

Cas cliniques complexes

Pr JL Stéphan, CHU de St Etienne

Pr T Schaeverbeke, CHU de Bordeaux

Cas N°1

- L'enfant M. AEM, 7ans, d'origine algérienne, issu d'un mariage consanguin au 2° degré, dont le père est atteint de FMF à l'état homozygote (M694I-M694I)
- Depuis l'âge de 18 mois à 2 ans (2007) :
 - épisodes fébriles récurrents (38°-40°)
 - adénopathies sous angulo-maxillaires et cervicales
 - hypertrophie amygdalienne
 - toux, écoulement nasal...
- Vers l'âge de 3 ans (2008) :
 - Douleurs articulaires (genou, cheville, coude, poignet...), rarement abdominales
 - au cours des épisodes fébriles récurrents
 - Aphtes buccaux parfois
- En 2010 la recherche du gène MEFV, a mis en évidence une seule mutation (M694I),
 - le DC de la FMF n'a été ni confirmé, ni éliminé
 - un traitement préventif par la COLCHICINE a été introduit à raison de 0,5 mg /j, sous forme de test thérapeutique, entraînant une légère amélioration (espacement des crises)
- En MAI 2012 : amygdalectomie devant l'importance du syndrome inflammatoire et la positivité des ASLO
- Deux mois après (juillet 2012) :
 - épisode fébrile douloureux une importante aphtose buccale (lèvre inférieure)
 - tuméfaction importante de cette lèvre,
 - persistant plus de 15 jours malgré un traitement symptomatique

Cas N°1

- Quelle démarche diagnostique ?
- Quel est le diagnostic le plus probable ?
 - FMF
 - Behcet pédiatrique
 - chevauchement des deux
 - un autre diagnostic
- Quelle est la prise en charge thérapeutique ?

Fièvre méditerranéenne familiale

Signes cardinaux

Fièvre (98%)

Pleurésie (57%)

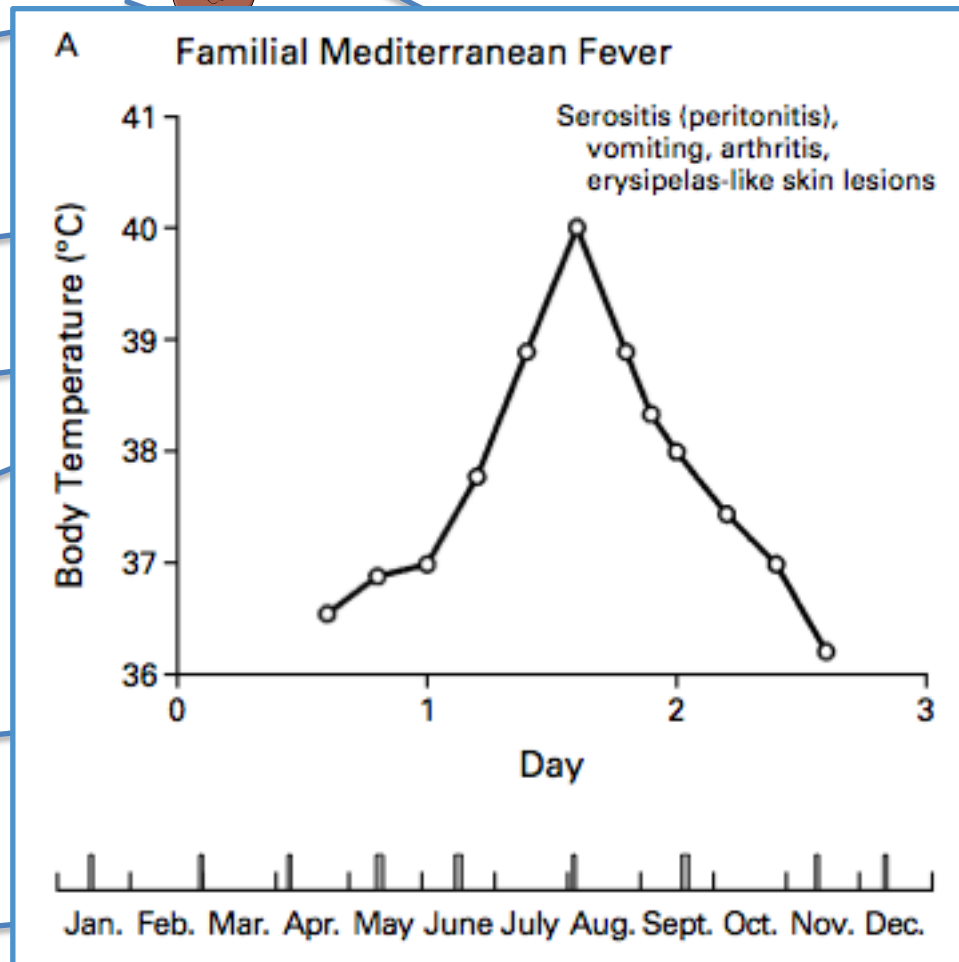
Amylose (2%)

Péritonite
aseptique (91%)

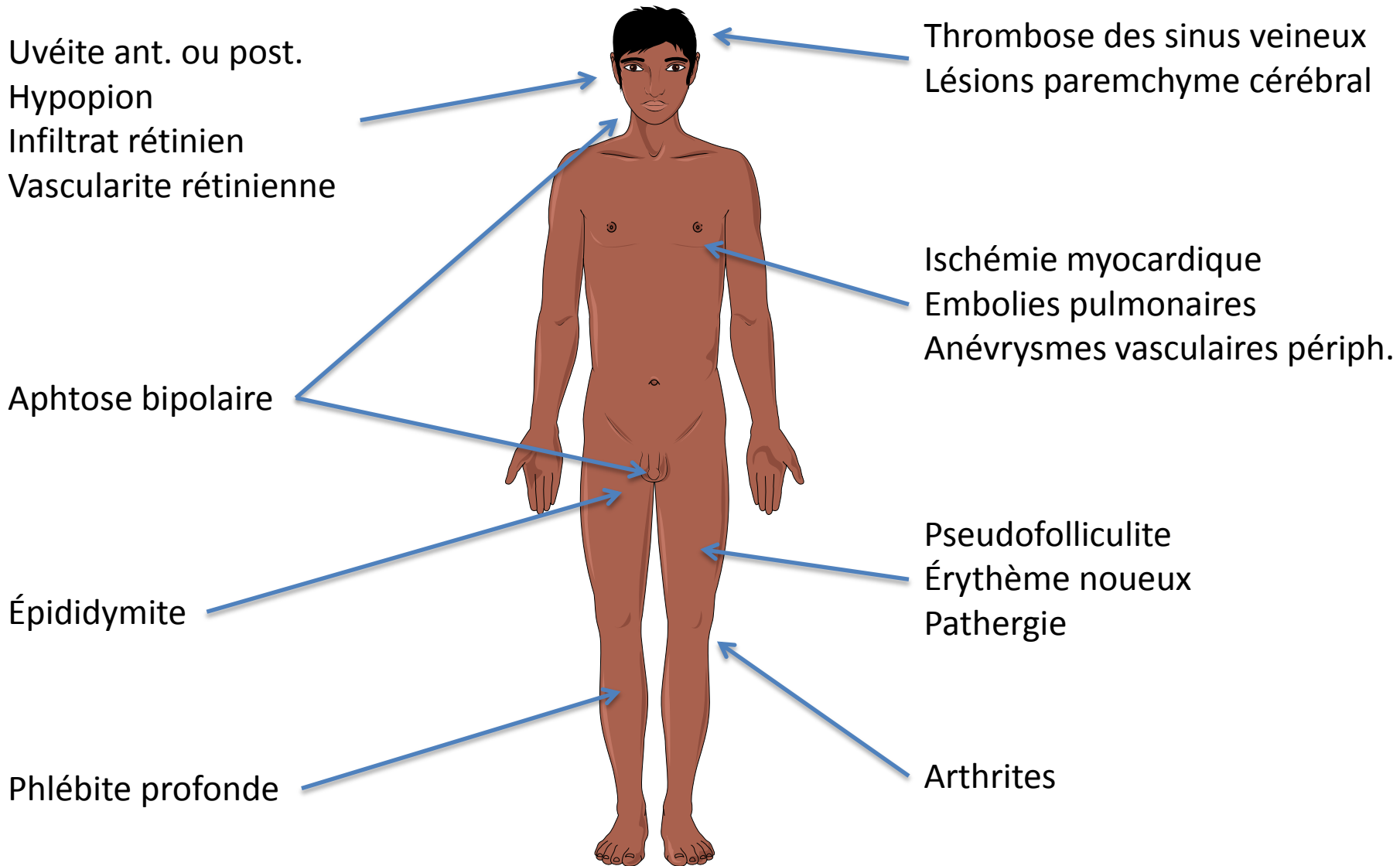
Arthralgies,
arthrites (57%)

Placards
érysipélateoïdes (13%)

Autres symptômes



Maladie de Behcet



Peut-on retenir le diagnostic de FMF (maladie récessive) avec une seule mutation identifiée ?

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 60, No. 6, June 2009, pp 1575–1577
DOI 10.1002/art.24565
© 2009, American College of Rheumatology

EDITORIAL

Changing Concepts in Familial Mediterranean Fever: Is It Possible to Have an Autosomal-Recessive Disease With Only One Mutation?

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 60, No. 6, June 2009, pp 1862–1866
DOI 10.1002/art.24570
© 2009, American College of Rheumatology

Clinical Disease Among Patients Heterozygous for Familial Mediterranean Fever

Dina Marek-Yagel,¹ Yackov Berkun,² Shai Padeh,² Almogit Abu,¹ Haike Reznik-Wolf,¹ Avi Livneh,³ Mordechai Pras,³ and Elon Pras¹

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 60, No. 6, June 2009, pp 1851–1861
DOI 10.1002/art.24569
© 2009, American College of Rheumatology

Familial Mediterranean Fever With a Single *MEFV* Mutation

Where Is the Second Hit?

Matthew G. Booty,¹ Jae Jin Chae,¹ Seth L. Masters,¹ Elaine F. Remmers,¹ Beverly Barham,¹ Julie M. Le,¹ Karyl S. Barron,² Steve M. Holland,² Daniel L. Kastner,¹ and Ivona Aksentijevich¹

Rheumatology 2009;48:840–842
Advance Access publication 22 May 2009

doi:10.1093/rheumatology/kep121

Concise Report

The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated *MEFV* allele

Isabelle Koné-Paut¹, Véronique Hentgen², Severine Guillaume-Czitrom¹, Sandrine Compeyrot-Lacassagne¹, Tu-Anh Tran¹ and Isabelle Touitou³

Rheumatology 2006;45:746–750
Advance Access publication 10 January 2006

doi:10.1093/rheumatology/kei279

Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of *MEFV* mutations

H. J. Lachmann, B. Şengül¹, T. U. Yavuzşen¹, D. R. Booth, S. E. Booth, A. Bybee, J. R. Gallimore, M. Soytürk¹, S. Akar¹, M. Tunca¹ and P. N. Hawkins

Quelle pourrait être la raison ?

ARTICLE IN PRESS

NOD2/CARD15 Gene Mutations in Patients with Familial Mediterranean Fever

Yackov Berkun, MD,* Amir Karban, MD,[†] Shai Padeh, MD,^{‡,||} Elon Pras, MD,^{§,||}
Yael Shinar, PhD,^{¶,||} Merav Lidar, MD,^{‡,||} Avi Livneh, MD,^{‡,||} and
Yoram Bujanover, MD^{||,**}

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 62, No. 10, October 2010, pp 3059–3063
DOI 10.1002/art.27598
© 2010, American College of Rheumatology

Increased Prevalence of M694V in Patients With Ankylosing Spondylitis

Additional Evidence for a Link With Familial Mediterranean Fever

Nurullah Akkoc,¹ Ismail Sari,¹ Servet Akar,¹ Omer Binicier,¹ Mark G. Thomas,²
Michael E. Weale,³ Merih Birlik,¹ Yusuf Savran,¹ Fatos Onen,¹
Neil Bradman,⁴ and Christopher A. Plaster⁴

Association à d'autres facteurs génétiques affectant l'immunité innée

Peut-on discuter une association à un Behçet ?

HUMAN MUTATION Mutation in Brief #358 (2000) Online

MUTATION IN BRIEF

MEFV Mutations in Behçet's Disease

Isabelle Touitou¹, Xavier Magne¹, Nicolas Molinari², André Navarro³, Alain Le Quellec⁴, Paolo Picco⁵, Marco Seri⁵, Seza Ozen⁶, Aysin Bakkaloglu⁶, Aysen Karaduman⁶, Jean Marc Garnier⁷, Jacques Demaille¹, Isabelle Koné-Paut⁷

Hindawi Publishing Corporation
Mediators of Inflammation
Volume 2006, Article ID 41783, Pages 1–4
DOI 10.1155/MI/2006/41783

Research Communication

Genetic Analysis of MEFV Gene Pypin Domain in Patients With Behçet's Disease

Ahmet Dursun,¹ Hatice Gul Durakbasi-Dursun,² Ayse Gul Zamani,² Zerrin Gülin Gulbahar,³ Recep Dursun,⁴ and Cengiz Yakicier³

Quelle prise en charge ?

- Traquer l'épine irritative :
 - Foyer infectieux ++
- Colchicine
- Inhibiteurs de l'IL-1

Cas N°2

- Famille présentant plusieurs cas de FMF avérées
- Au sein de cette famille sont associées d'autres pathologies :
 - déficit en G6PD
 - déficit en inhibiteur de la C1estérase
 - déficit en protéine S.
- Il s'agit d'une famille non consanguine
- La mère est d'origine algérienne, sa mère et trois de ses oncles maternels seraient atteints de FMF et traités par colchicine
- Le père est issu de la communauté gitane, on ne retrouve pas d'antécédents notables

Cas N°2

| Patients | Symptômes | Génétique maladie périodique | Autres anomalies |
|-------------|--|--|--|
| Père PP♂ | 0 | MEFV(p.E148Q/p.M6941) | |
| Mère LK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs abdominales • Suspicion de maladie Crohn ? • Thrombose veineuses à répétition | MEFV(p.A744S) TNFRSF1A (p.P46L) | Déficit prot. S |
| PK♂ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes périorbitaires • Aphtes | MEFV(p.E148Q/p.A744S) Déficit en G6PD | Déficit G6PD |
| SK♂ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvres • Douleurs abdominales • Arthralgies • Aphtes • Adénopathies | MEFV(p.E148Q/p.A744S) Déficit G6PD | Déficit en G6PD |
| PK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes face et membres | MEFV(p.M6941) TNFRSF1A (p.P46L) | Déficit quantitatif et fonctionnel en inhibiteur de la C1 estérase |
| TK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes face et membres • Urticaire | | Déficit quantitatif et fonctionnel en inhibiteur de la C1 estérase |

Cas N°2

- Cette famille pose le problème :
 - de l'association de maladies génétiques non liées a priori mais dont les signes cliniques peuvent se confondre (déficit C1estérase et FMF)
 - de la relation physiopathologique éventuelle et de leur prise en charge

Cas N°2

| Patients | Symptômes | Génétique maladie périodique | Autres anomalies |
|-------------|--|--|--|
| Père PP♂ | 0 | MEFV(p.E148Q/p.M6941) | |
| Mère LK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs abdominales • Suspicion de maladie Crohn ? • Thrombose veineuses à répétition | MEFV(p.A744S) TNFRSF1A (p.P46L) | Déficit prot. S |
| PK♂ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes périorbitaires • Aphtes | MEFV(p.E148Q/p.A744S) Déficit en G6PD | Déficit G6PD |
| SK♂ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvres • Douleurs abdominales • Arthralgies • Aphtes • Adénopathies | MEFV(p.E148Q/p.A744S) Déficit G6PD | Déficit en G6PD |
| PK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes face et membres | MEFV(p.M6941) TNFRSF1A (p.P46L) | Déficit quantitatif et fonctionnel en inhibiteur de la C1 estérase |
| TK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes face et membres • Urticaire | | Déficit quantitatif et fonctionnel en inhibiteur de la C1 estérase |

mutation TNFRSF1A

P46L fréquent dans le Maghreb
Phénotype modéré

TRAPS

Fièvre

Œdème péri-orbitaire
Conjonctivie

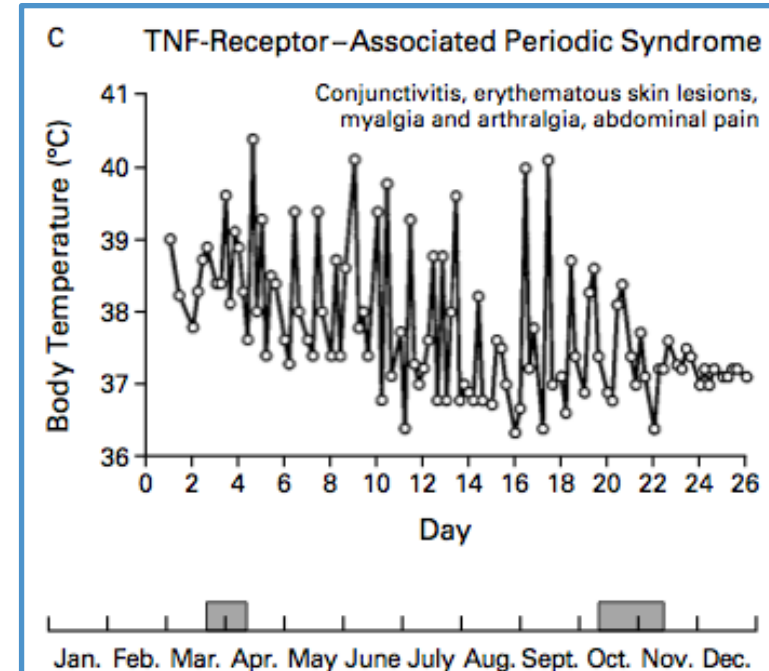
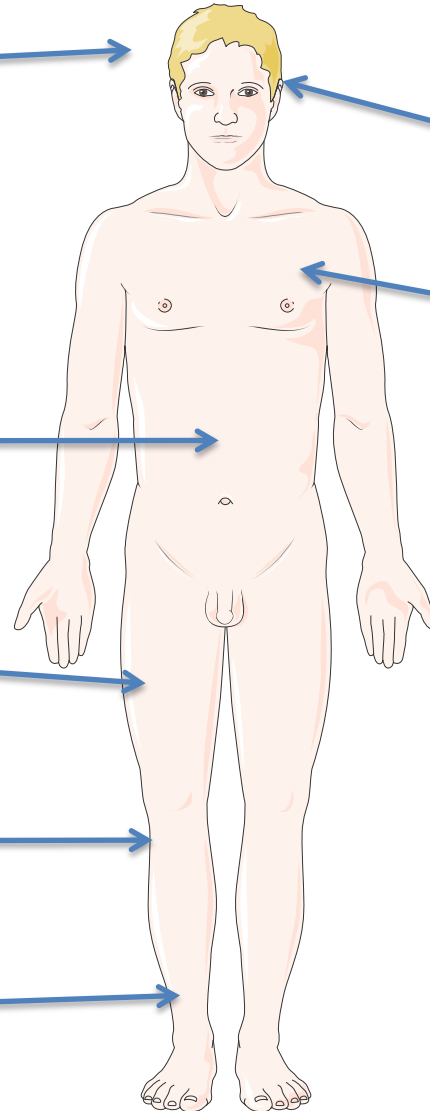
Urticaire

Douleurs
abdominales

Myalgies

Arthralgies,
arthrites

Fasciite



Cas N°2

| Patients | Symptômes | Génétique maladie périodique | Autres anomalies |
|-------------|--|--|--|
| Père PP♂ | 0 | MEFV(p.E148Q/p.M6941) | |
| Mère LK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs abdominales • Suspicion de maladie Crohn ? • Thrombose veineuses à répétition | MEFV(p.A744S) TNFRSF1A (p.P46L) | Déficit prot. S |
| PK♂ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes périorbitaires • Aphtes | MEFV(p.E148Q/p.A744S) Déficit en G6PD | Déficit G6PD |
| SK♂ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvres • Douleurs abdominales • Arthralgies • Aphtes • Adénopathies | MEFV(p.E148Q/p.A744S) Déficit G6PD | Déficit en G6PD |
| PK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes face et membres | MEFV(p.M6941) TNFRSF1A (p.P46L) | Déficit quantitatif et fonctionnel en inhibiteur de la C1 estérase |
| TK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes face et membres • Urticaire | | Déficit quantitatif et fonctionnel en inhibiteur de la C1 estérase |

Déficit en inhibiteur de la c1 estérase ou œdème angioneurotique

- Clinique :
 - Oedèmes récidivants face, extrémités, muqueuses
 - Spontanés
 - Ou favorisés par des traumatismes physiques (ORL, soins dentaires) ou psychiques
 - Sans rougeur ni prurit
 - Crises douloureuses abdominales, sub-occlusion
 - Risque d'œdème de Quincke +++

Déficit en inhibiteur de la c1 estérase ou œdème angioneurotique

- Forme héréditaire :
 - Maladie autosomique dominante => notion d'atteinte familiale
 - 50% s'expriment après 10 ans
- Déficit acquis :
 - Auto-immuns (anticorps anti-C1-inh)
 - Lymphomes
 - Iatrogènes (contraception orale, IEC)
- Diagnostic biologique :
 - Diminution isolée du C4, constamment abaissé (<30%)
 - Dosage C1-inh
- Prise en charge :
 - Prévention :
 - traitement foyers infectieux, éradication *H. pylori*
 - Éviction estrogènes et IEC
 - Traitement :
 - substitution (estérasine IV) en cas d'urgence
 - Androgènes (danazol), antifibrinolytiques

Cas N°2

| Patients | Symptômes | Génétique maladie périodique | Autres anomalies |
|-------------|--|--|--|
| Père PP♂ | 0 | MEFV(p.E148Q/p.M6941) | |
| Mère LK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs abdominales • Suspicion de maladie Crohn ? • Thrombose veineuses à répétition | MEFV(p.A744S) TNFRSF1A (p.P46L) | Déficit prot. S |
| PK♂ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes périorbitaires • Aphtes | MEFV(p.E148Q/p.A744S) Déficit en G6PD | Déficit G6PD |
| SK♂ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvres • Douleurs abdominales • Arthralgies • Aphtes • Adénopathies | MEFV(p.E148Q/p.A744S) Déficit G6PD | Déficit en G6PD |
| PK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes face et membres | MEFV(p.M6941) TNFRSF1A (p.P46L) | Déficit quantitatif et fonctionnel en inhibiteur de la C1 estérase |
| TK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes face et membres • Urticaire | | Déficit quantitatif et fonctionnel en inhibiteur de la C1 estérase |

Déficit en G6PD (favisme)

- Déficit enzymatique des érythrocytes
- Transmission récessive liée à l'X
- Fréquent, surtout dans le pourtour méditerranéen et sud-est asiatique (jusqu'à 26% de la population) : protège du paludisme
- Clinique :
 - Ictère néonatal
 - Anémie hémolytique favorisée par :
 - La consommation de fèves
 - Certains médicaments (antipaludéens, sulfamides...)

Cas N°2

| Patients | Symptômes | Génétique maladie périodique | Autres anomalies |
|-------------|--|--|--|
| Père PP♂ | 0 | MEFV(p.E148Q/p.M6941) | |
| Mère LK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs abdominales • Suspicion de maladie Crohn ? • Thrombose veineuses à répétition | MEFV(p.A744S) TNFRSF1A (p.P46L) | Déficit prot. S |
| PK♂ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes périorbitaires • Aphtes | MEFV(p.E148Q/p.A744S) Déficit en G6PD | Déficit G6PD |
| SK♂ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvres • Douleurs abdominales • Arthralgies • Aphtes • Adénopathies | MEFV(p.E148Q/p.A744S) Déficit G6PD | Déficit en G6PD |
| PK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes face et membres | MEFV(p.M6941) TNFRSF1A (p.P46L) | Déficit quantitatif et fonctionnel en inhibiteur de la C1 estérase |
| TK♀ | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Douleurs abdominales • Oedèmes face et membres • Urticaire | | Déficit quantitatif et fonctionnel en inhibiteur de la C1 estérase |

Déficit en protéine S

- Clinique :
 - Thrombose veineuse à répétition
- Génétique :
 - Rare : 0,1 à 0,2% de la population
 - Déficit sévère chez les homozygotes ou hétérozygotes composites

