

# FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE

P. LECLERCQ (1), A. HERMESSE (2), M.G. MALAISE (3)

**RÉSUMÉ :** La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est une maladie inflammatoire héréditaire qui touche essentiellement les peuples originaires du bassin méditerranéen. La maladie se caractérise par des accès répétés de fièvre et de douleurs abdominales, éventuellement associés à une inflammation pleurétique, synoviale et/ou cutanée localisée. La complication la plus grave de la maladie est l'amyloïdose, qui peut conduire à une insuffisance rénale terminale. Le traitement préventif des crises et de ses complications consiste à prendre de la colchicine à vie. Deux équipes indépendantes, américaine et française, ont découvert le gène responsable de la maladie en 1997. Il code pour une protéine appelée marénostrine/pyrine impliquée dans les mécanismes d'homéostasie de la réponse inflammatoire. Les principales mutations ont été identifiées et sont désormais accessibles au diagnostic moléculaire.

## FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

**SUMMARY :** Familial Mediterranean Fever (FMF) is an hereditary disease that especially affects people living around the Mediterranean sea. It is characterized by recurring fever and abdominal pain, eventually associated with localised pleuritis, synovitis or skin inflammation. The most serious complication is amyloidosis, which can lead to terminal renal failure. The attacks and complications can be avoided by lifelong administration of colchicine. Two independent french and american teams discovered the gene responsible for the disease in 1997. It encodes for a protein named pyrin/marenostrin involved in the homeostasis the inflammatory mechanisms. The main mutations have been identified and are henceforth accessible for molecular screening.

**KEYWORDS :** *Periodic fever - Familial Mediterranean Fever - Paroxysmic arthralgia*

## HISTOIRE CLINIQUE

Le patient, âgé de 24 ans, d'origine turque, présente, depuis quelques mois, des crises douloureuses récurrentes articulaires et musculaires accompagnées d'une sensation d'oppression thoracique avec douleurs sternales. Une fièvre s'ajoute systématiquement à ce tableau. Les attaques durent trois à quatre jours, les symptômes régressant complètement en dehors des crises. La fièvre est fréquemment précédée par des arthralgies.

Les crises s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire biologique (VS oscillant entre 20 et 50 mm/h, taux de CRP pouvant s'élever à des valeurs de plus de 200 mg/l), bilan normal entre les crises.

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale (ou maladie périodique) est alors évoqué. Une analyse moléculaire de l'ADN du patient à la recherche de mutations sur le gène "marenostrine/pyrine" confirme la présence d'une mutation, à l'état homozygote, du gène MEFV (type M694V).

Le patient est placé sous traitement par colchicine à la dose de 1 mg/jour à vie.

## INTRODUCTION

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF, maladie périodique) est une maladie héréditaire autosomique récessive qui affecte principalement les populations originaires du pourtour

méditerranéen. Elle se caractérise par des accès récurrents de fièvre. On note également une inflammation douloureuse des séreuses (péritonite, pleurésie, péricardite) et de la synoviale articulaire. Des manifestations cutanées peuvent accompagner ce tableau clinique. Entre les crises, le patient est habituellement asymptomatique. La fréquence des attaques varie d'une par semaine à une tous les trois à quatre mois. Les crises durent entre 12 heures et 3 jours et sont spontanément résolutive.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La fréquence du gène de susceptibilité a été estimée à 1/6 chez les juifs d'Afrique du Nord (Séfarades) et 1/7 chez les arméniens, alors que la fréquence de "portage" chez les juifs Ashkénazes est de 1/135 (1,2). Une fréquence aussi élevée dans ces populations peut s'expliquer par un mécanisme de sélection génétique pour l'état hétérozygote, procurant un avantage. Une moindre susceptibilité aux infections et une incidence réduite d'asthme chez les hétérozygotes ont été évoquées (3). La FMF touche principalement les populations du bassin méditerranéen, essentiellement les juifs Séfarades, les Arabes, les Turcs, et les Arméniens. Cette maladie est exceptionnelle dans les autres ethnies, même si certains cas ont été décrits chez des Grecs, des Italiens, des Cubains et des Belges (1). Cette répartition ethnique peut s'expliquer par les flux migratoires juifs à partir de la Judée, il y a plus de 2000 ans (exode sous la pression romaine), créant ainsi un phénomène de type fondateur (en anglais "founder effect"). Cette théorie est appuyée par la découverte d'un haplotype com-

(1) Etudiant 4<sup>ème</sup> doctorat, ULg.

(2) Médecin généraliste, Fléron.

(3) Chargé de cours, Département de Médecine interne, Chef du Service de Rhumatologie, CHU Sart-Tilman Liège.

mun à toutes les populations atteintes de FMF (Juifs, Arméniens, Turcs et Arabes) (2, 3).

## GÉNÉTIQUE

La maladie se transmet selon un mode autosomal récessif. Le gène responsable de la FMF, appelé MEFV, est localisé sur le chromosome 16 (16p13.3) et code pour une protéine nommée "marénostrine/pyrine" (marenostrine du latin mare nostrum, nom latin de la mer Méditerranée, et pyrine en relation avec la fièvre) (4). Plus de 25 mutations indépendantes pour la maladie ont été identifiées à ce jour, mais trois d'entre elles (M680I, M694V, V726A) représentent 85 % des cas (tableau I) (2, 3, 4).

La protéine marénostrine/pyrine serait un facteur nucléaire de transcription modulant certains mécanismes de rétrocontrôle négatif de l'inflammation. La protéine mutée serait, quant à elle, incapable de jouer son rôle anti-inflammatoire (5). Certaines études ont démontré que la mutation M694V est associée à une expression de la maladie selon un mode plus sévère (1, 3). Les patients, homozygotes pour cette mutation, présentent des premières crises plus précocément, des crises plus fréquentes et plus de manifestations articulaires. La présence de cette mutation s'accompagne également d'une incidence accrue de complications de type amyloïdose (3).

## PATHOGENÈSE

TABLEAU I. MUTATIONS LES PLUS FRÉQUENTES DANS LA FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE.

1. M694V (la plus fréquente) association avec l'amyloïdose
2. M680I
3. V726A
4. M694I

Le primum movens de la FMF consiste en une réaction inflammatoire affectant les tissus séreux comme la plèvre, le péritoine et la synoviale. Durant les crises, l'activité chimiotactique locale pour les polynucléaires neutrophiles (PNN) est largement augmentée, provoquant un influx massif de ceux-ci vers les tissus atteints (5, 6). Divers mécanismes impliquant un dérèglement des voies de la biosynthèse des médiateurs biologiques de l'inflammation ont largement été étudiés dans la pathogenèse de cette maladie. Matzner et al. ont mis en évidence un déficit de l'activité inhibitrice du C5a dans le liquide articulaire et pleural de certains patients (7). Le manque d'inhibition du facteur C5a, puissante substance chimioattractrice, pourrait

expliquer les phénomènes inflammatoires aigus (5, 6). L'identification de la fonction de la protéine (marenostrine/pyrine) codée par le gène MEFV a permis de comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à cette réponse inflammatoire inadaptée. Cette protéine possède une zone C-peptide terminal (appelée domaine "B30.2-like") présentant un haut degré d'homologie avec d'autres protéines impliquées dans la régulation de la cascade inflammatoire (5, 6). La marenostrine/pyrine intervient probablement dans un mécanisme de rétrocontrôle négatif des médiateurs de l'inflammation. De plus, cette protéine est exprimée exclusivement dans les granulocytes, cellules hautement impliquées dans la phase aiguë des phénomènes inflammatoires, suggérant ainsi qu'elle agit comme un régulateur de l'inflammation. La perturbation de ces voies peut conduire à une activation et une migration incontrôlée des neutrophiles vers les tissus séreux (5, 6). Cependant, la raison pour laquelle les tissus séreux sont les principales cibles de ces cellules reste peu claire.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

La maladie est caractérisée par de courts épisodes de fièvre et des crises douloureuses inflammatoires touchant les séreuses (pleurésie, péritonite, péricardite), la synoviale articulaire et la peau (éruptions de type érysipèle-like). Près de 90 % des patients présentent une première crise avant l'âge de 20 ans (8, 9). Ces attaques surviennent de manière aiguë et les symptômes persistent pendant une courte période (6 à 96 heures). Des douleurs abdominales diffuses pendant 2 ou 3 jours s'observent chez 95 % des patients, pouvant mimer un tableau d'abdomen aigu de type "chirurgical". Une monoarthrite avec épanchement articulaire du genou, de la cheville ou du poignet représente la seule manifestation de la crise chez 75 % des patients. Des manifestations de type arthrite chronique destructive ou polyarthrite migratoire sont décrites, mais rares. Une douleur thoracique en rapport avec une pleurésie latéralisée est rapportée chez près de 30 % des patients, alors qu'un phénomène de péricardite n'est signalé que chez 1 % des patients. Les jeunes hommes (<20 ans) peuvent présenter des manifestations scrotales comme des douleurs ou un gonflement. Des lésions dermatologiques de type "érysipèle-like", essentiellement au niveau des tibias ou des pieds, peuvent être observées dans 7 à 40 % des cas. Des myalgies peuvent également faire partie du tableau de la FMF.

TABLEAU II. FRÉQUENCE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES (CRISES)

Manifestations cliniques	Fréquence
Fièvre	100 %
Péritonite	90 %
Arthrite	75 %
Pleurésie	30 %
Erysipèle-like	15-40 %

La sévérité des crises et leur fréquence diminuent souvent au fur et à mesure que le patient prend de l'âge (1, 3, 8) (tableau II).

#### FIÈVRE

La fièvre, une manifestation commune à toutes les crises (1, 8, 10), dure souvent entre 12 heures et 3 jours. Elle est rarement isolée.

#### PÉRITONITE

Une douleur abdominale est présente chez 95 % des patients, évoquant souvent le tableau d'une péritonite aiguë. Habituellement, les douleurs abdominales précèdent la fièvre de quelques heures et perdurent 1 à 2 jours après le retour à l'apyrexie. 30 à 40 % des patients ont subi une chirurgie "blanche" avec, éventuellement une cholécystectomie ou appendicectomie sur organe sain. Comme de vraies appendicites infectieuses peuvent compliquer la maladie, certains auteurs préconisent une appendicectomie laparoscopique au début de la maladie dans un but préventif et pour éviter des problèmes de diagnostic différentiel ultérieurs (1, 9, 10).

#### MULTISÉRITE THORACIQUE

Une douleur thoracique due à une pleurésie unilatérale est présente dans 30 % des cas alors qu'une péricardite n'est retrouvée que dans moins de 1 % des cas, le plus souvent à un stade tardif de la maladie (1, 8).

#### ARTHRITE

C'est une manifestation fréquente et importante de la FMF. Il en existe trois formes (1, 3, 8, 9).

1. Arthrite asymétrique non destructive (75%).— Les crises sont de courte durée et débutent brutalement, sans prodromes. Les articulations les plus souvent touchées sont les genoux, les chevilles et les poignets. La ponction du liquide articulaire ramène un liquide purulent, aseptique, riche en polynucléaires neutrophiles. Ce type de présentation ne laisse habituellement pas de séquelles.

2. Arthrite chronique destructive (2-5 %).— Les articulations les plus touchées sont les coxo-fémorales et les genoux. Des séquelles fonction-

nelles peuvent persister après les crises. Une sacro-iléite peut exceptionnellement compliquer ce tableau (0,4 %), elle est habituellement HLA-B27 négative (11).

3. Polyarthrite migratoire mimant parfois un rhumatisme articulaire aigu.

#### MYALGIES

Touchant principalement les membres, elles peuvent être sévères et durer plusieurs mois (3, 8, 9).

#### LÉSIONS CUTANÉES "ÉRYSIPIÈLE-LIKE"

Ces lésions, le plus souvent unilatérales, se situent essentiellement sur les zones d'extension des membres inférieurs, parfois en regard d'une articulation douloureuse. Le diagnostic différentiel doit être fait avec une cellulite, un érysipèle ou une arthrite septique d'autant que ces trois affections sont souvent accompagnées de fièvre. Les manifestations cutanées sont auto-résolutives en quelques jours (1, 3, 8).

#### AUTRES MANIFESTATIONS

Une splénomégalie est retrouvée chez 30-50% des patients. L'orchite aiguë reste une manifestation rare de cette maladie (3, 8).

#### AMYLOÏDOSE

Une des complications les plus sérieuses de la FMF est l'amyloïdose secondaire de type AA. Elle conduit progressivement à l'insuffisance rénale terminale. Les patients touchés ont une histoire familiale pour la maladie plus riche et présentent plus fréquemment des manifestations articulaires, des éruptions cutanées, et une splénomégalie. L'amyloïdose complique plus souvent la maladie chez les juifs d'Afrique du Nord et les Turcs, alors que les Arméniens, les juifs ashkénazes, les juifs irakiens sont moins souvent touchés. Il semble que la mutation M694V à l'état homozygote (plus fréquente dans ces ethnies) augmente le risque de développer cette complication grave. Pour rappel, le caractère homozygote pour ce gène (94 % des juifs d'Afrique du Nord) est grevé d'un début de la maladie plus précoce, de crises plus fréquentes, d'un nombre d'articulations atteintes plus important et requiert une dose de colchicine plus élevée pour contrôler la maladie (1, 3, 13).

#### DIAGNOSTIC

Il n'existe pas de test de biologie clinique spécifique de la maladie. À l'occasion des crises aiguës, les protéines de l'inflammation comme la CRP, le fibrinogène, la protéine amyloïde A,

TABLEAU III. CRITÈRES SIMPLIFIÉS POUR LE DIAGNOSTIC DE FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE (FMF).

<p><i>Critères majeurs</i></p> <p>1-4. Attaques typiques :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Péritonite (généralisée)</li> <li>2. Pleurésie (unilatérale) ou péricardite</li> <li>3. Monoarthrite (hanche, genou, cheville)</li> <li>4. Fièvre seule</li> </ol> <p>5. Crises abdominales incomplètes</p> <p><i>Critères mineurs</i></p> <p>1-2. Crises incomplètes touchant un ou plusieurs sites parmi les suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thorax</li> <li>2. Articulations</li> </ol> <p>3. Douleur de type mécanique au niveau des membres inférieurs</p> <p>4. Réponse favorable à la colchicine</p>
---

augmentent de manière non spécifique dans le sérum. La vitesse de sédimentation érythrocytaire et le nombre de globules blancs peuvent également être augmentés.

L'analyse des urines est habituellement normale. En cas de protéinurie, il convient de rechercher une amyloïdose rénale.

Une étude de 1997 réalisée par l'équipe israélienne de Livneh et al. a permis de définir un ensemble de critères cliniques pour le diagnostic de la maladie (tableau III) (8).

La condition nécessaire pour poser le diagnostic de FMF est  $\geq 1$  critère majeur, ou  $\geq 2$  critères mineurs.

Les crises sont jugées comme "typiques" si elles sont récurrentes ( $\geq 3$  du même type), fébriles (température rectale  $\geq 38^\circ\text{C}$ ), et courtes (durant de 12 heures à 3 jours). Les crises "incomplètes" sont définies comme des crises douloureuses et récurrentes, mais qui diffèrent des formes typiques par 1 ou 2 critères parmi les suivants : 1) température rectale  $< 38^\circ\text{C}$ ; 2) la longueur des crises est plus courte ou plus longue que celle spécifiée (mais pas plus courte que 6 heures et pas supérieure à une semaine); 3) pas de signes de péritonite durant les crises abdominales; 4) les crises abdominales sont localisées; 5) les arthrites ne touchent pas les articulations suscitées.

La sensibilité de l'utilisation des critères majeurs de Livneh est de 96 % et la spécificité de 98 %. Concernant l'utilisation des critères mineurs, la sensibilité est de 99 % et la spécificité de 98 % (8).

Un diagnostic génétique par PCR existe désormais, permettant de rechercher les 3 mutations les plus fréquentes (M680I, M694V,

V726A). Ces trois mutations sont présentes chez 85 % des patients porteurs de la FMF (1, 6). Une enquête basée sur l'histoire familiale, l'origine ethnique et la clinique permettra d'orienter le diagnostic, tandis que le test génétique confirmera l'hypothèse. Néanmoins, une analyse moléculaire négative ne permet pas d'éliminer définitivement le diagnostic de FMF (15 % des mutations ne sont pas accessibles en routine). Le diagnostic reste donc clinique dans certains cas, rendant le test à la colchicine très précieux (voir critères mineurs tableau III).

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Une fièvre périodique est définie comme une fièvre récurrente qui dure quelques jours à quelques semaines, avec des périodes intercritiques apyrétiques. Ce type de fièvre peut être causé par des infections récurrentes ou des processus néoplasiques, mais aussi par des affections inflammatoires non infectieuses. Une fièvre récurrente qui perdure depuis plus de deux ans est rarement due à un processus infectieux ou néoplasique. Des crises d'évolution prédictible avec une sémiologie superposable, sur un fond d'histoire familiale évocatrice, peuvent suggérer la présence d'une fièvre périodique d'origine non infectieuse. Diverses affections comme l'arthrite rhumatoïde juvénile, la maladie de Crohn, et le syndrome de Beçhet, peuvent également causer une fièvre de caractère périodique. D'autres syndromes héréditaires plus rares comme le syndrome de fièvre intermittente avec hyper-IgD, et le tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), le syndrome de Marshal, le syndrome de Muckle-Wells sont des diagnostics à évoquer devant ce type de présentation (voir tableau IV) (10).

### TRAITEMENT

Il est démontré que le traitement prophylactique par colchicine est une méthode efficace et sûre pour empêcher la survenue de crises et prévenir le développement de l'amyloïdose chez les patients atteints de FMF (12). La dose minimale journalière pour prévenir l'amyloïdose chez un patient compliant au traitement est de 1 mg/j, même si la survenue des crises peut être prévenue par l'administration de doses plus faibles (1).

Les effets secondaires liés au traitement sont des nausées, des vomissements, de la diarrhée, une alopecie transitoire réversible, une azoospermie, une aplasie médullaire réversible, une myopathie et une neuropathie. Le traitement doit

TABLEAU IV. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DE LA FMF (\*)

Manifestations	Maladie périodique	TRAPS	Syndrome hyper IgD	Muckle-Wells	Syndrome de Marshall	CINCA	Angioedème héréditaire	Neutropénie cyclique
Age de début	Avant 20 ans	Variable, souvent après 10 ans ?	Avant 5 ans, souvent avant 1 an	Avant 10 ans	Avant 5 ans	Période néonatale	Variable, souvent avant 20 ans	Avant 5 ans
Durée d'une poussée fébrile	1-4 j	> 1 semaine	3-7 j	Variable	5 j	Variable	Absence de fièvre, 4 j par poussée	3 j
Délai entre les poussées	Variable	Variable	Variable	Variable	Fixe (4 à 6 semaines)	Variable	Variable	Fixe (21 j)
Atteinte abdominale	Péritonite inflammatoire	Douleurs spasmodiques	Douleurs, vomissements	Absente ?	Rare, douleurs	Absente	Fréquente, douleurs	Absente, sauf si complic.
Signes cutanés	Plaques érysipéloïdes (membre inf.)	Pseudo-cellulites des membres	Éruption maculeuse des membres	Urticair	Non	Éruption urticaire	Angioedème (extrémités et visage)	Absents
Signes articulaires	Arthrites asymétriques	Arthralgies	Rares	Arthrites non destructives	Absents	Arthropathie symétrique	Absents	Absents
Autres signes associés	Atteintes inflammatoires des séreuses	Myalgies localisées, conjonctivite	Adénopathies cervicales, splénomégalie	Surdité de perception progressive	Aphtes, adénopathies cervicales	Méningite chronique	Signes neurologiques	Aphtose pharyngite, infections bactériennes
Syndrome inflammatoire	Important	Important	Important	Modéré	Important	Important	Absent	Si infection associée
Biologie spécifique	Aucune	Diminution du TNFR1 soluble	IgD > 100 U/ml	Aucune	Aucune	Aucune	Déficit en C2 et C4	Neutropénie cyclique
Amylose	10-40 %	15-25 %	Non	10-50 %	Non	Rare	Non	Rarissime
Étiologie et complications	Arthrite chronique, stérilité	Amélioration symptômes avec l'âge	Amélioration symptômes avec l'âge	Surdité	Guérison spontanée	Leucoencéphalite arthropathie chronique, décès	Risque de décès par asphyxie	Stomatite chronique, alvéolyse dentaire
Traitement	Colchicine	Corticoïdes Etanercept ?	Aucun efficace	Aucun efficace	Corticoïdes	Aucun efficace	Inhibiteur C1-estérase	G-CSF Symptomatique
Origine ethnique	Bassin méditerranéen	Ubiquitaire?	Caucasienne	Ubiquitaire	Ubiquitaire caucasienne ?	Ubiquitaire	Ubiquitaire	Ubiquitaire
Hérédité	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Sporadique	Sporadique ou autosomique dominant	Autosomique dominant ou mutation de novo	Autosomique dominant ou mutation de novo
Gène responsable	Pyrrine/marénostrine	TNFR1	Mévalonate kinase	Cryopyrine	***	Cryopyrine	Inhibiteur de C1-estérase	Elastase du neutrophile

(\*) reproduit avec l'aimable accord du Docteur Véronique Hentgen, Service de Pédiatrie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, France.  
CINCA : syndrome Chronique Infantile Neurologique, Cutané et Articulaire

être pris à vie. En cas de non compliance, une crise peut survenir dans les 24 heures qui suivent l'arrêt de la médication. Le mode d'action de la colchicine est peu connu pour cette pathologie, il semblerait qu'elle inhibe l'activité chimiotactique et phagocytaire des neutrophiles.

En cas de crise, la colchicine ne bloquera pas son évolution, il conviendra alors de prescrire des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Des observations cliniques récentes ont décrit des améliorations rapides et complètes d'amyloïdose rénale sous traitement par anti-TNF $\alpha$  dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde pour un cas et de TRAPS dans un autre, suggérant une application potentielle au traitement de l'amyloïdose chez les patients atteints de FMF (6, 13, 14).

## RÉFÉRENCES

1. Drenth Joost P.H., van der Meer Jos W.M.— Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*, 2001, **345**, No. 24, 1748-1757.
2. Daniels M, Shohat T et al.— Mediterranean fever, high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet*, 1995, **55**, 311-314.
3. Ben-Chetrit Eldad, Levy Micha.— Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998, 351, 659-664.
4. French FMF Consortium.— A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*, 1997, **90**, 797-807.
5. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al.— The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leucocytes development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*, 2000, **95**, n°10, 3223-3231.
6. McDermott Michael F.— Genetic clues to understanding periodic fevers, and possible therapies. *Trends in Molecular Medicine*, 2002, **8**, 550-554.

7. Matzner Y, Ayesh S, Hochner-Celniker D, et al.— Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med*, 1990, **150**, 1289-1289.
8. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al.— Criteria for the diagnostics of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 1997, **40**, 1879-1885.
9. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H.— Familial Mediterranean fever, a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*, 1967, **43**, 227-53.
10. Hentgen V, Reinert P.— Le TNF-receptor associated périodique syndrome (TRAPS), aspects cliniques et physiopathologiques d'une maladie familiale rare. *Arch de Pédiatr*, 2003, **10**, 45-53.
11. Younes M, Kahn M-F, Meyer O.— Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone Spine*, 2002, **69**, 560-565.
12. Ozkaya N, Yalçinkaya F.— Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*, 2003, **22**, 314-317.
13. Elkayam O et al.— Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rhumatoïde arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 2571-2573.
14. Drewe E. et al.— Treatment of the nephritis syndrome with etanercept in patients with TRAPS syndrome. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1044-1045.
15. Grateau G. et le réseau AFM-Inserm.— Maladies inflammatoires récurrentes héréditaires. Chaud et froid sur les fièvres intermittentes. *Rev Med Interne*, 2002, **23**, 581-583.
16. Rogers DB, Shohat M, et al.— Familial Mediterranean fever in armenians, autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet*, 1999, **34**, 168-172.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof M. Malaise, Service de Rhumatologie, C.H.U. Sart-Tilman, B35, 4000 Liège 1.  
E.mail : Michel.Malaise@ulg.ac.be.