

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة امحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences
Département de Biologie

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**

Filière : **Sciences biologiques**

Spécialité : **Génétique**

La fièvre Méditerranéenne familiale : analyse des profils mutationnels
du gène *MEFV* chez les populations à risque

Présenté par :

Mme HADJAM Zineb

Soutenu le : 19/11/2020, devant le jury :

Président (e) :Grade (université)

Promotrice : AIT-IDIR Djouher..... MCA (UMBB)

Examinatrice :Grade (université)

Promotion 2019/2020

Remerciements :

Avant d'exposer mon travail, je remercie Dieu le tout puissant, qui je a donné la force, la santé, et la patience d'accomplir ce travail.

Notre profonde gratitude s'adresse plus spécialement à notre promotrice DR. **AIT-IDIR Djouher** d'avoir accepté de m'encadrer qui a mis à notre disposition le fruit de son expérience. S'est toujours montrée à côté et très disponible tout long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu me consacrer.

Mes plus vifs remerciements s'adressent aux membres du jury : Mme **KHEMILI-TALBI Souad**, présidente du jury ainsi que l'Examinatrice : Mme **LAHIANI Sadjia** d'avoir accepté d'examiner ce travail et de m'honorer par leur présence.

Je remercie particulièrement nos familles pour leur patience, leur soutien et leur encouragement durant ce parcours.

Liste des figures :

Figure 1 : Représentation schématique de la découverte des gènes responsables des principales MAI au cours du temps.....	02
Figure 2 : carte du monde montrant les régions touchées par la FMF.....	04
Figure 3 : Principaux signes cliniques de la fièvre méditerranéenne familiale.....	05
Figure 4 : Structure du gène <i>MEFV</i> et de la pyrine. Localisation des mutations sur la pyrine.....	08
Figure 5 : Complexe inflammasome-NLRP3 et synthèse de l'IL-1.....	10
Figure 6 : Mécanismes d'action de la pyrine dans la pathogenèse de la FMF.....	11
Figure 7 : Les étapes du séquençage	13
Figure 8 : Principe schématisé de la PCR-ARMS.....	15
Figure 9 : Electrophorèse sur gel d'agarose pour la mise en évidence de p.V726A par PCR-ARMS...	15
Figure 10 : Principe schématisé de la RFLP.....	16
Figure 11 : Profils mutationnels du <i>MEFV</i> chez les patients Maghrébins.....	17
Figure 12 : profil mutationnel du gène <i>MEFV</i> chez les patients FMF Algériens.....	18
Figure 13 : Profils mutationnels du <i>MEFV</i> chez les patients FMF d'Alexandrie.....	19
Figure 14 : Spectre mutationnel du <i>MEFV</i> chez des patients Jordaniens.....	20

Listes des tableaux :

Tableau I : histoire de la FMF depuis plusieurs siècles	03
Tableau II : Critères de diagnostic Tel-Hashomer	12

Sommaire

Liste des abréviations

I.	Introduction.....	01
II.	Les maladies auto inflammatoires	02
III.	Fièvre méditerranéenne familiale.....	03
	1. Histoire de la maladie.....	03
	2. Répartition géographique de la FMF.....	04
	3. Manifestations cliniques de la FMF.....	05
	4. Génétique de la FMF.....	06
	4.1. Le gène de la FMF (<i>MEFV</i>).....	06
	4.2. Produit du gène <i>MEFV</i>	06
	4.3. Les mutations de gène	07
IV.	Mécanisme pathogénique de la FMF.....	09
	1. Synthèse de L'IL-1.....	09
	2. Interaction pyrine-inflammasome.....	10
V.	Diagnostic génétique de la FMF.....	12
	1. Critères diagnostiques.....	12
	2. Application des techniques de biologie moléculaire au diagnostic génétique de la FMF.....	12
	2.1. La technique de séquençage sanger.....	12
	2.2. La technique de PCR-ARMS	14
	2.3. La technique de PCR- RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)	15
VI.	Comparaison des profils mutationnels du <i>MEFV</i> chez les populations à risque	17
	1. Chez les populations Nord-Africaines.....	17
	2. Chez les populations du Moyen Orient.....	19
	3. Population Turque	21
	4. Population Arménienne	21
	5. Autres populations Méditerranéennes	21
VII.	Conclusion	22
	Liste des références bibliographiques.....	23
	Résumés.....	28

Liste des abréviations

- ASC: Apoptosis-associated speck-like protein CARD.
- DAMPs: Danger-associated molecular pattern.
- dATP: désoxyadénosine triphosphate.
- dCTP: désoxycytidine triphosphate.
- ddATP: didésoxyadénosine triphosphate.
- ddCTP: didésoxycytidine triphosphate.
- ddGTP: didésoxyguanosine triphosphate.
- ddNTP: didésoxyribonucléotide triphosphate.
- ddTTP: désoxythymine triphosphate.
- dGTP: désoxyguanosine triphosphate.
- DGGE: denaturing gradient gel electrophoresis.
- dNTP: désoxyribonucléoside triphosphate.
- dTTP: désoxythymine triphosphate.
- FMF : Fièvre Méditerranéenne Familiale.
- FRH : Fièvres Récurrentes Héritaires
- IL-1 β : Interleukine-1 β .
- MAI : Maladies Auto-inflammatoires.
- *MEFV* : Mediterranean Fever.
- NLR: NOD-like receptors.
- NLRP: NACHT domain, leucine-riche Repeat, and PYD-containing protein
- NLRP3: NLR family, pyrin domain-containing 3.
- NOD: Nucleotide oligomerization domain.
- NOD2: Nucleotide-binding oligomerization domain 2.
- NGS: New generation sequencing.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man.
- PAMPs: Pathogen-associated molecular pattern.
- PCR: polymerase Chain reaction.
- PCR-ARMS: Amplification Refractory Mutation System.
- PRR: Pattern Recognition Receptor.
- PSTPiP1: la proline-sérine-thréonine phosphatase interacting protein 1.
- PYD: PYRIN domain.
- RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphisme.
- TLR: Toll-like receptor.
- TNF α : Interferon alpha.
- TNF γ : Interferon gamma.
- TRAPS: TNF-receptor associated autoinflammatory syndrome

I. INTRODUCTION

La fièvre Méditerranéenne familiale (FMF, OMIM 249100) fait partie du groupe des maladies auto-inflammatoires monogéniques, à transmission autosomique récessive (Ozdogan et Ugurlu, 2019). La FMF est la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires (FRH), et touche essentiellement les sujets originaires du pourtour méditerranéen. Les ethnies les plus touchées sont les arméniens, les turcs, les juifs sépharades et les arabes (Ben-Chetrit et Touitou, 2009). Cliniquement, elle se manifeste par une fièvre accompagnée d'une inflammation des séreuses, à l'origine de douleurs abdominales, thoraciques et articulaires. Sa complication majeure réside dans le risque de survenue d'une amylose rénale (Touitou, 2004).

Le gène responsable de la FMF est le *MEFV* (Mediterranean FeVer) (OMIM 608107) a été identifié en 1997 sur le bras court du chromosome humain. Il est formé de 10 exons et code pour une protéine nommée pyrine ou marénostrine impliquée dans la régulation de la réponse inflammatoire (The International FMF Consortium, 1997).

Dans le *MEFV*, 379 variations de séquence ont été identifiées à ce jour, selon la base des données INFEVERS (<https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php>). Cinq mutations principales : p.M680I, p.M694V, p.M694I et p.V726A dans l'exon 10 et p.E148Q dans l'exon 2, sont responsables de plus de 85% des cas de FMF (Touitou, 2001). Cependant, plusieurs études génétiques ont rapporté des différences dans la distribution de ces mutations parmi les populations à risque de développer la FMF (Touitou, 2001; El-Shanti *et al.*, 2006).

En Algérie, dans une étude plus récente, il a été montré une prédominance de la mutation p.M694I (Ait-Idir et Djerdjouri, 2020).

Ainsi l'objectif de l'étude menée dans le cadre de ce mémoire porte sur l'analyse et la comparaison des profils mutationnels du gène *MEFV* à partir de données extraites des travaux déjà réalisés sur les populations Méditerranéennes à risque.

II. LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Depuis la création du concept d'auto-inflammation par MC Dermott en 1999, plusieurs définitions et en conséquence plusieurs classifications des maladies auto-inflammatoires (MAI) ont été proposées (McDermott *et al.*, 1999). Les MAI monogéniques sont caractérisées par des anomalies génétiques codant des protéines intervenant dans l'immunité innée. Ces maladies ont été définies par opposition aux maladies auto-immunes en raison de l'absence d'auto-anticorps circulants et de lymphocytes T auto-réactifs (McDermott et Aksentijevich, 2002; Georgin-Lavialle *et al.*, 2018b).

Selon la société internationale des maladies auto-inflammatoires, les MAI sont définies comme étant des maladies qui ont une composante clinique et biologique inflammatoire et qui sont liées à une activation anormale de l'immunité innée, en absence d'infection ou d'auto-immunité (Ben-Chetrit *et al.*, 2018; Georgin-Lavialle *et al.*, 2019; Georgin-Lavialle *et al.*, 2020).

Depuis la découverte du *MEFV* en 1997, la liste des nouveaux gènes auto-inflammatoires ne cesse de s'agrandir. En effet ces dernières années, de nombreux gènes ont été découverts grâce aux progrès des techniques de séquençage de tous les exons ou exome (whole exome sequencing) (Sarrabay *et al.*, 2015; Georgin-Lavialle *et al.*, 2018b) (**Figure 1**).

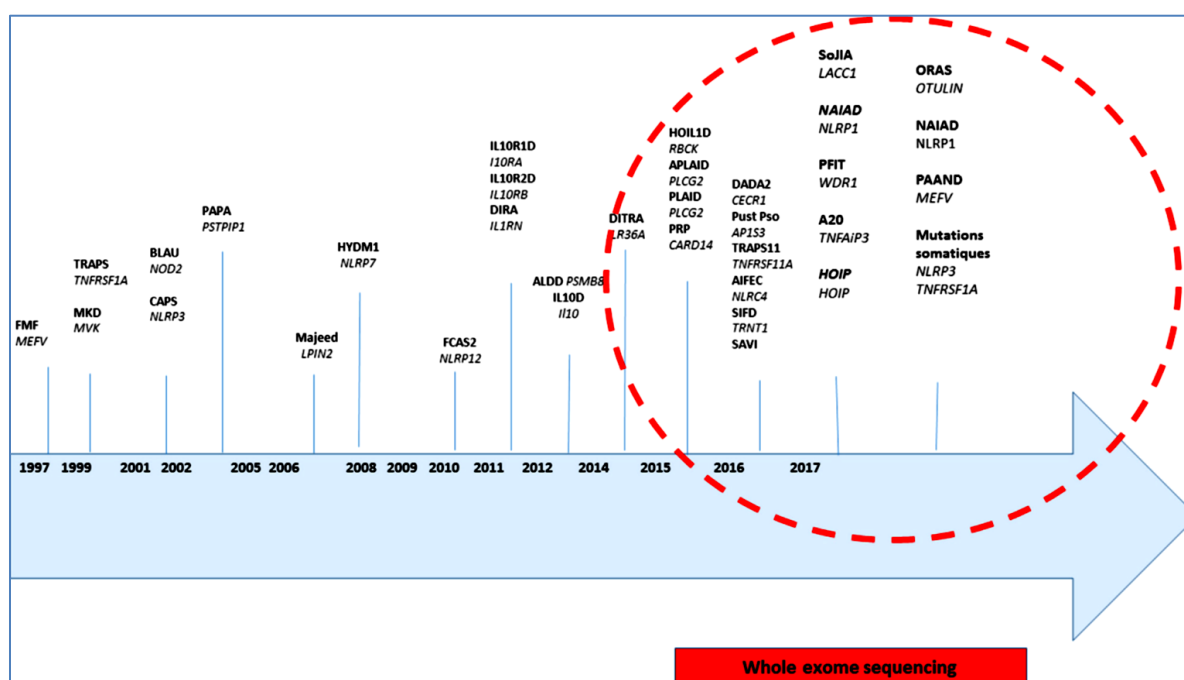


Figure 1 : Représentation schématique de la découverte des gènes responsables des principales MAI au cours du temps (Georgin-Lavialle *et al.*, 2018b)

Le groupe des MAI monogéniques le mieux décrit est celui qui inclut les quatre fièvres récurrentes héréditaires (FRH) suivantes (Georgin-Lavialle *et al.*, 2019) :

- La FMF, la plus fréquente des FRH,
- Les cryopyrinopathies qui résultent de mutations touchant le gène NLRP3,
- Le syndrome de la déficience en mévalonate kinase (mevalonate kinase deficiency, MKD),
- Le syndrome du TRAPS (Tumor Necrosis Factor type 1A Receptor-Associated Periodic fever Syndrome ou fièvre intermittente liée au récepteur de type 1A du tumor necrosis factor).

III. FIEVRE MEDITERRANEENNE FAMILIALE :

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF, OMIM 249100) est considérée comme le prototype des maladies auto-inflammatoires (MAI). La notion d'auto-inflammation a été introduite pour la première fois en 1999, pour caractériser un 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 (McDermott *et al.*, 1999; McDermott et Aksentijevich, 2002).

1) Histoire de la maladie

La Fièvre Méditerranéenne Familiale est connue depuis plusieurs siècles. Plusieurs descriptions ont été retrouvées dans la littérature ancienne (Tableau I).

Tableau I : Histoire de la FMF (Adwan, 2015)

1908	Premier cas décrit d'une fille souffrant d'épisodes fébriles répétés et de douleurs abdominales : syndrome paroxystique peu commun (Janeway et Mosenthal, 1908)
1945	La première description précise de la FMF a été publiée en 1945 par Siegal qui a rapporté 10 cas de ce qu'il avait décrit comme péritonite paroxystique bénigne (Siegal, 1945).
1948	En 1948, Reimann a introduit le nom de maladie périodique qui regroupe des affections hétérogènes et cycliques (Reimann, 1948).
1951	En 1951, deux médecins Français, Cattani et Mamou, ont remarqué l'association de la FMF avec l'atteinte rénale (Mamou, 1951).
1958	Le nom actuel de fièvre Méditerranéenne familiale a été lui a été attribué par Heller en 1958, qui a souligné la nature génétique de la maladie (Heller et al., 1958)

1997	En 1997, le gène responsable de la FMF a finalement été identifié par clonage positionnel par 2 groupes distincts, américain et français, et a été cartographié sur le chromosome 16
------	--

2) Répartition géographique de la FMF

La FMF touche essentiellement les populations originaires du pourtour méditerranéen. Elle semble être apparue il y a plusieurs milliers d'années dans le bassin de la Mésopotamie (Ben-Chetrit et Levy, 1998). La FMF est presque toujours limitée aux Turcs, aux Arméniens, aux Arabes et aux Juifs. Il s'agit d'une maladie assez rare dans le reste du monde, comme les pays européens (France, Allemagne, Italie et Espagne) et les États-Unis d'Amérique et Australie (Ben-Chetrit et Touitou, 2009) .



Figure 2 : carte du monde montrant les régions touchées par la FMF (Ben-Chetrit et Touitou, 2009)

La Turquie est probablement le pays avec le plus grand nombre de patients atteints de FMF dans le monde, plus de 100000 patients rapportés. En Israël, sur une population d'environ 7 millions, le nombre de patients FMF a été estimé à environ 10000 patients (Ben-Chetrit et Touitou, 2009). D'autres pays du Moyen-Orient tels que La Jordanie, la Syrie et le Liban comptent de nombreux patients atteints de FMF, mais la prévalence reste inconnue (El-Shanti *et al.*, 2006).

3) Manifestations cliniques de la FMF

La FMF est une maladie essentiellement pédiatrique dont le début se voit avant l'âge de 20ans dans 90% des cas (Ben-Chetrit et Levy, 1998). Les crises récurrentes durent en moyenne un à quatre jours, avec une résolution spontanée. La fréquence des crises est variable ; une crise par semaine à trois ou quatre mois (Fonnesu *et al.*, 2009).

La fièvre est le principal symptôme de la FMF. La fièvre typique s'élève brutalement à 39-40°C, souvent précédée de frissons ce qui lui a valu le qualificatif de « pseudo-palustre ». Elle dure en moyenne 48-72 heures avec une défervescence progressive durant quelques heures (Georgin-Lavialle *et al.*, 2018a). Les principaux signes cliniques pouvant accompagner les épisodes fébriles sont résumés dans la figure 3.

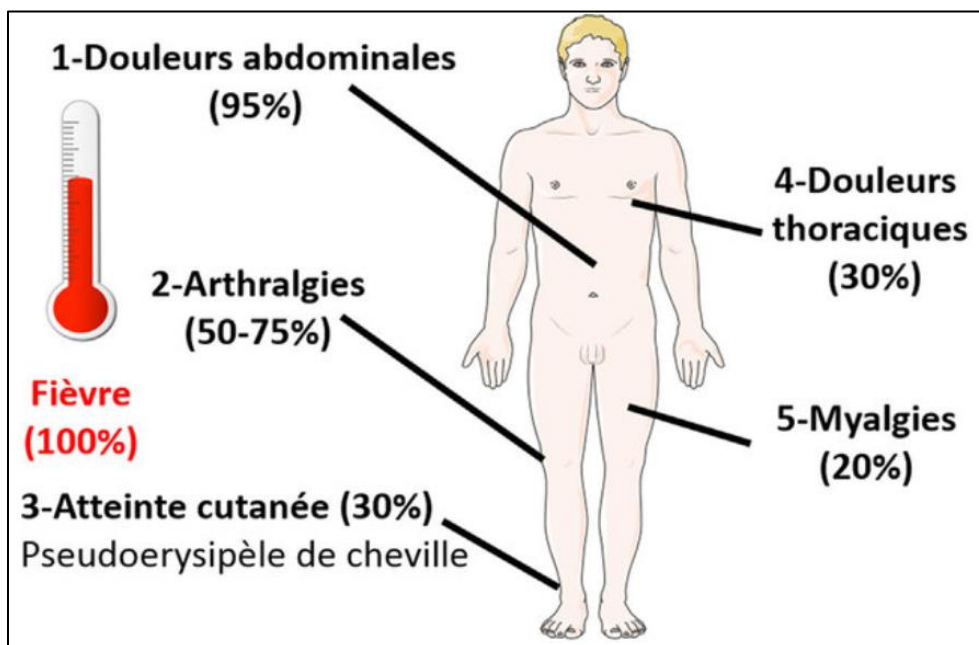


Figure 3 : Principaux signes cliniques de la fièvre méditerranéenne familiale (Georgin-Lavialle *et al.*, 2018a)

Cliniquement la FMF peut présenter deux phénotypes distincts :

FMF de type 1 : Caractérisée par de courts épisodes inflammatoires récurrents comportant la fièvre, la péritonite, la synovite, la pleurésie et plus rarement la péricardite et la méningite. Les symptômes varient entre les individus affectés parfois même entre les membres d'une même famille. L'Amylose rénale est la complication la plus sévère qui peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale (Grateau *et al.*, 2005; Shawky et Gaboon, 2011).

FMF de type 2 : Caractérisée par une amylose inaugurale chez des individus jusque-là asymptomatiques (Grateau *et al.*, 2005; Shawky et Gaboon, 2011).

4) Génétique de la FMF

Classiquement, la FMF (OMIM, 249100) se transmet selon un mode autosomique récessif. Cependant, des cas de pseudo-dominance sont observés. Il faut alors penser à rechercher une consanguinité ou une forte endogamie, union préférentielle au sein d'une même population à risque, ces deux causes augmentant considérablement la probabilité de coexistence de deux allèles mutés chez les individus issus de telles familles. Des formes de dominance de la FMF ont été également décrites (Touitou, 2001).

4.1) Le gène de la FMF : *MEFV*

En 1997, le gène responsable de la FMF ou *MEFV* (Mediterranean FeVer) a été identifié par la stratégie de clonage positionnel, sur le bras court du chromosome 16 humain (French FMF Consortium, 1997; The International FMF Consortium, 1997). Le gène candidat avait été préalablement localisé dans une région de 250 kb entre les marqueurs D16S3070 et D16S3275 puis de 60 kb entre les marqueurs D16S2617 (télomère) et D16S3373 (centromère). Le *MEFV* possède une taille d'environ 10 kb, de séquence codante d'environ 3500bp. Il comporte 10 exons (Figure 4) et possède un transcrit est de 3,7 kb (The International FMF Consortium, 1997). Le gène *MEFV* s'exprime principalement dans les neutrophiles, les éosinophiles et les monocytes, mais pas dans les lymphocytes. Le *MEFV* est également exprimé dans les cellules dendritiques et les synoviocytes.

4.2) Produit du gène *MEFV*

Le gène *MEFV* code pour protéine nommée pyrine ou marénostrine. C'est une protéine de 781 acides aminés, présente dans les cellules de l'immunité innée (neutrophiles, monocyte, cellules dendritiques) et les synoviocytes (Centola *et al.*, 2000). La pyrine est formée de cinq domaines différents (Figure 4) (Chae *et al.*, 2009):

- Le domaine PYRINE N-terminal (PYD) (acides aminés : 1-95), codé par l'exon 1.
- Le domaine bZIP ou bZIP transcription factor basic domain (acides aminés : 266-280) dont la région codante se situe dans l'exon 2.
- Le domaine B-box en doigts de zinc (acides aminés : 375-407), codé par une région située dans l'exon 3.

- Le domaine α -hélicoïdal (coiled-coil) (acides aminés : 408-594), codé par les exons 3 à 8.
- Le domaine B30.2 (PRYSPRY) C-terminal (acides aminés : 598-774), codé par l'exon 10.

4.3) Les mutations de gène *MEFV*

Tous les variants de séquence du gène *MEFV* sont recensés dans la base des données INFEVERS (<https://infevers.umai-montpellier.fr/>). Actuellement, 379 variants ont été rapportés dont la majorité sont présents dans l'exon 2 (118) et l'exon 10 (104). Les différents variants ont été classés en :

- i. **Variants pathogènes:** p.M680I (c.2040G>A), p.M680I (c.2040G>C), p.M694V (c.2080A>G), p.M694I (c.2082G>A) et p.V726A (c.2177T>C) (Figure 3).

Ces variants pathogènes avec le variant p.E148Q (c.442G>C) situé dans l'exon 2 sont responsables de l'apparition de plus de 85% de cas de FMF, mais avec une fréquence de distribution qui varie en fonction de la population concernée (Touitou, 2001). Ces variants sont plus fréquents parmi les populations des pays où La FMF est très répandue.

- ii. **Variants probablement pathogènes :** par exemple, p. I692del (c.2076_2078del), p.M694del (c.2081_2083del) et p.Y688* (c.2064C>G) situés dans l'exon 10.

- iii. **Variants de signification incertaine**, comme par exemple p.E148Q (c.442G>C) dans l'exon2.
- iv. **Variants bénins** comme p.R202Q (c.605G>A).
- v. D'autres variants ne sont pas classés.

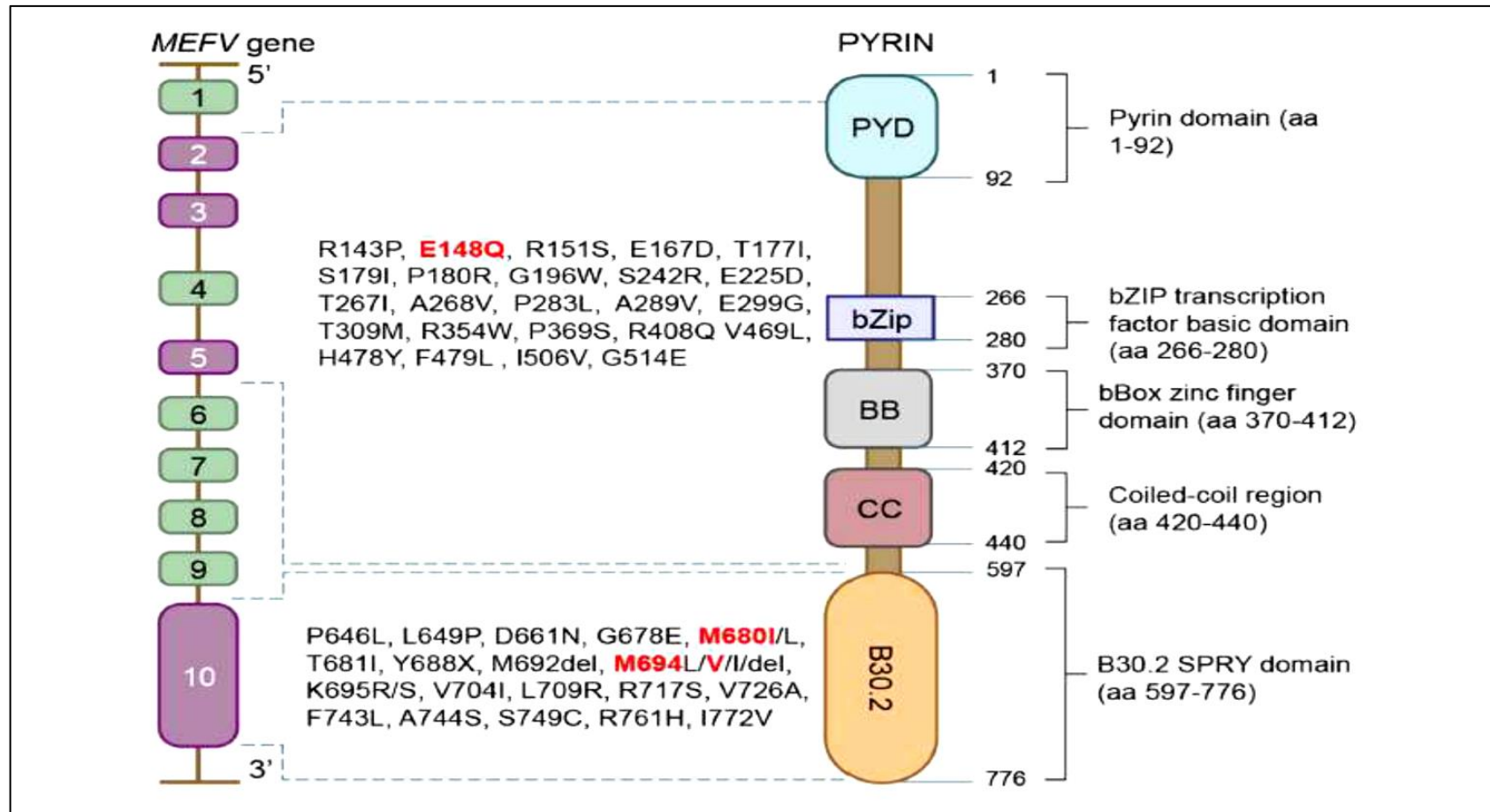


Figure 4 : structure du gène *MEFV* et de la pyrine. Localisation des mutations du *MEFV* sur la pyrine (en rouge, les principales mutations associées à la FMF) (Cantarini *et al.*, 2015)

IV. MECANISME PATHOGENIQUE DE LA FMF

Les MAI ont été récemment redéfinis comme des affections liées à une hypersécrétion de l'IL-1 β par les cellules de l'immunité innée (Jéru et Amselem, 2014).

1) Synthèse de L'IL-1 β

L'IL-1 β , principale cytokine pro-inflammatoire, est synthétisée sous forme immature ou pro-IL-1 β en réponse à un premier signal transmis par les récepteurs TLR (Toll-Like receptors) de la famille des récepteurs de l'immunité innée ou PRR (Pattern-Recognition Receptors). Les TLR reconnaissent des motifs microbiens conservés ou PAMP (Pathogen-Associated-Molecular Patterns) comme le LPS (lipopolysaccharide), le peptidoglycane ou les toxines bactériennes (Gicquel *et al.*, 2016).

La maturation de la pro-IL-1 β a lieu en réponse à un deuxième signal et fait intervenir un complexe multiprotéique à localisation cytoplasmique appelé inflammasome. Dans le cas de la FMF, c'est l'inflammasome-NLRP3 qui est impliqué dans la maturation de l'IL-1 β (Figure 5). Cet inflammasome est formé des molécules suivantes (Sidiropoulos *et al.*, 2008):

- NLRP3 (*NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3* ou *cryopyrine*) qui est un récepteur cytosolique formé d'un domaine PYD N-terminal, d'un domaine NACHT intermédiaire et d'un domaine LRR C-terminal.
- Deux protéines adaptatrices: ASC (Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD) et CARDINAL (CARD Inhibitor of Nuclear factor- κ B Activating Ligand)
- Deux procaspases-1.
- L'activation de l'inflammasome-NLRP3 par des signaux exogènes et endogènes aboutit à l'activation des caspases-1 et à la production de l'IL-1 β à partir de la pro-IL-1 β , mais aussi à la production de l'IL-18.
- En absence de signal, la molécule NLRP3 est repliée sur elle-même (auto-inhibition) afin de prévenir toute interaction avec les autres composants de l'inflammasome. La détection des stimuli par NALP 3 provoque le dépliement et l'oligomérisation de la molécule permettant ainsi l'assemblage des autres composants de l'inflammasome (figure 5). ASC se lie à NALP3 par des interactions PYD-PYD et à la pro-caspase-1 par des interactions de type CARD-CARD. CARDINAL recrute une deuxième pro-caspase-1 par le domaine CARD. La juxtaposition de deux molécules de pro-caspase-1 induit le clivage protéolytique avec libération des sous-unités

catalytiques p20/p10 de la caspase-1. La caspase-1 va à son tour provoquer le clivage de pro-IL-1 et la libération de la forme mature de l'IL-1 β (Gicquel *et al.*, 2016; Jamilloux *et al.*, 2018).

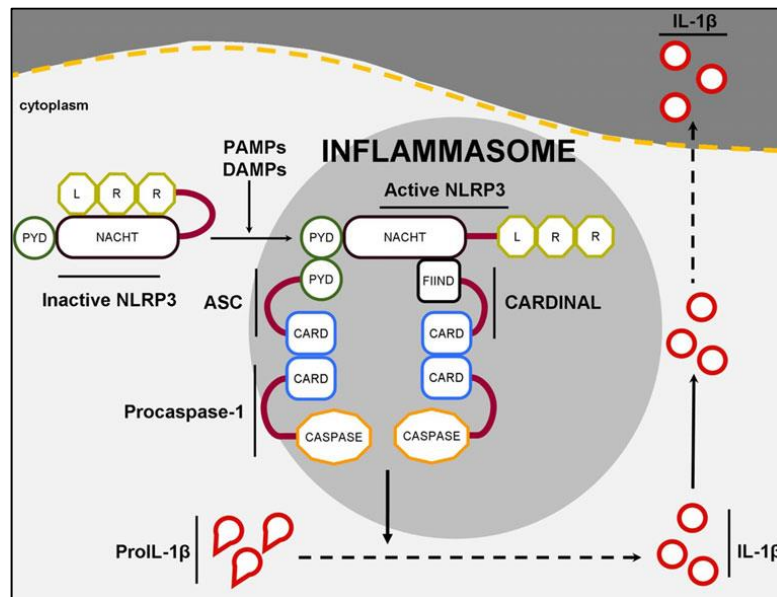


Figure 5 : complexe inflammasome-NLRP3 et synthèse de l'IL-1 β (Rigante *et al.*, 2018)

2) Interaction pyrine-inflammasome

Une sécrétion exacerbée d'IL-1 β a des conséquences très délétères sur l'organisme, d'où l'étroite régulation de sa sécrétion. La pyrine est impliquée dans la régulation négative de l'inflammasome -NLRP3. La pyrine est capable d'inhiber l'assemblage de l'inflammasome-NLRP3 par des interactions PYD-PYD avec ASC empêchant ainsi le recrutement de la caspase-1 et ainsi la sécrétion de l'IL-1 β (Figure 6). Une interaction entre la pyrine et les autres composant de l'inflammasome-NLRP3 comme la pro-caspase-1 et pro-IL-1 β a été décrite, impliquant le domaine B30.2 ce qui inhibe la synthèse d'IL-1 β . En effet, la majorité des mutations du *MEFV* touche le domaine B30.2 ce qui altère l'interaction de la pyrine avec la caspase-1 (Chae *et al.*, 2009). Les mutations associées à la pyrine sont également capables d'induire l'activation de l'inflammasome dépendant de la pyrine ou l'inflammasome-pyrine, entraînant une surproduction d'IL-1 β d'après le modèle de la Figure 6. En effet, la pyrine intervient dans la formation d'un inflammasome intracellulaire responsable de la production d'IL-1 β (Georgin-Lavialle *et al.*, 2018a).

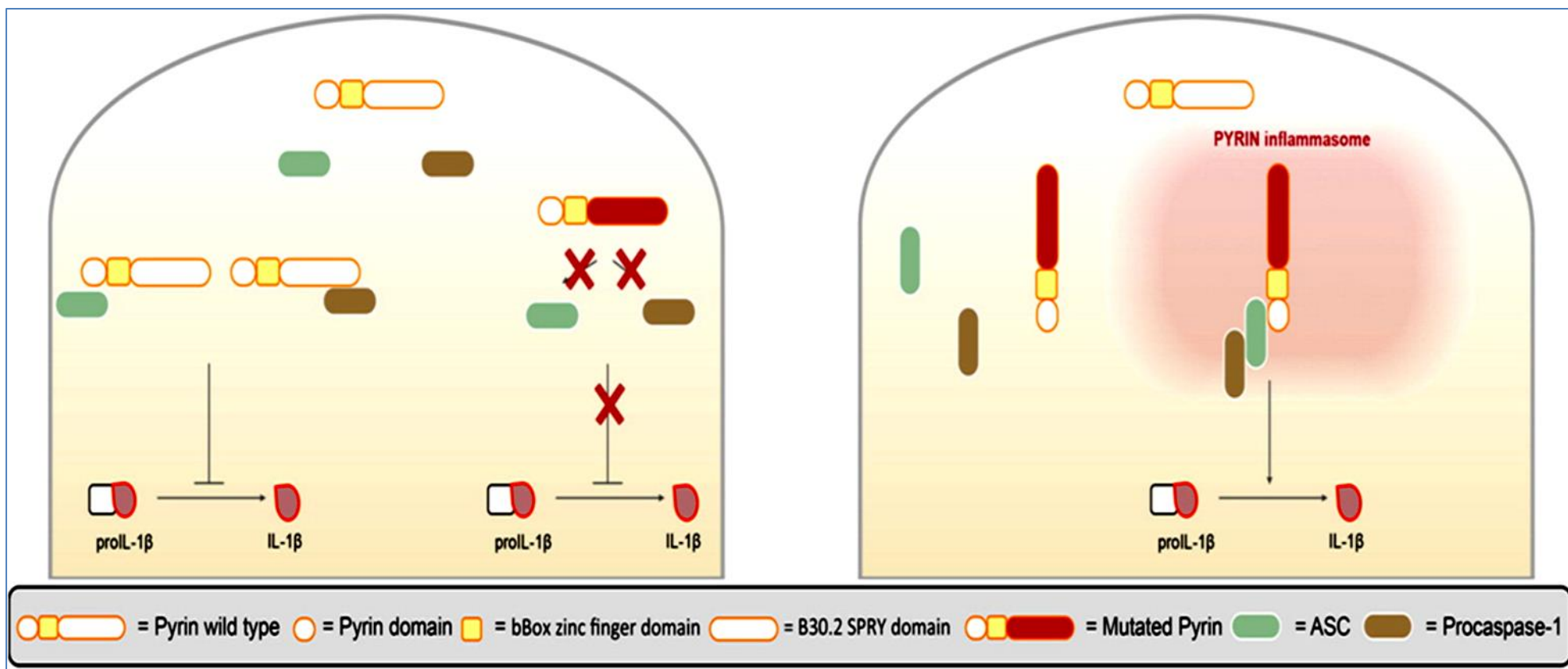


Figure 6 : Mécanismes d'action de la pyrine dans la pathogenèse de la FMF (Cantarini *et al.*, 2015).

V. DIAGNOSTIQUE GENETIQUE DE LA FMF :

1) Critères diagnostiques

Le diagnostic de la FMF est basé sur des critères cliniques dont les critères dit de « Tel Hashomer » ayant été proposé par les israéliens en 1997(A *et al.*, 1997) (Georgin-Lavialle *et al.*, 2018a) (Tableau II).

Tableau II : Critères de diagnostic Tel-Hashomer (Sohar *et al.*, 1967; Georgin-Lavialle *et al.*, 2018a)

Critères majeurs	Critères mineurs
Épisodes fébriles récurrents avec péritonite, synovite ou pléurésie. Amylose de type AA sans maladie prédisposante Réponse favorable au traitement régulier à la colchicine.	Épisodes fébriles récurrents. Érythème de type érysipèle. FMF chez un parent au premier degré.

L'étude génétique permet de confirmer le diagnostic clinique et aide au pronostic par l'identification du génotype. Elle consiste sur la recherche des mutations du gène *MEFV*. Elle est indiquée en cas de suspicion clinique de FMF ou dans le cadre de dépistage familiale chez les apparentés d'un cas homozygote ou hétérozygote composite.

La recherche des mutations fréquentes dans le gène *MEFV* fait appel à des techniques de biologie moléculaire classiques et simples de PCR-digestion et ARMS (*Amplification Refractory Mutation System*) ou séquençage direct de Sanger, et récemment la technique de séquençage à haut débit qui permet une analyse rapide de la totalité du gène *MEFV*.

2) Application des techniques de biologie moléculaire au diagnostic génétique de la FMF

2.1) Séquençage de Sanger

Le séquençage de l'ADN constitue une méthode dont le but est de déterminer la succession linéaire des bases A, C, G et T prenant part à la structure de l'ADN. La lecture de cette séquence permet d'étudier l'information biologique contenue par celle-ci (Lamoril *et al.*, 2008). Les

différentes étapes de la technique automatisée de Sanger sont résumées dans la figure 7 (Lamoril *et al.*, 2008).

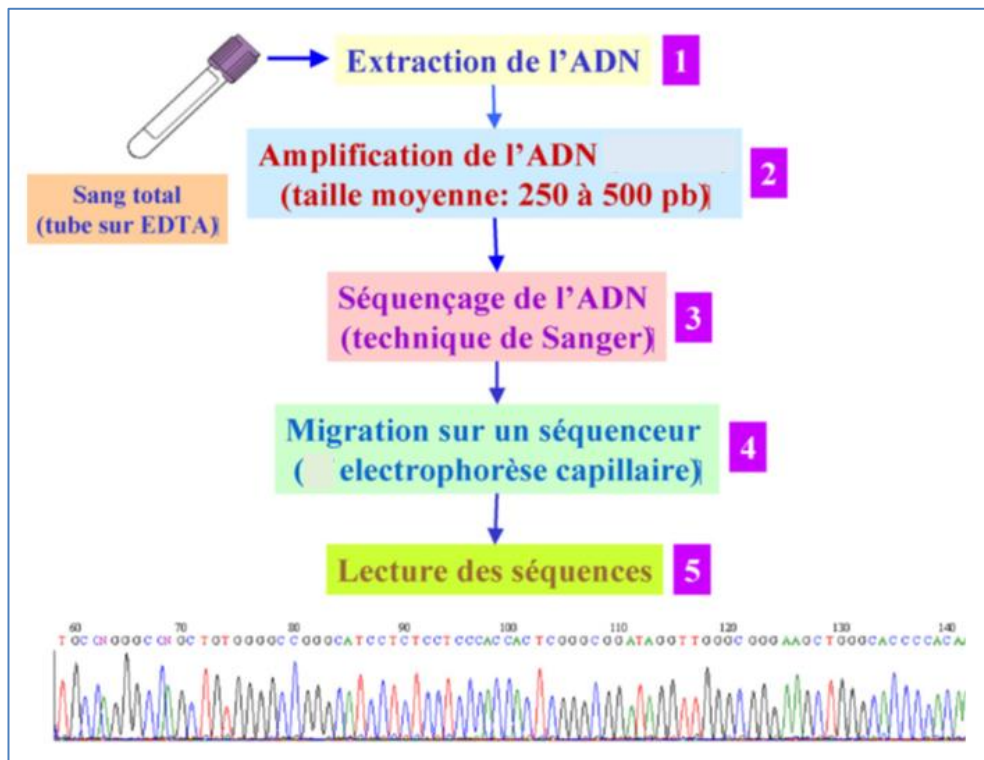


Figure 7 : Les étapes du séquençage (Lamoril *et al.*, 2008)

Dans le séquençage par la méthode de Sanger, il est nécessaire d'amplifier l'ADN cible par PCR (*polymerase chain reaction*), puis de le dénaturer afin d'obtenir un ADN simple brin. À l'aide d'une amorce spécifique et complémentaire de brin utilisé (sens ou non-sens), identique ou différente de celle utilisée pour la PCR, une ADN polymérase effectue alors la synthèse de l'ADN complémentaire à partir de cette amorce, de l'extrémité 5' vers 3' (Hall, 2007). Cette enzyme ajoute les désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP) complémentaires et de manière aléatoire et inconstante des didéoxyribonucléotides triphosphates (ddNTP) (Hall, 2007). En effet, le mélange réactionnel contient, outre les tampons et l'ADN polymérase, les dNTP (dA-, dC-, dG-, dT-TP) mais aussi des ddNTP (ddATP, ddGTP, ddCTP et ddTTP).

La réaction se faisant dans un seul tube, les ddNTP sont marqués à l'aide de fluorophores différents pour chaque ddNTP (quatre fluorophores, quatre couleurs). Lorsqu'un ddNTP est incorporé à la place d'un dNTP, l'ADN polymérase ne peut plus continuer sa polymérisation. La réaction d'extension s'arrête (en effet, le didéoxynucléotide ne possède pas de groupe 3'-hydroxyle indispensable à la réaction de polymérisation de l'enzyme) (Lamoril *et al.*, 2008). Ainsi, des fragments de différentes tailles sont obtenus après la réaction de PCR. Ces fragments

sont ensuite séparés par une électrophorèse capillaire dont le pouvoir de résolution est très grand, puisqu'elle permet de séparer des fragments d'ADN ne différant que par un seul nucléotide.

Chaque ddNTP étant marqué par un fluorophore différent, un signal lumineux sera généré sous l'effet d'un rayon Laser, spécifique de la base didéoxy incorporée. Les signaux lumineux sont analysés par un logiciel spécifique, et le résultat de l'analyse peut être lu sous forme d'un électrophorégramme (Lamoril *et al.*, 2008) (Figure 7).

Le séquençage par la méthode de Sanger est recommandé pour les patients présentant un phénotype clinique non-ambigu, pour rechercher des mutations dans les gènes connus pour contenir des points chauds mutationnels. Chez les patients suspectés de FMF, l'exon 10 du *MEFV* est largement exploré par séquençage. En effet, l'exon 10 contient deux points chauds, au niveau du codon 680 et 694 (Touitou, 2001).

2.2) La technique de PCR-ARMS

PCR-ARMS (*Amplification Refractory Mutation System*) est une technique qui comprend deux réactions complémentaires, réalisées sur le même substrat d'ADN (Eisenberg *et al.*, 1998).

- i. Une réaction est réalisée avec une amorce spécifique de la séquence de l'ADN normale qui ne peut pas amplifier l'ADN muté au niveau du locus donnée.
- ii. La seconde réaction est réalisée avec une amorce spécifique de la séquence mutée qui ne peut pas amplifier avec la séquence d'ADN normal.

Les deux amorces, normale et mutée, sont complémentaires des deux allèles et différent entre elles par l'extrémité 3'. Une amorce commune dans les deux réactions est utilisée (Eisenberg *et al.*, 1998) (Figure 8). Pour cette technique, la Taq polymérase utilisée est dépourvue de l'activité correctrice ou exonucléasique.

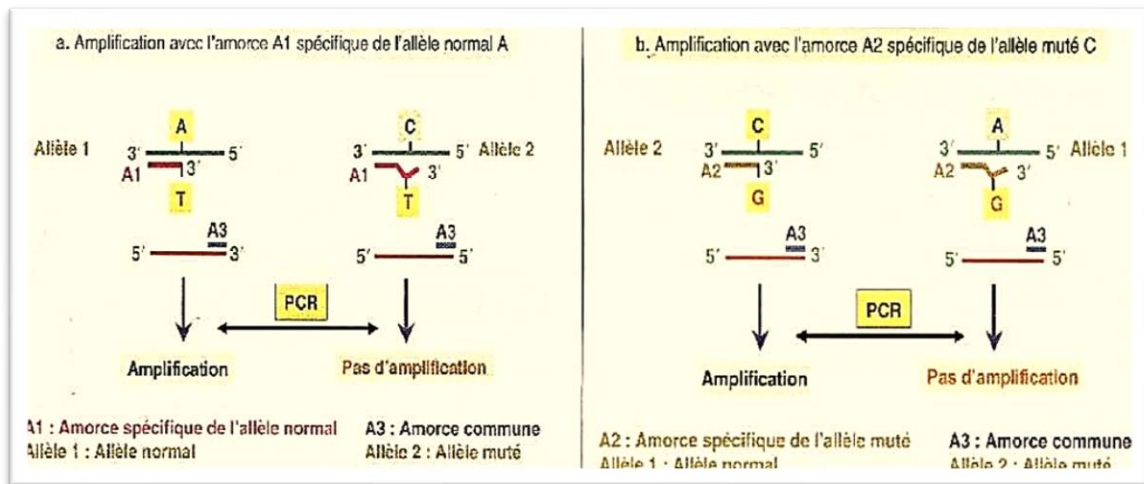


Figure 8 : principe schématisé de la PCR-ARMS (Ameziane *et al.*, 2005)

La figure ci-dessous est un exemple de PCR-ARMS appliquée pour la recherche du variant pathogène p.V726A chez des patients suspectés de FMF (Eisenberg *et al.*, 1998). Le profil électrophorétique permet de distinguer :

- Des patients non porteurs de la mutation recherchée,
- Des patients hétérozygotes,
- Des patients homozygotes pour la mutation recherchée.

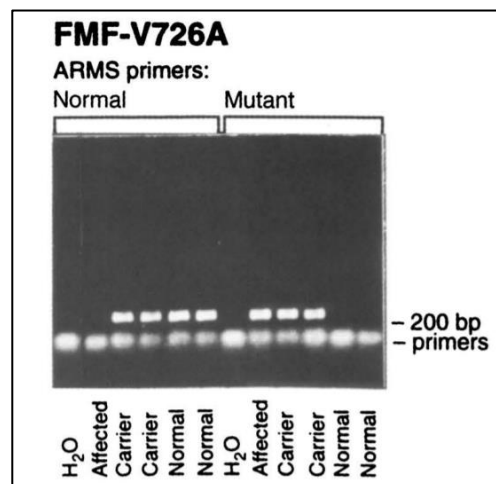


Figure 9 : Electrophorèse sur gel d'agarose pour la mise en évidence de p.V726A par PCR-ARMS (Eisenberg *et al.*, 1998)

Cette technique est très utilisée pour la détection des mutations dans l'exon 10 du *MEFV* : p.M694V, p.M694I, p.M680I et p.V726A.

2.3) La technique de PCR- RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)

Le polymorphisme de l'ADN est utilisé comme marqueur génétique d'identification d'individus dans de nombreux domaines. Au sein d'une population, le polymorphisme, défini comme la résultante de variations dans la séquence de l'ADN, se traduit soit par l'apparition de phénotypes différents, soit par des modifications des profils de restriction.

Le principe de la RFLP repose sur la comparaison de profils de coupure par les enzymes de restriction suite à l'existence d'un polymorphisme dans la séquence d'une molécule d'ADN par rapport à une autre. Des mutations apparaissant sur une séquence d'ADN reconnue par une enzyme de restriction provoquent des longueurs de fragments de restriction différentes. L'ADN des individus à comparer est donc digéré par une ou plusieurs enzymes de restriction. Les produits de restriction sont ensuite séparés sur gel d'acrylamide ou d'agarose en présence d'un marqueur de poids moléculaire (Tagu et Jaubert-Possamai, 2018) (Figure 10).

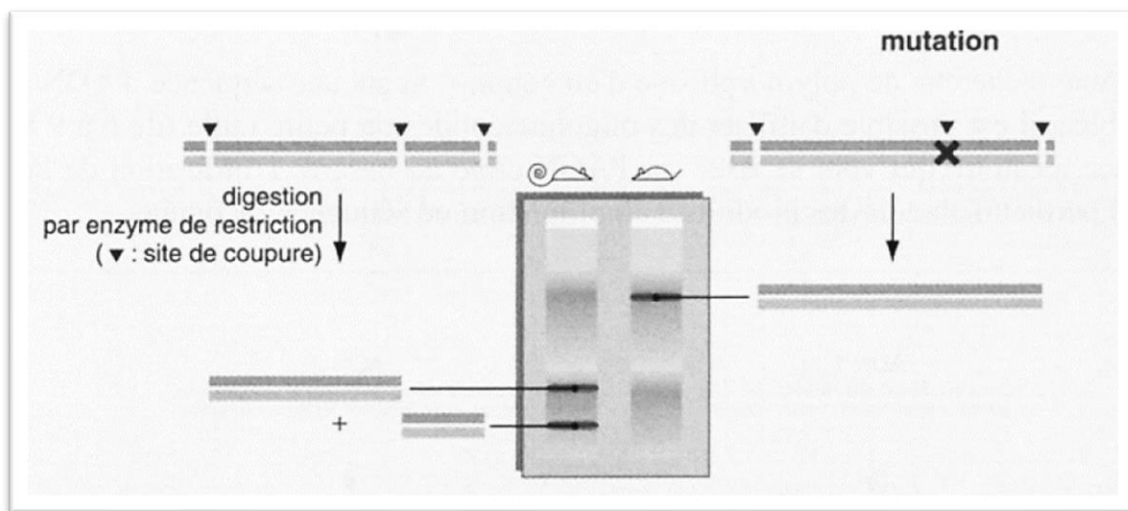


Figure 10 : Principe schématisé de la RFLP (Tagu et Jaubert-Possamai, 2018)

Dans la PCR-RFLP, la région contenant la mutation d'intérêt est d'abord amplifiée puis soumise à l'action d'une enzyme de restriction spécifique du variant recherché. Le variant recherché est mis en évidence par création ou abolition du site de restriction. Les fragments de différentes longueurs sont séparés et visualisés après électrophorèse sur gel et coloration au bromure d'éthidium

La PCR-RFLP est particulièrement appliquée pour la recherche du variant p.E148Q dans l'exon 2 du *MEFV*, en utilisant l'enzyme de restriction *AvaI*.

VI. COMPARAISON DES PROFILS MUTATIONNELS DU *MEFV* CHEZ LES POPULATIONS A RISQUE

1. Chez les populations Nord-Africaines

Dans une étude qui a englobé 209 patients Maghrébins : 85 patients Algériens, 87 Marocains et 37 Tunisiens. Chez tous ces patients, l'exon 10 du *MEFV* a été séquencé. Les deux variants pathogènes les plus fréquemment rencontrés sont p.M694I et p.M694V, mais avec des fréquences différentes entre les trois populations Maghrébines (Figure 11).

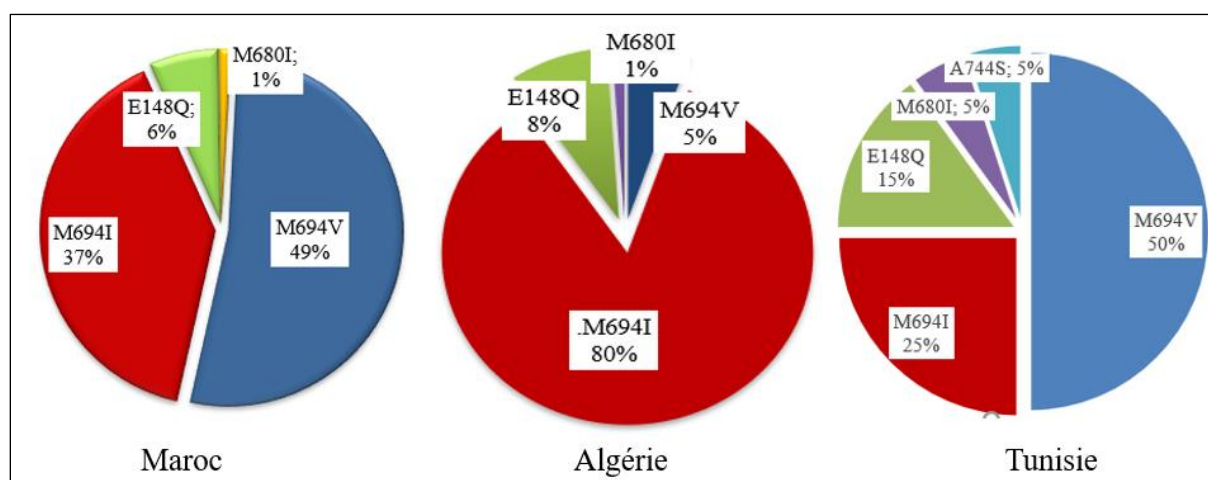


Figure 11 : profils mutationnels du *MEFV* chez les patients Maghrébins (Belmahi *et al.*, 2006)

Le variant pathogène p.M694I est le plus fréquent parmi les patients Algériens analysés au cours de cette étude (80 %). Au contraire, cette mutation a été rencontrée avec une fréquence de 37% et 25%, chez les patients Marocains et Tunisiens, respectivement (Belmahi *et al.*, 2006). Cependant, le variant pathogène p.M694V est le plus fréquent parmi les patients Marocains (49%) et Tunisiens (50%), contre seulement 5% chez les patients Algériens (Belmahi *et al.*, 2006) (Figure 10).

Au contraire, dans une autre étude menée sur des patients FMF Tunisiens, il a été montré que la mutation p.M680I était prédominante (32%), suivie de p.M694V (27%), p.E148Q (18%), p.M694I (13%), de p.V726A (5%) et de p.A744S (3%) (Chaabouni *et al.*, 2007).

Plus récemment, dans une étude rétrospective ayant porté sur 183 patients Algériens suspectés de FMF, les résultats ont confirmé la prédominance de p.M694I, puisqu'elle représente à elle seule 63,2% des allèles mutés identifiés. Elle est suivie de p.M694V, p.M680I, p.A744S et de p.I692del (Ait-Idir et Djerdjouri, 2020). Ainsi, le profil mutationnel obtenu chez les patients

Algériens est donné dans la figure 12, où p.M680I et p.M694V possèdent les mêmes fréquences alléliques.

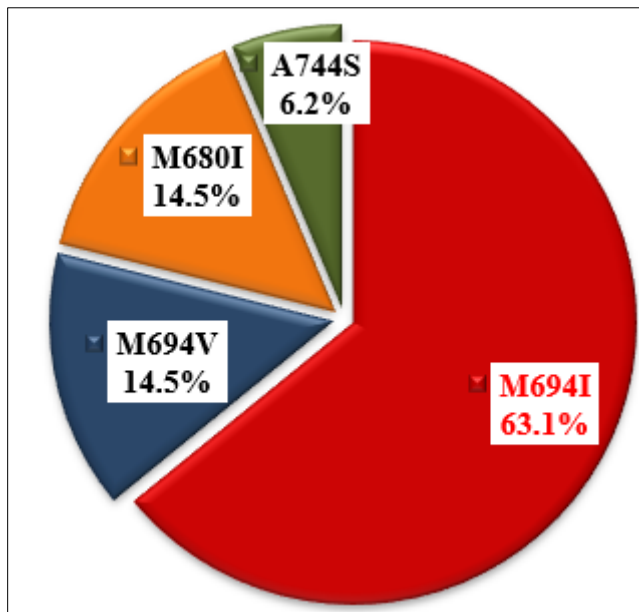


Figure 12 : profil mutationnel du gène MEFV chez les patients FMF Algériens (Ait-Idir etDjerdjouri, 2020)

En comparaison entre les patients FMF Maghrébins, la mutation p.V726A a été identifiée uniquement chez les patients Tunisiens, alors que p.M680I est très rare chez les Marocains.

Ainsi, l'analyse des résultats obtenus des différentes études menées sur les Maghrébins confirment donc que les patients Algériens se distinguent par p.M694I. De plus, ces résultats suggèrent que la fréquence d'apparition des mutations associées à la FMF diffère entre les patients FMF issus des 3 pays du Maghreb.

En Egypte, une étude rétrospective récente avait impliqué une large cohorte de patients (1387) présentant avec des symptômes évocateurs de la FMF et recrutés de la région d'Alexandrie. Les données ont démontré que l'allèle mutant E148Q était le plus fréquemment rencontrés chez les patients étudiés de la Haute et de la Basse Egypte, avec une fréquence de 38,6%, suivie des mutations M694I, V726A et A744S avec des fréquences de 18,1%, 15,8% et 9,3%, respectivement (Mansour *et al.*, 2019) (Figure 13, A). Au contraire, des résultats contradictoires ont été obtenus des patients FMF originaire de la même région d'Egypte. Les résultats ont montré la prédominance de p.M694I (34%), suivie de p.E148Q (22.7%). D'autres variants pathogènes p.V726A, p.M680I et p.M694V ont été également identifiés montrant surtout la faible fréquence de p.M694V (Figure 13, B) (El Gezery *et al.*, 2010).

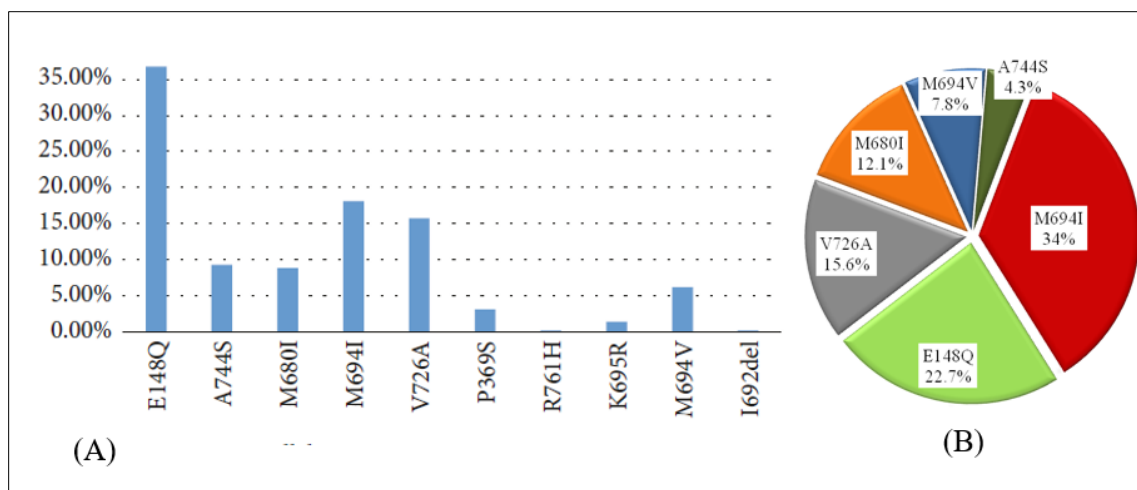


Figure 13 : profils mutationnels du *MEFV* chez les patients FMF d’Alexandrie (El Gezery *et al.*, 2010; Mansour *et al.*, 2019)

2. Chez les populations du Moyen-Orient

Chez les Arabes du Moyen-Orient, plusieurs études génétiques ont montré que c'est la mutation p.M694V qui prédomine, suivie de p.V726A et de p.M694I (El-Shanti *et al.*, 2006).

En Syrie, la mutation p.M694V est la plus commune entre les patients FMF et représente 45,8% des allèles analysés. La mutation p.V726A était la seconde à être identifiée (13,9%), suivie de p.M680I (9.6%), p.E148Q (6%) et de p.M694I (4.8%) (Mattit *et al.*, 2006). La prédominance de p.M694V a été confirmée plus récemment sur un échantillon de 302 patients Syriens. Ainsi, p.M694V est la plus commune (24.1%), alors que la seconde mutation la plus identifiée est p.E148Q (13.5%), suivie de p.V726A (11,4%), p.M680I(G/C) (10,3%). De même que précédemment, p.M694I est la moins fréquente chez les patients Syriens (8.2%) (Jarjour etJamra, 2017).

Au Liban, 23 variants nucléotidiques du gène *MEFV* ont été recherchés chez 332 patients non apparents, originaires du sud du pays. Les variants suivants ont été obtenus avec les fréquences alléliques : p.M694V étant le plus commun, suivi de p.E148Q (17,1%), p.V726A (15,7%) et p.M694I (13,2%) (El Roz *et al.*, 2020). Ces résultats confirment les résultats déjà obtenus au Liban où la prédominance de p.M694V a été montrée (26.1%), alors que p.M694I a été identifiée avec une fréquence allélique de 9,6% (Sabbagh *et al.*, 2008).

Dans une étude rétrospective Jordanienne ayant impliqué 3359 patients cliniquement diagnostiqués comme FMF, 12 mutations ont été recherchées. La mutation la plus fréquemment

identifiée est p.M694V (30%), suivie de p.V726A (20%), alors que p.M694I a été identifiée avec une fréquence de 8,3% (Hababbeh *et al.*, 2015) (Figure 14).

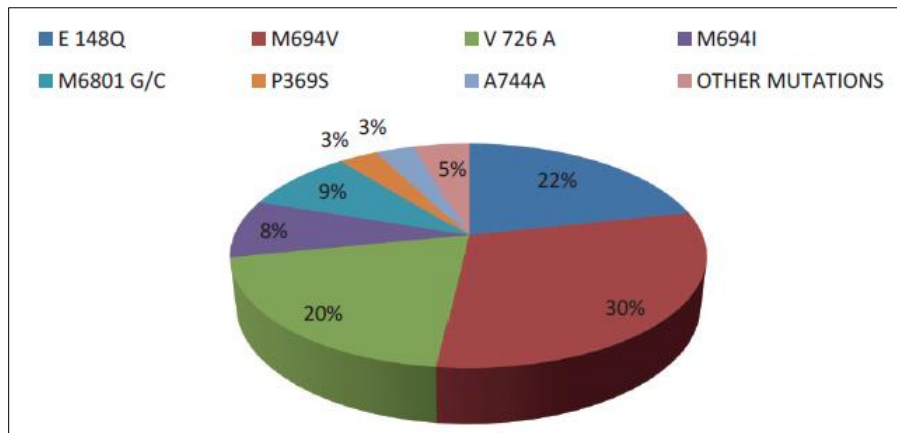


Figure 14: spectre mutationnel du *MEFV* chez des patients Jordaniens (Hababbeh *et al.*, 2015)

Ainsi, ces résultats ont montré que la mutation p.M694I est moins identifiée chez les patients FMF Arabes du Moyen-Orient, comparée aux patients FMF Algériens. De plus, p.V726A est plus fréquente chez ces populations par rapport à la population Algérienne.

La recherche des mutations du *MEFV* chez les Juifs Non-Ashkénaze du Moyen-Orient a été réalisée. La mutation p.M694V a été retrouvée avec une fréquence allélique importante de 76,8%. Elle est suivie de p.E148Q (9,73%) et de p.V726A (11,71%). Les variants p.M694I et p.M680I sont très rares, retrouvés avec des fréquences alléliques de 0,8% et 0,4%, respectivement (Sharkia *et al.*, 2013).

3. Population Turque

La Turquie est l'un des pays au monde où la FMF n'est pas considérée comme étant une maladie rare. Dans une étude où 6122 allèles analysés, la mutation p.M694V a été identifiée avec une fréquence de 15,6– 52,2% (moyenne de 29,3%), p.V726A avec une fréquence allant de 1,5 à 9,7% (moyenne de 4,8%), p.M680I (1,5- 15,5% ; moyenne de 7,6%) et p.E148Q avec une fréquence de 3,2 à 13,9% (moyenne de 5,5%) (Papadopoulos *et al.*, 2010).

Dans une étude ayant englobé 1435 patients vivant dans la partie centrale d'Anatolie, il a été observé que les quatre mutations les plus fréquentes sont : p.M694V, p.M680I [G/C], p.E148Q et p.V726A. Mais de plus cette étude a montré que ce profil mutationnel est identique à celui rapporté dans les autres régions de Turquie. Dans cette étude p.M694V représente à elle seule 48,79% des allèles mutés identifiés, suivie de p.M680I (14,86%), de p.E148Q (13,7%) et de p.V726A (12,35%). En revanche, il est à remarquer que p.M694I est extrêmement rare (0,54%) (Yilmaz *et al.*, 2016).

4. Population Arménienne

En Arménie, l'analyse moléculaire du *MEFV* a été réalisée chez 3000 patients issus de différentes régions du pays. La moitié des allèles mutés étaient représentés par p.M694V (50,6%), suivie principalement par p.V726A (22,3%) et p.M680I (18,7%), alors que p.M694I était très rare (0,4%) (Sarkisian *et al.*, 2005; Sarkisian *et al.*, 2008).

5. Autres populations Méditerranéennes

En 2008, une méta-analyse basée sur 16756 chromosomes de patients FMF originaires de 14 populations Méditerranéennes à risque : Arabes, Arméniens, Crétois, Chypriotes, Français, Grecques, Italiens, Juifs, Jordaniens, Libanais, Espagnols, Syriens, Tunisiens et Turcs). Cette méta-analyse a révélé que les mutations du *MEFV* ne sont pas uniformément distribuées le long de la région Méditerranéenne. Les cinq mutations les plus identifiées au cours de cette analyse sont : p.M694V (39,6%), p.V726A (13,9%), p.M680I (11,4%), p.E148Q (3,4%) et p.M694I (2,9%) (Papadopoulos *et al.*, 2008).

VII. CONCLUSION

Bien que la FMF touche essentiellement les populations originaires du bassin méditerranéen, le gène *MEFV* a été peu exploré dans les populations maghrébines ; en effet l'incidence de la FMF dans ces pays reste toujours inconnue.

Les résultats de certaines études génétiques effectuées sur différentes populations à risque ont mis en évidence la nette prédominance de la mutation p.M694V, suivie dans la majorité des cas de p.V726A, mais également la rareté de p.M694I chez ces populations. Au contraire chez les patients Algériens, le profil mutationnel observé montre la prédominance de p.M694I, la faible fréquence de p.M694V et l'absence de p.V726A.

De plus, la récurrence de p.M694I dans la population algérienne en particulier pourrait suggérer qu'elle serait originaire d'Algérie et s'est ensuite propagée vers les autres pays Maghrébins. Cependant, il serait intéressant de rechercher une éventuelle répartition différentielle des mutations du *MEFV* en fonction des grandes régions géographiques du pays.

Sur le plan pratique, les résultats de cette analyse permettront d'orienter en premier lieu le diagnostic génétique spécifiquement vers la mutation p.M694I. L'instauration d'un diagnostic moléculaire de la FMF en Algérie est d'une importance capitale aussi bien pour les Cliniciens que pour les patients. Il pourra permettre de sensibiliser les familles potentiellement porteuses sur les effets néfastes des mariages consanguins.

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- A, L., p, l., D, z., N, z., S, k., T, l., A, m., S, p. and M, p.** (1997). Familial Mediterranean fever diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* **40(10)**, 1879-85.
- Ait-Idir, D. and Djerdjouri, B.** (2020). Differential mutational profiles of familial Mediterranean fever in North Africa. *Ann Hum Genet.*
- Ameziane, N., Bogard, M. and Lamoril, J.** (2005). Principes de biologie moléculaire en biologie clinique: Elsevier.
- Belmahi, L., Sefiani, A., Fouveau, C., Feingold, J., Delpech, M., Grateau, G. and Dode, C.** (2006). Prevalence and distribution of MEFV mutations among Arabs from the Maghreb patients suffering from familial Mediterranean fever. *C R Biol* **329**, 71-4.
- Ben-Chetrit, E. and Levy, M.** (1998). Familial Mediterranean fever. *Lancet* **351**, 659-64.
- Ben-Chetrit, E. and Touitou, I.** (2009). Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* **61**, 1447-53.
- Ben-Chetrit, E., Gattorno, M., Gul, A., Kastner, D. L., Lachmann, H. J., Touitou, I. and Ruperto, N.** (2018). Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis* **77**, 1558-1565.
- Cantarini, L., Lopalco, G., Selmi, C., Napodano, S., De Rosa, G., Caso, F., Costa, L., Iannone, F. and Rigante, D.** (2015). Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmun Rev* **14**, 90-7.
- Centola, M., Wood, G., Frucht, D. M., Galon, J., Aringer, M., Farrell, C., Kingma, D. W., Horwitz, M. E., Mansfield, E., Holland, S. M. et al.** (2000). The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* **95**, 3223-31.
- Chaabouni, H. B., Ksantini, M., M'Rad, R., Kharrat, M., Chaabouni, M., Maazoul, F., Bahloul, Z., Ben Jemaa, L., Ben Moussa, F., Ben Chaabane, T. et al.** (2007). MEFV mutations in Tunisian patients suffering from familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* **36**, 397-401.
- Chae, J. J., Aksentijevich, I. and Kastner, D. L.** (2009). Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol* **146**, 467-78.

- Eisenberg, S., Aksentijevich, I., Deng, Z., Kastner, D. L. and Matzner, Y.** (1998). Diagnosis of familial Mediterranean fever by a molecular genetics method. *Annals of internal medicine* **129**, 539-542.
- El-Shanti, H., Majeed, H. A. and El-Khateeb, M.** (2006). Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet* **367**, 1016-24.
- El Gezery, D. A., Abou-Zeid, A. A., Hashad, D. I. and El-Sayegh, H. K.** (2010). MEFV gene mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever. *Genet Test Mol Biomarkers* **14**, 263-8.
- El Roz, A., Ghssein, G., Khalaf, B., Fardoun, T. and Ibrahim, J. N.** (2020). Spectrum of MEFV Variants and Genotypes among Clinically Diagnosed FMF Patients from Southern Lebanon. *Med Sci (Basel)* **8**.
- Fonnesu, C., Cerquaglia, C., Giovinale, M., Curigliano, V., Verrecchia, E., de Socio, G., La Regina, M., Gasbarrini, G. and Manna, R.** (2009). Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* **76**, 227-33.
- French FMF Consortium.** (1997). A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* **17**, 25-31.
- Georgin-Lavialle, S., Hentgen, V., Stankovic Stojanovic, K., Bachmeyer, C., Rodrigues, F., Savey, L., Abbata, S., Conan, P. L., Fraisse, T., Delplanque, M. et al.** (2018a). [Familial Mediterranean fever]. *Rev Med Interne* **39**, 240-255.
- Georgin-Lavialle, S., Rodrigues, F., Hentgen, V., Fayand, A., Quartier, P., Bader-Meunier, B., Bachmeyer, C., Savey, L., Louvrier, C., Sarabay, G. et al.** (2018b). [Clinical overview of auto-inflammatory diseases]. *Rev Med Interne* **39**, 214-232.
- Georgin-Lavialle, S., Fayand, A., Rodrigues, F., Bachmeyer, C., Savey, L. and Grateau, G.** (2019). Autoinflammatory diseases: State of the art. *Presse Med* **48**, e25-e48.
- Georgin-Lavialle, S., Ducharme-Benard, S., Sarabay, G., Savey, L., Grateau, G. and Hentgen, V.** (2020). Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 101529.
- Gicquel, T., Robert, S., Victoni, T. and Lagente, V.** (2016). [The NLRP3 inflammasome: Physiopathology and therapeutic application]. *Presse Med* **45**, 438-46.
- Grateau, G., Jéru, I., Rouaghe, S., Cazeneuve, C., Ravet, N., Duquesnoy, P., Cuisset, L., Dodé, C., Delpech, M. and Amselem, S.** (2005). Amyloidosis and auto-inflammatory syndromes. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* **4**, 57-65.
- Hababbeh, L. A., Hiary, M. A., Zaben, S. F. A., Al-Momani, A., Khasawneh, R., Mallouh, M. A. and Farahat, H.** (2015). Genetic Profile of Patients with Familial

Mediterranean Fever (FMF): Single Center Experience at King Hussein Medical Center (KHMC). *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)* **69**, 417-420.

Hall, N. (2007). Advanced sequencing technologies and their wider impact in microbiology. *J Exp Biol* **210**, 1518-25.

Jamilloux, Y., Bourdonnay, E., Gerfaud-Valentin, M., Py, B. F., Lefeuvre, L., Barba, T., Broussolle, C., Henry, T. and Sève, P. (2018). [Interleukin-1, inflammasome and autoinflammatory diseases]. *Rev Med Interne* **39**, 233-239.

Janeway, T. and Mosenthal, H. (1908). An unusual paroxysmal synddrome,probably allied with recurrent vomiting,with a study of the nitrogen metabolism: Trans Assoc Am Physician.

Jarjour, R. A. and Jamra, R. A. (2017). Mutations of familial Mediterranean fever in Syrian patients and controls: Evidence for high carrier rate. *Gene Reports* **6**, 87-92.

Jéru, I. and Amselem, S. (2014). Inflamasomme et interleukine1. *Rev. Med. Interne.*, 32(2011) 218-224 ; Jesus AA. Et Goldbach-Mansky R. IL-1 Blochade in Autoinflammatory Syndromes.*Annu.Rev.Med. MED*, 223-244.

Lamoril, J., Ameziane, N., Deybach, J. C., Bouizegarène, P. and Bogard, M. (2008). Les techniques de séquençage de l'ADN : une révolution en marche. Première partie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* **23**, 260-279.

Mamou, H. (1951). 14 cas de maladie périodique dont 8 compliqués de néphropaties. paris: Bull Mem soc Med Hop.

Mansour, A. R., El-Shayeb, A., El Habachi, N., Khodair, M. A., Elwazzan, D., Abdeen, N., Said, M., Ebaid, R., ElShahawy, N., Seif, A. et al. (2019). Molecular Patterns of MEFV Gene Mutations in Egyptian Patients with Familial Mediterranean Fever: A Retrospective Cohort Study. *Int J Inflam* **2019**, 2578760.

Mattit, H., Joma, M., Al-Cheikh, S., El-Khateeb, M., Medlej-Hashim, M., Salem, N., Delague, V. and Mégarbané, A. (2006). Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet* **49**, 481-6.

McDermott, M. F., Aksentijevich, I., Galon, J., McDermott, E. M., Ogunkolade, B. W., Centola, M., Mansfield, E., Gadina, M., Karenko, L., Pettersson, T. et al. (1999). Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* **97**, 133-44.

McDermott, M. F. and Aksentijevich, I. (2002). The autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **2**, 511-6.

- Ozdogan, H. and Ugurlu, S.** (2019). Familial Mediterranean Fever. *Presse Med* **48**, e61-e76.
- Papadopoulos, V., Mitroulis, I. and Giaglis, S.** (2010). MEFV heterogeneity in Turkish Familial Mediterranean Fever patients. *Mol Biol Rep* **37**, 355-8.
- Papadopoulos, V. P., Giaglis, S., Mitroulis, I. and Ritis, K.** (2008). The population genetics of familial mediterranean fever: a meta-analysis study. *Ann Hum Genet* **72**, 752-61.
- Reimann, H.** (1948). Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia: JAMA.
- Rigante, D., Frediani, B. and Cantarini, L.** (2018). A Comprehensive Overview of the Hereditary Periodic Fever Syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol* **54**, 446-453.
- Sabbagh, A. S., Ghasham, M., Abdel Khalek, R., Greije, L., Shammaa, D. M., Zaatari, G. S. and Mahfouz, R. A.** (2008). MEFV gene mutations spectrum among Lebanese patients referred for Familial Mediterranean Fever work-up: experience of a major tertiary care center. *Mol Biol Rep* **35**, 447-51.
- Sarkisian, T., Ajrapetyan, H. and Shahsuvarian, G.** (2005). Molecular study of FMF patients in Armenia. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* **4**, 113-6.
- Sarkisian, T., Ajrapetian, H., Beglarian, A., Shahsuvarian, G. and Egiazarian, A.** (2008). Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News*, 105-11.
- Sarrabay, G., Barat-Houari, M., Annakib, S. and Touitou, I.** (2015). The autoinflammatory diseases: a fashion with blurred boundaries! *Semin Immunopathol* **37**, 359-62.
- Shawky, R. M. and Gaboon, N. E. A.** (2011). Hereditary periodic fever syndromes. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* **12**, 117-125.
- Sidiropoulos, P. I., Goulielmos, G., Voloudakis, G. K., Petraki, E. and Boumpas, D. T.** (2008). Inflammasomes and rheumatic diseases: evolving concepts. *Ann Rheum Dis* **67**, 1382-9.
- Siegal, S.** (1945). Benign paroxysmal peritonitis: Ann Intern Med.
- Sohar, E., Gafni, J., Pras, M. and Heller, H.** (1967). Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* **43**, 227-53.
- Tagu, D. and Jaubert-Possamai, S.** (2018). Principes des techniques de biologie moléculaire et génomique: 3e édition revue et augmentée: Quae.
- The International FMF Consortium.** (1997). Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* **90**, 797-807.

Touitou, I. (2001). The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* **9**, 473-83.

Touitou, I. (2004). Fièvre méditerranéenne familiale. Encyclopédie orphane.

Yilmaz, G., Senes, M., Kayalp, D. and Yucel, D. (2016). Is Turkish MEFV Mutations Spectrum Different Among Regions? *J Clin Lab Anal* **30**, 641-4.

ملخص

حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية (FMF) هي مرض أحادي المنشأ ذاتي الالتهاب. هو مرض وراثي متنحي. الجين المسؤول عن هذا المرض هو *MEFV* الذي يرمز لبروتين بيرين. يؤثر حمى البحر المتوسط بشكل أساسي على سكان حوض البحر الأبيض المتوسط ، ولم يتم استكشاف جين *MEFV* في سكان شمال إفريقيا. في الجزائر، تعد طفرة p.M694I طفرة سائدة، وهي أكثر الأنواع المسببة للأمراض شيوعاً بين المرضى الجزائريين. في المقابل، تم العثور على هذه الطفرة بتردد أقل من خلال المنفذ إلى السكان الآخرين.

كلمات المفتاحية: حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية، سكان البحر الأبيض المتوسط ، *MEFV*، p.M694I، بيرين.

Résumé

La fièvre Méditerranéenne familiale (FMF) est une maladie auto-inflammatoire monogénique, à transmission autosomique récessive. Le gène responsable de cette maladie est le *MEFV* qui code pour la pyrine. La FMF touche essentiellement les populations du bassin méditerranéen, mais le gène *MEFV* a été peu exploré dans les populations maghrébines. Dans cette étude rétrospective, la comparaison des profils mutationnels du *MEFV* chez les populations Méditerranéennes à risque a montré que la mutation p.M694I est prédominante chez les patients FMF Algériens. Au contraire cette mutation est moins fréquente à rare chez le reste des populations à risque.

Mots clés : FMF, Profil mutationnel, Populations méditerranéennes, *MEFV*, pyrine, p.M694I.

Abstract

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive monogenic auto-inflammatory disease. FMF is due to mutations in the *MEFV* gene which encodes for the pyrin protein. FMF affects mainly the populations of Mediterranean origin, however the *MEFV* has been poorly explored among the Maghreb populations. In this retrospective study, the comparison of mutational profiles among the Mediterranean populations at risk showed the predominance of p.M694I mutation among the Algerian FMF patients, which contrasts with other populations at risk.

Key words: FMF, Mediterranean populations, *MEFV*, Mutational profile, p.M694I, pyrin.