

# LA FIEVRE MEDITERRANEENNE FAMILIALE (FMF) A TRAVERS L'EXPERIENCE DU SERVICE DE MEDECINE INTERNE DE SFAX

**Journée de Médecine Interne  
Les Maladies Auto-inflammatoires  
Tunis, le 16 janvier 2016**

SOCIETE TUNISIENNE DE MEDICINE INTERNE

- **Maladies auto-inflammatoires (MAI):** groupe de pathologies liées à un déficit de l'immunité innée par analogie aux maladies auto-immunes liées à un déficit de l'immunité acquise
- **La fièvre méditerranéenne familiale (FMF):** à ce jour mal connue, encore orpheline de traitement, est considérée comme le phénotype des maladies auto-inflammatoires.

# **LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES**

**Fièvres récurrentes héréditaires**

**Syndromes pyogéniques et granulomateux**

**Maladies multifactorielles ou de cause inconnue:**

SOCIÉTÉ TUNISIENNE DE MÉDECINE INTERNE



## ○ Fièvres récurrentes héréditaires:


- Fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique **(FMF)**
- Déficit en mévalonate kinase **(MKD)**: syndrome hyperIgD, acidurie mévalonique
- Déficit en TNFR **(TRAPS)**
- Déficit en cryopyrine **(CAPS)**: urticaire familiale au froid, syndrome de Muckle-Wells, syndrome CINCA
- Syndrome lié au NLRP12 **(NAPS12)**
- Syndrome **DITRA**: déficit du récepteur de l'interleukine IL-1
- Syndrome **CANDLE**: fièvre récurrente japonaise, syndrome de Nakajo Nishimura



## ○ Syndromes pyogéniques et granulomateux:

- Ostéomyélite récurrente multifocale: syndrome de Majeed
- Syndrome PAPA
- Syndrome de BLAU (sarcoïdose familiale à début précoce)
- Chérubisme

## ○ Maladies multifactorielles ou de cause inconnue:

- Syndrome de Marshall (PFAPA)
  - Arthrite juvénile idiopathique (AJI)
  - Maladie de Behçet
  - Ostéomyélite récurrente multifocale non syndromique, syndrome SAPHO
  - Pathologies auto-immunes non caractérisées dont les syndromes de fièvres récurrentes inexplicables
- 

# DENOMINATION DE LA FMF (MP)

- **Maladie périodique**
- **Péritonite paroxystique bénigne**
- **Péritonite périodique**
- **Épanalepsie méditerranéenne**
- **Maladie arménienne**
- **Monoarthrite récidivante avec paroxysmes abdominaux**
- **Polyserite récidivante**
- **Polyserite familiale**
- **Polyserite récurrente familiale et méditerranéenne**
- **Maladie de Siegal-Cattan-Mamou**



# LA FIEVRE MEDITERRANEENNE FAMILIALE

- **La FMF est une maladie génétique autosomique récessive, sa première description dans la littérature est apparue dès le début du siècle précédent, elle est répandue dans certaines populations, particulièrement chez :**
  - ❖ **Les arméniens**
  - ❖ **Les turcs**
  - ❖ **Les arabes**
  - ❖ **Les juifs d'Afrique du Nord**



# MODE DE TRANSMISSION GENETIQUE

1. **Transmission autosomique récessive**
2. **Autres modes de transmission**
  - ❖ **Transmission autosomique dominante à pénétrance partielle**
  - ❖ **Transmission polygénique**
  - ❖ **Transmission autosomique dont la pénétrance serait sous la dépendance de facteurs liés à l'environnement**






# LA FIEVRE MEDITERRANEENNE FAMILIALE

- **La maladie a un début essentiellement pédiatrique, en moyenne à l'âge de 4 ans, dans 80% des cas avant l'âge de 20 ans. La maladie était évoquée et/ou retenue par élimination :**
  - ❖ **Sur des arguments cliniques**
  - ❖ **La négativité des explorations paracliniques**
  - ❖ **Des tests thérapeutiques**
- ❖ **→ Le retard diagnostique était la règle et les patients subissaient un gros nombre d'explorations inutiles**



# LA FIEVRE MEDITERRANEENNE FAMILIALE

- **Les manifestations cliniques sont paroxystiques et apparaissent sans causes apparentes**
  - **Les crises durent 48 heures environ: fièvre: maître symptôme, accompagnée de douleurs abdominales et thoraciques traduisant l'inflammation des séreuses**
  - **Les crises sont suivies d'une période de latence de durée variable, pendant laquelle le patient reste le plus souvent asymptomatique**
- 

# LES SIGNES CLINIQUES POUVANT EVOQUER UNE FMF

- **La fièvre:** typique: 39 – 40°C avec frisson, pseudopalustre, dure 48 à 72 heures  
Défervescence progressive en quelques heures
- **Les signes abdominaux:** cardinaux avec la fièvre  
Douleur brusque épigastrique puis diffuse: 80 à 95%  
Souvent amène à une chirurgie
  - ❖ Appendicectomie: 50% → 15%
  - ❖ Laparotomie: congestion péritonéale, épanchement trouble mais stérile
- **Les signes pleuraux:** 50%  
Douleur basithoracique unilatérale gauche



# LES SIGNES CLINIQUES POUVANT EVOQUER UNE FMF

- **Les signes articulaires:** arthralgies et arthrites  
Oligoarticulaires 80% ; Polyarticulaires 20%  
Aigues: genoux, chevilles, ± MTP: non destructrices  
Chroniques: CF, les autres
- **Les signes musculaires :** 20% myalgies  
EM, Imagerie, Biopsie: normale
- **Les signes cutanés: 50%**
  - ❖ plaque érysipélateoïde: caractéristique
  - ❖ Autres: érythème, œdème indolore, urticaire, aphtose buccale et génitale, nodosités sous cutanées, purpura



# LES SIGNES CLINIQUES POUVANT EVOQUER UNE FMF

- **SMG: 25%**
- **HMG: 15 à 95%**
- **Péricardite: 1%**
- **Méningite aseptique : exceptionnelle**
- **Orchite: 5 à 20%**
- **Oculaire: épisclérite, uvéite**



# L'AMYLOSE

- C'est la complication évolutive la plus grave, elle amène à la survenue rapidement d'une insuffisance rénale chronique et au décès
- Elle survient après plusieurs années d'évolution (10 à 15 ans), 75% après 43 ans
- Sa fréquence est variable selon les ethnies: Turcs (70%), Juifs sépharades (27%)
- Sa survenue est favorisée par l'homozygotie M694V
- Clinique: protéinurie non sélective puis syndrome néphrotique et/ou IRC puis HSMG: 70% ; infiltration intestinale
- ❖ PBR: amylose AA, rouge Congo
- ❖ Dialyse et transplantation: allongent la survie



# ANOMALIES BIOLOGIQUES

- **Syndrome inflammatoire: non spécifique**


**CRP, fibrinogène, protéine SSA**

- **NFS: hyperleucocytose:  $20000^E/mm^3$**

**Hémoglobine et Plaquettes: restent normales**



# CRITERES DU DIAGNOSTIC DE LA FMF

- Critères cliniques de SOHAR: 1967
  - Critères de BITAR: 1976
  - Critères de Courillon et Mallet: 1986
  - Critères de Livneh et coll: 1997
    - ❖ + Critères simplifiés } Critères majeurs
    - ❖ + Critères complets } Critères mineurs
    - Critères d'apparités
- 



# LE TEST GENETIQUE

- En 1997, identification du gène MEFV (Mediterranean Fever) par un consortium français et un consortium international
- Le test MEFV a permis la mise au point du premier diagnostic de certitude en révélant les mutations chez 70% des patients présentant une FMF typique



# LE TEST GENETIQUE

- **L'identification du gène MEFV et de ses mutations, offre une méthode diagnostique fiable avec une spécificité de 100% et une sensibilité excellente, malgré le problème des mutations non identifiées**
- **Le diagnostic de FMF demeure malgré tout un diagnostic clinique**
- **L'étude génétique prend tout son intérêt dans les formes atypiques et dans le dépistage**



# LES MUTATIONS DE LA FMF

- **5 mutations majoritaires:**
  - ❖ **4 mutations situées dans l'exon 10 et une dans l'exon 2**
  - ❖ **Mutations présentes chez 99% des chromosomes mutés**
- **Il s'agit des mutations:**
  - ❖ **M 694 V**
  - ❖ **V 726 A**
  - ❖ **M 680 I**
  - ❖ **M 694 I**
  - ❖ **E 148 Q**



# LES AUTRES MUTATIONS DE LA FMF

- E 167 D
- T 267 I
- R 761 H
- A 744 S
- I 692 del
- K 695 R



# FREQUENCE DU GENE FMF (MEFV)

- Juifs sépharades 1/6,4
- Arméniens 1/7
- Askenas 1/11,4
- Juifs de l'Irak 1/13,3
- Reste des ethnies 1/29,4



# LE TRAITEMENT

- La colchicine introduite en 1972 est toujours le traitement de référence de la maladie (0,5 à 2mg/j).
- En prise orale continue, elle prévient la survenue des crises chez la majorité des malades et le développement de l'amylose.
- Même en cas d'amylose, la colchicine est à poursuivre: éviter les récives sur le rein transplanté, limite l'évolution vers l'IRC, voire régression stable de la protéinurie (Dose > 1,5mg/j)



# COLCHICINE ET FERTILITE

- Les études sur ce sujet restent non concluantes
- Une série de 19 cas masculins:
  - 1 cas d'azoospermie
  - 3 cas de déficit de pénétration des spermatozoïdes
- Ces anomalies étaient réversibles à l'arrêt du traitement, sauf dans le cas d'azoospermie ●

# COLCHICINE ET GROSSESSE

- Il est recommandé actuellement de poursuivre la colchicine pendant la conception et durant toute la grossesse
- Malgré la capacité de ce traitement de franchir la barrière fœto-placentaire, aucune anomalie n'a été observée chez les descendants des femmes traitées par la colchicine durant la grossesse



# COLCHICINE ET GROSSESSE

- L'étude du caryotype fœtal par amniocentèse précoce (17 à 18 semaines d'aménorrhée) n'est plus formellement recommandée: la trisomie 21 signalée auparavant n'est que fortuite
- La poursuite de la colchicine permet de protéger contre le risque de fausses couches induites par: les accès de la maladie, l'élévation thermique et les signes d'irritation péritonéale

# COLCHICINE ET ALLAITEMENT

- La concentration dans le lait maternel est identique à celle sérique
- Les femmes sous traitement continu par colchicine devrait allaiter leurs enfants puisque aucun incident n'est rapporté
- Pic maximum dans le lait: 2 heures après la prise jusqu'à 6 à 7 heures
  - ➔ Prise de la colchicine: avant la dernière tété du soir

# DIAGNOSTIC PRENATAL

- **Aucun dépistage anténatal n'est accepté ;  
la maladie n'est pas assez grave et il  
existe un traitement**
- **Depuis 2007, le diagnostic anténatal de la  
FMF est interdit en France**



# LES COMPLICATIONS

- L'amylose +++

- Arthropathies chroniques: 5%

genoux, hanches

- Stérilité:

- Homme: orchite à répétition

- Femme: occlusion des trompes



# LES MALADIES ASSOCIEES

## RARE

- **Les vascularites**
  - **Purpura rhumatoïde: enfant 5 à 7%**
  - **PAN: adulte: 1%**
- **Spondylarthropathies: 5%**
- **Les MICI: Crohn**



# EVOLUTION

- **Imprévisible et différente selon les patients**
- **Répétition des crises: mais tendance à l'extinction définitive avec l'âge**
- **Le profil des crises est variable d'un patient à un autre et chez un même patient avec le temps:**
  - Crises rares
  - Crises atténuées: crisettes
  - État de mal périodique
  - Crises sévères
- **Dans tous les cas, de longues rémissions sont possibles**

# LE PRONOSTIC

- Il dépend de la survenue ou non d'une amylose, qui semble être liée à :
  - La sévérité de la maladie:
    - Age de début
    - Intensité des crises
    - Fréquence des crises
  - L'ethnie du patient
  - Homozygotie: M694 V



# FREQUENCE DE L'AMYLOSE DANS DIVERSES ETHNIES

AUTEURS	POPULATION	NOMBRE DE CAS
Omen	Turcs	25/27
Ozdemir	Turcs	35/37
Gafri	Juifs sépharades	168/401
Sohar	Juifs sépharades	125/470
Siegal	Juifs askhesiens	4/50
Arménian	Arméniens	9/120
Barakat	Arabes	2/50
Schwaber	Arméniens	3/175



# NOTRE EXPERIENCE

- Etude n°1: 1979 – 2000 : 14 cas
- Etude n°2: après 2000 : 17 cas
  - 1<sup>ère</sup> étude : 14 cas → 24 cas
  - 2<sup>ème</sup> étude : 17 cas → 30 cas

**31 cas**

**54 cas**



# LA REPARTITION DES CAS / ANNEE

ANNEES	NOMBRE DE CAS	ANNEES	NOMBRE DE CAS
Avant 1996	8	2005	0
1996	2	2006	2
1997	1	2007	2
1998	1	2008	2
1999	1	2009	0
2000	1	2010	0
2001	1	2011	1
2002	3	2012	2
2003	4	2013	1
2004	0	2014	2

SOCIETE TUNISIENNE DE MEDECINE INTERNE

# DIAGNOSTIC GENETIQUE

## 18 CAS

- 2 cas négatif
- 16 cas positif:
  - Hétéro : 3 cas
  - Homo : 13 cas
- Mutations hétérozygotes: 3 cas
  - M 680 I M 694 V : 2 cas (frères)
  - M 680 I M 726 A : 1 cas (Liban)
- Mutations homozygotes: 13 cas
  - E 148 Q : 4 cas
  - M 680 I : 9 cas



# ETUDE N°1

## ○ Matériel:

- Etude rétrospective: 1979 – 2000
- 14 dossiers classés MFM
- Critères de Sohar et Bitar

## ○ Méthodes:

### Recueil:

- Données de l'anamnèse et l'examen physique
- Les explorations paracliniques réalisées

## ○ Etude du suivi et évolution avant et après le diagnostic

## ○ Traitement utilisé



# ETUDE N°1

## ETUDE GENETIQUE

- **Pour certains: 12 cas parmi 14: une étude génétique a été réalisée en collaboration avec le service de génétique et des maladies héréditaires et congénitales du CHU Charles Nicolle**
- **Quelques prélèvements: dépistage de la maladie périodique**



# LES MUTATIONS ETUDIEES

## EXON 10:

- **Methionine 694 Valine : M 694 V**
- **Methionine 694 Isoleucine : M 694 I**
- **Methionine 680 Isoleucine : M 680 I**
- **Valine 726 Alanine : V 726 A**

## EXON 2:

- **E 148 Q**



## Origine de nos patients:

- Tunisiens: 13 cas (grand Sfax)
- Libanais: 1 cas (Médecin)

**Consanguinité: 3 cas**

## Sexe:

- Homme: 9 cas
- Femme: 5 cas

**Age moyen du diagnostic: 32 ans**



**Délai diagnostique (retard): 13,8 ans (1-31 ans)**

**Age de début des signes cliniques:**

- **Avant 20 ans: 9 cas dont 7 cas avant 10 ans**
- **Après 20 ans: 3 cas**

**Age moyen du début: 11,83 ans (2 – 30 ans)**





# LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

- Douleurs abdominales fébriles: **12 cas**
- Néphropathie glomérulaire: **2 cas**
- Systématique: Maladies Inflammatoires: **2 cas**



# LES SIGNES CLINIQUES INAUGURAU

- Fièvre et douleurs abdominales: **7 cas**
- Fièvre + douleurs abdominales et thoraciques:  
**2 cas**
- Fièvre + douleurs abdominales et articulaires:  
**2 cas**
- Fièvre + douleurs abdominales + Vomissements  
+ Diarrhée: **1 cas**

# LES MANIFESTATIONS CLINIQUES (1)

**Fièvre:**

**12 cas**

**Signes abdominaux:**

**12 cas**

- Accès péritonéaux: 4 cas (4 – 12 ans)
- Appendicectomie: 2 cas
- Laparotomie: 1 cas (8 ans après appendicectomie)

**Signes pleuraux:**

**7 cas**

- Pleurésie aiguë fébrile: 2 cas
- Douleurs basithoraciques dyspnéïques fébriles: 5 cas

**Atteintes articulaires:**

**6 cas**

- Polyarthroalgie fébrile résolutive: **6 cas**
- Carpite destructrice: **1 cas**
- SPA + MP: **1 cas**



# LES MANIFESTATIONS CLINIQUES (2)

## Signes cutanés:

4 cas

- Erythème généralisé accompagnant les crises: 1 cas
- Éruption localisée avant-bras résolutive: 1 cas
- Lésion érythématosquameuse chronique: 1 cas
- Aphtose buccale récidivante: 1 cas

## Atteinte musculaire: (myalgie diffuse)

2 cas

- Enzymes musculaires : normales
- EMG: type myogène
- Biopsie musculaire: normale

## Splénomégalie:

2 cas

## Adénopathie (abdominale)


1 cas

## Péricarde, neurologique, testicule:

0 cas



# LES ANOMALIES BIOLOGIQUES

- VS accélérée : 6 cas
  - Hyperfibrinémie: 2 cas
  - Hyper $\alpha$ 2; hypergamma: 1 cas
  - Hyperleucocytose: 4 cas
  - Protéinurie importante: 3 cas (Amylose)
  - Aucun cas de protéinurie fugace
- 

# RESULTAT DU TEST GENETIQUE

- **Parmi 14 cas: 12 prélèvements (1 libanais)**
- **11 cas tunisiens:**
  - M 680 I homozygote: 6 cas
  - E 148 Q homozygote: 2 cas (Still, SPA)
  - M 680 I / M 694 V: hétérozygote composite: 1 cas
  - Dans 2 cas: absence de mutation
- **1 cas libanais:**
  - M 680 I / V 726 A: hétérozygote composite



# LES MUTATIONS DE LA FMF

## ○ M 694 V:

- 80 – 90% juifs sépharades
- 60% juifs Irak et Turcs
- 40% Arméniens
- 30% Arabes

## ○ V 726 A:

- 60% Druzes
- 30% Arméniens, Juifs non askenases et arabes

## ○ M 680 I :

- 30% Arméniens
- 10% Turcs

## ○ M 694 I : 20%: semble spécifiques des Arabes Maghrébins

## ○ E 148 Q: 2<sup>ème</sup> mutation: Juifs sépharades, toutes les populations testées



# COMMENTAIRES

- La mutation M 680 I, théoriquement touche selon le consortium français, les arméniens et les turcs.
- Elle peut également affecter les arabes de l'Afrique du Nord ( 6 cas).
- La mutation M 694 V: n'a été mise en évidence que dans un seul cas (hétérozygote).

Elle touche selon le consortium: 30 % des arabes

Synonyme des formes sévères (homozygote)





# COMMENTAIRE

## MUTATION E 148 Q

- Cette mutation a été trouvée à l'état homozygote dans 2 cas
- 2 cas particuliers:
  - Maladie de Still + Amylose: 1 cas
  - Maladie de Behçet + SPA: 1 cas
- Selon Grateau, le rôle pathogène de cette mutation est discutée
- Sa présence à l'état homozygote dans d'autres affections inflammatoires paraît jouer un rôle dans la survenue de l'amylose AA
- Etude anglaise: Risque d'amylose x 12 = PR



## MEFV Mutations in Tunisian Patients Suffering from Familial Mediterranean Fever

Habiba Bouhamed Chaabouni, MD, Mohamed Ksantini, MD,  
Ridha M'rad, MD, Maher Kharrat, PhD, Myriam Chaabouni, MD,  
Faouzi Maazoul, MD, Zouhair Bahloul, MD, Lamia Ben Jemaa, MD,  
Fatma Ben Moussa, MD, Taoufik Ben Chaabane, MD,  
Skander Mrad, MD, Isabelle Touitou, PhD, and Nizar Smaoui, MD

**Table 1 Genotypes Distribution of FMF Gene in 139 Tunisian Patients**

Status of mutations	Genotype	Number
Homozygous	M680I/M680I	13
	M694V/M694V	9
Compound Heterozygous	M694I/M694I	3
	E148Q/E148Q	3
	E148Q/M680I	2
	M694V/M694I	3
	M694I/E148Q	1
	M694V - M680I	2
	M694V/A744S	1
	M680I/V726A	1
	V726A/M694I	2
	I692DEL/V726A	1
Complex Alleles	M694V/R761H	1
	E148Q/M694I/V726A	2
One identified mutation	A744S	2
	E148Q	8
	M680I	3
	M694V	4
Total patients with mutations		61
Patients with no identified mutation		78
Total		139




Table 2 *MEFV* Gene Mutation Frequency in 139 Tunisian Patients

Mutation	Percentage (%)	
	Probands (61/139)	Probands with Familial Cases (23/26)
M680I	32	42
M694V	27	24
E148Q	18	13
M694I	13	15
V726A	5	2
A744S	3	
I692DEL	1	2
R761H	1	2



# COMMENTAIRES

- Pour deux de nos patients, la recherche de mutation s'est révélée négative (portant sur 5 mutations majoritaires), malgré une histoire clinique compatible avec la FMF, les explorations paracliniques étaient complètes, pour écarter une autre pathologie semblable
    - Absence de mutation ?
    - Autres mutations ?
  - La colchicine a été proposée avec un excellent résultat
- Le diagnostic demeure retenu
- 

# LES LIMITES DU TEST GENETIQUE

- **Touitou:** 86% des chromosomes de la FMF des patients recrutés portent une des quatre mutations majoritaires
- La non détection des mutations pose un problème de diagnostic « absence réelle de mutation ou limite expérimentale ? »
- **Certes:** découverte de nouvelles mutations
- **Mais,** on admet que l'analyse génétique directe n'apporte pas encore d'exclusion



# POUR LE DEPISTAGE

- Quelques membres des familles, des sujets atteints de FMF, ont été appelés et ont eu un prélèvement génétique
- Chez deux frères d'une même famille, on a pu détecter la mutation M680I à l'état homozygote
- La colchicine a été proposée et des conseils génétiques ont été donnés
- Famille particulière: qui réunit à la fois 3 maladies inflammatoires de caractère héréditaire

**FMF – MB – SPA : (E 148 Q) homozygote**



SOCIETE TUNISIENNE DE MEDECINE INTERNE

**FMF ET GROSSESSE DANS NOTRE SERIE**

**7 GROSSESSES CHEZ 2 PATIENTES (2 SŒURS)**



# FMF ET GROSSESSE

## CAS N°1

- 3 grossesses donnant naissance à des enfants en bon état de santé, malgré la non observance au traitement par la colchicine
- Pas d'aggravation de la fonction rénale malgré une amylose antérieure aux 3 grossesses
- La patiente a gardé une protéinurie inférieure à 2g/24 heures et une stabilisation de la fonction rénale: créatinine: 150 $\mu$ mol/l
- L'évolution vers l'IRC et terminale s'est faite 18 ans après le diagnostic de l'amylose, et 8 ans après la dernière grossesse





# FMF ET GROSSESSE

## CAS N°2

- La patiente a présenté initialement un avortement précoce, puis trois grossesses menées normalement sans incidents pour la mère et pour les enfants. Une rémission des crises durant les grossesses est signalée par la patiente
- Pour sa dernière grossesse: des échographies itératives ont été pratiquées: aucune anomalie
- Amniocentèse à 18 semaines: normale
- Colchicine: poursuivie durant la grossesse
- Allaitement: autorisé sous colchicine
- Enfant: suivi: croissance normale



# MALADIES ASSOCIEES

- SPA: 11 cas / 30.000 cas de FMF
- Maladie de Behçet: 16 cas Israel  
1 cas Turc
- Purpura rhumatoïde: 8 cas – 15 cas
- PAN
- Dysthryoïdie
- Fibromyalgie
- Maladie de Crohn
- Glomérulonéphrite



# MALADIES ASSOCIEES DANS NOTRE SERIE

- **SPA + maladie de Behçet: 1 cas**
- **Maladie de Behçet: 1 cas**
- **Maladie de Still: 1 cas**



# ASSOCIATION FMF ET MALADIE DE STILL: 1 CAS

- La découverte de la FMF a été faite suite à une recherche systématique des mutations au cours des maladies inflammatoires chroniques
- La découverte de la mutation E148Q homozygote, nous a incité à une deuxième réflexion concernant le diagnostic:
  - s'agit-il réellement d'une maladie de Still
  - Ou: maladie périodique compliquée d'une amylose



# FMF + MALADIE DE STILL

○ Madame Fékia G, née en 1930, originaire de Sfax, est suivie depuis 1982 au service des maladies infectieuses puis au service de médecine interne depuis 1992, où elle a été hospitalisée à plusieurs reprises pour des épisodes de :

- Polyarthrite
- Fièvre et altération de l'état
- Myalgies
- Lésions érythémato-squameuses du visage, du tronc et des membres
- Splénomégalie
- Anémie sévère



# FMF + MALADIE DE STILL

- Les accès se répètent de façon irrégulière.
- Un syndrome inflammatoire biologique marqué accompagne les poussées de la maladie.
- Plusieurs hypothèses ont été avancées notamment une connectivite, une maladie infectieuse chronique, une hémopathie ... Cependant, toutes les explorations pratiquées à chaque hospitalisation sont restées négatives: ponction sternale, échographie abdominale, biopsie musculaire, électromyogramme, biopsie ostéomédullaire, bilan immunologique, enquête tuberculeuse, sérologies virales,...



# FMF + MALADIE DE STILL

- L'évolution sous corticothérapie (1mg/kg/jour) était favorable avec rémission rapide et complète de la symptomatologie mais aussi des paramètres biologiques de l'inflammation.
- Le diagnostic de maladie de Still a été retenu en 1994 sur les manifestations cliniques essentiellement articulaires et cutanées s'exacerbant aux poussées fébriles, la négativité des explorations et la sensibilité aux corticoïdes. L'évolution est faite vers la récurrence de la symptomatologie à chaque arrêt volontaire du traitement corticoïde. L'installation de déformations au niveau des articulations des mains et d'une carpite stade III a incité à l'introduction du Méthotrexate en traitement de fond (10mg/semaine).



# FMF + MALADIE DE STILL

- En février 1998, la patiente a été hospitalisée dans un tableau d'œdème généralisé associé à une altération de l'état général. Au plan biologique, un syndrome néphrotique: protidémie : 51g/l; albuminémie 13g/l ; protéinurie de 24 heures : 10g. Une amylose rénale a été suspectée et confirmée par une biopsie rénale.
- Devant cette amylose et lors d'une étude génétique systématique à la recherche des mutations de la MP au cours des maladies inflammatoires chroniques, une mutation E148Q à l'état homozygote a été mise en évidence.



# ASSOCIATION FMF ET MALADIE DE STILL

- L'histoire clinique dans notre cas peut être compatible avec une maladie périodique dans sa forme atypique avec des accès fébriles, articulaires et cutanés
- Mais le caractère destructif de l'atteinte articulaire, l'absence des manifestations abdominales récurrentes sont contre le diagnostic de la FMF
- L'élévation de la ferritinémie au cours des accès et la négativité du bilan immunologique plaident en faveur de la maladie de Still

# **FMF + SPA + BEHCET**

## **1 CAS**





- **Monsieur Abdelkader R. né en 1939 est suivi au service de Médecine Interne pour:**
  - **Une spondylarthrite ankylosante (SPA) diagnostiquée en 1979 devant des douleurs avec raideur rachidienne, une sacroiliite bilatérale et des syndesmophytes étagés au niveau du rachis dorsal et lombaire. Le groupe HLA est de type B27**
  - **Une maladie de Behçet découverte en 1982, avec une aphtose bipolaire, des uvéites récidivantes et des thrombophlébites des membres inférieurs**
- **Le patient est maintenu depuis 1982 sous colchicine (1mg/jour) associée à des corticoïdes 10mg/jour et à des AINS au besoin**

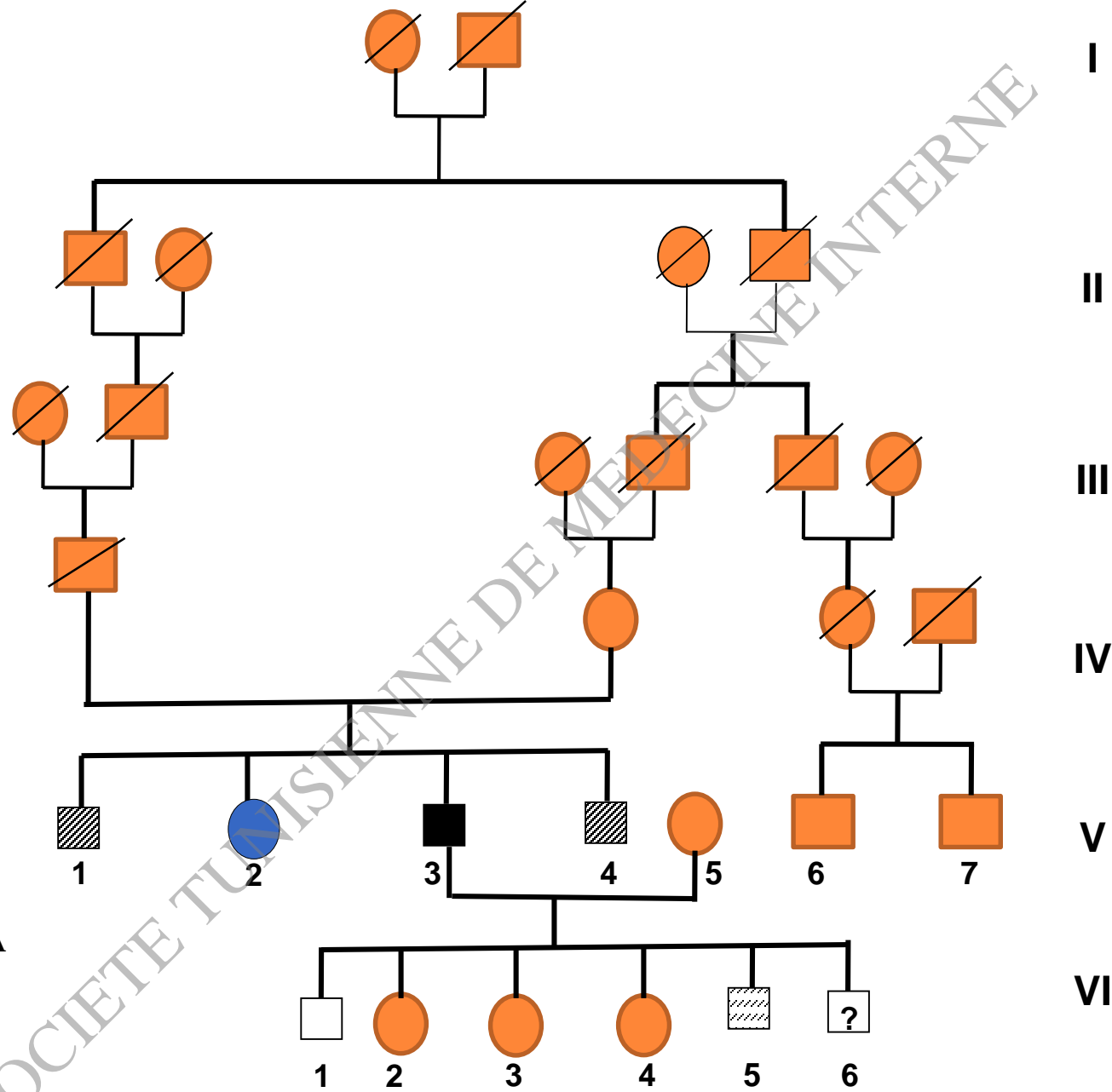
# FMF + SPA + BEHCET

## 1 CAS

- En 1998, et dans le cadre d'une recherche systématique de la MP au cours des maladies inflammatoires, une étude réalisée chez ce patient permet de découvrir la mutation E148Q à l'état homozygote. La même mutation, spécifique de la MP a été trouvée chez deux frères.
- L'association d'une MP – MB – SPA a été donc retenue chez ce patient.
- L'enquête familiale a permis de découvrir des cas associant différemment ces trois pathologies inflammatoires



-  MP
-  MB
-  SPA
-  MP + MB + SPA
- ? MP probable



**ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE R**



# FMF + MALADIE DE BEHCET

- Monsieur Morched G, né en 1971, originaire de Sfax, a été hospitalisé en 1996 au service de Médecine Interne pour aphtose buccale et aphtose génitale
- Dans les antécédents, on notait la notion d'hospitalisations multiples depuis l'âge de 5 ans au service de pédiatrie pour des épisodes récidivants de douleurs abdominales et articulaires fébriles. Des myalgies s'associaient parfois aux accès fébriles. Des accès semblables ont été retrouvés chez le frère.
- Depuis mars 1996, le patient présentait une aphtose buccale et génitale évoluant par poussée, avec une localisation œsophagienne qui régresse sous corticoïdes.

# FMF + MALADIE DE BEHCET

- Sur le plan biologique, il n'existait pas de syndrome inflammatoire.  
La fonction rénale était normale (urée: 6mmol/l ; créatinémie: 86µmol/l; protéinurie de 24H : nulle)
- Au cours de son hospitalisation, le patient a présenté une crise de douleurs abdominales associées à une fièvre à 38.5°C qui s'est résolue spontanément au bout de 48 heures.
- Une MP a été suspectée devant les antécédents chargés de crises semblables, le caractère spontanément résolutif des accès et leurs résistance aux antalgiques habituels et l'éventuelle histoire familiale de MP.

# FMF + MALADIE DE BEHCET

- Une étude génétique, réalisée en 1998 a permis de confirmer la MP en mettant en évidence une double mutation hétérozygote de type M680I / M694V permettant de retenir le diagnostic de maladie de Behçet associée à une MP.
- Le frère a été convoqué mais n'a pu se présenter pour test génétique.
- L'évolution sous colchicine était favorable pour les deux maladies avec espacement des crises de la MP et disparition des manifestations cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet.
- MP / MP et Behçet ?



**MERCI POUR  
VOTRE ATTENTION**

SOCIÉTÉ TUNISIENNE DE MÉDECINE INTERNE

