



HAL
open science

Limites nosologiques entre fièvre méditerranéenne familiale et spondylarthrite juvénile : analyse de trois cohortes rétrospectives françaises

Bilade Cherqaoui, Linda Rossi-Semerano, Sophie Georgin-Lavialle, Perrine Dusser, Caroline Galeotti, Maryam Piram, Véronique Hentgen, Isabelle Touitou, Isabelle Koné-Paut

► To cite this version:

Bilade Cherqaoui, Linda Rossi-Semerano, Sophie Georgin-Lavialle, Perrine Dusser, Caroline Galeotti, et al.. Limites nosologiques entre fièvre méditerranéenne familiale et spondylarthrite juvénile : analyse de trois cohortes rétrospectives françaises. *Revue du Rhumatisme*, 2019, 86, pp.504 - 510. 10.1016/j.rhum.2019.06.006 . hal-03488963

HAL Id: hal-03488963

<https://hal.science/hal-03488963>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Limites nosologiques entre fièvre méditerranéenne familiale et spondylarthrite juvénile : analyse de trois cohortes rétrospectives françaises

Bilade Cherqaoui^{1,2*}, Linda Rossi-Semerano^{1,2}, Sophie Georgin-Lavialle^{2,3}, Perrine Dusser⁴,
Caroline Galeotti^{1,2}, Maryam Piram^{1,2}, Véronique Hentgen^{2,5}, Isabelle Touitou^{2,6}, Isabelle
Koné-Paut^{1,2}

¹ Service de rhumatologie pédiatrique, APHP, CHU Bicêtre, 78, Rue Gal. Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre – France.

² CeRéMAIA – Centre de référence nationale pour les maladies auto-inflammatoires et l’amylose inflammatoire, 78, Rue Gal. Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre – France ; <https://ceremaia.fr/>

³ Service de médecine interne, APHP, Tenon hospital, 4, Rue de la Chine 75020 Paris – France.

⁴ Service de rhumatologie pédiatrique, CHUV Lausanne, 46, Rue du Bugnon 1011 Lausanne – Suisse.

⁵ Service de pédiatrie, CH Le Chesnay, 177, Rue de Versailles 78150 Le Chesnay – France.

⁶ Centre des maladies auto-inflammatoires, CHU Montpellier, 191 Ave D.Giraud 34090 Montpellier – France.

*** Auteur correspondant :**

Dr Bilade Cherqaoui, Service de rhumatologie pédiatrique

AP-HP, CHU Bicêtre, 78, rue Gal Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre – France

bilade.cherqaoui@aphp.fr

Tél. : +33 1 45 21 32 47 ; fax : +33 1 45 21 33 43

Résumé

Objectifs. Chez l'enfant, la fièvre méditerranéenne familiale peut se présenter sous la forme d'une atteinte musculo-squelettique, qui la rend difficile à dissocier avec une spondylarthrite juvénile. La survenue conjointe des deux pathologies étant rarement décrite chez certains enfants, l'objectif de ce travail était de préciser l'existence d'une réelle association ou d'un chevauchement entre fièvre méditerranéenne familiale et spondylarthrite juvénile en France.

Méthodes. Trois cohortes d'enfants - atteints de fièvre méditerranéenne familiale, - atteints de spondylarthrite juvénile, - ayant des critères pour les deux pathologies, ont été identifiées rétrospectivement dans le centre de référence français des maladies auto-inflammatoires rares et des amyloses inflammatoires. La fièvre méditerranéenne familiale était définie selon les critères de Tel Hashomer ou les critères pédiatriques turcs et la présence d'au moins un variant de l'exon 10 du gène *MEFV*. La spondylarthrite juvénile était définie selon les critères de l'ILAR. Les patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale ou de spondylarthrite juvénile ont été comparés à ceux présentant des critères pour les deux pathologies. **Résultats.**

Seize enfants atteints de spondylarthrite juvénile associée à la fièvre méditerranéenne familiale ont été identifiés. Le ratio garçon/fille était de 0,6 et l'âge médian à l'apparition de la spondylarthrite de 7,5 ans (3-16 ans). Tous présentaient au moins un variant M694V sur le gène *MEFV* et 16,7 % étaient porteurs de l'antigène HLA-B27. Comparativement à 83 patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale, ceux atteints de spondylarthrite juvénile associée à la fièvre méditerranéenne familiale présentaient : moins de fièvre ($p < 0,01$), plus fréquemment des arthrites ($p < 0,05$), enthésites ($p < 0,001$), rachialgies inflammatoires ($p < 0,001$), avec une réponse insuffisante à la colchicine ($p < 0,05$). Comparativement aux 20 patients atteints de spondylarthrite juvénile, ils étaient moins souvent traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens ($p < 0,01$) et par anti-TNF ($p < 0,001$).

Conclusions. La fièvre méditerranéenne familiale peut être associée au tableau classique de la

spondylarthrite juvénile. Chez les enfants porteurs d'une fièvre méditerranéenne familiale, qui répondent moins bien à la colchicine, le diagnostic de spondylarthrite doit être posé plus précocement et le traitement doit rejoindre celui de la spondylarthrite juvénile.

Mots-clés : maladie auto-inflammatoire, spondylarthrite, arthrite juvénile idiopathique, colchicine, anti-TNF, anti-interleukine-1

1. Introduction

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est la plus fréquente des maladies auto-inflammatoires mendéliennes et touche essentiellement les populations du pourtour méditerranéen, avec une prévalence de 1 à 2,5/1 000 en zone endémique [1,2]. La FMF est causée par des variants du gène *MEFV*, selon une transmission autosomique récessive prédominante [3]. La FMF se caractérise par des accès récurrents de fièvre, de sérite, de myalgie et d'arthrite transitoire – essentiellement de cheville ou du genou. Le traitement à vie par colchicine quotidienne atténue les crises et prévient la survenue d'une amylose inflammatoire [4]. En cas de réponse inadaptée à la colchicine, un traitement par anti-interleukine (IL)-1 peut être mis en place [5,6].

La spondylarthrite juvénile (SpAj), également appelée arthrite associée aux enthésites (ERA), est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par des arthrites périphériques, des enthésites et, moins fréquemment que chez l'adulte, un syndrome pelvi-rachidien. Une atteinte extra-articulaire peut lui être associée (maladie inflammatoire chronique de l'intestin [MICI], uvéite antérieure ou psoriasis notamment). La prévalence de la SpAj est faible : 0,0014 à 0,028 %. Environ $\frac{3}{4}$ des patients présentent un antigène HLA-B27, de façon moindre que la SpA dans la forme de l'adulte [7,8]. Le traitement de la SpAj comprend des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les immunosuppresseurs conventionnels (DMARD), les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α).

5% des patients atteints de FMF présentent une atteinte articulaire chronique et chez certains, un profil évocateur de SpA a été observé, généralement suspectée chez les personnes atteintes de FMF ayant une sacro-iliite clinique et/ou radiologique [9]. D'autres études ont précisé le chevauchement entre ces deux maladies ainsi que l'évolution articulaire périphérique et axiale [10–12]. La prévalence de l'association de la FMF et de la SpA (FMF-SpA) a été estimée entre 0,5 et 7,5 % chez l'adulte [9,12], entre 0,06 et 1,3 % chez l'enfant [13,14], avec comme

limites l'hétérogénéité des définitions de la SpA et la diversité des critères pédiatriques de SpAj. Comparativement aux patients avec SpA, les patients présentant l'association FMF-SpA présentent plus souvent une atteinte périphérique, débute plus tôt, mais peut être associée de la même manière au psoriasis ou à des MICI [15,16]. Le risque de SpA semble accru, avec un ratio de 3,3 dans les familles de patients atteints de FMF [11]. Les facteurs génétiques en cause dans l'association FMF-SpA dépendent plus probablement de variants du gène *MEFV* que de la présence du HLA-B27 [11,12,15–17], celui-ci étant retrouvé chez 55 % dans des cas pédiatriques de FMF-SpAj dans une étude [14].

Il n'y a pas de données permettant de préciser les limites phénotypiques entre FMF et SpAj et la stratégie thérapeutique optimale n'est pas établie chez ces patients. L'objectif de ce travail était donc de décrire l'association de la FMF et de la SpAj dans une large cohorte d'enfants en Europe occidentale.

2. Méthodes

2.1 Patients

Les patients < 18 ans de la cohorte pédiatrique du centre français de référence des maladies auto-inflammatoires rares et des amyloses, le CeRéMAIA (hôpital Bicêtre, France, <https://ceremaia.fr>) avec diagnostic de FMF entre 2004 et 2015 ont été identifiés à l'aide du système de codage institutionnel. La FMF a été définie selon les critères de Tel Hashomer ou les critères pédiatriques turcs et par la présence d'au moins un variant pathogène de l'exon 10 sur le gène *MEFV*. Dans cette cohorte, la FMF-SpAj a été définie lorsque les deux conditions étaient remplies : critères de Tel Hashomer ou critères pédiatriques turcs avec au moins un variant pathogène de l'exon 10 du gène *MEFV* et critères de l'ILAR (*International League Against Rheumatism*) pour l'ERA [18]. Un groupe de patients atteints de SpAj suivis dans le centre de référence en rhumatologie de l'hôpital Bicêtre entre décembre 2015 et mars 2016,

sélectionnés de manière aléatoire et appariés sur l'âge, a également été utilisé pour les comparaisons. La SpA_j a été définie par le respect des critères de l'ILAR pour l'ERA. Trois groupes de patients ont ainsi été constitués : enfants atteints de FMF sans SpA_j (groupe FMF), enfants atteints de SpA_j et de FMF (groupe FMF-SpA_j), enfants atteints de SpA_j sans FMF (groupe SpA_j).

2.2 Données collectées

Les données suivantes ont été extraites des dossiers médicaux : antécédents familiaux (origine ethnique [juifs séfarades, Arabes marocains/algériens/tunisiens/égyptiens, Arabes syriens/libanais/irakiens, Turcs] ; antécédents familiaux de FMF, de SpA ou d'autres affections rhumatismales ; maladies auto-immunes ; psoriasis ; MICI ; uvéite antérieure aiguë ; amylose ; degré de relation avec le membre de la famille concerné), signes cliniques de FMF (âge à la survenue, symptômes/signes durant les crises, durée/nombre de crises [notamment poussées articulaires, présence ou absence de fièvre] avant et après la prise de colchicine : 1-6, 7-12 ou > 12 par an), signes cliniques de SpA_j (âge de survenue, 1^{er}, 2^e et 3^e signes révélateurs, articulations touchées notamment sacro-iliaque, segment du rachis, limitations lombaire, enthésalgie, MICI, psoriasis, uvéite antérieure), examens biologiques (au diagnostic, au cours d'une crise, hors crise à la dernière visite de suivi, notamment numération des globules blancs, hémoglobine, numération plaquettaire, taux de protéine réactive C [CRP], taux de sérum amyloïde A [SAA], vitesse de sédimentation [VS]), examens génétiques (génotype *MEFV* dans les sous-groupes FMF, antigène HLA-B27 lorsque disponible), examens radiologiques lorsqu'elles étaient disponibles (radiographie rachidienne, pelvienne ou articulaire, échographie des enthèses ou des articulations, imagerie par résonance magnétique [IRM] du rachis, des articulations sacro-iliaques ou des enthèses, type et latéralisation des anomalies) et traitement (durée, dose, efficacité, effets indésirables ; le nombre de classes d'AINS).

2.3 Analyse statistique

Les caractéristiques des patients atteints de FMF-SpAj ont été comparées à celles des patients atteints de FMF seule ou de SpAj seule au moyen de statistiques descriptives. Le test *t* de Student a été employé pour comparer les groupes avec le logiciel PRISM 5.0 ; les Odds Ratios (OR) ont été calculés avec un intervalle de confiance à 95 % ; une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. De l'avis de notre équipe statistique, la correction de Bonferroni n'était pas indispensable pour valider les résultats.

3. Résultats

3.1 Patients (figure 1)

Parmi les 125 dossiers pédiatriques revus de la cohorte CeRéMAIA codés comme porteurs de FMF, 83 patients remplissaient les critères de l'étude pour la FMF et 16 pour la FMF-SpAj ; 20 patients avec SpAj sans FMF ont été analysés.

3.2 Caractéristiques des patients atteints de FMF-SpAj (tableaux 1 et 2)

Le ratio homme-femme était de 0,6. La plupart des patients (87 %) présentaient une arthrite périphérique touchant principalement les membres inférieurs (genoux puis chevilles par ordre de fréquence) et souvent asymétrique (données non présentées). Au total, 11/16 patients (69 %) présentaient 2 variants pathogènes de *MEFV* et tous étaient porteurs d'au moins 1 variant M694V. L'antigène HLA-B27 a été retrouvé chez 2/12 (17 %). Les radiographies étaient normales et l'IRM semblait plus sensible pour documenter une enthésite que l'échographie.

3.3 Comparaison des patients atteints de FMF-SpAj et de FMF (tableau 1)

Les patients atteints de FMF-SpAj avaient plus fréquemment des antécédents familiaux de FMF et des atteintes extra-articulaires typiques de spondyloarthropathie que les patients atteints de FMF seule. Les patients atteints de FMF-SpAj présentaient moins souvent de la fièvre et plus souvent une arthralgie, une arthrite, une enthésopathie, une rachialgie inflammatoire, une douleur des articulations sacro-iliaques et une MICI. La présence de variants M694V homo- ou hétérozygotes semblait plus fréquente dans le groupe FMF-SpAj, sans significativité statistique (respectivement, OR 1,4 $p = 0,5$; OR 6,3 $p = 0,2$). La distribution génotypique de *MEFV* n'était pas statistiquement différente dans les deux groupes : M694V-M694V, M694V-M694I, M694-M680I, M694V-V726A, M694V-E148Q, M694V-autre variant, M694V-pas de variant, M680I-M680I, M694I-M694I, V726A-V726A, autre (données non présentées). Les marqueurs inflammatoires (SAA, VS, CRP, numération des globules blancs et des plaquettes) pendant les crises et en période intercritique n'étaient pas différents entre les deux groupes (données non présentées). Aucun patient n'a développé d'amylose ou d'insuffisance rénale ; la fréquence de l'hématurie/la protéinurie pendant les crises ne différait pas entre les deux groupes (données non présentées). Le traitement de la FMF était similaire quant à la dose de colchicine et à la durée du traitement, tandis que les anti-IL-1 étaient essentiellement utilisés dans le groupe FMF-SpAj. Les crises systémiques et/ou articulaires sous colchicine étaient plus fréquentes dans le groupe FMF-SpAj. Les anti-IL-1 utilisés, anakinra (1-2 mg/kg/j) et canakinumab (2-3 mg/kg/8 semaines) ont été bien tolérés (un seul enfant a présenté des douleurs au site d'injection) et la durée médiane du traitement a été de deux ans (1 à 4 ans). Les anti-IL-1 ont semblé moins efficaces sur les symptômes et signes rhumatologiques que sur les symptômes et signes systémiques.

3.4 Comparaison des patients atteints de FMF-SpAj et de SpAj (tableau 2)

L'origine méditerranéenne et les douleurs plantaires étaient plus fréquentes dans le groupe FMF-SpAj que dans le groupe SpAj. Dans les deux groupes, l'arthrite périphérique touchait essentiellement les membres inférieurs et était principalement asymétrique. La rachialgie inflammatoire concernait principalement le segment lombaire et était parfois associée à une limitation fonctionnelle, dans les deux groupes. Aucune différence significative n'a été observée quant aux paramètres biologiques inflammatoires en fin de suivi. L'utilisation d'AINS et d'anti-TNF était significativement moindre dans le groupe FMF-SpAj que dans le groupe SpAj. Les anti-TNF utilisés étaient l'éta nercept (0,8-1 mg/kg/semaine), l'adalimumab (20-24 mg/m²/2 semaines) ou l'infliximab (5 mg/kg/4 semaines). AINS et anti-TNF étaient bien tolérés, sans différence de tolérance entre les deux groupes. Des effets indésirables ont été observés avec les AINS respectivement chez 2/13 contre 4/20 ($p > 0.05$) et avec les anti-TNF chez 0/2 contre 4/15 patients ($p > 0.05$). Les effets indésirables sous anti-TNF étaient des douleurs au site d'injection, des maux de tête, des douleurs abdominales et un eczéma induit. La durée moyenne d'utilisation des anti-TNF était analogue dans les deux groupes.

3.5 Analyse en sous-groupes

Les patients du groupe FMF-SpAj ayant nécessité un traitement biologique étaient significativement plus jeunes au début de la FMF, présentaient plus fréquemment une enthésite et prenaient un plus grand nombre total de classes d'AINS (tableau 3). Dans le groupe FMF-SpAj (données non présentées), ni la présence du HLA-B27 ni le variant M694V homozygote, n'étaient associés à des spécificités clinique, biologique, radiologique ou évolutive. Toutefois, les patients semblaient plus jeunes à l'apparition de la SpAj dans le sous-groupe *MEFV* homozygote que dans le sous-groupe *MEFV* hétérozygote, non significativement (âge moyen $5,5 \pm 3,1$ ans [3-13] versus $8,5 \pm 4,0$ ans [5 -16], $p = 0,05$). Sept

des 83 patients atteints de FMF ont eu des douleurs évocatrices d'enthésite durant les crises (données non présentées) : on notait une tendance non significative à un plus grand nombre de crises par an sous colchicine chez les patients avec enthésite (3/7 [42,9 %] versus 10/76 [13,2 %], $p = 0,05$).

4. Discussion

Nous avons décrit des éléments cliniques, paracliniques et évolutifs d'une cohorte française d'enfants présentant une FMF et des critères de SpA_j (CeRéMAIA), la plus large décrite à ce jour. De nombreuses différences cliniques ont été mises en évidence entre les patients avec FMF seule et ceux avec FMF-SpA_j, indiquant que cette association constitue un phénotype distinct, probablement en lien avec les variants pathogènes de *MEFV*, avec une réponse clinique moindre à la colchicine. À l'inverse, peu de différences ont été observées entre les patients atteints de FMF-SpA_j et de SpA_j.

Des études turques et israéliennes ont montré que les deux maladies pouvaient coexister chez un même patient [9,11]. Notre étude est la première à suggérer que l'association FMF-SpA_j n'est pas fortuite en dehors de la région méditerranéenne, ce qui tend à indiquer qu'elle ne dépendrait pas de facteurs géographiques ni environnementaux [19]. Dans cette cohorte pédiatrique, la fréquence de l'association FMF-SpA_j a été estimée à 5,8 % (comprenant l'ensemble de la cohorte pédiatrique du CeRéMAIA), ce qui est plus élevé que la fréquence de 0,06 à 1,3 % précédemment rapportée [13,14]. Nous n'avons toutefois pas pu exclure une surestimation imputable à un biais de recrutement (centre de référence tertiaire sélectionnant des cas plus graves ou atypiques).

Pour mieux définir les entités nosologiques, nous avons effectué une comparaison des patients atteints de l'association FMF-SpA_j et des patients présentant la FMF seule. Les principales

différences étaient cliniques plutôt que génétique, biologique ou radiologique. Une donnée importante de cette étude a été la réponse à la colchicine plus faible dans le groupe FMF-SpAj que dans le groupe FMF, cette différence semblait encore plus nette en cas de début précoce ou d'enthésopathie. Cela se traduisait également par une utilisation plus fréquente de médicaments biologiques (inhibiteurs de l'IL-1 ou du TNF). La réponse insuffisante globale à la colchicine (10 %) était toutefois plus élevée dans le groupe FMF que dans les données de la littérature pédiatrique (5%) [20], pouvant s'expliquer par un biais de recrutement (patients issus d'un centre de soins tertiaires, fréquence plus élevée de patients porteurs du variant M694V à l'état homozygote).

Malgré les limites de définitions consensuelles de ces deux maladies, notre étude souligne le chevauchement phénotypique entre le profil rhumatologique de la FMF et de la SpAj, ce qui corrobore les résultats de précédentes études [15,16]. Il est intéressant de constater que dans l'association FMF-SpA chez l'adulte, l'atteinte articulaire semble plus volontiers périphérique qu'axiale, tout comme dans la SpAj [15,16].

Contrairement à de précédentes études [12,21–24], nous n'avons pu confirmer que le variant M694V était plus fréquent chez les patients atteints de FMF-SpAj, probablement imputable à un manque de puissance statistique (tendance non significative). D'autres travaux ont suggéré une fréquence plus faible de l'allèle HLA-B27 dans l'association FMF-SpA que dans la SpA adulte [11,12,15] ce que notre étude n'a pas confirmé, vraisemblablement en raison de la moindre fréquence de HLA-B27 dans la forme juvénile de la SpA, d'un biais de sélection (population sélectionnée appariée selon l'âge) et d'un manque de puissance statistique (tendance non significative). La fréquence de l'antigène HLA-B27 dans notre groupe FMF-SpAj était d'environ 17 %, soit légèrement plus élevée que dans les populations caucasienne (8-10) et méditerranéenne (2-6%) [25,26]. On souligne que 8/20 patients atteints

de SpA_j étaient d'origine méditerranéenne ; aucun d'entre eux ne présentait de signes de FMF, raison pour laquelle le gène *MEFV* n'a pas été analysé chez eux.

Nous pouvons émettre l'hypothèse que le phénotype d'association FMF-SpA_j est soit une forme méditerranéenne de SpA_j dont le phénotype est partiellement modifié par des variants pathogènes de *MEFV* quel que soit le statut HLA-B27, soit une présentation inhabituelle de FMF. Plus généralement, on sait que les variants pathogènes de *MEFV* – principalement M694V – peuvent favoriser ou aggraver un grand nombre d'affections inflammatoires comme la vascularite à IgA, la maladie de Behçet, les MICI [27–29].

Notre étude n'a pas été conçue pour évaluer la puissance diagnostique de l'imagerie. Dans l'association FMF-SpA, la radiographie ou l'IRM sacro-iliaque peut révéler une sacro-iliite typique [9,11,12,30]. Les enthèses du calcaneum et de la région plantaire de patients atteints de FMF-SpA ont été décrites par échographie ou IRM, qui semble être la plus appropriée dans cette cohorte pédiatrique [17,31]. À l'inverse, les anomalies radiologiques du rachis sont moins fréquentes dans l'association FMF-SpA que dans la SpA sans FMF [9,12,15,16,30].

En ce qui concerne le traitement de la SpA/SpA_j associée à la FMF, certains auteurs ont rapporté l'efficacité potentielle de la colchicine, des AINS et des DMARD [9,32]. Dans notre cohorte pédiatrique, nous avons constaté que les anti-IL-1 n'avaient qu'une efficacité partielle sur les symptômes et signes rhumatologiques de la FMF-SpA_j, contrairement aux anti-TNF qui ont semblé efficaces et bien tolérés chez tous les patients traités. Le choix entre inhibiteurs du TNF et de l'IL-1 reste difficile et pourrait reposer sur la prépondérance relative des signes articulaires versus systémiques et/ou sur un profil inflammatoire marqué pendant et/ou entre les crises [33–38]. Signalons que dans cette cohorte rétrospective, le sous-diagnostic de l'association FMF-SpA_j s'est traduit par un traitement insuffisant de l'atteinte articulaire (utilisation moins fréquente d'AINS et d'anti-TNF dans le groupe FMF-SpA_j que dans le groupe témoin SpA_j). Il est intéressant de noter que la récurrence de l'enthésopathie ou des

myalgies de jambes à l'effort est apparue comme un facteur de risque de SpA/SpAj associée à la FMF et de réponse insuffisante à la colchicine ; cela pourrait témoigner que l'enthésite agirait comme un déclencheur d'inflammation systémique, ce qu'avait déjà suggéré une précédente étude [17].

Les patients présentant l'association FMF-SpAj/SpA devraient être suivis avec une vigilance accrue quant au risque de signes systémiques résistants au traitement, d'atteinte extra-articulaire telle qu'une MICI, et d'amylose [39,40].

La FMF peut être associée à un profil typique de SpAj. Il peut alors s'agir d'une SpAj authentique ou d'une expression phénotypique inhabituelle de variants pathogènes de *MEFV*. Les patients atteints de FMF-SpAj répondent mal à la colchicine, en particulier les plus jeunes et ceux présentant une enthésopathie. Ces patients doivent être identifiés plus tôt afin de mettre en place un traitement plus adapté comprenant des anti-TNF. Inversement, le diagnostic d'une SpA adulte ou juvénile chez des patients d'origine méditerranéenne avec manifestations extra-rhumatologiques doit faire rechercher des variants pathogènes de *MEFV*.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Co-auteurs : l'auteur correspondant (B. C.) certifie que tous les auteurs ont approuvé la totalité des documents soumis et contribué activement à l'étude.

Remerciements : nous adressons nos remerciements à B. Thomas, S. Leclercq et S. Guillaume pour leur aide dans la collecte des données.

RÉFÉRENCES

- [1] Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447–53.
- [2] Koné-Paut I, Hentgen V, Touitou I. Current data on familial Mediterranean fever. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2011;78:111–4.
- [3] Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635–41.
- [4] Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75:644–51.
- [5] Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:854–62.
- [6] Laskari K, Boura P, Dalekos GN, et al. Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 2017;44:102–9.
- [7] Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemain F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2014;81:112–7.
- [8] Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:477–85.
- [9] Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:67–72.
- [10] Younes M, Kahn M-F, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone Spine* 2002;69:560–5.
- [11] Akar S, Soysal O, Balci A, et al. High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R21.
- [12] Kaşifoğlu T, Calişir C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2009;28:41–6.
- [13] Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445–9.
- [14] Barut K, Sinoplu A, Yucel G, et al. Articular involvement in childhood Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:P96.
- [15] Solmaz D, Akar S, Kisacik B, et al. THU0072 Comparison of Characteristics of Ankylosing Spondylitis in Association with Familial Mediterranean Fever with Those of Typical Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:201–2.
- [16] Yazici A, Isik OO, Karadag DT, Ozkul O, Yasar CA, Cefle A. THU0562 A Comparison Between Ankylosing Spondylitis Patients and Familial Mediterranean Fever with Ankylosing Spondylitis Patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:404–404.
- [17] Eshed I, Rosman Y, Livneh A, et al. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2014;66:3221–6.
- [18] Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–2.
- [19] Ben-Zvi I, Brandt B, Berkun Y, Lidar M, Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene* 2012;491:260–3.

- [20] Lidar M, Scherrmann J-M, Shinar Y, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:273–82.
- [21] Cinar M, Dinc A, Simsek I, et al. The rate and significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: a three-month, longitudinal clinical study. *Rheumatol Int* 2008;29:37–42.
- [22] Yigit S, Inanir A, Karakus N, Kesici E, Bozkurt N. Common Mediterranean fever (MEFV) gene mutations associated with ankylosing spondylitis in Turkish population. *Dis Markers* 2012;33:113–8.
- [23] Cosan F, Ustek D, Oku B, et al. Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2010;62:3232–6.
- [24] Tufan A, Mercan R, Tezcan ME, et al. Enthesopathy in patients with familial Mediterranean fever: increased prevalence in M694 V variant. *Rheumatol Int* 2013;33:1933–7.
- [25] Sheehan NJ. The ramifications of HLA-B27. *J R Soc Med* 2004;97:10–4.
- [26] Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:263–9.
- [27] Bayram C, Demircin G, Erdoğan O, Bülbül M, Caltik A, Akyüz SG. Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2011;100:745–9.
- [28] Wu Z, Zhang S, Li J, et al. Association between MEFV Mutations M694V and M680I and Behçet's Disease: A Meta-Analysis. *PloS One* 2015;10:e0132704.
- [29] Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet Lond Engl* 2000;355:378–9.
- [30] Turan A, Mercan R, Bitik B, Kucuk H, Ozturk M, Tufan A. Magnetic resonance imaging features of Familial Mediterranean Fever associated spondyloarthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:P114.
- [31] Ozkan F, Cetin GY, Inci MF, et al. Increased enthesopathy in patients with familial Mediterranean fever: evaluation with a new sonographic enthesitis index. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 2013;32:325–32.
- [32] Keleş I, Aydın G, Tosun A, Inal E, Keleş H, Orkun S. Familial Mediterranean fever and ankylosing spondylitis in a patient with juvenile idiopathic arthritis: A case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2006;26:846–51.
- [33] Bodur H, Seçkin U, Eser F, Ergül G, Seçkin S. Coexistence of familial Mediterranean fever and psoriasis in a patient with seronegative spondyloarthropathy. *Rheumatol Int* 2008;29:107–10.
- [34] Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, et al. Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents for Familial Mediterranean Fever Patients With Chronic Arthritis and/or Sacroiliitis Who Were Resistant to Colchicine Treatment: *J Clin Rheumatol* 2011;17:358–62.
- [35] Estublier C, Stankovic Stojanovic K, Bergerot J-F, Broussolle C, Sève P. Myositis in a patient with familial Mediterranean fever and spondyloarthritis successfully treated with anakinra. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2013;80:645–9.
- [36] Georgin-Lavialle S, Stankovic Stojanovic K, Bachmeyer C, et al. Spondyloarthritis associated with familial Mediterranean fever: successful treatment with anakinra. *Rheumatology* 2017;56:167–9.
- [37] Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A, Tzioufas AG, Ritis K. The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and longstanding destructive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1347–8.
- [38] Varan O, Kucuk H, Tufan A. Anakinra for the treatment of familial Mediterranean fever-associated spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol* 2016;45:252–3.

- [39] Mercan R, Bitik B, Eren R, et al. Underlying causes of persistently elevated acute phase reactants in patients with Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:P139.
- [40] Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int* 2005;25:442–6.

LÉGENDE DES FIGURES

Figure 1. Diagramme des flux – Dossiers médicaux extraits de la cohorte pédiatrique du CeRéMAIA (centre français de référence des maladies auto-inflammatoires rares et des amyloses). # Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) définie selon les critères de Tel Hashomer ou les critères pédiatriques turcs, avec au moins un variant de l'exon 10 de *MEFV* ; + Spondylarthrite juvénile (SpAj) définie selon les critères de l'ILAR ; * 20 enfants atteints de SpAj sans FMF et appariés selon l'âge ont été sélectionnés.

Figure 1. Diagramme des flux

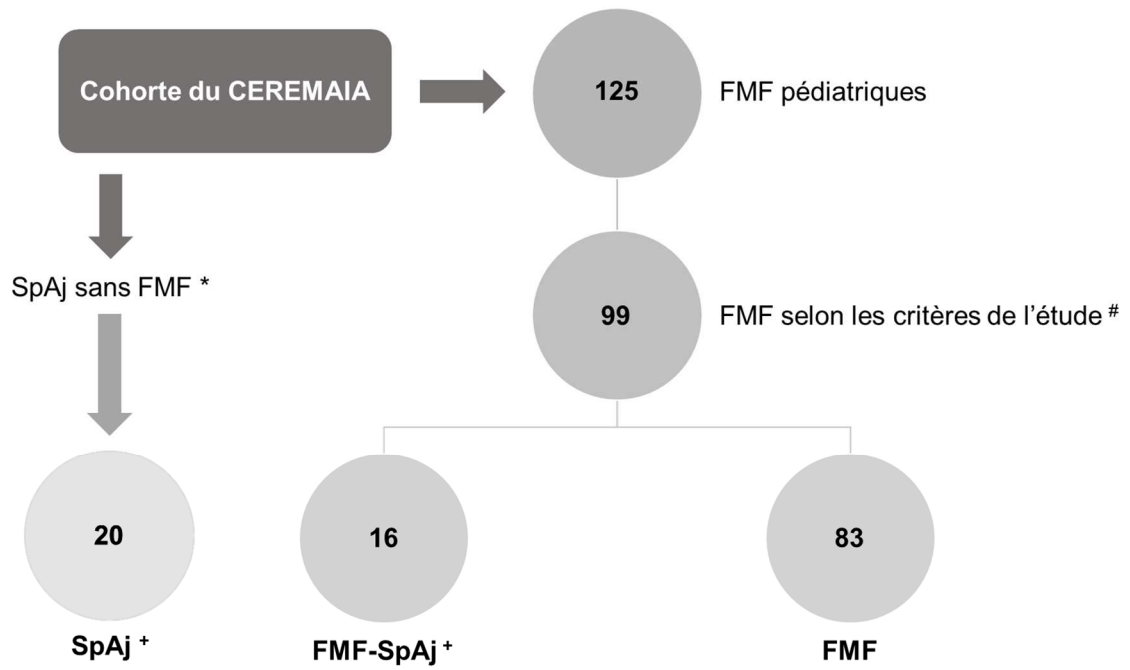


Tableau 1. Comparaison des patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et de spondylarthrite juvénile associée à la FMF (FMF-SpAj)

	FMF-SpAj n = 16 (%)	FMF n = 83 (%)	OR [IC 95 %]	p
<i>Origine ethnique</i> : juifs séfarades	12 (75)	51 (61)	1,8 [0,5-6,3]	ns
<i>Antécédents familiaux</i> : FMF	15 (94)	54 (65)	8,0 [1,01-64]	0,04
SpA	4 (25)	8 (10)	3,1 [0,8-12]	ns
SpA, MICI ou uvéite	6 (37)	12 (14)	3,5 [1,08-11,5]	0,03
Maladie auto-immune	0 (0)	5 (8)	0,4 [0,02-8]	ns
Amylose	0 (0)	6 [#] (7)	0,3 [0,01-6,7]	ns
<i>Sexe</i> : féminin	10 (62)	49 (59)	1,1 [0,3-3,4]	ns
Âge à l'apparition de la FMF (ans) ⁺	3,5 (0,5-14)	3 (0,5-15)	-	ns
Durée du suivi * (ans) ⁺	7,8 ± 1,0	8,4 ± 0,4	-	ns
<i>Génotype MEFV</i> : M694V/M694V	8 (50)	34 (41)	1,4 [0,4-4,2]	ns
<i>Caractéristiques cliniques des crises</i> : fièvre	12 (75)	80 (96)	0,1 [0,02-0,5]	0,008
péritonite	14 (87)	71 (85)	1,1 [0,2-5,8]	ns
myalgie	9 (56)	54 (65)	0,6 [0,2-2]	ns
arthralgie	16 (100)	49 (59)	23 [1,3-396]	0,03
douleurs thoraciques	8 (50)	35 (42)	1,3 [0,4-4]	ns
lésions cutanées	9 (56)	25 (30)	2,9 [0,9-8,9]	ns
arthrite	11 (69)	30 (36)	3,8 [1,2-12,2]	0,02
orchite	2 (33,3)	2 (5,9)	5,7 [0,7-44,5]	ns
<i>Autres caractéristiques cliniques</i> : talalgies	11 (69)	5 (6)	34,3 [8,5-137]	< 0,001
douleurs plantaires	10 (62)	3 (4)	44,4 [9,5-206]	< 0,001
fessalgies inflammatoires	7 (44)	1 (1)	63,7 [7-578]	< 0,001
rachialgies inflammatoires	9 (56)	1 (1)	105,4 [11,6-956]	< 0,001
<i>Association avec une MICI</i>	3 (19)	0 (0)	43,3 [2,1-885]	0,01
<i>Évolution clinique</i> : profil articulaire prédominant	12 (75)	4 (5)	59,2 [13-269]	< 0,001
crises non fébrile	6 (37)	2 (2)	24,3 [4,3-137]	< 0,001
<i>Fréquence des crises de FMF</i> :				
> 12/an avant colchicine	12 (75)	44 (53)	2,6 [0,7-8,9]	ns
> 12/an après colchicine	5 (31,2)	9 (10,8)	3,7 [1,05-13,2]	0,04
<i>Traitement</i> : dose de colchicine (mg/jour) ⁺	1,2 ± 0,08	1,1 ± 0,04	-	ns
prise d'anti-IL-1	4 (25)	6 (7)	4,2 [1,05-17,4]	0,04
effet des anti-IL-1 sur symptômes systémiques	4/4 (100)	6/6 (100)	0,6 [0,01-41,7]	ns
effet des anti-IL-1 sur symptômes articulaires	3/4 (75)	-	-	-

Nombre de patients (%) sauf si médiane (minimum-maximum ou écart-type) spécifiée ⁺ ; * Entre le diagnostic de FMF et la dernière visite. [#] Tous les cas d'amylose ont été observés chez des adultes ; OR : Odds Ratio ; ns = non significatif MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; IL-1 : interleukine-1

Tableau 2. Comparaison des patients atteints de spondylarthrite juvénile associée à la fièvre méditerranéenne familiale (FMF-SpAj) et de patients atteints de SpAj sans FMF (SpAj)

	FMF-SpAj n = 16 (%)	SpAj n = 20 (%)	OR [IC 95 %]	p
<i>Origine ethnique</i> : méditerranéenne	15 (94)	8 (40)	22,5 [2,4-205]	0,005
<i>Antécédents familiaux</i> : SpA	4 (25)	6 (30)	0,7 [0,1-3,4]	ns
uvéite antérieure	0	1 (5)	0,3 [0,01-10,3]	ns
MICI	3 (19)	3 (15)	1,3 [0,2-7,5]	ns
<i>Sexe</i> : féminin	10 (62)	9 (45)	2 [0,5-7,7]	ns
Âge à l'apparition de la SpA (ans) ⁺	7,5 (3-16)	9 (5-14)	-	ns
Durée du suivi * (ans) ⁺	5,0 ± 0,6	3,6 ± 0,5	-	ns
<i>Facteurs génétiques</i> : porteurs de HLA-B27 ^x	2/12 (17)	9/19 (47)	0,2 [0,03-1,2]	ns
<i>Premiers signes de SpA</i> : arthrite	8 (50)	15 (75)	0,3 [0,08-1,3]	ns
enthésite	4 (25)	1 (5)	6,3 [0,6-63,6]	ns
fessalgies inflammatoires	2 (12)	2 (10)	1,2 [0,1-10,2]	ns
<i>Signe général de SpA</i> : arthrites	14 (87)	19 (95)	0,3 [0,03-4,4]	ns
talalgies	11 (69)	9 (45)	2,6 [0,6-10,6]	ns
plantalgies	10 (62)	1 (5)	31,6 [3,3-300]	0,002
rachialgies inflammatoires	9 (56)	11 (55)	1 [0,2-3,9]	ns
fessalgies inflammatoires	7 (44)	7 (35)	1,4 [0,3-5,5]	ns
dactylite	2 (12)	2 (10)	1,2 [0,1-10,2]	ns
<i>Atteinte extra-articulaire</i> : MICI	2 (12)	0 (0)	7 [0,3-158]	ns
uvéite antérieure	0 (0)	1 (5)	0,3 [0,01-10,3]	ns
<i>Anomalies à l'imagerie</i> : synovite à l'échographie ^x	5/9 (56)	11/13 (85)	0,2 [0,03-1,6]	ns
enthésite à l'échographie ^x	1/6 (17)	1/3 (33)	0,4 [0,01-10]	ns
enthésite à l'IRM ^x	2/3 (67)	-	-	-
sacro-iliite à l'IRM ^x	1/7 (14,3)	5/9 (57)	0,1 [0,01-1,6]	ns
spondylite à l'IRM ^x	0/7	0/4	-	-
<i>Traitement</i> : nombre de classe d'AINS utilisés ⁺	1,1 ± 0,2	1,8 ± 0,1	-	0,008
prise de méthotrexate	0	4 (20)	0,1 [0,005-2,2]	ns
prise d'anti-TNF [°]	2 (12)	15 (75)	0,04 [0,007-0,2]	< 0,001
efficacité des anti-TNF	2/2 (100)	12/15 (80)	1,4 [0,05-36,4]	ns

Nombre de patients (%) sauf si médiane (minimum-maximum ou écart-type) spécifiée ⁺; ^x Nombre de patients variable de 16 à 20. * Entre le diagnostic de la jSpA et la dernière visite. [°] Étanercept, adalimumab dans les deux groupes, infliximab dans le groupe SpAj; OR : Odds Ratio; ns = non significatif; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Tableau 3. Comparaison de patients atteints de spondylarthrite juvénile associée à la fièvre méditerranéenne familiale (FMF-SpAj) ayant besoin ou pas d'un traitement biologique

	Anti-IL-1 ou anti-TNF n = 5 (%)	Sans biothérapie n = 11 (%)	OR [IC 95 %]	p
<i>Origine ethnique</i> : juifs séfarades	3 (60)	9 (82)	0,3 [0,03-3,5]	ns
<i>Antécédents familiaux</i> : SpA, MICI ou uvéite	3 (60)	4 (36)	2,6 [0,2-22,9]	ns
<i>Sexe</i> : féminin	3 (60)	7 (64)	0,8 [0,09-7,5]	ns
<i>Âge à l'apparition</i> : SpA (ans) ⁺	5,6 ± 0,8	9,4 ± 1,2	-	ns
FMF (ans) ⁺	1,2 ± 0,3	6 ± 1,4	-	0,04
<i>Facteurs génétiques</i> : porteurs de HLA-B27 ^x	1/3 (33)	1/9 (9)	4 [0,1-95,7]	ns
<i>Génotype MEFV</i> : M694V/M694V	3 (60)	5 (42)	1,8 [0,2-15,4]	ns
<i>Premiers signes de SpA</i> : arthrite	1 (20)	7 (64)	0,1 [0,01-1,7]	ns
enthésite	3 (60)	1 (9)	15 [0,9-228,9]	ns
<i>Signes généraux de SpA</i> : arthrite	5 (100)	9 (82)	2,8 [0,1-71,9]	ns
enthésite	5 (100)	3 (27)	26,7 [1,1-624]	0,04
rachialgies inflammatoires	3 (60)	6 (54)	1,2 [0,1-10,6]	ns
fessalgies inflammatoires	2 (40)	5 (45)	0,8 [0,09-6,8]	ns
<i>Atteinte extra-articulaire</i>	1 (20)	2 (18)	1,1 [0,07-16,3]	ns
<i>Fréquence des crises de FMF</i> :				
> 12/an avant colchicine	5 (100)	7 (63)	6,6 [0,2-149]	ns
> 12/an après colchicine	3 (60)	2 (18)	6,7 [0,6-71]	ns
<i>Anomalies d'imagerie</i> : synovite échographique ^x	2/3 (67)	2/6 (33)	4 [0,2-75,6]	ns
enthésopathie échographique ^x	1/2 (50)	0/4	9 [0,2-36 205]	ns
sacro-iliite à l'IRM ^x	1/3 (33)	0/4	5,4 [0,1-188]	ns
<i>Traitement</i> : nombre d'AINS utilisés ⁺	1,8 ± 0,3	0,8 ± 0,1	-	0,01

Nombre de patients (%) sauf si médiane (minimum-maximum ou ET) spécifiée ⁺ ; ^x Nombre de patients variable (5 à 11) ; OR : Odds Ratio ; ns = non significatif ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens