

## La fièvre méditerranéenne familiale : Dr SAÏD ATTOUI

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est la plus fréquente des maladies auto-inflammatoires monogéniques.

Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive qui touche principalement les populations issues du pourtour méditerranéen.

Elle est associée à des mutations du gène MEFV (MEdi-terranean FEVer) qui code une protéine appelée pyrine/marénostrine, qui exercerait une activité anti-inflammatoire physiologique par l'inhibition de cytokines pro-inflammatoires et la régulation de l'apoptose. La mutation du gène ferait disparaître ce rétrocontrôle, la phosphorylation ne peut pas s'effectuer, on observe donc une activation constitutionnelle de l'inflammasome pyrine responsable d'une sécrétion accrue d'interleukine 1 par les cellules de la lignée myélo-monocytaire. En présence de colchicine, la phosphorylation pourrait être restaurée, expliquant l'efficacité de ce médicament dans la fièvre méditerranéenne familiale.

Les principales manifestations sont des poussées inflammatoires des séreuses impliquant classiquement le péritoine, la plèvre ou les articulations accompagnées typiquement de fièvre et d'une élévation des marqueurs sériques d'inflammation.

Les poussées cèdent spontanément en 1 à 3 jours.

Le diagnostic est clinique, mais le séquençage du gène MEFV permet dans un certain nombre de cas de confirmer le diagnostic et doit être confronté dans tous les cas à la clinique. La colchicine est le traitement de référence à la dose de 1 à 2 mg/j permettant de prévenir la survenue des poussées inflammatoires mais aussi de normaliser l'inflammation chronique infra-clinique et ainsi la survenue de l'amylose secondaire, la complication la plus grave de cette maladie.

La résistance vraie à la colchicine est très rare et doit nécessiter de contrôler sa bonne observance et d'éliminer une autre cause d'inflammation avant de discuter l'intérêt d'une biothérapie ciblant en priorité l'interleukine 1.

La fièvre méditerranéenne familiale dite  
Maladie Périodique : défis et pronostic à long  
terme

Dr Said ATTOUI

**13 septembre 2019**

# PLAN

- 1-Défis diagnostic et génétique
- 2-Défis pronostiques et associations
- 3-Défis thérapeutiques

# F M F - MALADIE DITE PERIODIQUE :

- Périodicité: La FMF n'a rien de « périodique »
- **DEFINITION Périodique selon LAROUSSE** : Qui se reproduit à intervalles fixes .
- En réalité , les crises sont variables en **fréquence** et en **durée** d'un patient à un **autre** et chez un **même** patient .

In Traité des maladies et syndromes systémiques  
6<sup>ème</sup> édition 2015 sous la direction de LOÏC  
GUILLEVIN et al F M F Page 1290 Isabelle toutou et al

# Défis diagnostic - Génétique

- 1-Défis diagnostic et génétique : Aucun
- 2-Défis pronostiques et associations
- 3-Défis thérapeutiques

# 1 - Défis diagnostic - Génétique

- La conférence de consensus européenne a conclu que le diagnostic de FMF est clinique, qui peut être soutenu mais pas nécessairement exclu par une analyse génétique.

Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hent-gen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635–41,

# Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever -Giancane G, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:635–641.

## 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

# Le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde : un diagnostic différentiel

- Consommation chronique de **cannabis**
- Épisodes cycliques de douleurs abdominales **calmés par les douches chaudes**.
- Avec polynucléose sanguine mais L'absence de fièvre et d'une CRP et VS élevée en crise exclut le diagnostic de F M F .

**Le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde un diagnostic différentiel** de la fièvre méditerranéenne familiale - **S. Georgin-Lavialle , K. Stankovic**, 75e Congrès français de médecine interne – Brest, 14, 15 et 16 juin 2017 / La Revue de médecine interne 38S (2017) A49–A109



## Le Pseudo-érysipèle : 30 % , parfois révélateur



« Pseudo-érysipèle »



La fièvre méditerranéenne familiale La Revue de médecine interne  
39 (2018) 240–255 S. Georgin-Lavialle et al

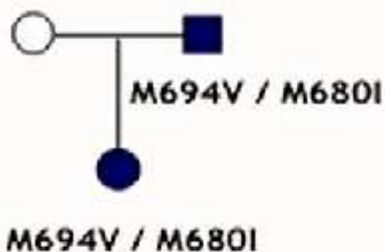
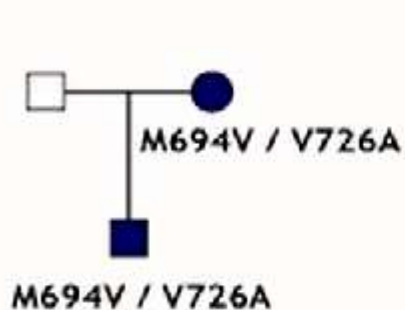
# F M F

- Il s'agit d'une maladie génétique de **transmission autosomique typiquement récessive** associée à des mutations du gène **MEFV** (**M**Editerranean **F**e**V**er) qui ont été identifiée en 1997 .

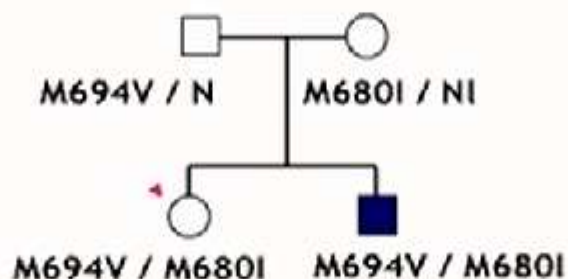
# Pénétrance incomplète: malade ayant la maladie mais sans signes cliniques

## Modes de transmission atypiques

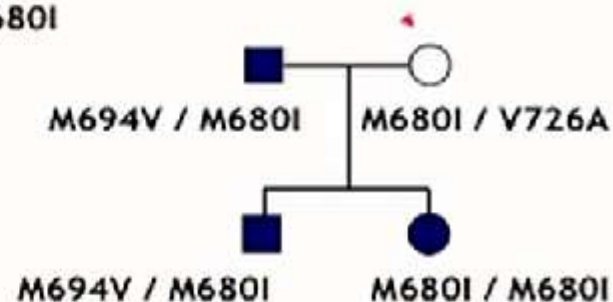
*Transmission pseudo-dominante*



*Pénétrance incomplète*

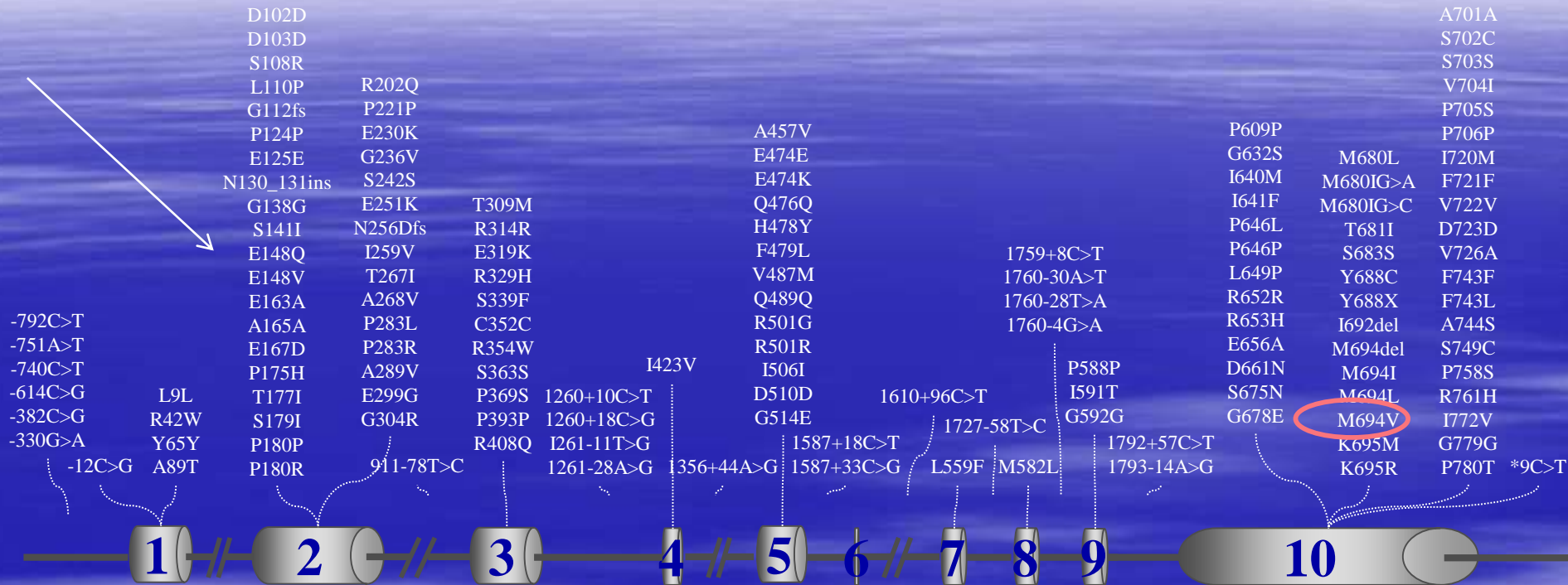


*Transmission pseudo-dominante + Pénétrance incomplète*



# MEFV <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers>

Mars 2018; N variants: 316



Gène MEFV : Code pour la protéine Pyrine/Marenostrine impliquée dans la régulation de l'apoptose et de la sécrétion d'Il-1 (pyrogène)

# Recommandations européennes pour le diagnostic de FMF

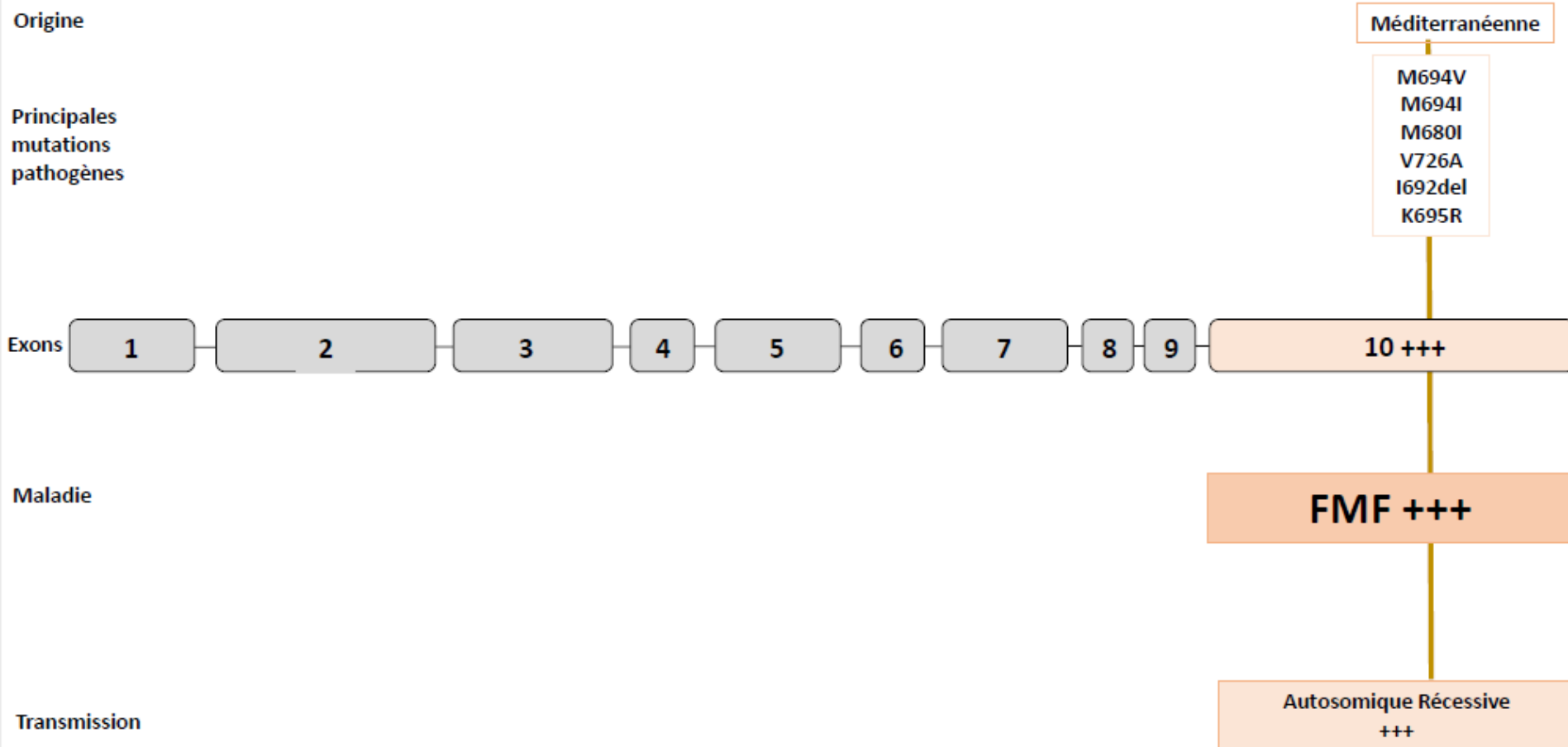
**Table 3** Recommendations for familial Mediterranean fever (FMF) genetic diagnosis

	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

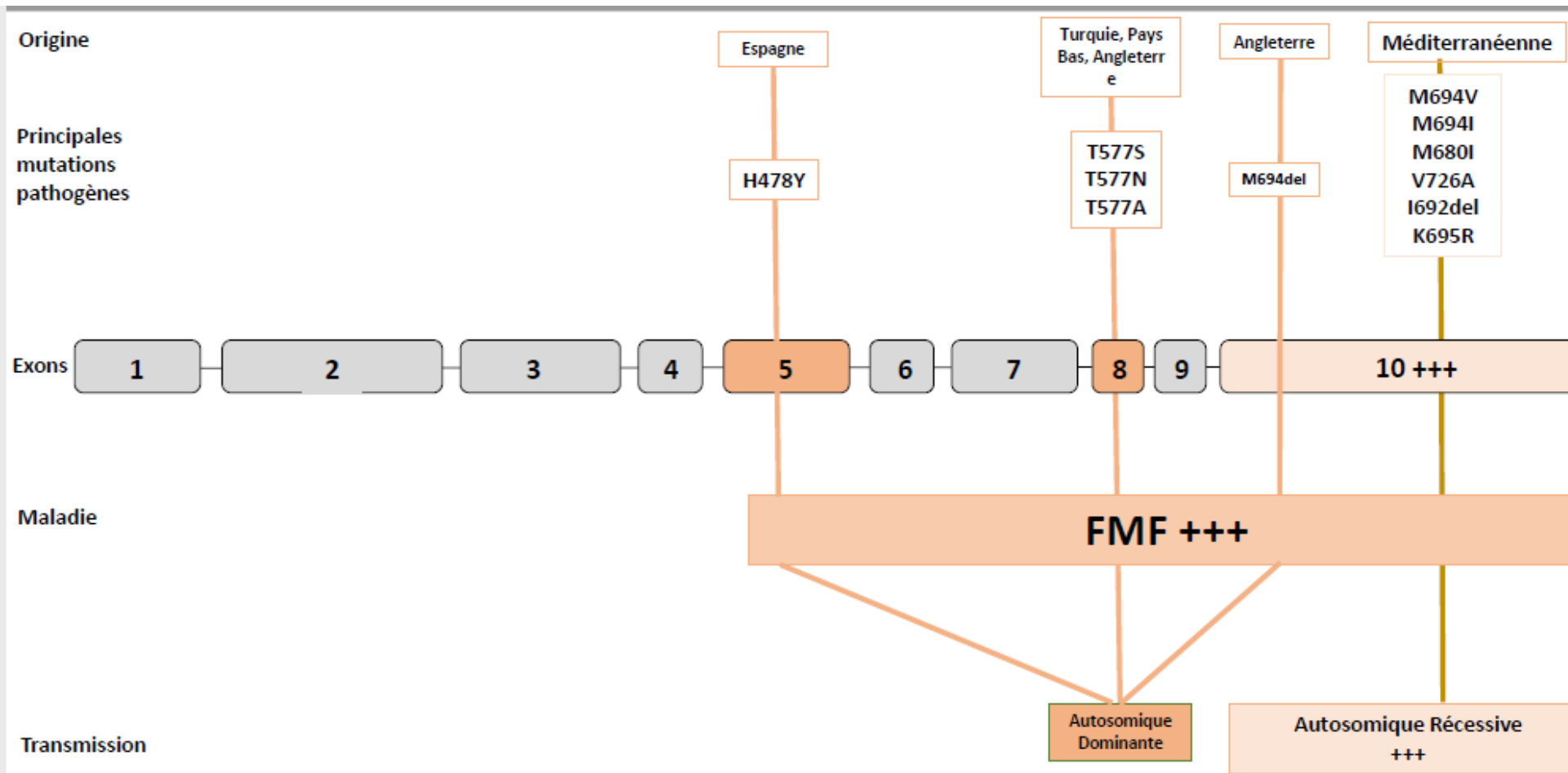
# Pas de Corrélations phénotype - génotype

- Hétérogénéité génétique .
- Gènes modificateurs : les patients **homozygotes pour l'allèle  $\alpha$  du gène SAA** ont un risque élevé d'amylose rénale, indépendamment du génotype MEFV.
- Facteurs d'environnements, **épigénétique** .

# Principales mutations du gène MEFV: 316 variants de MEFV ont été décrits à ce jour (mars 2018) :S. Georgin-Lavialle et al. / La Revue de médecine interne (2018)



# Principales mutations du gène MEFV: **316 variants** de MEFV ont été décrits à ce jour (mars 2018) :S. GeorGIN-Lavialle et al. / La Revue de médecine interne (2018





# Principales mutations du gène MEFV: 316 variants

de MEFV ont été décrits à ce jour (mars 2018) : S. Georgin-Lavialle et al. / La Revue de médecine interne (2018)

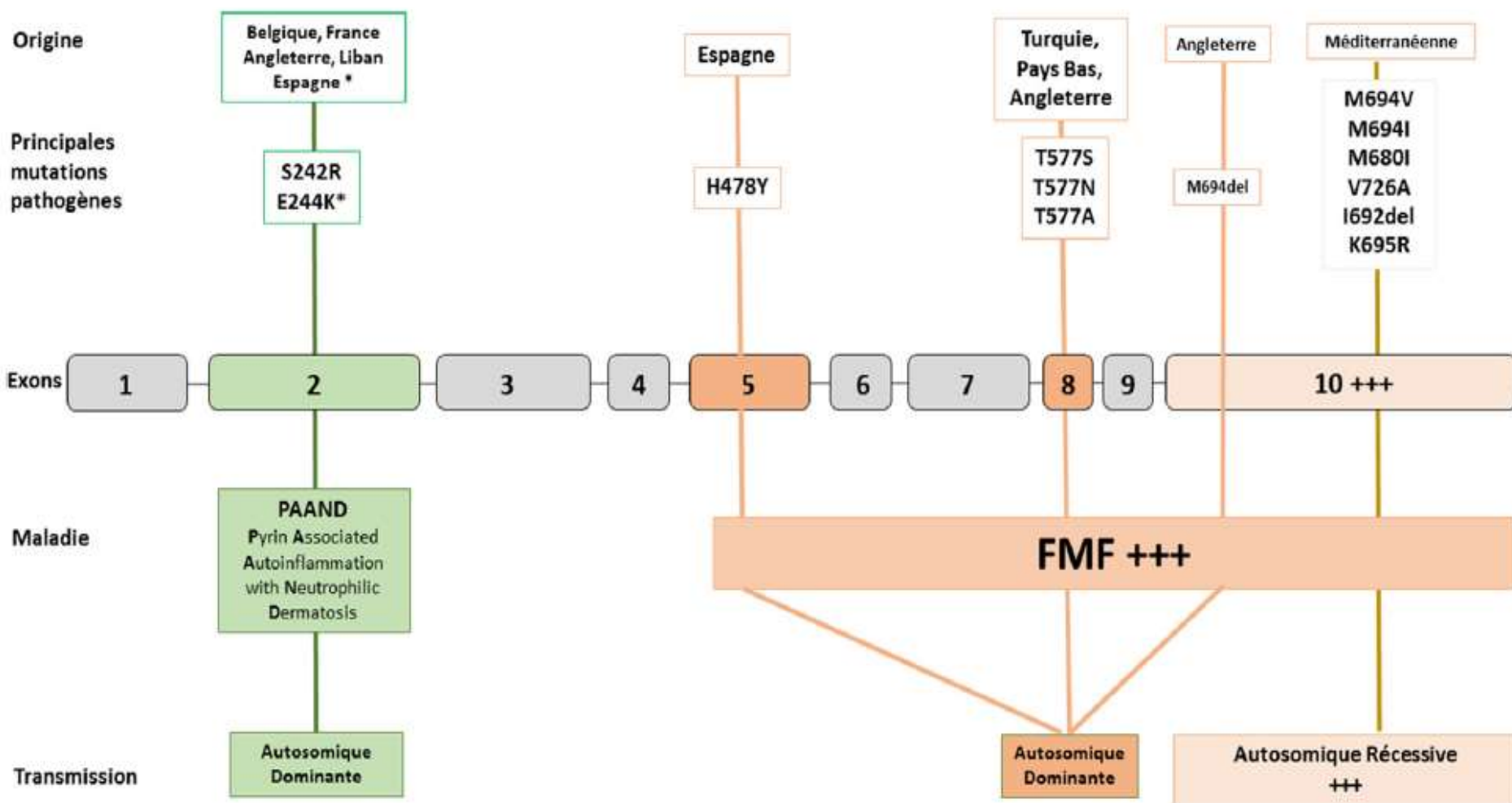
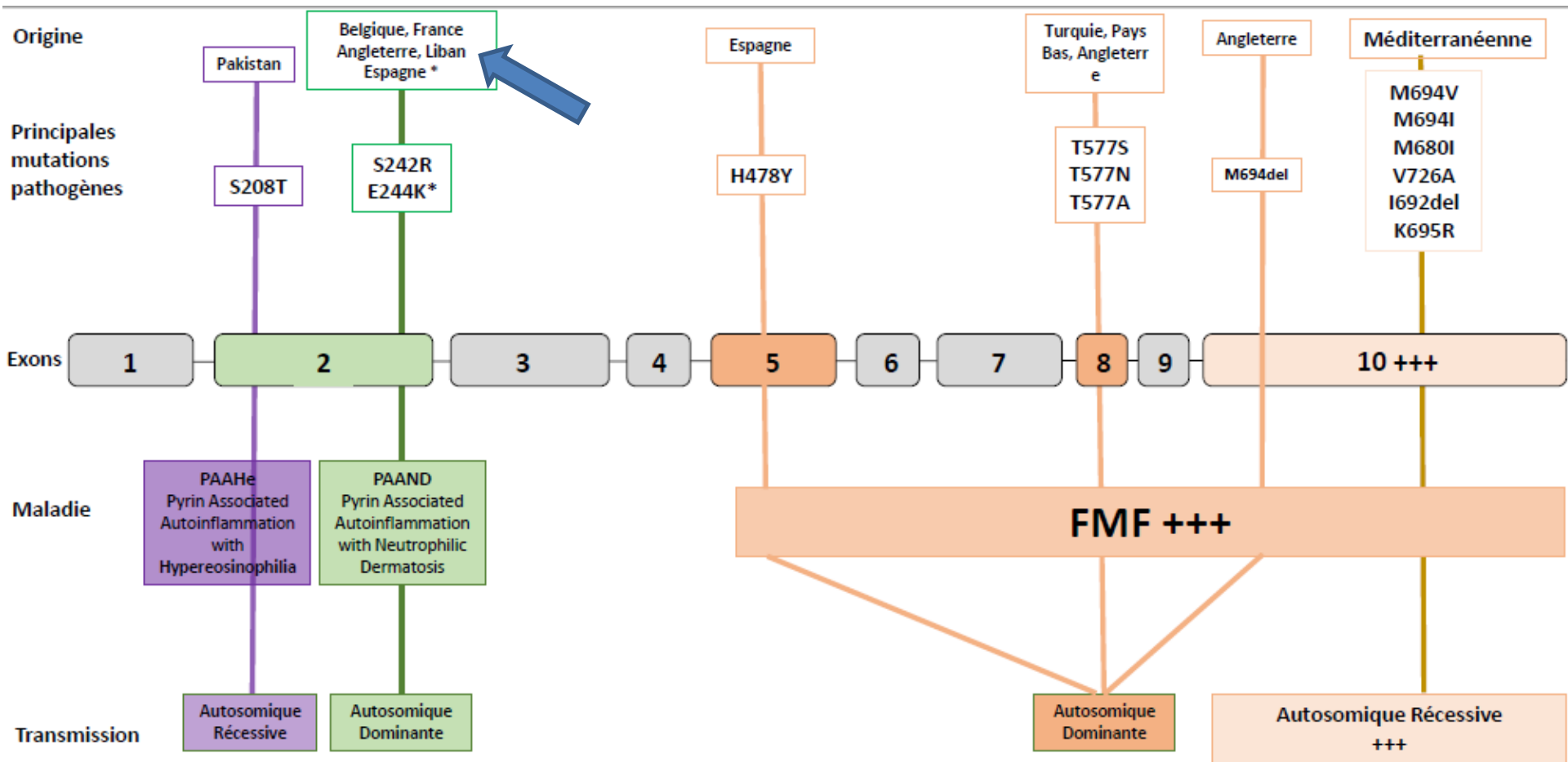


Fig. 5. Principales mutations du gène MEFV.

# Principales mutations du gène MEFV: 316 variants de MEFV ont été décrits à ce jour (mars 2018) :S. Georgin-Lavialle et al. / La Revue de médecine interne (2018)



# GRAVITE DES PHENOTYPES

- GRAVITE DES PHENOTYPES PAR ORDRE DECROISSANTE :
  - Phénotypes les plus sévères :
    - M694V ( remplacement de méthionine par valine )
    - M680I ( remplacement de méthionine par Isoleucine )
    - M694I ( remplacement de méthionine par Isoleucine )
    - V726A ( remplacement de valine par alanine )
  - Le Phénotype le moins sévère :
    - E148Q ( remplacement de glutamine par acide glutamique ) .

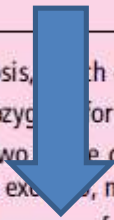
**Familial Mediterranean Fever In Lebanon: Founder Effects For Different *MEFV* Mutations**

**Nadine Jalkh et al** *Annals of Human Genetics* (2008) **72**,41–47

# Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever -Giancane G, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:635–641.

## 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 exons 5 and 6, 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



The E148Q variant is common, of unknown pathogenic significance and, as the only *MEFV* variant, does not support the diagnosis of FMF

# Grande fréquence de la mutation E148 Q à l'état hétérozygote

- Dans les populations non touchées par la FM F (21% indiens de PENDJAB et 15% des chinois): mais rareté de la maladie chez eux !
- 1 à 2 % en Europe .
- Rhumatisme palindromique anti ccp négatif .
- Sa pathogénicité n'a jamais été prouvée dans la FMF.
- il s'agit d'un variant commun de signification inconnue
- Il ne peut aboutir au diagnostic de FMF lorsqu'il est retrouvé isolé chez un patient .

1- Giancane et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *ARD*, 2015

2- La fièvre méditerranéenne familiale S. Georgin-Lavialle et al. *La Revue de médecine interne* (2018)

3 Canete JD, et al MEFV mutations in Anti CCP -negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 2784 –2788.

# population libanaise

**Nadine Jalkh et al 2008 : 376 cas**

- M694V (28.98%), : 7000 ans
- M694I(12.10%), : 8500 ans
- V726A (19.28%): 15000 ans
- M680I (5.72%) :23000 ans
- **E148Q (10.10%): 30000 ans**

**Sirine Mneimneh et al 2016 : 550 cas sur 10 ans**

- M694V (37.2%),
- **E148Q mutation (27.4%).**
- V726A (25.3%),
- M680I (17.4%)
- M694I (15.3%)

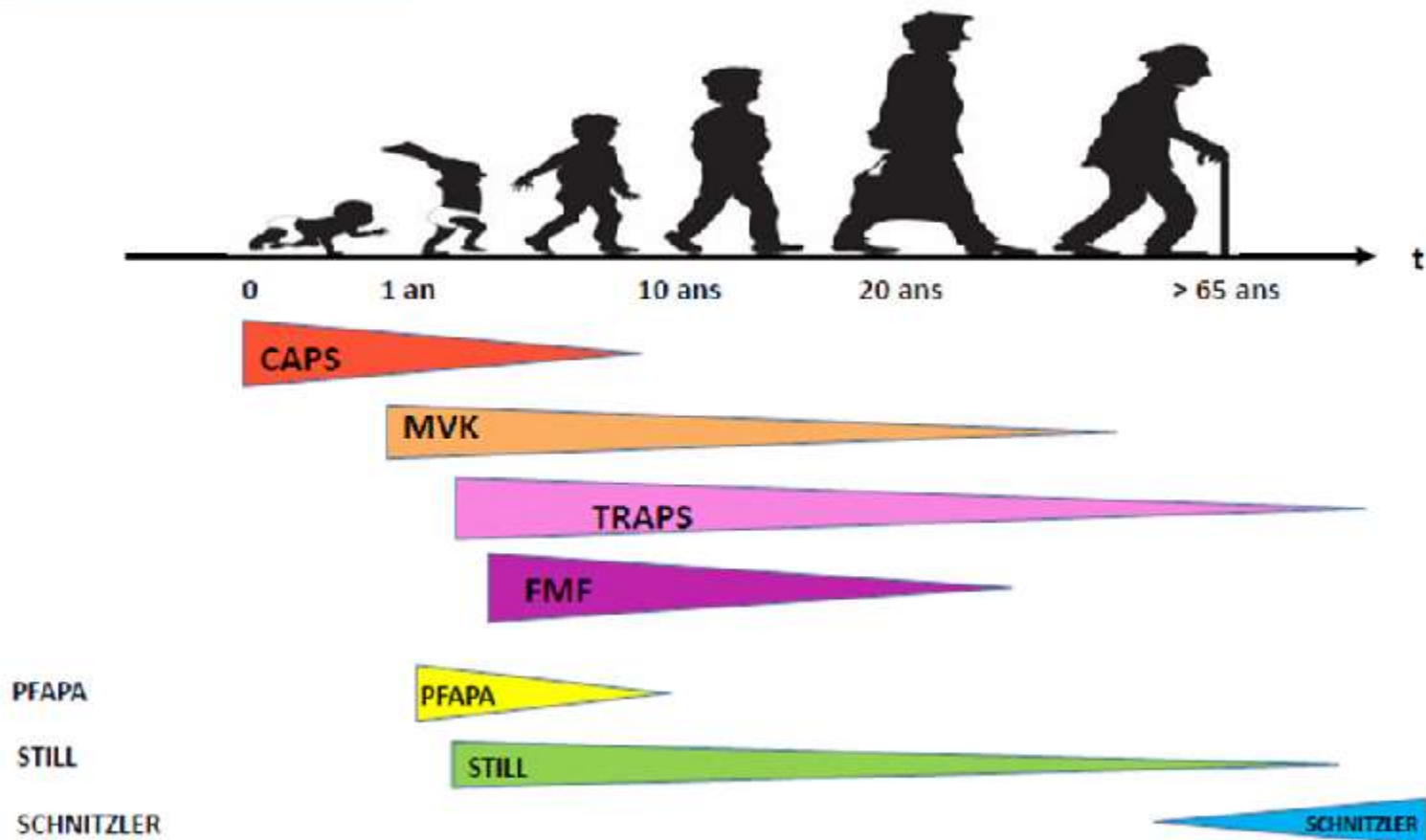
**Familial Mediterranean Fever: Clinical and Genetic Characteristics among Lebanese Pediatric Population** **Sirine Mneimneh** et al , Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases, 2016, 6, 63-73

**Familial Mediterranean Fever In Lebanon: Founder Effects For Different *MEFV* Mutations**

**Nadine Jalkh et all** Annals of Human Genetics (2008) **72**,41–47

# Début Néonatale ou après 50 ans exceptionnel—80 % des cas entre 4 à 20 ans

## AGE DE SURVENUE



# MALADIE PERIODIQUE

- 3 hommes / 2 femmes .
- **prévalence** de la maladie périodique
  - **1 / 200** à **1 / 1000** personnes
  - 1/1000 chez les arméniens du LIBAN .

1-Familial mediterranean fever :clinical ,molecular and management advances .Neth J Med 2007 :65 ,318-24.Lidar .M ,Livneh.A.

2-La maladie périodique, Claudia Fonnesu Revue du Rhumatisme 76 (2009) 382–389!

3-La fièvre méditerranéenne familiale La Revue de médecine interne 39 (2018) 240–255 S. GeorGIN-Lavialle et al



**La Peste de Justinien** : a sévi à partir de 541 jusqu'en 767

- La bactérie (*Yersinia pestis*) a provoqué la peste de Justinian, faisant entre 30 et 50 millions de morts.
- soit près de la **moitié de la population mondiale** de l'époque, L'équivalent de **4 milliards en 2019** .

# Un avantage de la mutation M694V ??

- La mutation M694V mutation principale dans la F M F confère une résistance à la peste .
- Pendant toutes les épidémies de peste cette mutation a conféré une résistance à la population mutée.
- Ce qui a permis à cette mutation a perduré avec le temps à nos jours.

**Actualités dans la fièvre méditerranéenne familiale compliquée ou non d'amylose AA 2019** Pr Sophie Georgin-Lavialle- Actualités néphrologiques jean Hamburger Hopital NECKER 21 mai 2019

# Yersinia pestis et protéine pyrine

- Une équipe dirigée par des chercheurs de l' université de massachusetts a découvert en **2016** un nouveau mécanisme par lequel la toxine de Yersinia pestis, l'agent de la peste, cible et inhibe l'activation de l'Inflammasome .

The *Yersinia pestis* Effector YopM Inhibits Pyrin  
Inflammasome Activation Dmitry Ratner et al PLOS  
Pathogens December 2, 2016

# Yersinia pestis et protéine pyrine

1-ACTIVATION AND INHIBITION OF MULTIPLE INFLAMMASOME PATHWAYS BY THE *YERSINIA PESTIS* TYPE III SECRETION SYSTEM A Dissertation : Dmitry Ratner *University of Massachusetts Medical School* 11-5-2016

2-Pathogenesis *F M F -JAE JIN CHAE and D .Kastner in F M Fever Marco Gattorno –ELSEVIER* 2015

3- Activation and Evasion of Inflammasomes by Yersinia N.H. Philip et al. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 397,2016

4- The Yersinia Virulence Factor YopM Hijacks Host Kinases to Inhibit Type III Effector-Triggered Activation of the Pyrin Inflammasome Lawton K. Chung, Daniel L. Kastner, Jae Jin Chae, *Cell Host & Microbe* 20, 1–11, September 14, 2016 .

**5-4-The *Yersinia pestis* Effector YopM Inhibits Pyrin Inflammasome Activation** Dmitry Ratner et al *PLOS Pathogens* December 2, 2016

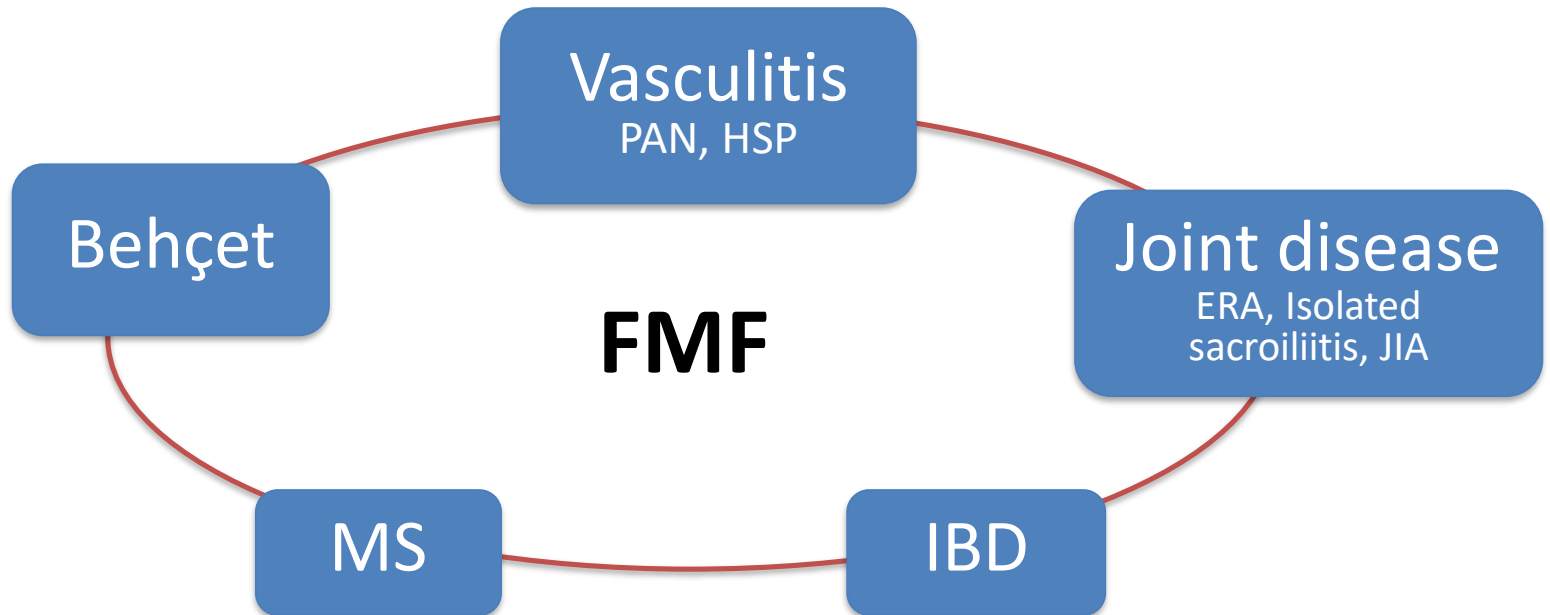
# PLAN

- 1-Défis diagnostic et génétique
- 2-Défis pronostiques et associations
- 3-Défis thérapeutiques

## 2-Défis pronostiques et associations

- Associations .
- AMYLOSE

# Associations



Özçakar et al. Familial Mediterranean fever-associated diseases in children. *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 110, Issue 5, 1 May 2017, Pages 287–290

Atagunduz et al. MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clinical and experimental rheumatology* 21 (4; SUPP/30), S35-S37

# VASCULARITE DE LA MALADIE PERIODIQUE

- 1-PURPURA RHUMATOÏDE (HENLOCH –SCHÖNLEIN) :
  - Souvent inaugural
  - Plus sévère ? (atteinte rénale – HTA)
  - Parfois associé aux myalgies inflammatoires persistantes
  - 9 % ont présenté une invagination intestinale aiguë
  - Excellente réponse aux corticoïdes .
  - 5 % dans la maladie périodique
  - 0,018 % chez les témoins : 275 fois plus fréquent.

1-Coexistence of vasculitides with Familial Mediterranean Fever ;Kenan Aksu •  
Gokhan Keser Rheumatol Int (2011) 31:1263–1274,  
2--Gilles GRATEAU F M F jeudis de la filière 2015



# VASCULARITE DE LA MALADIE PERIODIQUE

- 2- PERIARTERITE NOUEUSE :
  - 0,5/ 100000 CHEZ LES TÉMOINS
  - 1000 /100000 MALADIE PERIODIQUE ( 2000 FOIS PLUS FREQUENTES )
  - AGE pédiatrique : P A N APRES 50 ANS
  - Association à une glomérulonéphrite nécrosante.
  - plus d'atteinte neurologique centrale que PAN classique ,
  - moins d'atteinte neurologique périphérique,
  - Hématome périrénal et hémopéritoine ,
    - 50 %DANS MALADIE PÉRIODIQUE AVEC PAN
    - RARE DANS PAN ISOLÉE.
- Bonne réponse aux corticoïdes, sinon à la cyclophosphamide.

1-Coexistence of vasculitides with Familial Mediterranean Fever ;Kenan Aksu •

Gokhan Keser Rheumatol Int (2011) 31:1263–1274,

2--Gilles GRATEAU F M F jeudis de la filière 2015

FNEISH, AHMAD  
DOB: 1/1/1988  
17

[A]

////  
9/15/2007  
9:02:03 PM  
69137



SP: -215.5mm  
C45  
W350

[F]

Philips Medical Systems



# FMF et risque d'occlusion intestinale

Peritoneal Adhesions and Intestinal Obstructions in Patients with Familial Mediterranean Fever—Are They More Frequent?

Cohorte de 560 malades FMF

occlusions du grêle

471 sans appendicectomie

10 (2,1%)

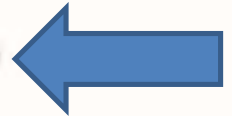
89 avec appendicectomie



6 (6,7%)

417 témoins avec appendicectomie

0 (0%)



*Berkun 2007*

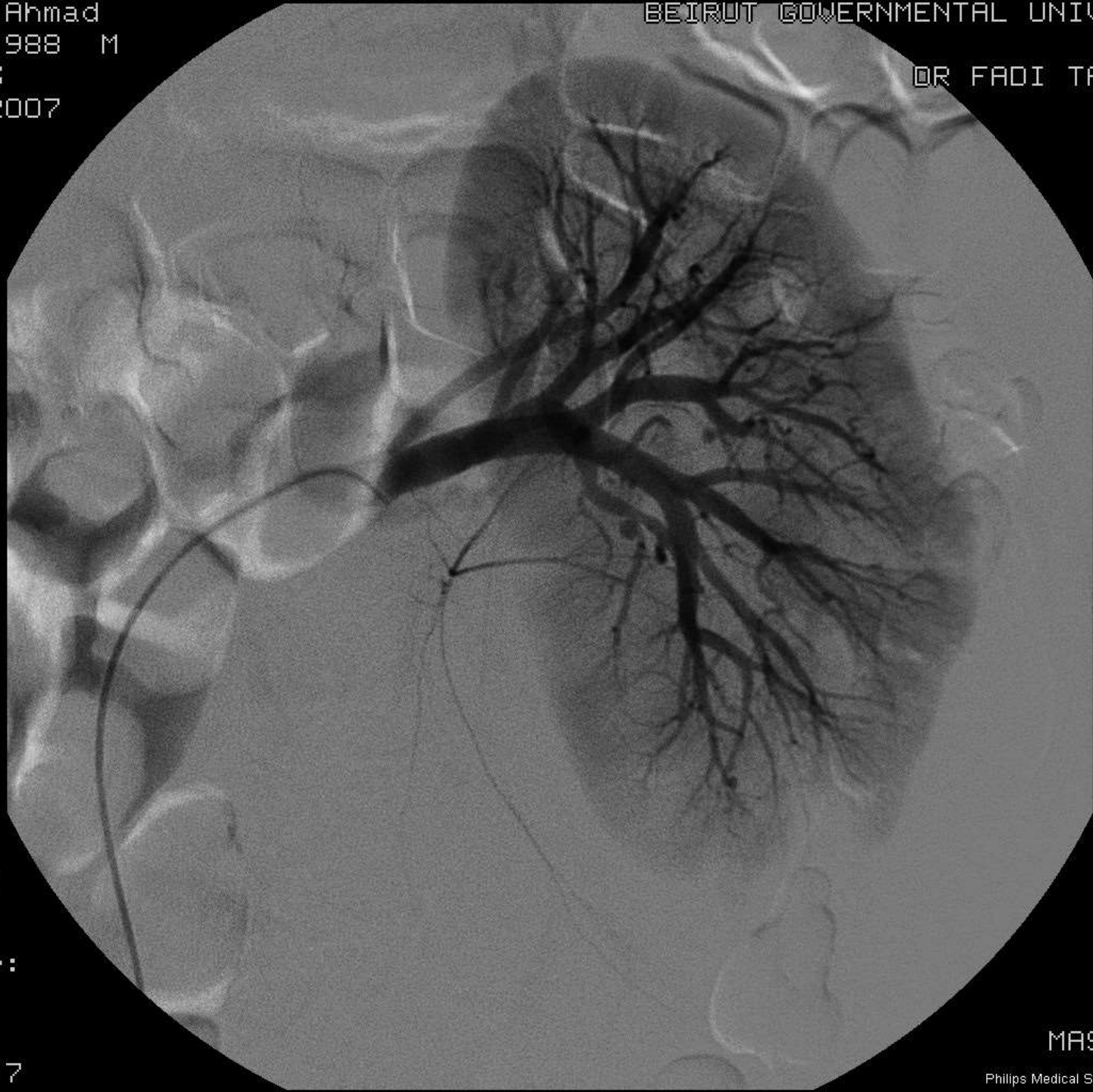
FATEH AHMED, Ahmad  
DOB: 1/1/1988  
01-01-1988 M  
1056553  
18-09-2007

BEIRUT GOVERNMENTAL UNIV. HOSP.

9/18/2007

12:50:29 PM

DR FADI TANNOURI



ROT  
0

ANG  
-1

T-mask:  
0.52

T-image:  
3.12

T-run:  
C128  
W255 : 13:17

RUN  
11  
19

MASK IMAGE

# ASSOCIATION avec maladie de Behcet

- 0,4 % de maladie de Behcet avec F M F ( 40 fois plus fréquente que dans la population générale ).
- F M F avec maladie de Behcet, (25 fois plus fréquente que dans la population générale: 5,8 % versus 0,23 %)

1-Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behc, et'sdisease in Familial Mediterranean fever: characterization of the asso-ciation between the two diseases. Semin Arthritis Rheum 2000;29:286–95.

2-Coexistence of vasculitides with Familial Mediterranean Fever ;Kenan Aksu • Gokhan Keser Rheumatol Int (2011) 31:1263–1274,

# Atteinte Musculaire : Myalgies à l'effort

- Les myalgies surviennent souvent en dehors des accès ,
- après exercice physique,
- sans fièvre
- d'intensité modérée
- durant quelques heures .
- Bonne réponse aux AINS

1- La plus méditerranéenne : La F M Véronique Hentgen CeRéMAI 2016  
2-La fièvre méditerranéenne familiale S. Georgin-Lavialle et al. La Revue de médecine interne 2018

**Atteinte Musculaire** : sur un mode suraigu.  
(« **protracted myalgias** » des auteurs anglo-saxons

- Fréquence inconnue : 2,5 % des FMF ?
- Myalgies fébriles pronlogées > **6 semaines**
- **Enzymes musculaires** normales
- **l'E M G est normal** ou montre un tracé myogène non spécifique.
- **Biopsie musculaire normale** .
- **Augmentation CRP et VS**
- Diagnostic différentiel difficile avec la PAN
- Réponse spectaculaire aux **corticoïdes**

1- La plus méditerranéenne : La F M F Véronique Hentgen CeRéMAI 2016

2-La fièvre méditerranéenne familiale S . Georjin-Lavialle et al. La Revue de médecine interne 2018

3-Protracted febrile myalgia as a challenging manifestation of familial Mediterranean fever: case-based review – Yildirim et al Rheumatology International 2019

# MALADIE PERIODIQUE

- MANIFESTATIONS ARTICULAIRES CHRONIQUES :8%
  - Formes destructrices: surtout hanche (parfois aspect d' **ostéonécrose** aseptique)
  - Spondylarthropathie avec B 27 négative .



# Spondyloarthrites

- F M F : Spondylarthropathie avec  
B 27 négative dans 100% au LIBAN  
(HLA B 27 positif seulement dans 25 % des  
SPA isolée ).
- 5 à 10 % de F M F .

1-Familial Mediterranean fever and spondyloarthritis: Case report, diagnostic and therapeutic difficulties, The Egyptian Rheumatologist Hana Sahlia, 2017

2-Seronegative spondyloarthropathy of familial mediterranean fever. Incel NA, Sarac,oglu M, Erdem HR. Rheumatol Int 2003;23:41–3.

3-Ankylosing Spondylitis Among Familial Mediterranean Fever Patients- Mira Merashli et al , *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 2018, Vol. 18, No. 2

# Une étude rétrospective multicentrique française : FMF- SPA

- 75 % présentaient une **homozygotie M694V**
- et 83 % étaient HLA B27 négatifs.
- le concept de FMF-SA évolue et qu'au-delà d'une simple association, les FMF-SA sont des formes de FMF avec atteinte rhumatologique.

Association d'une spondylarthrite et d'une fièvre méditerranéenne familiale : une série de 15 cas. Conan P-L. Rev Med Interne 2017;38:A103.





# Associations

- FMF et MICI :
  - (MEFV modifie le phénotype de Crohn) .
  - Hétérozygotie prédisposant à la maladie de Crohn ?
- FMF et dermatoses : hidrosadénite suppurée, dermatoses neutrophiliques et psoriasis .
- FMF et sclérose en plaque .
- FMF et maladies cardiovasculaires
- FMF et fibromyalgie

# FMF et cancer

- l'incidence plus basse de cancer pourrait être un effet physiologique direct de la FMF ou de son traitement .

Brenner R, Ben-Zvi I, Shinar Y, Liphshitz I, Silverman B, Peled N, et al .Familial Mediterranean Fever and incidence of cancer: an analysis of 8534 Israeli patients with 258,803 person-years. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ 2018;70:127–33,

# La substance amyloïde

- **produite à partir de la protéine sérique amyloïde A (SAA)**
- Son apparition est influencée par le **type de mutation** de MEFV,
- Et par le **génotype du gène producteur de la SAA.**

# Intérêt d'un **S**érum **A**myloid **A** bas

- Protéine de l'inflammation produite par le foie
- Chez les patients avec amylose secondaire le maintien d'une SAA basse conditionne leur survie.
- But du traitement dans F M F : S A A hors crise < 5 UI / ML



# AMYLOSE et MALADIE PERIODIQUE

- amylose AA.
- Avant la **colchicine**, la prévalence de l'amylose était de **25 à 30 %**
- conduisant au décès dans **90 %** des cas avant l'âge de 40 ans .
- Suspectée devant une **protéinurie** .

# F M F et atteintes rénales en dehors de l'amylose

1- hématurie et ou protéinurie transitoire lors des poussées : glomérulonéphrite aiguë régressive.

2- glomérulonéphrites aiguës avec dépôt mésangiaux d'IgA ou d'IgM .

3- Glomérulonéphrites rapidement progressives avec croissants épithéliaux .

4- micro albuminurie chronique en rapport avec un syndrome néphrotique minime en dehors d'amylose .

5- Vascularites nécrosantes rénales ( purpura rhmatoïde ou périartérite noueuse associés )

Traité des maladies et syndromes systémiques 6<sup>ème</sup> édition 2015  
sous la direction de LOÏC GUILLEVIN et al Isabelle toutou et al

# CAUSES D'AMYLOSE AA

## MALADIES INFLAMMATOIRES

### Rhumatismes inflammatoires

- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite ankylosante
- Maladie de Still
- Arthrite chronique juvénile
- Rhumatisme psoriasique
- Goutte



### Maladies inflammatoires de l'intestin

- Maladie de Crohn
- Rectocolite ulcéro-hémorragique



### Maladies auto-inflammatoires

- FMF
- TRAPS
- CAPS
- MVK



### Vascularites systémiques: rare!

- Maladie de Behçet
- Périartérite noueuse
- Horton/PPR
- Maladie de Takayasu

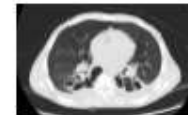
## INFECTIONS

### Infections chroniques

- Ostéomyélite
- Tuberculose
- Pyélonéphrite
- Lèpre
- Maladie de Whipple

### Conditions prédisposant à des infections chroniques

- Dilatation des bronches
- Mucoviscidose
- Epidermolyse bulleuse
- Injections répétées de drogues
- Bypass jéjuno-iléal
- Paraplégie



## AUTRES

### Déficits immunitaires héréditaires et acquis

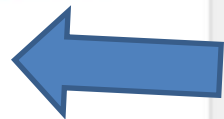
- Hypogammaglobulinémie
- Agammaglobulinémie liée à l'X
- Neutropénie cyclique
- HIV/SIDA

### Néoplasies/Hémopathies

- Maladie de Castelman
- Hodgkin
- Waldenström
- Leucémie à tricholeucocytes
- Adénome hépatocellulaire
- Carcinome rénal
- Carcinome bronchique
- Carcinome gastrique
- Mésothéliome
- Syndrome de Schnitzler

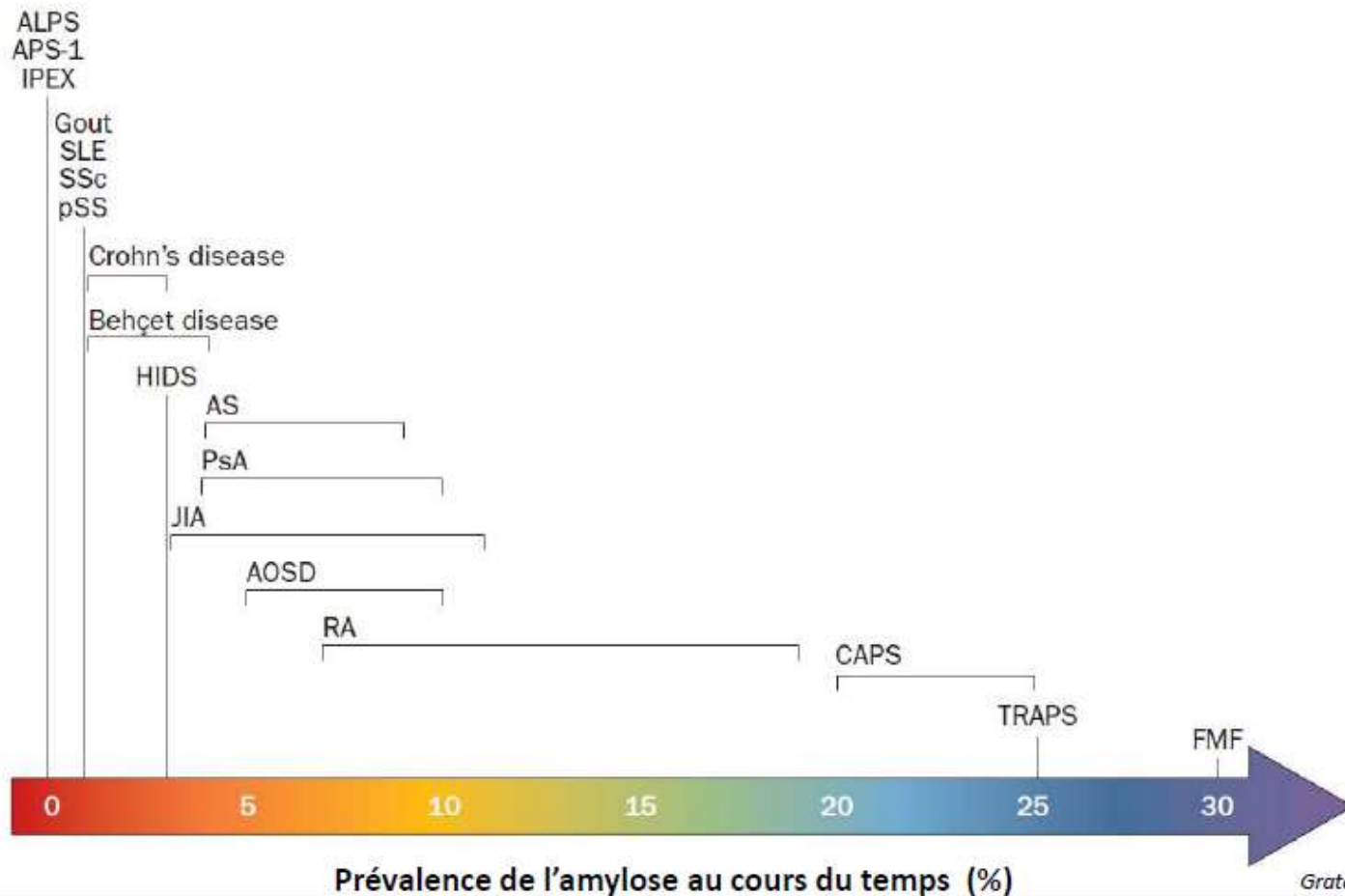
### Divers

- **Obésité**
- Sarcoidose
- SAPHO



# Amylose suit un gradient: Rare dans les maladies autoimmunes et plus fréquente dans les maladies autoinflammatoires

## AMYLOSE AA ET MALADIES INFLAMMATOIRES



# Facteurs de risque de l'Amylose de la F M F en 2019

- Mal observance ou dose insuffisante de la colchicine ou résistance à la colchicine 1 à 3 %
- durée et intensité de l'inflammation chronique.
- Sexe masculin
- Pays d'origine ( Arménie ,Géorgie , Turquie )
- Environnement
- Génotype homozygote M694V / M694
- Génotype homozygote SAA1.1/SAA1.1

1-Fièvre méditerranéenne Familiale GRATEAU 2019 ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES journées de necker.

2-Yilmaz E, Balci B, Kutlay S, Ozen 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.

3-Yalc, inkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. QJM MonJ Assoc Physicians 2000;93:681–4

# Pourquoi l'amylose AA de la FMF existe encore

- 1 -Vraie résistance à la colchicine 1- à 3 %
- 2- Maladie non diagnostiquée
- 3-Mal observance thérapeutique
- 4 -Ou sous dosage 1 mg/ jour

**1-Actualités dans la fièvre méditerranéenne familiale compliquée ou non d'amylose AA 2019**

Dr Sophie Georgin-Lavialle- Actualités néphrologiques jean Hamburger Hopital NECKER 21 mai 2019

**2- la fièvre méditerranéenne familiale** S. Georgin-Lavialle et al. / La Revue de médecine interne (2018)

# En TURQUIE la F M F est la cause essentielle de l'amylose AA


## CAUSES D'AMYLOSE AA 1956-2015

Serie	Brandt 1968	Gertz 1991	Tuglular 2002	Lachmann 2007	Bunker 2012	Lejmi 2015	Okuda (ISA 2018)
Period	1960-1966	1956-1989	?	1980-2005	1997-2012	1998-2013	2012-2014
Country	USA	USA	Turquie	GB	USA	USA	Japan
Number of cases	23	64	287	374	43	24	199
Infection	10 (43)	11 (17)	53 (20)	56 (15)	3 (1)	21 (100)	9 (4,5)
Inflammation	9 (35)	44 (69)	213 (74)	273 (65)	28 (65)	0	146 (73)
RA			12 (4)	123 (33)	9 (21)		120 (60)
SPA or other			10 (3)	17 (5)	5 (12)		13 (6,5)
IBD					7 (16)		9 (4,5)
Auto-inflammation			183 (64)	32 (9)	0		4 (2)
Tumors	3 (13)	2 (3)	0	11 (3)	2 (4)	0	14 (7)
Other	1 (4)	7 (11)	6 (2)	11 (3)	1	0	8 (4)
Without cause	0	0	16 (6)	23 (6)	9 (21)	0	22 (11)

# Amylose : Role de l'environnement

Variations de la prévalence de l' amylose de la FMF en fonction de la population d' origine

<u>Ethnic group</u>	<u>Prevalence of amyloidosis</u>
Sephardic Jews	37%
Baghdadian Jews	21%
Ashkenasi Jews	8%
Turks	12%
Arabs	10%
Armenians	
From Armenia	24%
From California	0%





# Amylose FMF LIBAN

- **8 %** au LIBAN dans l'étude **E . Bitar , F. Nasr**  
La maladie periodique au LIBAN (polyserite paroxystique familiale) a propos de 52 cas.  
Rev Rhumat et Malad Ostéo-Articulaires.  
**43(4): 267-72, 1976**

# Amylose FMF LIBAN

- **Amyloses multisystémiques Étude clinique de 39 patients au Liban** . M. Saba, A. Tohmé, G. Abadjian, F. Haddad, E. Ghayad *Presse Med* 2005; 34: 640-6.
- Sur les 14 amyloses AA,
- 7 étaient associées à une F M F .

## F M F Lebanon association between amyloidosis and M694V and M694I

- The genotype–phenotype analysis showed a **significant association** ( $P < 0.001$ ) between amyloidosis and the presence of mutations at codon 694 in exon 10 (**both M694V and M694I**).
- None of the patients carrying other mutations developed amyloidosis.

# Amylose et FMF dite «de phénotype II»

- Quelques cas exceptionnels de FMF se révèlent d'emblée par une amylose secondaire AA. (FMF dite « de phénotype II »)
- la FMF doit donc être évoquée devant une amylose secondaire inexplicée .

1-Altunoğlu A, Erten S, , Canoz MB, Yuksel A, Ceylan GG, Balci S, et al. Phenotype 2 familial mediterranean fever: evaluation of 22 case series and review of the literature on phenotype 2 FMF. Ren Fail 2013;35:226–30, <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2012.745115>.

2- S. Georgin-Lavialle et al. / La Revue de médecine interne (2018)

# AMYLOSE

- **AMYLOSE AA** : Intestino –hépatosplénorénale
- **AMYLOSE AL** : Cardiaque avec Triade évocatrice : palpébro- glosso – digitale

Les **nerfs** et le **coeur** sont rarement touchés contrairement à l'amylose **AL** et L'amylose de la **transthyréline**

## Amyloses – Caractéristiques cliniques

### Rein

protéinurie  
insuffisance rénale

### Tube digestif

Perte de poids/troubles  
fonctionnels/hémorragie

### Foie

hépatomégalie, cholestase

### Glandes endocrines

insuffisance surrénale  
goitre

### Système hématopoïétique

splénomégalie/hyposplénisme  
adénopathie

### Nerf

syndrome du canal carpien  
neuropathie périphérique  
dysautonomie

**Coeur** Rare Sauf en cas de dialyse  
cardiomyopathie restrictive

### Infiltration des tissus

hématomes  
macroglossie

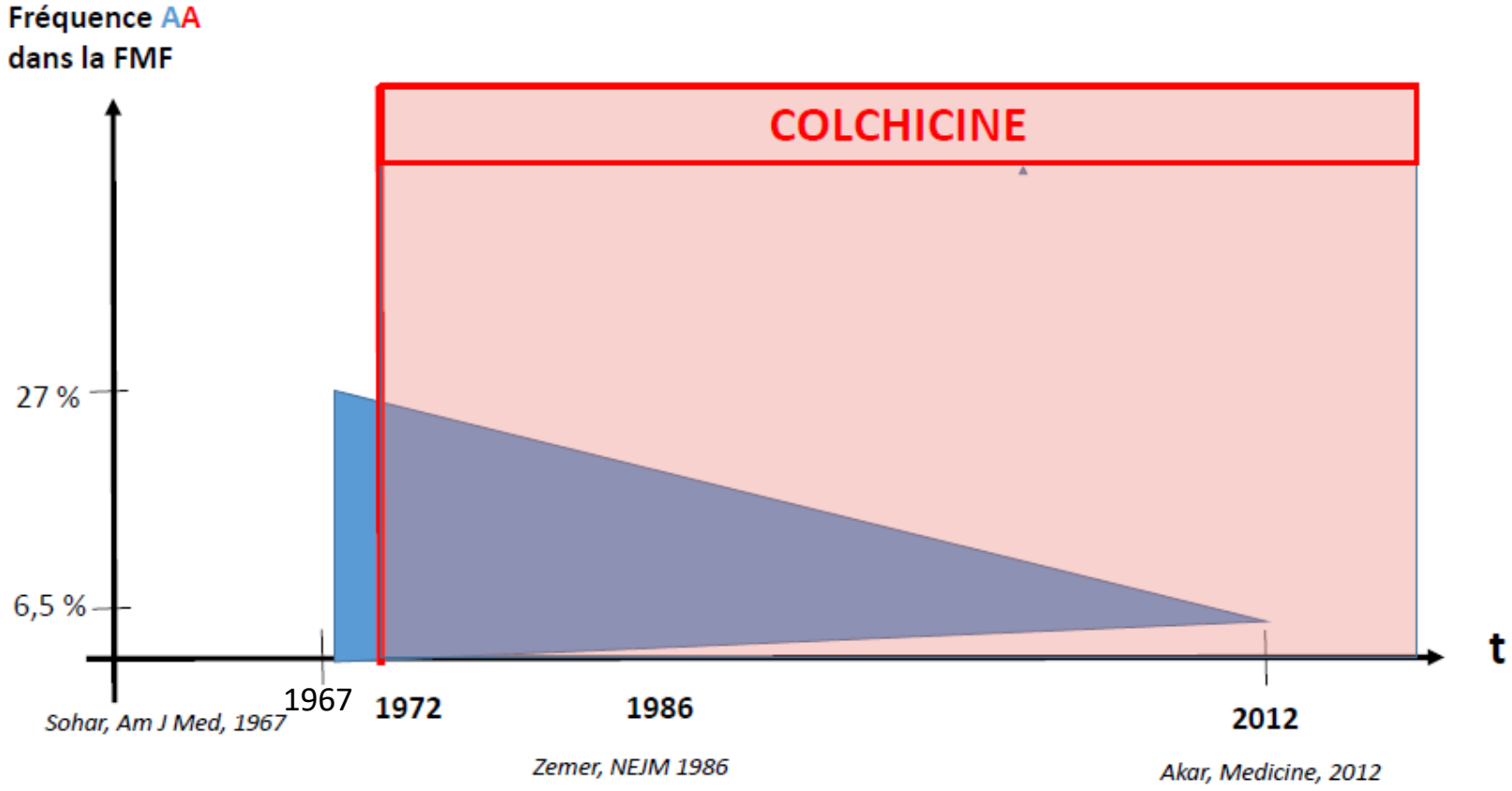
# Diagnostic positif d'amylose AA

- Le diagnostic est histo-pathologique ;
- Biopsie , **en première intention, les glandes salivaires accessoires**, le rectum, l'estomac ou le duodénum .
- **Biopsie d'organes** ( foie et rein : **Risque hémorragique** )

1-Stojanovic KS, Georjin-Lavialle S, Grateau G. [AA amyloidosis].  
Nephrol Ther2017;13:258–64,.

2- S. Georjin-Lavialle et al. / La Revue de médecine interne (2018)

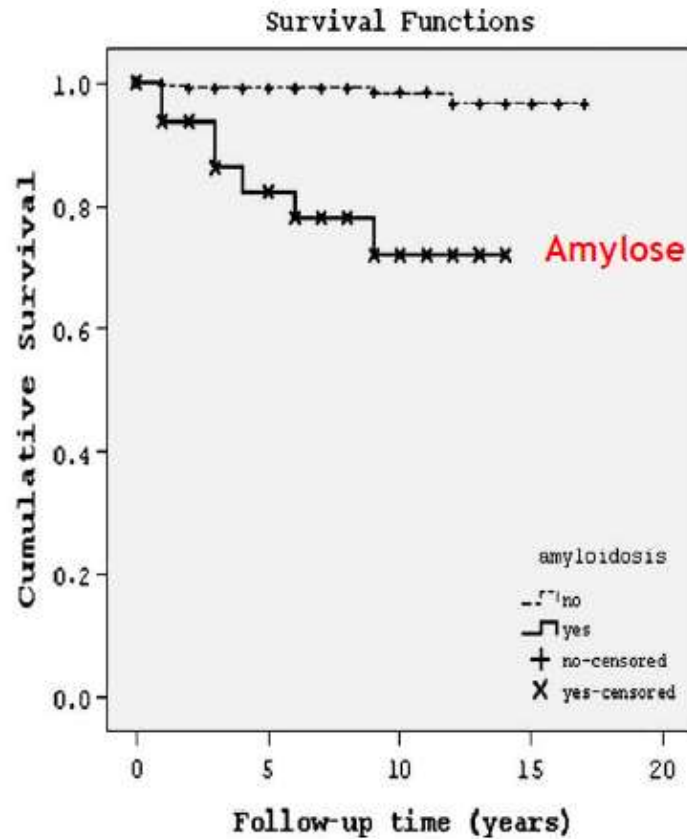
# FMF: IMPACT DE LA COLCHICINE SUR LA SURVENUE D'AMYLOSE





# FMF: SURVIE EN CAS D' AMYLOSE AA

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



# Traitement Amylose AA de la FMF

- Colchicine : Dose médiane de 1 mg
- Biothérapie :
  - Anti IL 1 (Anakinra, canakinumab) .
  - ANTI IL 6 ( ACTEMRA )
- pour passer un cap et amener le malade à la greffe rénale proposer chez le malade jeune .
- Après la greffe on peut continuer la biothérapie et une fois la maladie contrôlée on peut repasser à la colchicine Seule .

## Tocilizumab in the treatment of twelve cases with AA amyloidosis secondary to familial mediterranean fever

- 12 malades
- Age moyen : 35 ans
- FMF et 4 cas de « SPA » dont un cas de Crohn
- Multiples traitements antérieurs
- Poursuite de la colchicine 2 mg/jour associée au tocilizumab
- Surveillance sur 18 mois
- Effet favorable rénal dans tous les cas
- Réduction de la protéinurie en moyenne
- Régression partielle de l'insuffisance rénale chez 2 malades

# PLAN

- 1-Défis diagnostic et génétique
- 2-Défis pronostiques et associations
- 3-Défis thérapeutiques

# Défis thérapeutiques

- **Formes colchicino-sensibles :**
  - 97 % des cas : **Aucun défis**
  - sauf **la mal-observance thérapeutique : 30 à 50 % des cas dans les maladies chroniques**
  - Colchicine Prix modeste : 6 à 10 euros par mois.
- **Formes colchicino-résistantes ou INTOLÉRANTES :**
  - 1 à 5 %
  - Ne pas arrêter la colchicine : Risque d'amylose
  - Ajouter une Biothérapie mais un **grand défis : Le PRIX**
  - Coût de traitement entre 1100 à 16000 euros par mois

Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever  
Seza Ozen, Seminars in Arthritis and Rheumatism 47(2017)115–120

# Le Traitement :COLCHICINE

Chez un malade goutteux :

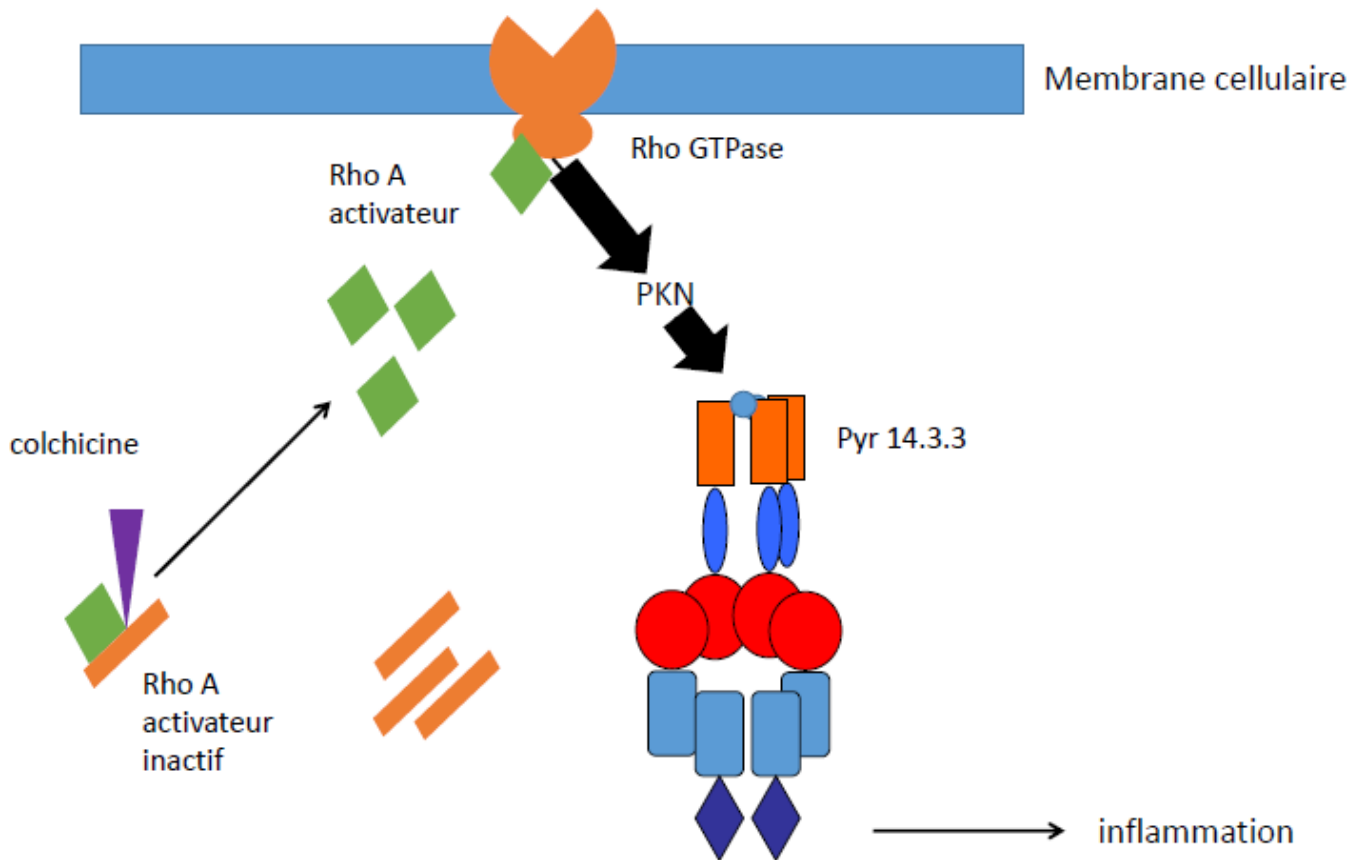
**La sérendipité** est le don de faire par hasard des découvertes heureuses



*Goldfinger NEJM 1972*

# Colchicine, agit en restaurant la phosphorylation inhibée par la mutation du gène MEFV

## PHYSIOPATHOLOGIE MUTATIONS PYRINE



# BUT DU TRAITEMENT PAR COLCHICINE

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





# Dose colchicine

- Dose de départ : 1 mg.
- Augmenter par paliers de 0,5 mg chez l'adulte sur 3 mois
- Dose maximale chez l'adulte au long cours : 2,5 mg /j ( parfois 3 mg moins de 3 mois)
- chez l'enfant ( 0,5 mg avant 5 ans ,1 mg entre 5 et 10 ans et de 1-2 mg par jour au-delà)

1-Fièvre méditerranéenne Familiale GRATEAU 2019 ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES journées de necker

2-. Traité des maladies et syndromes systémiques 6<sup>ème</sup> édition 2015 sous la direction de LOÏC GUILLEVIN et al - Isabelle toutou et al .

3-EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever Seza Ozen et al Ann Rheum Dis 2016;75:644–651.

# Colchicine

- **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)

1-Fièvre méditerranéenne Familiale GRATEAU 2019 ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES journées de necker  
2-. Traité des maladies et syndromes systémiques 6<sup>ème</sup> édition 2015 sous la direction de LOÏC GUILLEVIN et al Isabelle toutou et al .  
3-EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever Seza Ozen et al Ann Rheum Dis 2016;75:644–651.

# Interactions médicamenteuses avec la colchicine (Voie de l'isoenzyme CYP3A4 commune avec la colchicine: Cytochrome P450)

- Diminution de l'élimination et augmentation de concentrations sériques .
- Statines (Simvastatine , Lovastatine , Atorvastatine )
- La fluvastatine ( LESCOL ), la pravastatine ( LIPOSTAT , VASTEN ) et la rosuvastatine ( CRESTOR ) Pitavastatine ( LIVAZO ) n'utilisent pas la voie de l'isoenzyme CYP3A4 devraient être préférées.
- Macrolides : contre-indication formelle sauf SPIRAMYCINE ( ROVAMYCINE ).
- Pristamycine ( PYOSTACINE ).
- **Jus de pamplemousse**

1-Causevic-Ramosevac A, Semiz S. Drug interactions with statins. *Acta Pharm.* 2013;63(3):277-293.doi: 10.2478/acph-2013-0022.

2-Optimizing Statin Therapy by Avoiding Clinically Relevant Drug Interactions [pharmacyTimes.com](http://pharmacyTimes.com)  
March 2016

# MÉMORISER les associations dangereuses :

## A-SLAVED-LIVER

- A review of medications that are metabolized via the cytochrome CYP3A4 and A-SLAVED-LIVER (A miodarone, S imvastatin, L ovastatin, A torvastatin, V erapamil, E rythromycin, D iltiazem, cL arithromycin, I traconazole, V oriconazole, colchicinE, R itonavir) **pneumonic was established**

Est-il possible ou raisonnable d'arrêter le traitement : Le cas particulier des hétérozygotes :20 à 30 %

- Ces patients présentent habituellement un **phénotype peu sévère**.
- Chez certains patients la **colchicine pourrait être arrêtée**.
- **en cas d'absence de signes cliniques et d'inflammation biologique pendant au moins 2 ans ( 20 % des malades hétérozygotes )**.

1-Discontinuing colchicine in symptomatic carriers for MEFV (Mediterranean FeVer) variants heterozygous :Hafize Seza Özen , et al Clin Rheumatol 27-9-2016

2-Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease-a case control study. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, Lidar M, Kivity S, Livneh A. Orphanet J Rare Dis 2014;9:3,

3-La fièvre méditerranéenne familiale La Revue de médecine interne 39 (2018) 240–255 S. Georgin-Lavialle et al

Est-il possible ou raisonnable d'arrêter le traitement : Le cas particulier des hétérozygotes :20 à 30 %

- Mais une **surveillance clinique et**
- **Biologique (CRP , VS , SAA)**  
pendant plusieurs années semble nécessaire .

1-Discontinuing colchicine in symptomatic carriers for MEFV (Mediterranean FeVer) variants heterozygous :Hafize Seza Özen ,Emine Sönmez et al Clin Rheumatol 27-9-2016

2-Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease-a case control study. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, Lidar M, Kivity S, Livneh A. Orphanet J Rare Dis 2014;9:3,

3-La fièvre méditerranéenne familiale La Revue de médecine interne 39 (2018) 240–255 S. Georgin-Lavialle et al

# Définition de la résistance à la colchicine

- Un patient **observant** +++ peut être considéré étant résistant à la colchicine si persistance d'au moins une **crise typique par mois sur 6 mois** .
- 1 à 3 % des cas .
- si les **crises ne sont pas typiques** , l'augmentation d'au moins **2 marqueurs** d'inflammation ( CRP , **Sérum Amyloid Associated** ou VS ) **en dehors des symptômes** est obligatoire avant de considérer le patient comme résistant à la colchicine

1- Fièvre méditerranéenne Familiale GRATEAU 2019 ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES journées de necker.

2--EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever Seza Ozen et al Ann Rheum Dis 2016;75:644–651.

3-Gul best pract res clin rheum 2016

4-SEM Arthritis Rheum 2013 V . HEUNTGEN

Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever:Seza Ozen, Seminars in Arthritis and Rheumatism 47(2017)115–120

**Inflammatory Activity**

**Genes**

MEFV variations (M694V/M694V, others)  
Modifier genes (yet unknown)  
Transporter gene polymorphisms

**Environmental factors**

Microbiome  
Infections  
Stress, diet and others

**Accompanying disorders**

Spondyloarthritis, vasculitis  
Others

**Colchicine**

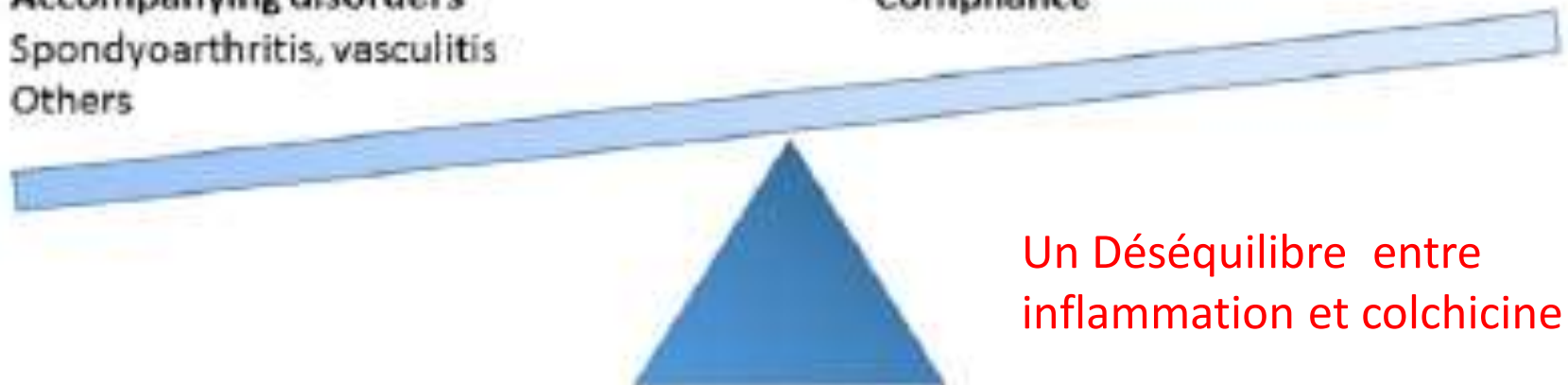
**Dosage**

Maximum tolerable doses (1.5-3 mg)  
Gastrointestinal adverse effects  
Other limitations

**Drug metabolism and interactions**

Pharmaceutical forms  
Absorption  
Intracellular metabolism

**Compliance**



Un Déséquilibre entre inflammation et colchicine



# Les biothérapies dans la FMF

- En cas de colchicino-résistance prouvée, les inhibiteurs de l'Il-1
  - l'anakinra et le canakinumab sont les premiers candidats.
  - Riloncept (ACRALYST )
- mais seul le **canakinumab a une AMM** dans cette indication en France.
- Anti IL 6 (Tocilizumab) : pas d' A M M

1- Ugurlu et al. Anakinra treatment in patients with Familial Mediterranean Fever: a single-center experience. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2015;13(Suppl 1):P123.

2- Ozdogan. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 May;13(5):393-404.

3-Hashkes et al. Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Oct 16;157(8):533-41.

l'anakinra: KINERET ( 1100 euros par mois )

- L'anakinra est utilisé à une dose initiale de 2 mg/kg/j chez les enfants et 100 mg/j en sous-cutané chez les adultes.
- Il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché de l'anakinra dans la FMF.

Le canakinumab : **ILARIS** (150mg=12000 euros)

- Le canakinumab est utilisé à une dose initiale de 2 mg/kg en **sous-cutané toutes les 4–8 semaines** chez les enfants et de à 150 mg chez les adultes .
- A M M si FMF colchicino résistantes.

Rilonacept (ACRALYST) : 18000 euros par mois

- ARCALYST<sup>®</sup> (rilonacept) interleukin-1 (IL-1) blocker .
- Un injection s/c par semaine .

# Les anti-TNF : 1100 euros

- leur **meilleure efficacité** a été montrée chez les malades atteints de FMF ayant
- une **atteinte articulaire prédominante** de type **spondyloarthrite**
- ou une **maladie inflammatoire digestive** de type **Crohn**.

# Le tocilizumab (biothérapie anti-IL-6): 1200 EUROS

- Le tocilizumab (anti-IL-6) en cas de **colchicino résistance** ou **d'amylose AA** .

1-Ugurly S, Hacioglu 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,

2- Seda Colak THE EFFECT OF TOCILIZUMAB IN THE PREVENTION OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER ATTACKS EULAR 2019

3-Comparison of the efficacy and safety of tocilizumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever:Tomohiro Koga et al, B M C 2018 ,19:715

# THE EFFECT OF TOCILIZUMAB IN THE PREVENTION OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER ATTACKS

- TCZ decreases the frequency of recurrent attacks in patients with FMF.
- TCZ, in improving the clinical course and outcome for patients with colchicine-resistant or colchicine-intolerant FMF.

1- Seda Colak EULAR 2019

2-Comparison of the efficacy and safety of tocilizumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever:Tomohiro Koga et al, B M C 2018 ,19:715

## Tofacitinib for familial Mediterranean fever: a new alternative therapy?

- Go" k K, Cengiz G, Erol K, Ozgocmen S. Tofacitinib suppresses disease activity and febrile attacks in a patient with coexisting rheumatoid arthritis and familial Mediterranean fever. *Acta Reumatol Port* 2017;42: 8890.



# Colchicine et biothérapie

- Etant donné que la **colchicine** est le seul traitement qui a prouvé son efficacité pour prévenir l'apparition de l'amylose AA, il est conseillé de la **poursuivre** lorsqu'on introduit une **biothérapie**,
- par prudence on conserve 1 mg/j à adapter à la fonction rénale .
- On **l'arrêtera** en cas de **dialyse**.

# Allaitement et FMF

---

- Colchicine = lipophile
  - Passage dans le lait, concentrations variables
  - Quantité maximale ingérée par le bébé = 10% de la dose maternelle
  - Pic de concentration = 2h après la prise
  - Diminution progressive =  $\frac{1}{2}$  de la concentration 6h après
  - Pas d'effet secondaire observé chez les bébés allaités

- ⇒ Eviter Colchimax® (colchicine + opium + tiémonium)
- ⇒ Prendre le traitement juste **avant** la tétée du soir
- ⇒ Attention à l'interaction colchicine + macrolides

Attention aux macrolides chez le bébé dont la mère est traitée par colchicine

# Conseil génétique et F M F

## CONSEIL GENETIQUE et FMF

- **Dépistage anténatal = accepter une interruption médicale de grossesse**
- **Il n'y a pas lieu d'effectuer une interruption médicale de grossesse en cas de FMF car**
  - Il existe un traitement efficace
  - L'espérance et la qualité de vie des patients atteints et traités sont proches de celles de la population générale
- **Pas d'indication de dépistage de la fratrie**
  - Diagnostic plus précoce dans une famille où il y a déjà des cas
  - Début de traitement uniquement si signes cliniques

# Conclusion 1

- Procréation et FMF : Colchicine toujours .
- Allaitement et FMF : colchicine possible .
- Biothérapie et procréation : plutôt ANAKINRA.
- spermatogenèse: pas de risque lié à la colchicine .
- Hétérozygote simple : arrêt colchicine possible à condition ?

# Conclusion 2 : Nécessité de redéfinir ce que une F M F

- Retenir le diagnostic de F M F : uniquement pour les patients avec 2 mutations **Homozygote** ou **hétérozygote composite** .
- Nommer les autres patients **hétérozygote simple** différemment :( F M F like ; MAI –MEFV).
- Pour les **hétérozygotes simples** :
  - Notion de “REMISSION “ comme pour les autres maladies inflammatoires .
  - Souplesse dans les options thérapeutiques .

# Cocclusion 3 : Amylose

- Prévention : +++++
- Nécessité d'un diagnostic précoce de F M F
- Prise de **colchicine** : **observance** et **posologie** adéquate
- Surveillance de l'inflammation ( **Biannuelle** ) :  
**VS** , **CRP** , **S A A**
- Détection précoce de l'amylose ( **Protiénurie** **annuelle** )

- MERCI de votre attention .
- [saidattoui@yahoo.fr](mailto:saidattoui@yahoo.fr)
- 961-3-43 86 25