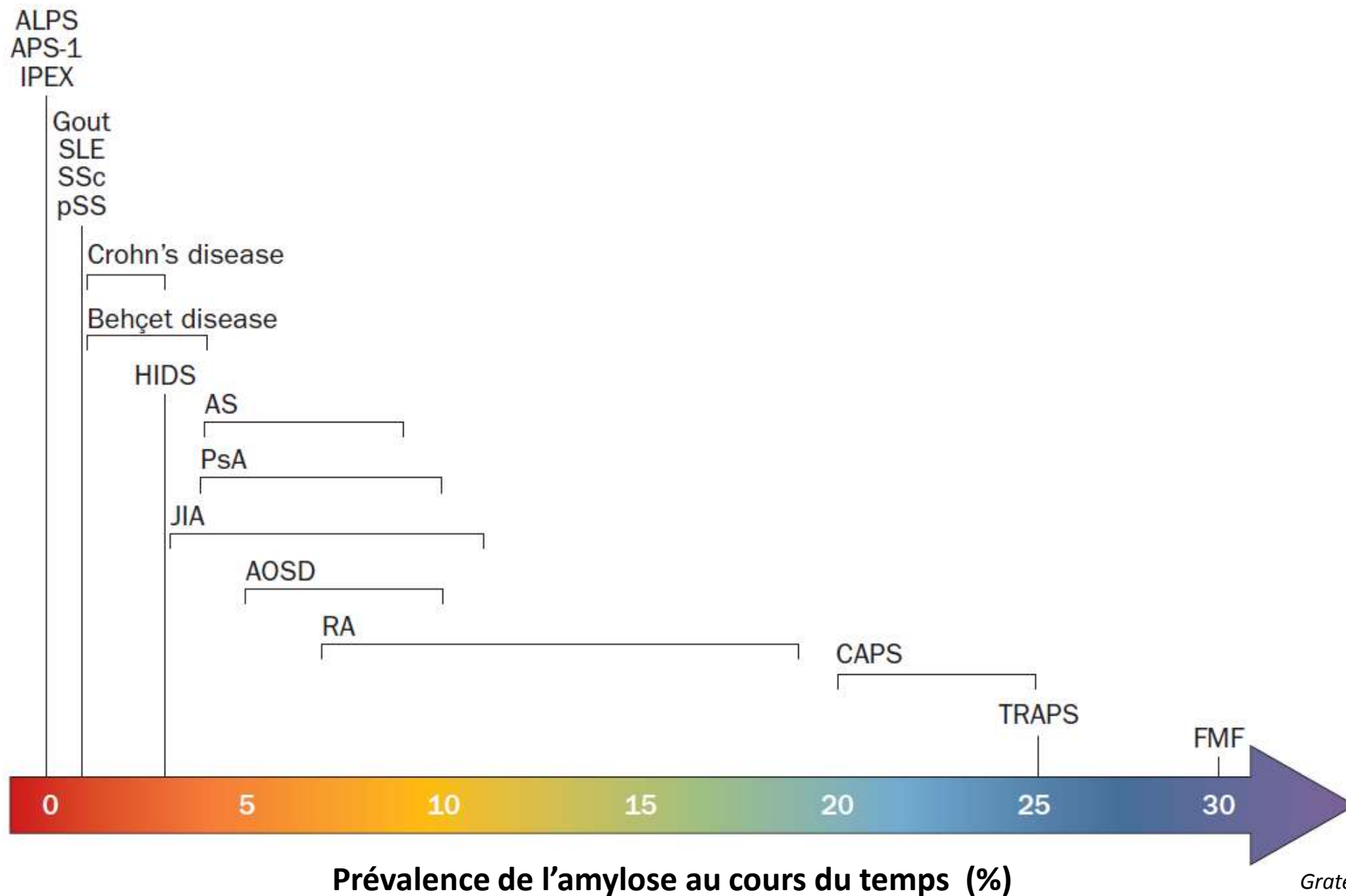




PLAN

- 1. FMF classique: et l'amylose??**
2. Inflammasome pyrine
3. Traitement de la FMF
4. Aspects actuels de l'amylose

AMYLOSE AA ET MALADIES INFLAMMATOIRES



MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'AMYLOSE AA

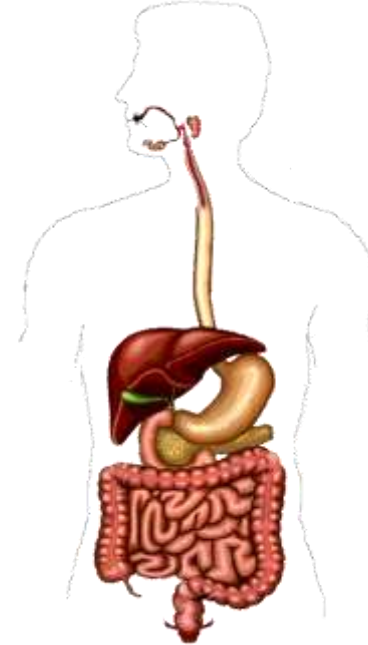
Rein +++

**Protéinurie, insuffisance rénale
Oedèmes, syndrome néphrotique**



Tube digestif

Perte de poids, troubles fonctionnels, hémorragie digestive



Foie

hépatomégalie, cholestase



Glandes endocrines

insuffisance surrénalienne, goitre thyroïdien



Système hématopoïétique

splénomégalie



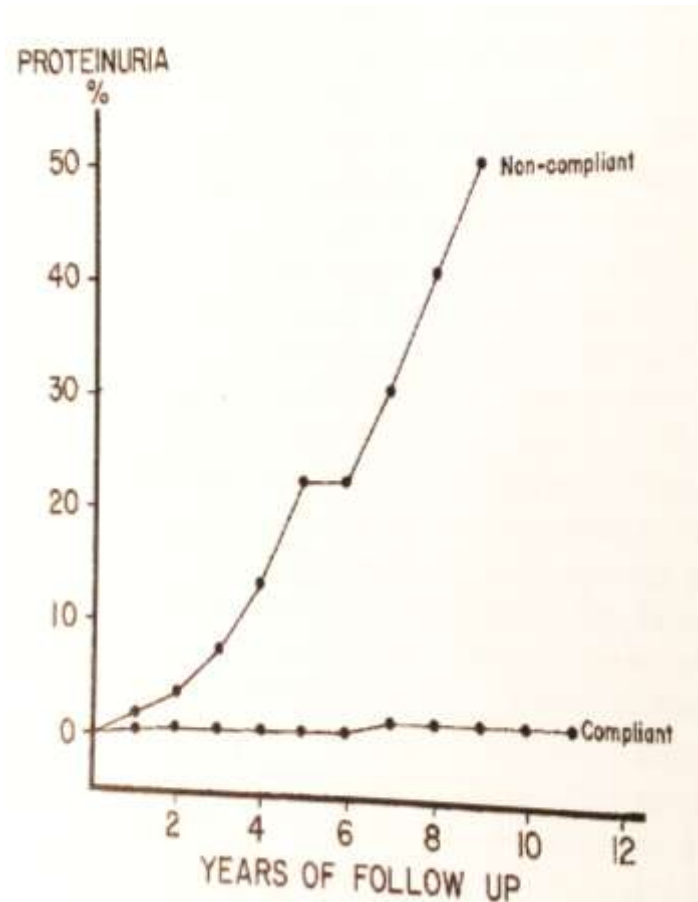
Histoire naturelle de la néphropathie de l'amylose AA

TABLE 2.—*Stages of Renal Disease in F.M.F.*

Stage	No. Affected
(1) "Preclinical"	Unknown (1 proved)
(2) Proteinuria	28
(3) Nephrotic syndrome	3
(4) Uremia	3
(5) Died	12
Total	<hr/> 47

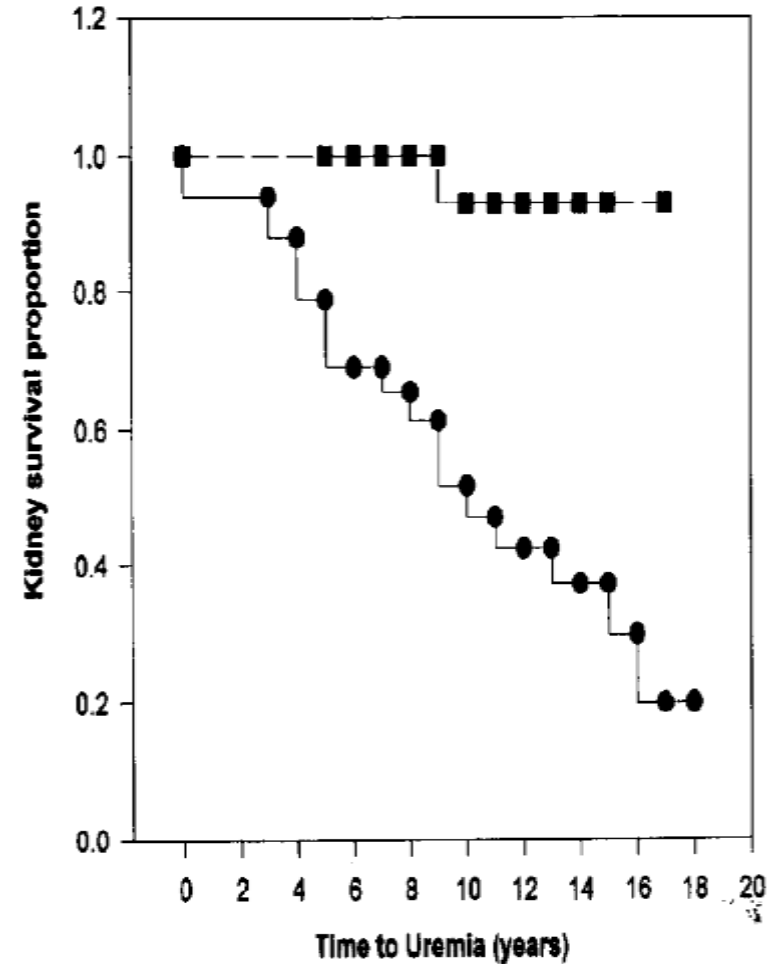
TRAITEMENT PREVENTIF PAR LA COLCHICINE

EFFICACE: 98%



Zemer, NEJM, 1986

DOSE > 1,5 mg/j

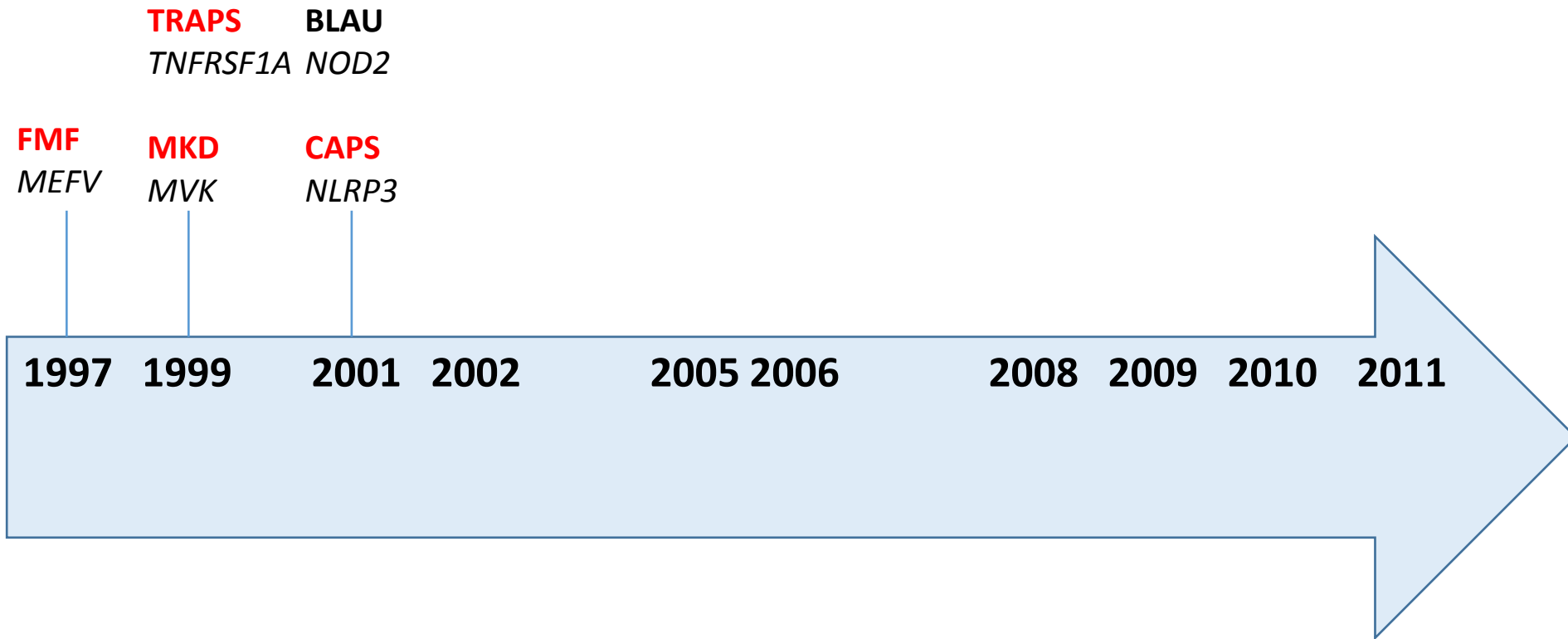


Livneh, Arthritis
Rheum 1994;

PLAN

1. FMF classique
- 2. Inflammasome pyrine**
3. Traitement de la FMF
4. Aspects actuels de l'amylose

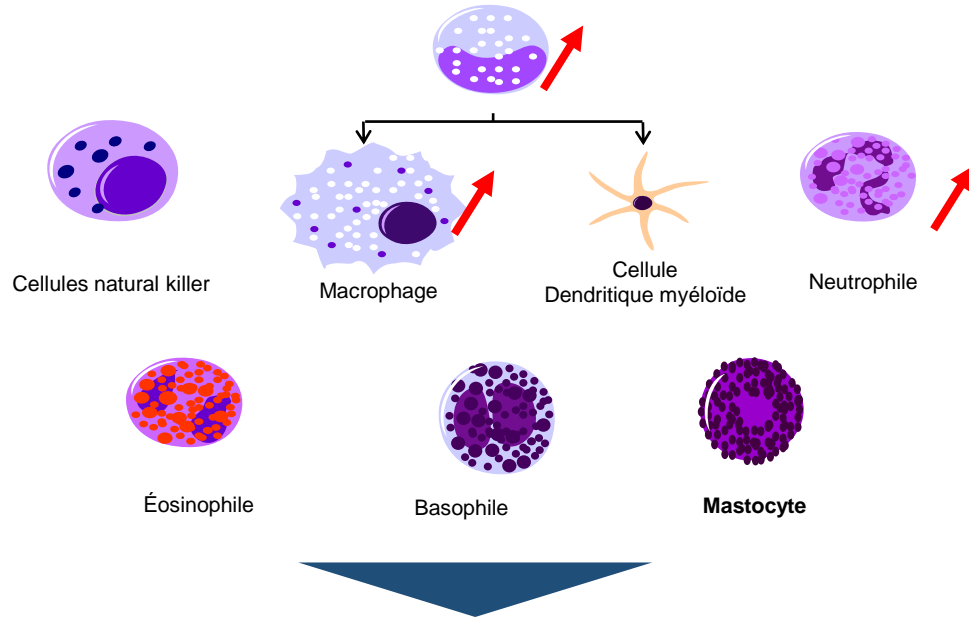
MUTATIONS GÉNÉTIQUES ASSOCIÉES AUX MAI



MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Signaux de danger

+
Inflammasomes : pyrine, NLRP3



+
Cytokines pro-inflammatoires IL1, IL6, IL18

Définition des maladies auto-inflammatoires

✓ Désordre de l'immunité innée

PHYSIOPATHOLOGIE

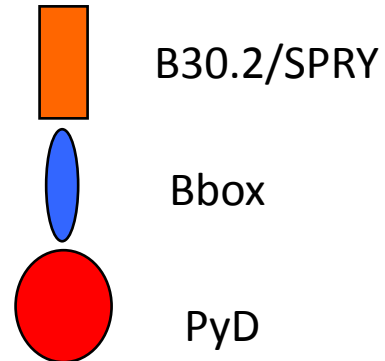
Mutations gène *MEFV*

=> Code protéine pyrine (inflammasome)

PYRINE

- **3 domaines**
 - **B30.2 ou SPRY, concentre les mutations**
 - **Bbox**
 - **PyD (domaine pyrine):**
 - **partie effectrice**
 - **Similaire de la terminaison de plusieurs NLR**

C-terminal



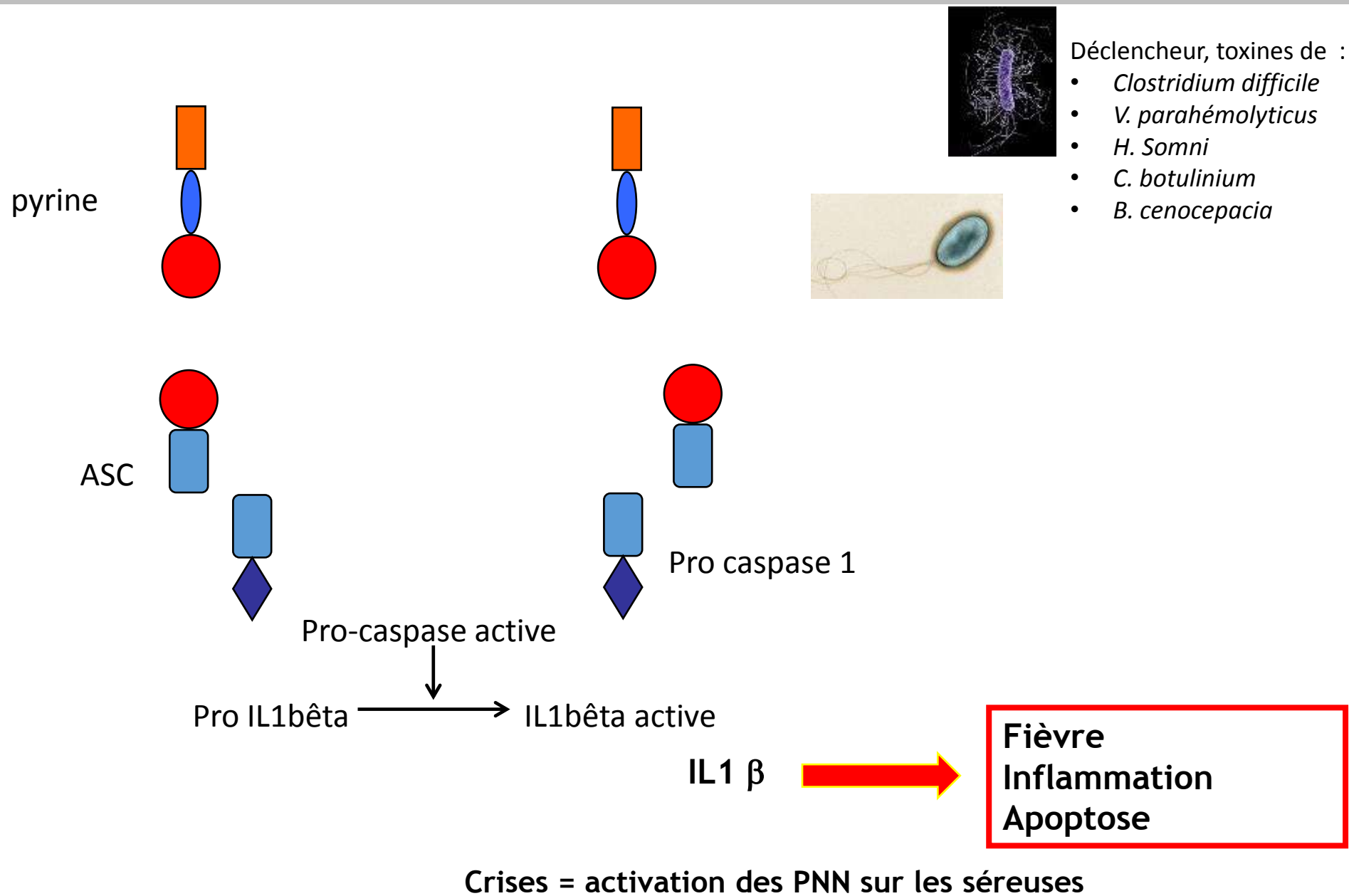
B30.2/SPRY

Bbox

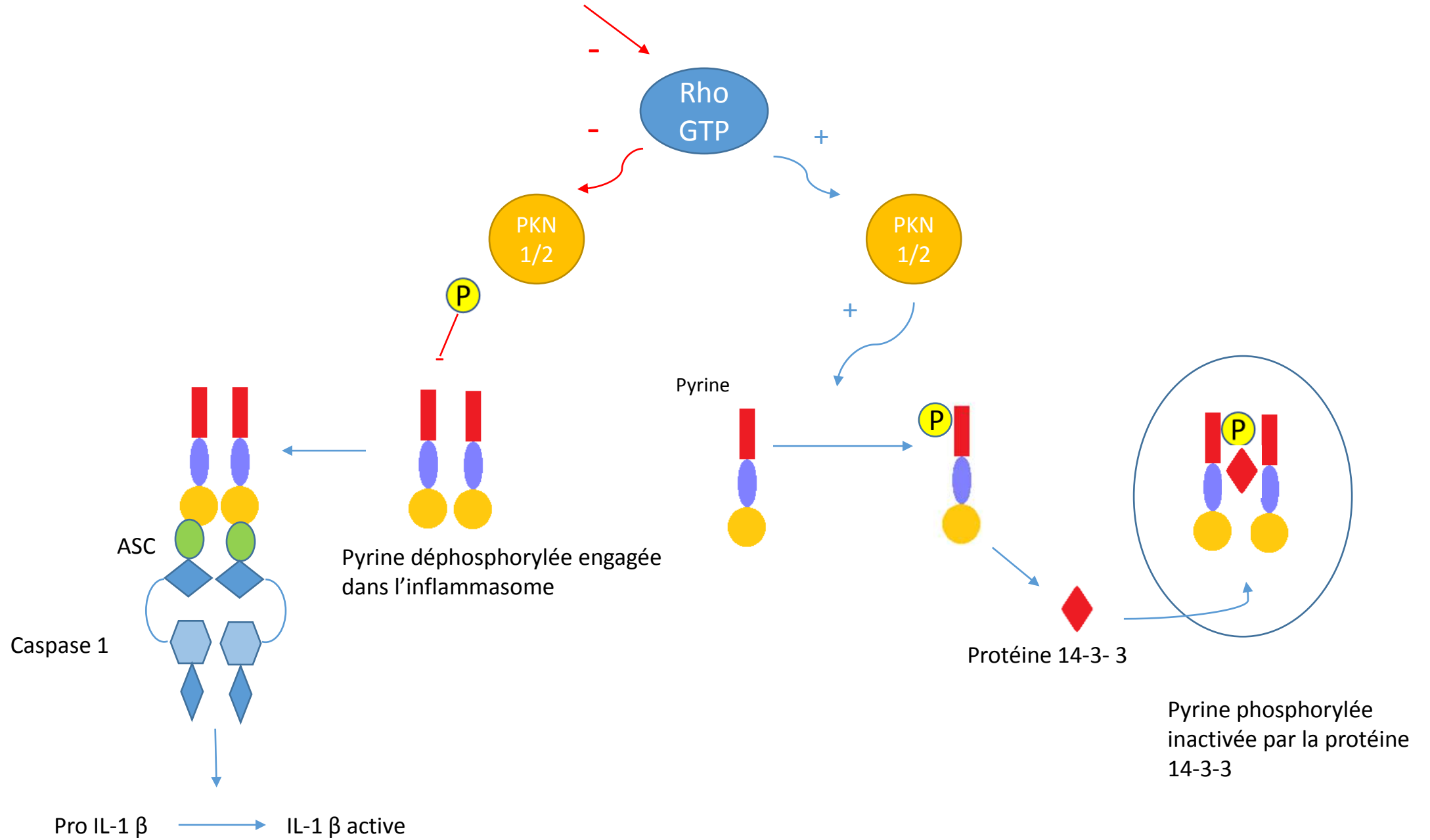
PyD

N-terminal

INFLAMMASOME PYRINE



Inhibiteurs des RhoGTP
(Ex Toxine de clostridium difficile)



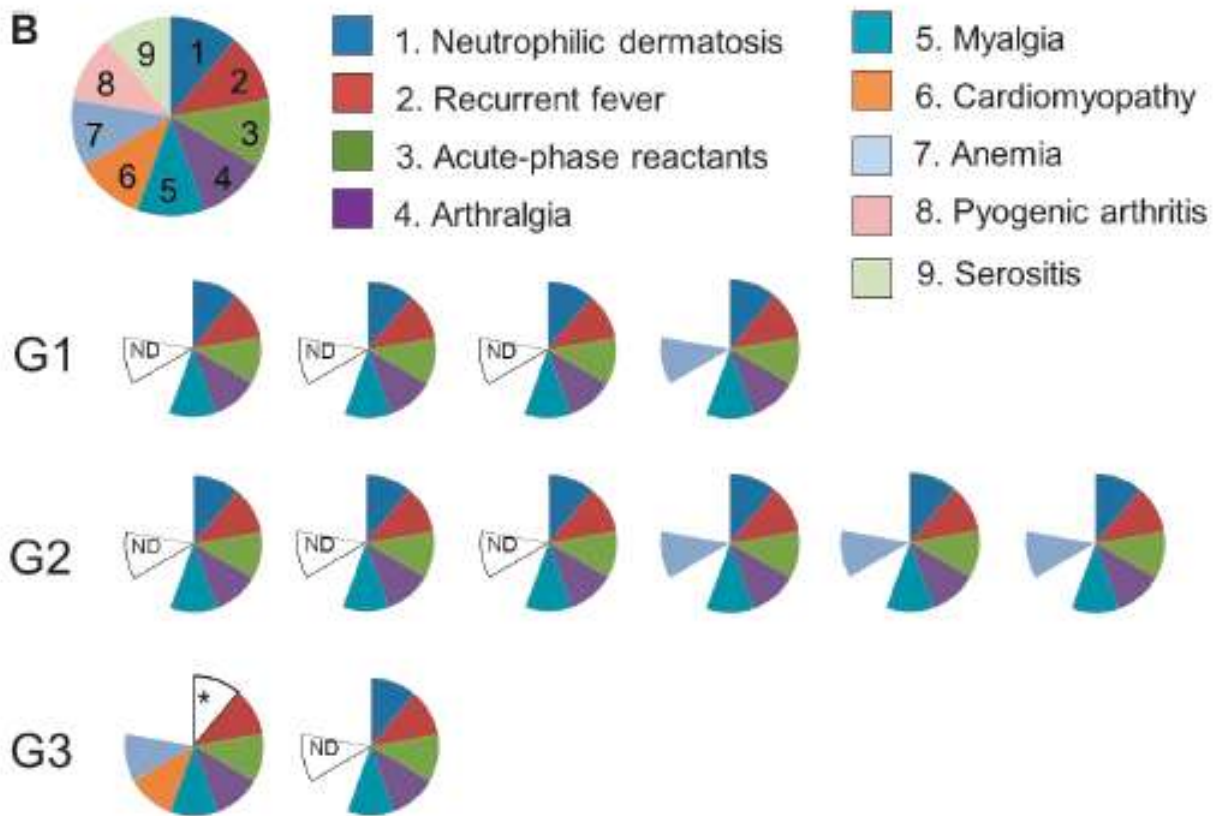
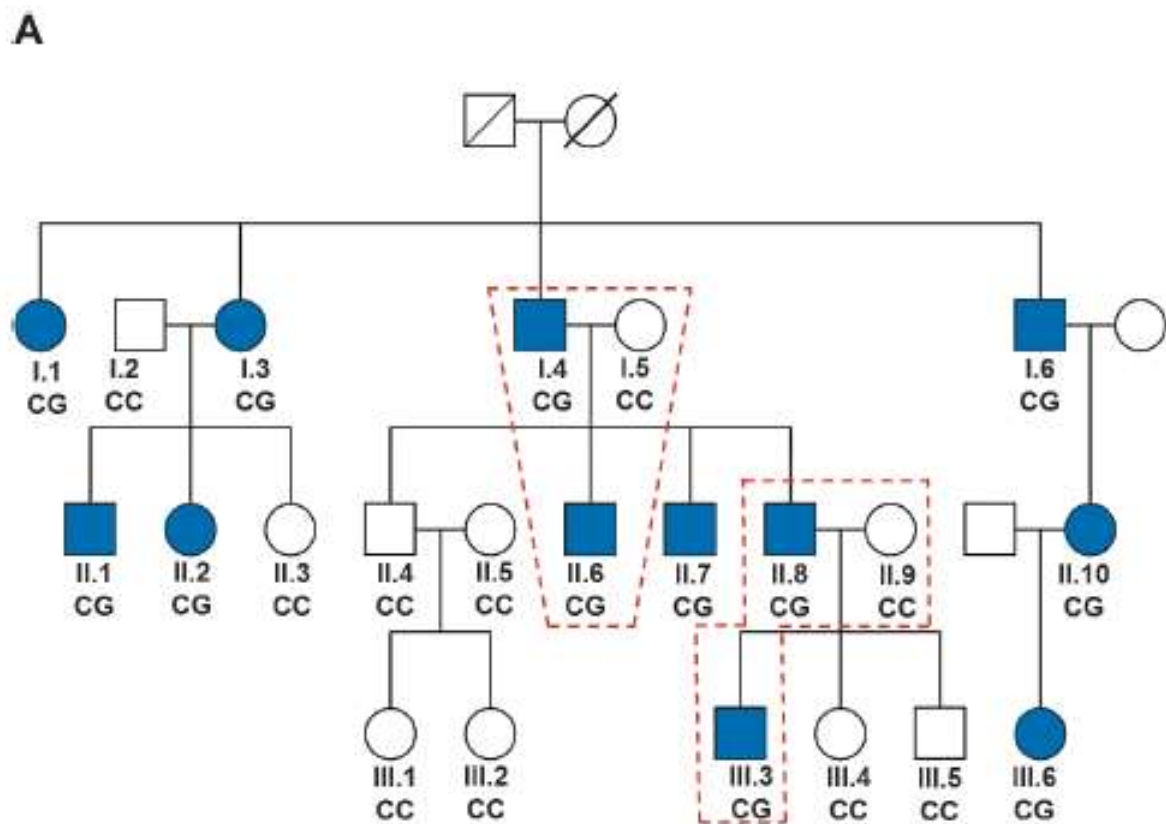
PAAND: Pyrine Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis

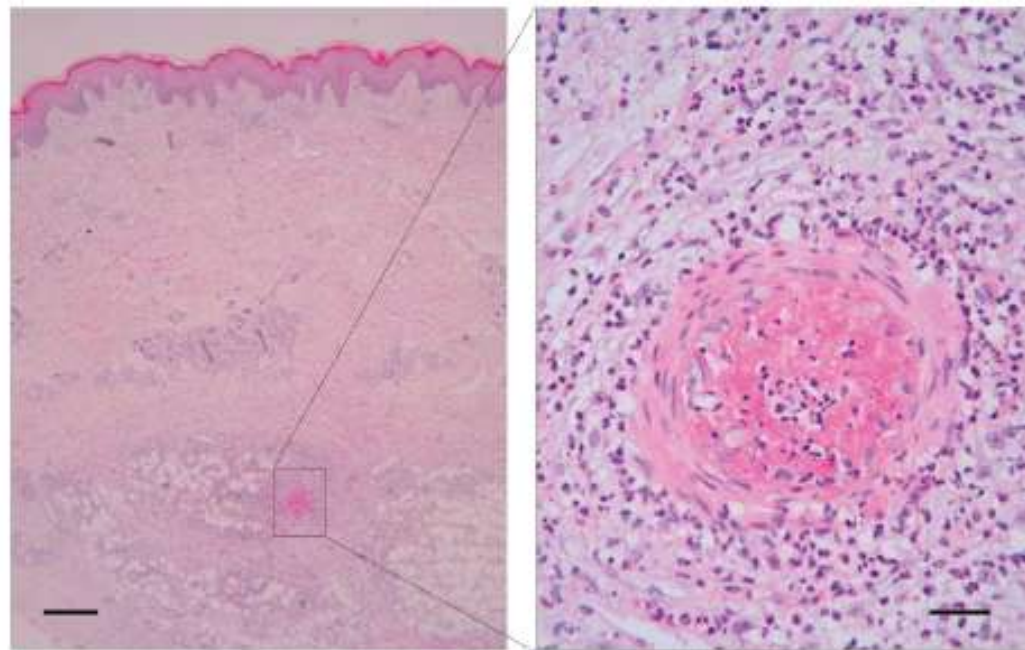
RESEARCH ARTICLE

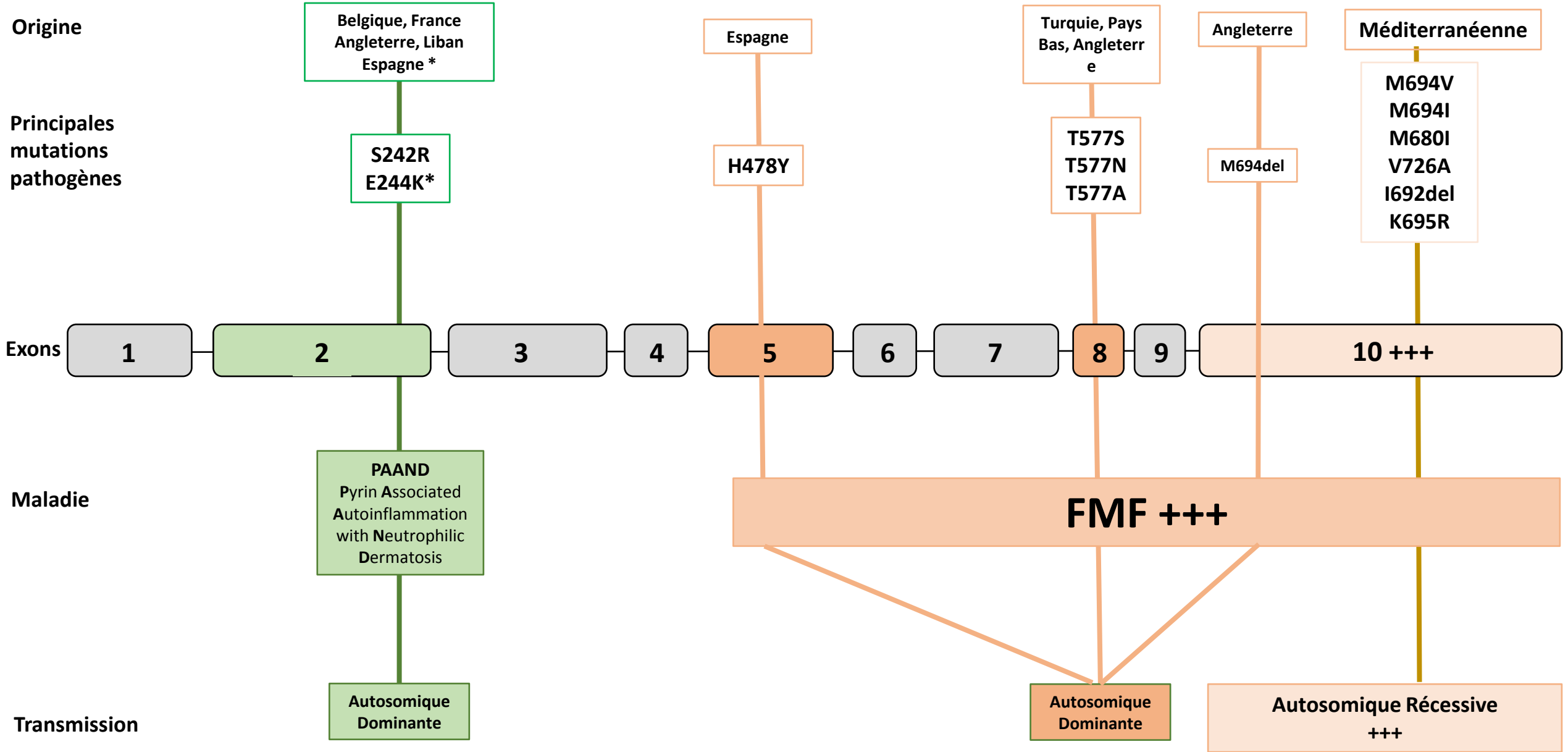
INFLAMMATION

Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation

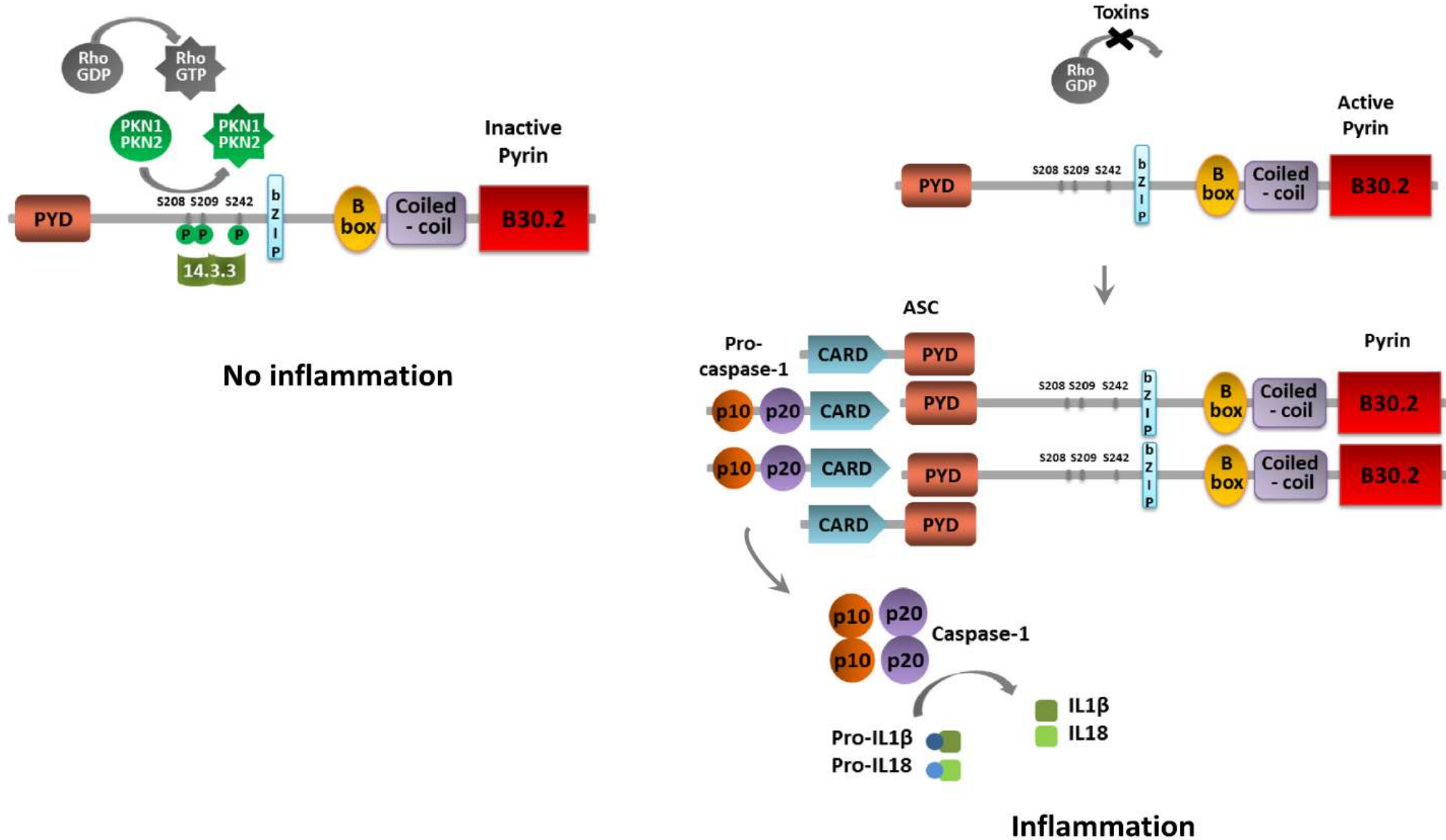
Seth L. Masters,^{1,2*} Vasiliki Lagou,^{3,4,5†} Isabelle Jéru,^{6,7,8†} Paul J. Baker,^{1,2†} Lien Van Eyck,^{4,5}
David A. Parry,⁹ Dylan Lawless,¹⁰ Dominic De Nardo,^{1,2} Josselyn E. Garcia-Perez,^{4,5}
Laura F. Dagley,^{1,2,11} Caroline L. Holley,¹² James Dooley,^{4,5} Fiona Moghaddas,^{1,2}
Emanuela Pasciuto,^{4,5} Pierre-Yves Jeandel,¹³ Raf Sciot,^{14,15} Dena Lyras,¹⁶ Andrew I. Webb,^{2,11}
Sandra E. Nicholson,^{1,2} Lien De Somer,¹⁵ Erika van Nieuwenhove,^{4,5,15} Julia Ruuth-Praz,^{7,8}
Bruno Copin,⁸ Emmanuelle Cochet,⁸ Myrna Medlej-Hashim,¹⁷ Andre Megarbane,¹⁸
Kate Schroder,¹² Sinisa Savic,^{19,20} An Goris,³ Serge Amselem,^{6,7,8}
Carine Wouters,^{4,15*‡} Adrian Liston^{4,5*‡}

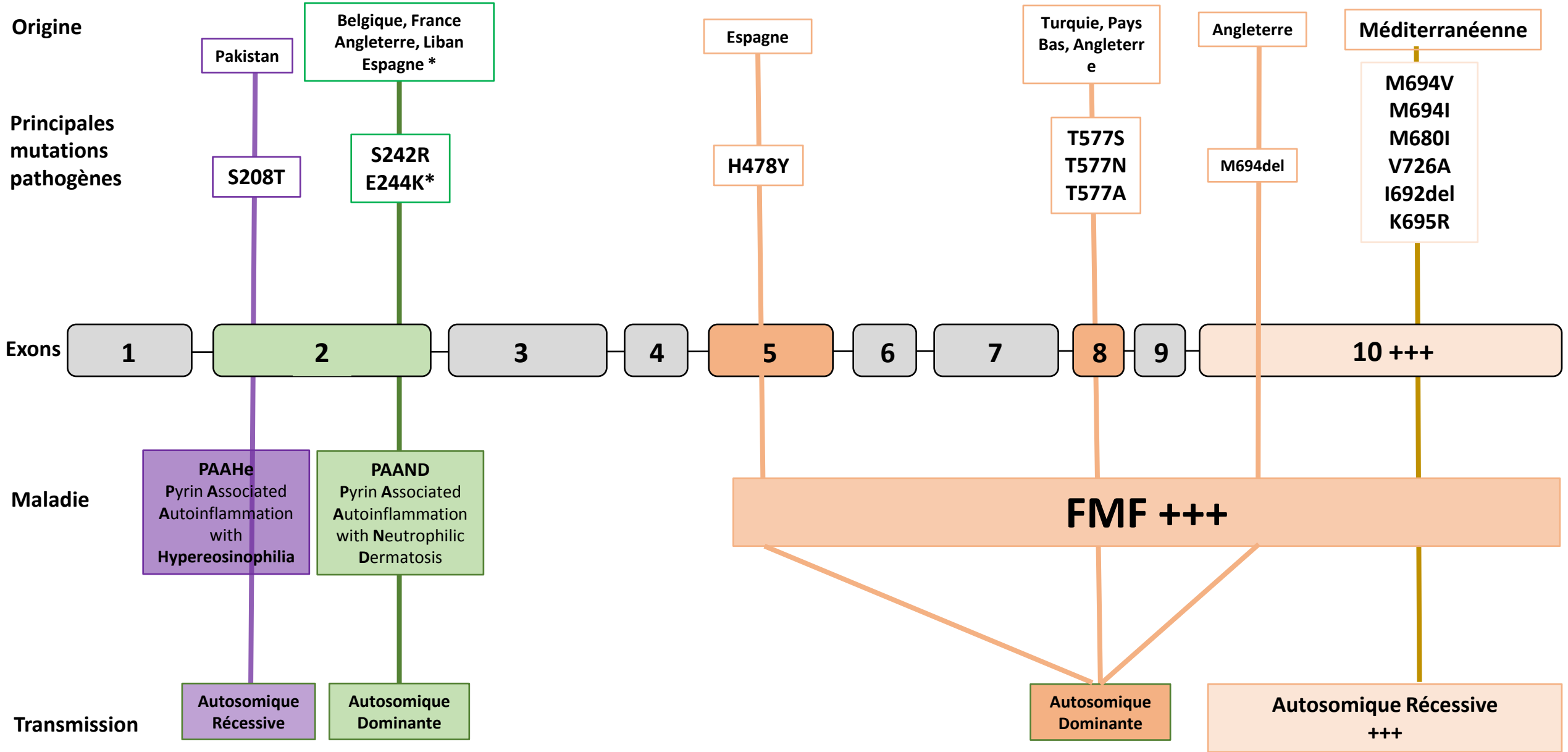


C**D**



Un modèle d'activation de l'inflammasome de la pyrine





PLAN

1. FMF classique
2. Inflammasome pyrine
- 3. Traitement de la FMF**
4. Aspects actuels de l'amylose

BUT DU TRAITEMENT PAR COLCHICINE

- **1- Prévenir les crises**
- **2- Prévenir la formation de l'amylose qui est une maladie « invisible »**



PRESCRIPTION

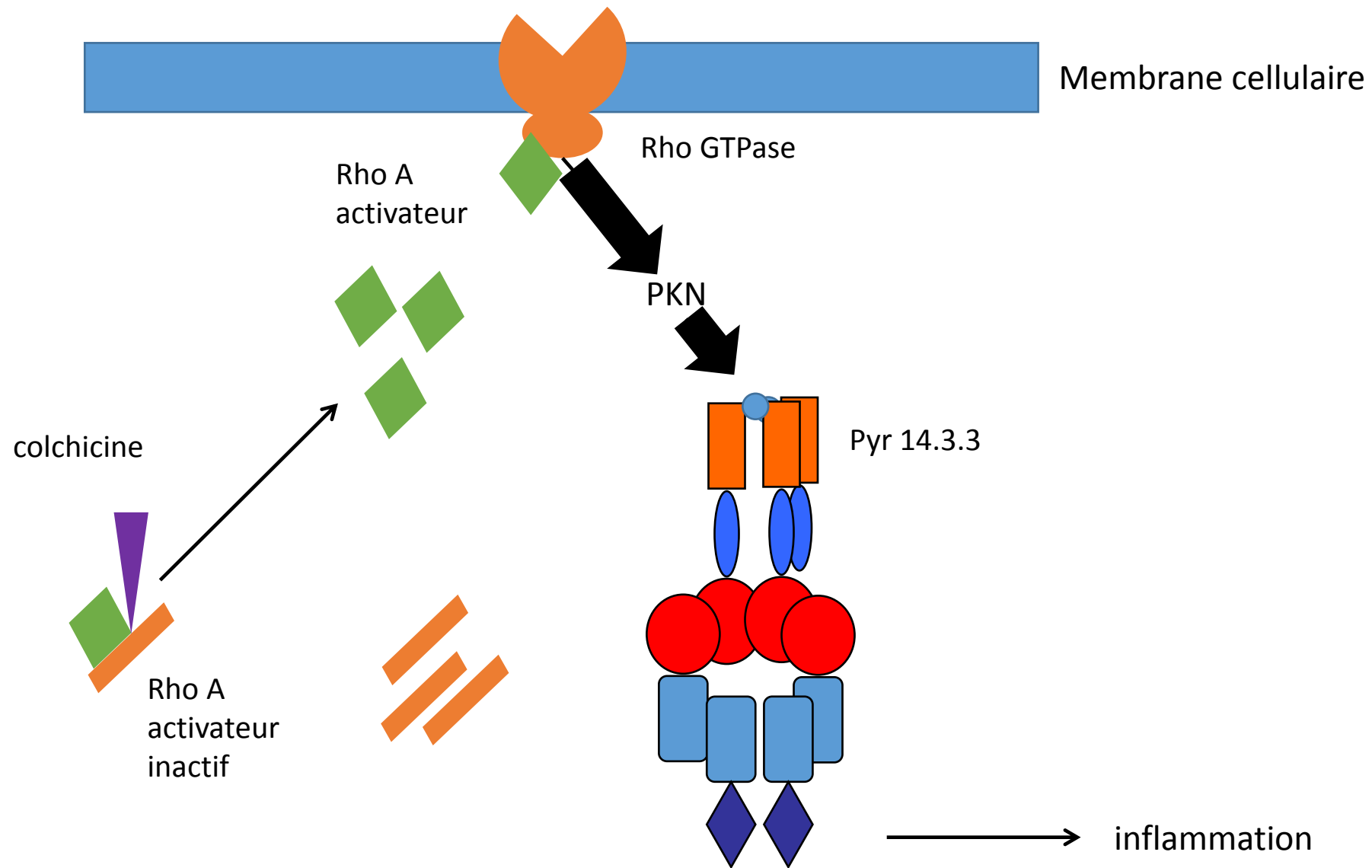
- **Dose de départ: 1 mg/j**
- **Augmenter par paliers de 0,5mg chez adulte Durée des paliers: 3 mois**
- **Dose maximale au long cours: 2,5 mg/j (parfois 3 mg/j moins de 3 mois avec surveillance accrue des EI**
- **Dose à adapter à la fonction rénale ou hépatique et chez les sujets très âgés**
- **Interactions médicamenteuses: macrolides, pristinamycine: risque de toxicité grave**

A SAVOIR

- **Bien tolérée aux doses utilisées**
 - fractionnement de la dose si diarrhée
 - Innocuité chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante

- **Interactions médicamenteuses (CYP3A4)**
 - Macrolides (risque de toxicité de la colchicine)
 - Ciclosporine (neuromyopathies), statines (myopathies)
 - AVK (risque hémorragique)

PHYSIOPATHOLOGIE MUTATIONS PYRINE



DÉFINITION DE LA COLCHICINORÉSISTANCE

- **Persistance d'au moins une crise par mois sur 6 mois**
- **Conduite à tenir:**
 - **Confirmer le Dg de FMF**
 - **Éliminer cause banale d'infection intercurrente**
 - **S'assurer de la compliance à pleine dose depuis 3 à 6 mois**
 - **Observer et documenter la récurrence des crises sous colchicine à dose adéquate**
 - **Ajouter une biothérapie anti Il-1**

BIOTHÉRAPIES: alternatives ? à la colchicine

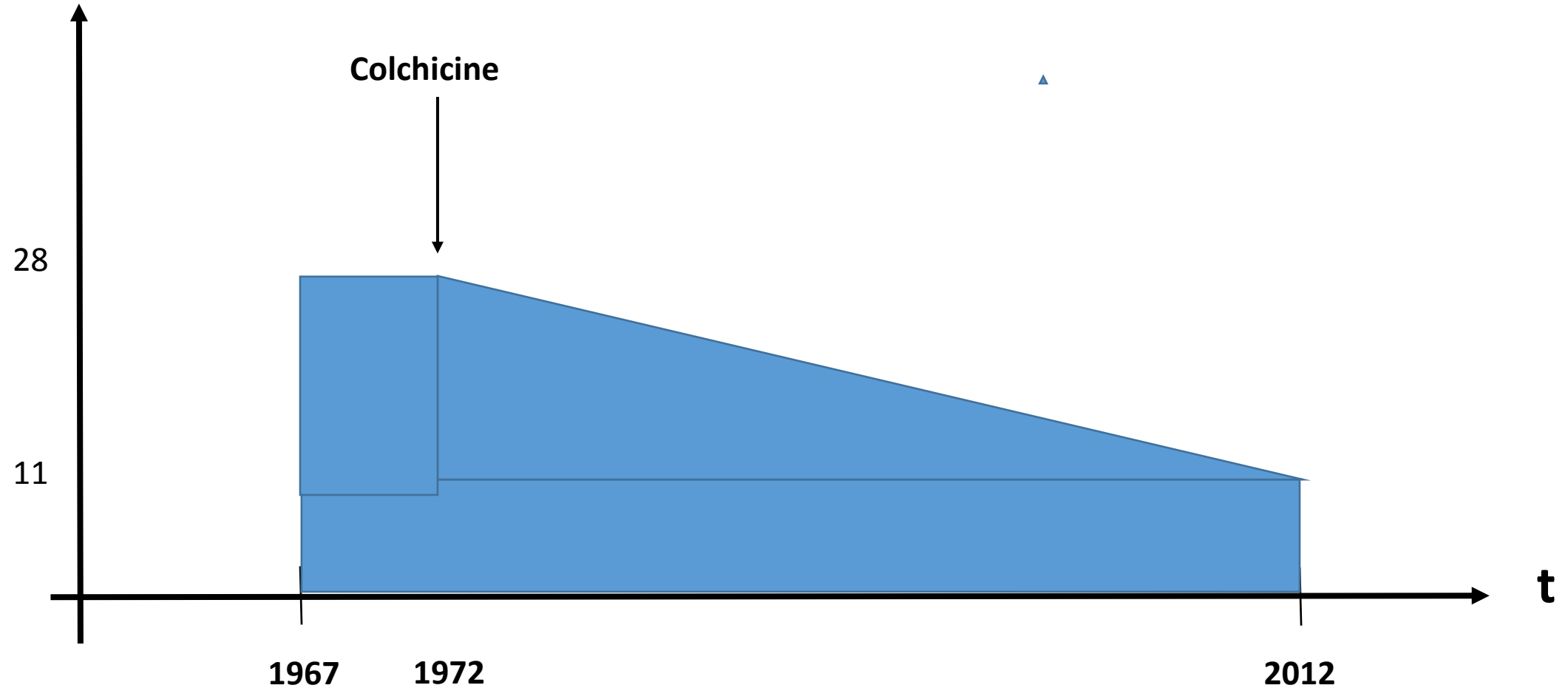
- En cas de non réponse ou EI grave (neuromyopathie), malgré des doses maximales:
- Vérifier l'observance ++++++
- Critères de colchinorésistance
- Biothérapies
 - Anti IL1:
 - pas d'AMM Anakinra
 - AMM Canakinumab
 - Anti IL6
 - Pas d'AMM Tocilizumab

PLAN

1. FMF classique
2. Inflammasome pyrine
3. Traitement de la FMF
4. **Aspects actuels de l'amylose AA de la FMF**

FMF: impact de la colchicine sur la survenue d'amylose

Fréquence AA
dans la FMF %

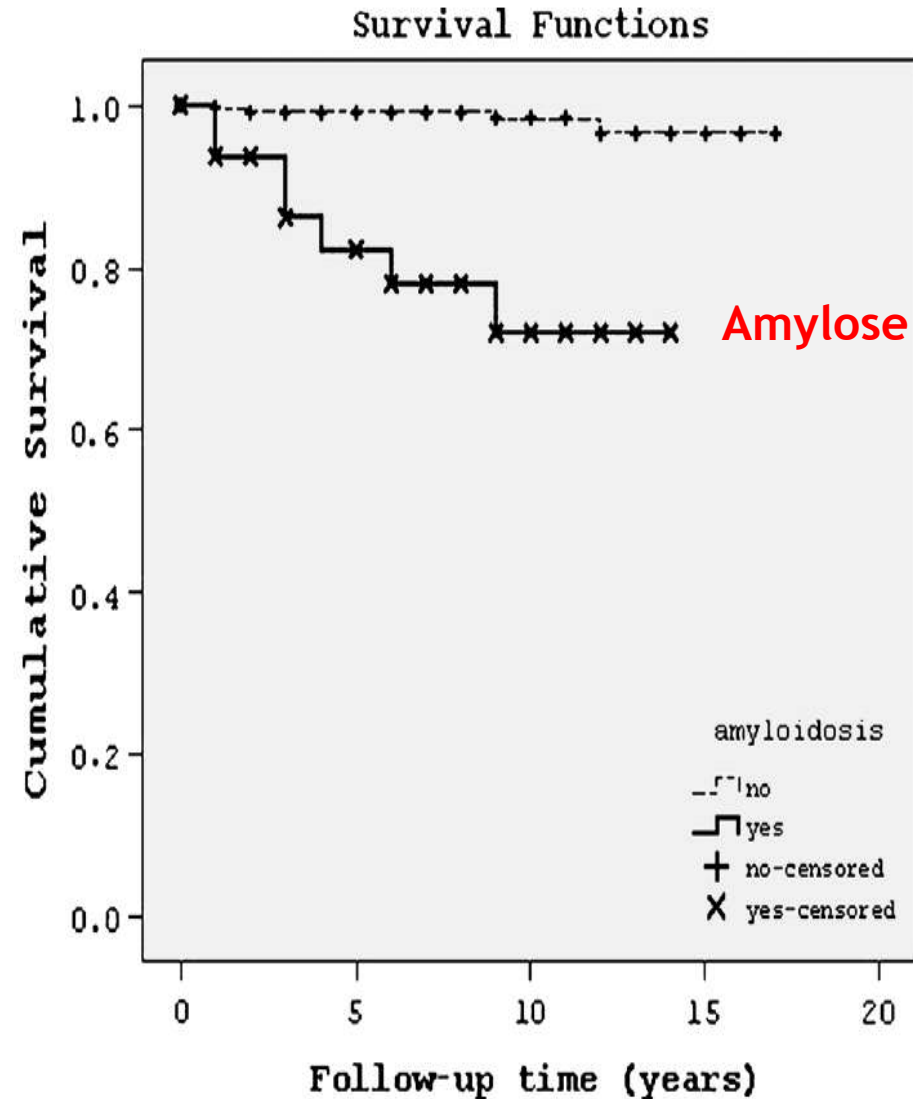


Sohar, Am J Med, 1967

Akar, Medicine, 2012

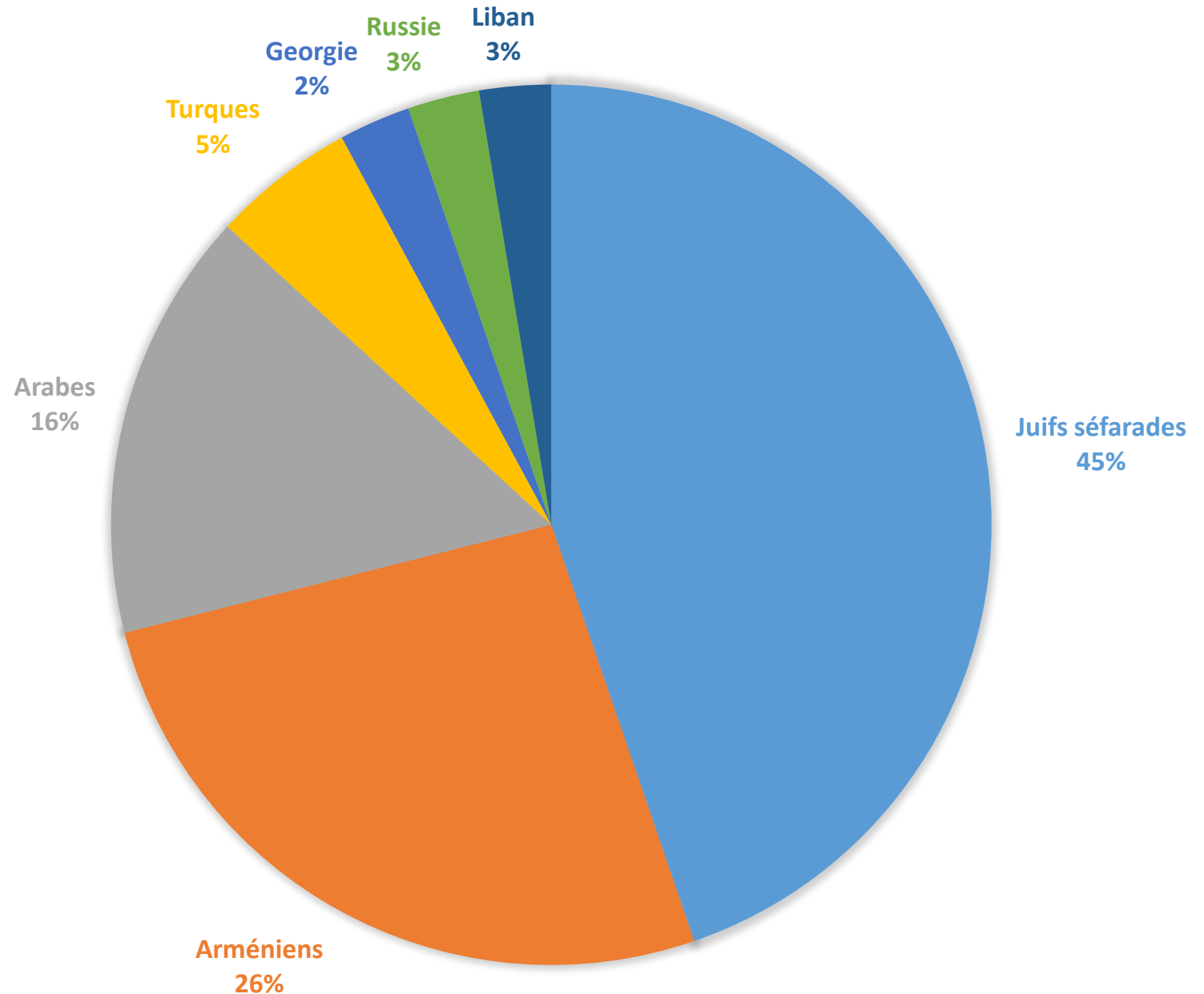
FMF: SURVIE EN CAS D' AMYLOSE AA

Mortalité significativement associée à l'amylose dans la FMF (1% sur une série de 650 turques) $p < 0.001$



RESULTATS: PATIENTS

- Patients FMF adultes (n=38)
- => sex ratio = 1 (19F/19M)
- Familles consanguines (n=3)
- Origine ethnique:



CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

- **FMF: Tous les patients ayant eu un séquençage de *MEFV*(75%) avaient 2 mutations non ambiguës dans l'exon 10 (M694V).**
- **AAA: organes atteints**
 - Rein (n=38)
 - Glandes salivaires accessoires (n=14)
 - Tube digestif (n=8)
 - Coeur (5 suspicions cliniques- une confirmation histologique)
 - Goitre thyroïdien(n=5) - clinique
 - Vessie (n=1)

AGE MEDIAN AU DIAGNOSTIC

Age médian au diagnostic de FMF



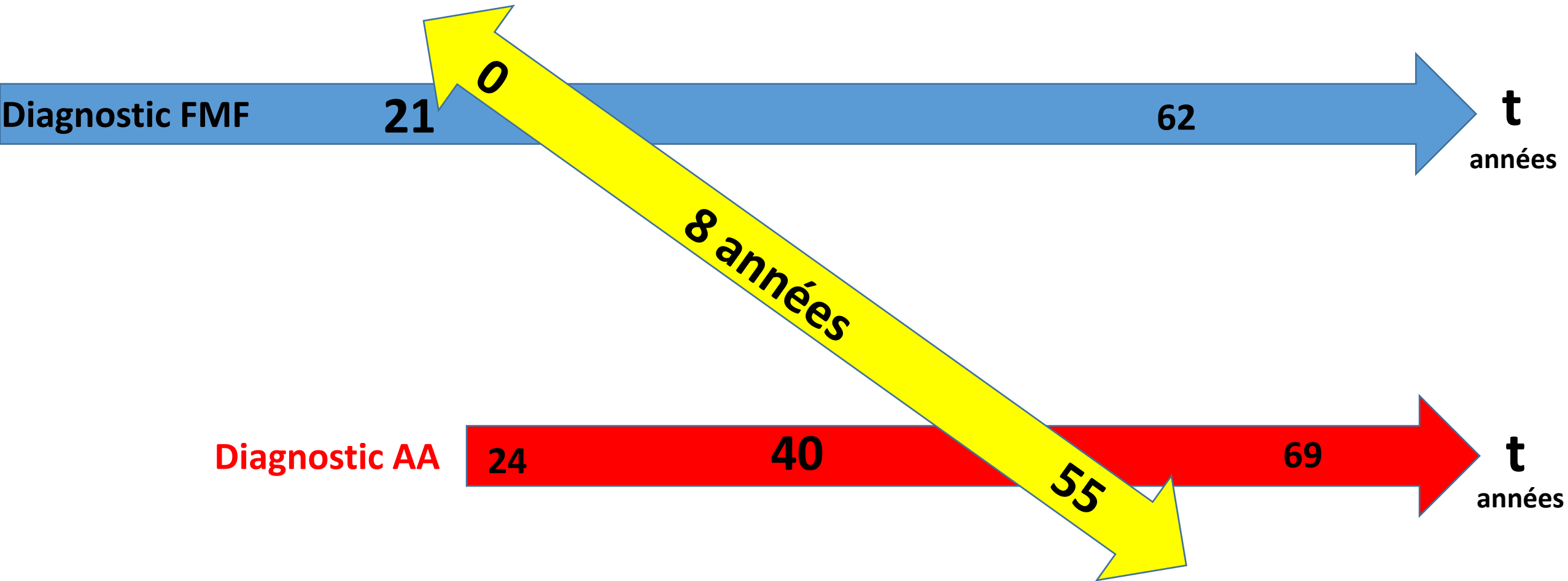
Age médian au diagnostic AA



Age médian à l'inclusion dans l'étude



DELAI MEDIAN ENTRE LE DIAGNOSTIC DE FMF ET AAA



TRAITEMENT

- **Colchicine: 26 patients, dose médiane: 1 mg/j.**
- **Biothérapie: 12 patients, anti interleukin-1, anakinra (32%)**
 - => Stabilisation de la fonction rénale dans tous les cas sauf un.**
 - =>chez lui, anakinra remplacé par canakinumab**
 - => Greffe rénale: n=3**
- **Un patient a reçu un anti TNF: inefficace**

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RENALE

- **11 patients (29%): greffe rénale (un seul échec)**
 - ⇒ un patient a été transplanté il y a 19 ans avec une bonne efficacité à ce jour
- **20 patients (53%) ont eu besoin d'être dialysés.**
 - ⇒ 5 ont finalement été greffés d'un rein
 - ⇒ 2 ont reçu de l'anakinra

MORTALITE

- **Cinq décès (13%)**

- **Avant 2010**

- **Aucun n'a pu bénéficier d'une biothérapie**

- **Aucun n'a pu être greffé rénal**

- **Tous avaient un traitement antiinflammatoire insuffisant**

FACTEURS DE RISQUE AMYLOSE DE LA FMF EN 2019

- Pas accès à la colchicine
- Observance limitée
- Dose insuffisante

- Pays d'origine (Arménie, Géorgie, Turquie)

- Génotype M694V/M694V

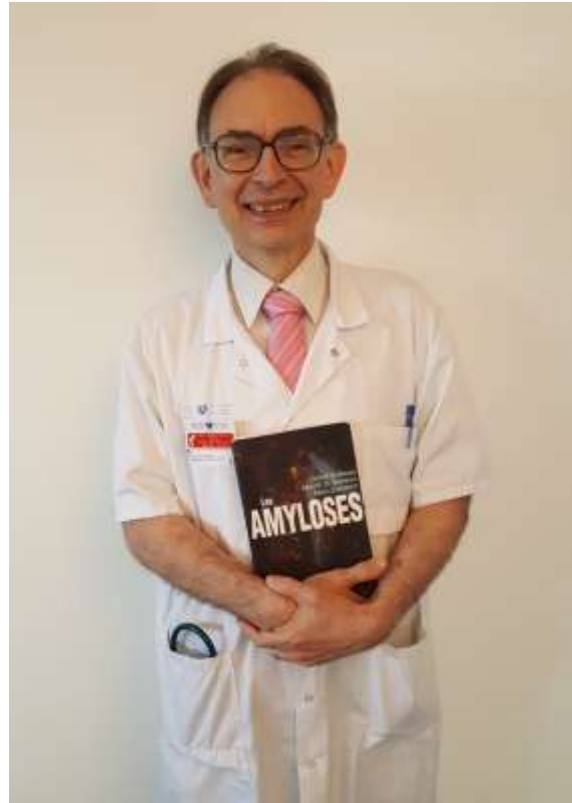
- Génotype SAA1.1/SAA1.1

TAKE HOME MESSAGES



- Prévention:+++++
 - nécessité d'un Dg précoce de FMF
 - prise de colchicine: observance et posologie adéquate
 - surveillance de l'inflammation (biannuel)
- Détection précoce de l'amylose (protéinurie annuelle)

MERCI DE VOTRE ATTENTION



Centre de référence des maladies autoinflammatoires et des amyloses inflammatoires



sophie.georgin-lavialle@aphp.fr



MERCI DE VOTRE ATTENTION



Centre de référence des maladies autoinflammatoires et des amyloses inflammatoires

sophie.georgin-lavialle@aphp.fr

gilles.grateau@aphp.fr

