

AMYLOSE ET AUTO-INFLAMMATION

par

G. GRATEAU*, C. CAZENEUVE**, S. PAPIN**,
C. DODÉ***, P. DUQUESNOY**, L. CUISSET***, I. JÉRU**,
M. DELPECH***, S. AMSELEM**
et le réseau INSERM-AFM Fièvres récurrentes héréditaires

L'incidence de l'amylose secondaire à l'inflammation chronique (amylose AA) est probablement en baisse dans les pays occidentaux [1]. Le pronostic de cette complication de l'inflammation chronique reste cependant redoutable. Il est donc crucial de mieux connaître les facteurs qui déterminent la survenue d'une amylose au cours des maladies inflammatoires chroniques. Les syndromes auto-inflammatoires, appelés aussi fièvres récurrentes héréditaires (FRH), sont des maladies héréditaires de l'inflammation, qui se compliquent pour la plupart d'entre elles d'amylose AA et qui constituent un modèle privilégié pour l'étude des facteurs de susceptibilité à cette complication. La plus fréquente de ces maladies est la fièvre méditerranéenne familiale (FMF, OMIM 249100), maladie autosomique récessive, à laquelle on associe maintenant trois autres entités : la fièvre intermittente liée au récepteur de type 1A du *Tumor Necrosis Factor* (TNFRSF1A pour *TNF receptor superfamily 1A*), dénommée TRAPS (OMIM 142680), pour *TNF Receptor Associated Periodic Syndrome*, de transmission autosomique dominante, le syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D ou *hyperimmunoglobulinemia D periodic fever syndrome* (HIDS, OMIM 260920), et le syndrome de Muckle-Wells (191900) et ses variants : l'urticaire familiale au froid ou *Familial Cold Urticaria* (FCU) renommée *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome* (FCAS, OMIM 120100) et le syndrome CINCA (*Chronic Infantile Neurological*

* Service de médecine interne, L'Hôtel-Dieu, Assistance publique-hôpitaux de Paris, Paris.

** Génétique moléculaire et Physiopathologie INSERM U468, Créteil.

*** Équipe génétique et physiopathologie des maladies inflammatoires héréditaires, Département de génétique, développement et pathologie moléculaire, Unité mixte INSERM U567 – CNRS UMR 8104, Institut Cochin, Paris.

Cutaneous and Articular, OMIM 607115) [2, 3]. Nous présenterons ici les aspects cliniques, génétiques, et les mécanismes impliqués dans ces quatre entités, puis l'amylose AA, complication de cette variété de maladie inflammatoire, et ce que l'on sait des facteurs de susceptibilité qui y sont associés.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La FMF est une maladie principalement méditerranéenne touchant les populations arabes de l'Est et de l'Ouest, arméniennes, juives sépharades, turques, mais aussi juives ashkénases, kurdes, druzes, libanaises, italiennes et grecques. Cette maladie autosomique récessive affecte plusieurs dizaines de milliers de personnes. Chez les Juifs sépharades et les Turcs, la fréquence des porteurs à l'état hétérozygote d'une mutation du gène *MEFV* est supérieure à 1/5 [4]. Cette prévalence élevée explique la transmission pseudo-dominante parfois observée dans ces populations. Le nombre de malades atteints de FMF n'est pas réellement connu ; il est estimé pour la seule Turquie à plusieurs dizaines de milliers. À ce titre, la FMF n'est pas une maladie rare dans ces populations. Ce n'est pas le cas des trois autres variétés de FRH reconnues jusqu'ici dont la fréquence est certainement bien moindre. Le TRAPS a été initialement décrit dans une famille d'origine irlandaise, comme le suggère le terme de fièvre hibernéenne [5, 6] ; des mutations du gène du TNFR1 responsables du TRAPS ont été décrites plus récemment dans les populations caucasiennes, méditerranéennes, noire américaine et japonaise. Il est très probable que les mutations responsables du TRAPS touchent toutes les populations quelles que soient leurs origines [7-9]. Le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (syndrome d'hyperIgD, *hyperimmunoglobulinemia D syndrome* ou HIDS), ou fièvre périodique hollandaise (*Periodic fever, Dutch type*), a été isolé au sein des fièvres héréditaires dans la population hollandaise [10] ; ce syndrome reste surtout décrit en Europe, ainsi que le syndrome de Muckle-Wells et les deux autres variétés d'urticaire familiale [11-13].

ASPECTS CLINIQUES DES FIÈVRES INTERMITTENTES HÉRÉDITAIRES

Toutes ces maladies sont caractérisées par des accès intermittents d'inflammation associant de la fièvre à une constellation de signes focaux essentiellement abdominaux, articulaires et musculaires, et cutanés (tableau I). La fièvre méditerranéenne familiale commence tôt dans la vie, dans 2/3 des cas avant l'âge de 5 ans. L'accès dure de quelques heures à 72 heures. La fièvre est rarement isolée, sauf chez l'enfant, et le plus souvent il existe des signes d'inflammation aiguë d'une séreuse (par ordre de fréquence décroissante : le péritoine, la plèvre, la vaginale testiculaire et le péricarde). L'accès aigu abdominal est souvent impressionnant et en présence d'un premier accès, la suspicion d'appendicite aiguë ou de péritonite peut conduire à une intervention chirurgicale en urgence. Les autres organes fréquemment touchés sont les articulations, la peau, notamment sous la forme d'un pseudo-érysipèle des membres inférieurs, et les muscles avec des myalgies

TABLEAU I. — CARACTÉRISTIQUES DES QUATRE PRINCIPALES MALADIES INFLAMMATOIRES RÉCURRENTES HÉRÉDITAIRES.

	FMF	HYPERIGD	TRAPS	MUCKLE- WELLS ET FCAS /CINCA
Mode de transmission	Récessif	Récessif	Dominant	Dominant
Âge de début	< 20 ans	Enfance	Variable	Enfance/néonatal
Durée de l'accès	1-4 jours	3-7 jours	Souvent plus d'une semaine voire plusieurs semaines	Variable
Douleur abdominale	Très fréquente (séreuse)	Fréquente	Fréquente	Rare
Douleur thoracique	Pleurésie unilatérale	Inhabituelle	Fréquente	Rare
Signes cutanés	Rare (< 5 p. 100) pseudo-érysipèle des membres inférieurs	Très fréquents (> 90 p. 100), polymorphes	Fréquents : pseudo-érysipèle n'épargnant pas les membres supérieurs	Urticaire, érythème
Atteinte articulaire	Monoarthrite	Arthralgies	Myalgies	Arthrite/déformation
Autres signes	Péricardite, scrotite, arthrite	Céphalées, adénopathies cervicales	Œdème orbitaire	Surdité, sensibilité au froid, retard mental, méningite, dysmorphie, papillite
Amylose	Oui	Non	Oui	Oui
Traitement	Colchicine prophylactique	Anti-TNF ?	Corticoïdes, anti-TNF	Corticoïdes, anti-interleukine-1 ?
Site chromosomique	16p13.3	12q24	12p13	1q44
Gène	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRS1A</i>	<i>CIAS1</i>
Protéine	Marénostrine/pyrine	Mévalonate kinase	Récepteur 1A du TNF	Cryopyrine

subaiguës. Le plus souvent, il n'y a au cours d'un accès inflammatoire qu'un seul organe atteint. D'autres signes sont décrits au cours des accès de FMF, sans que la réalité de ces associations soit bien établie (atteinte du système nerveux central ou oculaire par exemple) [14].

En moyenne, les poussées du TRAPS se manifestent pour la première fois lors de la deuxième décennie de vie. Les poussées inflammatoires du TRAPS se caractérisent classiquement par une durée prolongée (une à plusieurs semaines), mais des accès fébriles plus courts peuvent exister. D'intenses douleurs abdominales peuvent évoquer un abdomen chirurgical ; leur substratum anatomique n'est pas vraiment connu. Des lésions cutanées sont observées dans plus de 70 p. 100 des cas. Les lésions de pseudocellulite sont les plus spécifiques du syndrome : lésions œdémateuses et érythémateuses, sensibles à la palpation, touchant les membres (inférieurs comme supérieurs), voire le tronc. Ces lésions débutent à la racine et migrent en quelques heures ou jours vers l'extrémité du membre atteint, avant de disparaître. D'autres lésions, macules, plaques érythémateuses confluentes existent. L'atteinte musculaire se caractérise par une douleur localisée à un groupe musculaire [15, 16]. Cette douleur accompagne habituellement les lésions dermatologiques de type pseudocellulite. La douleur musculaire est migratrice, elle suit les lésions cutanées de la racine du membre, vers son extrémité. Une étude histologique suggère que la lésion inflammatoire siège dans le fascia [16]. L'atteinte articulaire est moins spécifique. Généralement, il s'agit de simples arthralgies diffuses (rarement mono-articulaires) qui peuvent toucher toutes les articulations. Les douleurs rachidiennes sont exceptionnelles. Des arthrites aseptiques peuvent parfois survenir ; elles guérissent sans séquelles. D'autres signes cliniques moins fréquents peuvent s'observer lors des poussées inflammatoires du TRAPS, comme des adénopathies satellites des lésions cutanées, un œdème péri-orbitaire, une conjonctivite aseptique, des douleurs thoraciques.

Le syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D commence presque toujours dans l'enfance, souvent au cours de la première année de vie. Les accès inflammatoires durent typiquement 7 jours et reviennent, assez périodiquement, toutes les 2 à 6 semaines. Ils s'accompagnent dans 2/3 à 3/4 des cas de douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, arthralgies ou arthrites. Probablement plus spécifiques par rapport aux 3 autres variétés de fièvres héréditaires, sont l'hépatosplénomégalie et surtout la présence d'adénopathies cervicales douloureuses [17].

Les signes focaux du dernier groupe de fièvre héréditaire ont comme caractéristique commune l'atteinte cutanée. Le syndrome de Muckle-Wells est défini par l'association d'une urticaire, d'une amylose essentiellement rénale et d'une surdité neurosensorielle [11]. Les accès inflammatoires cliniques comportent, en plus de l'urticaire, des signes oculaires à type de conjonctivite, et moins souvent des arthrites. Selon les familles atteintes, d'autres signes ont été décrits traduisant une certaine variabilité de l'expression clinique : drüsen papillaires, anomalies endocriniennes, aphtose, hernies abdominales, et/ou dysmorphie [18]. L'urticaire appartient aussi à la définition de l'urticaire au froid familiale (*Familial Cold Urticaria* ou FCU), qui est caractérisée par sa survenue retardée de quelques heures après une exposition à une atmosphère froide, associée à des arthralgies, une conjonctivite et une fièvre modérée qui traduisent sa nature inflammatoire et qui a conduit à la renommer *Familial Cold Auto-inflammatory Syndrome* (FCAS) (Hoffman). Le syndrome CINCA est aussi dénommé NOMID pour *Neonatal*

Onset Multisystemic Inflammatory Disease [13, 19]. L'âge de début est très précoce puisque l'atteinte cutanée survient habituellement dès les premiers jours ou les premières semaines de vie sous forme d'un érythème diffus de type urticarien mais non prurigineux. L'atteinte neurologique est sous-tendue par une méningite chronique aseptique à polynucléaires neutrophiles. Elle est responsable de céphalées chroniques, de crises comitiales, de déficits centraux. Un retard mental apparaît progressivement pendant l'enfance. Il existe aussi une atteinte neurosensorielle oculaire, notamment une papillite et une atrophie optique, pouvant entraîner une cécité et une surdité neurosensorielle bilatérale progressive. L'atteinte articulaire est la troisième caractéristique de ce syndrome, avec des arthrites, pouvant dans certains cas, conduire à une arthropathie grave dès l'enfance. Une hypertrophie de la rotule et des cartilages de conjugaison est caractéristique. Une dysmorphie faciale est quasi constante mais d'importance variable.

GÉNÉTIQUE ET MÉCANISMES DES FIÈVRES RÉCURRENTES HÉRÉDITAIRES

Les gènes et les mécanismes qui sous-tendent les manifestations inflammatoires de ces quatre variétés de fièvre héréditaire sont différents. Parmi ces quatre gènes, deux étaient déjà connus : *TNFSFR1A* et *MVK* qui codent respectivement le récepteur de type 1A du TNF et la mévalonate kinase, et qui sont associés au TRAPS et au HIDS [20-22]. Les deux autres ont été découverts à cette occasion : *MEFV* et *CIAS1* associés respectivement à la FMF et au groupe des urticaires familiales [23-25].

MEFV est un gène de taille moyenne, d'environ 14 kb, siégeant dans la région 16p13.3 et comportant 10 exons. L'ARN messager de *MEFV*, de 3,7 kb, est spécifiquement exprimé par les polynucléaires neutrophiles circulants et à un moindre degré par les monocytes. Dans les cellules de la lignée granulocytaire, l'expression du gène *MEFV* augmente au cours de la différenciation [26]. Des expériences réalisées in vitro ont par ailleurs montré que, dans les monocytes, l'expression de *MEFV* était modulée par plusieurs cytokines, l'interféron α , l'interféron γ , et le TNF α stimulant son expression [26]. La seule étude réalisée à ce jour du promoteur du gène *MEFV* a identifié deux facteurs de transcription – NF- κ B et C/EBP- β – jouant un rôle majeur dans l'expression de *MEFV* induite par le TNF α [27].

Le gène *MEFV* coderait une protéine de 781 acides aminés qui a été dénommée pyrine (du nom grec de la fièvre : *pyros*), par le consortium international [23], et marénostrine (du nom latin de la mer Méditerranée : *mare nostrum*) par le consortium français [24]. La recherche d'homologies avec d'autres protéines a montré que la protéine marénostrine/pyrine (M/P) appartenait à la famille des protéines à domaine B30.2, caractérisée par la présence d'un domaine protéique de 170 résidus relativement conservés et localisé à la partie C-terminale de ces protéines. Ces protéines, intracellulaires, transmembranaires ou sécrétées, ont été classées en plusieurs sous-familles selon la nature de leur domaine N-terminal. Elles comprennent notamment l'auto-antigène Ro52 (SSA/Ro) [28] contre lequel certains patients atteints d'un syndrome de Sjögren ou d'un lupus érythémateux disséminé développent des anticorps.

Six années après l'identification du gène *MEFV*, les fonctions physiologiques de la protéine M/P sont encore très mal connues. La protéine a été localisée dans le cytoplasme au cours d'expériences utilisant des protéines M/P recombinantes fusionnées avec la GFP. Il existe cependant une isoforme (délétée du domaine codé par l'exon 2), qui, au cours d'expériences similaires, a été trouvée majoritairement nucléaire [29]. Les rôles respectifs de ces deux isoformes dans chaque compartiment restent à élucider. C'est en fait l'isolement de partenaires protéiques de M/P et l'identification récente d'une large famille de protéines partageant des homologies de structure avec le domaine N-terminal de M/P qui ont permis d'avancer dans la compréhension des fonctions physiologiques du produit du gène *MEFV*. La protéine marénostrine/pyrine contient dans sa partie N-terminale un domaine appelé maintenant domaine pyrine (PyD) de 90 acides aminés. Ce domaine a une structure tridimensionnelle voisine de celles du domaine de mort (*Death Domain*, DD), du domaine effecteur de mort (*Death Effector Domain*, DED) et du domaine de recrutement de caspase (*Caspase Recruitment Domain*, CARD). Cette famille a été aussi regroupée sous l'acronyme PAAD [*Pyrin*, *AIM* (*Absent-In-Melanoma*), *ASC* (*Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD*), and *Death domain-like*] ou plus simplement de pyrine et comprend une dizaine de protéines. Les domaines PyD de ces protéines, de tailles similaires, sont organisés en 6 hélices alpha, capables d'engager des interactions homotypiques protéine/protéine et de former des homodimères ou des hétérodimères (fig. 1).

En 2001, un partenaire protéique de la marénostrine a été identifié en criblant une banque d'ADNc leucocytaires par la technique du double hybride chez la levure [30]. Ce partenaire était une protéine connue sous le nom de ASC (*Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD*) [31, 32]. Alors que cette protéine a une localisation diffuse cytoplasmique dans la lignée myéломocyttaire HL60, l'induction de l'apoptose dans ces cellules est associée à une oligomérisation et une agrégation de ASC, formant ainsi des « *specks* » qui apparaissent sous forme de condensations dans le cytoplasme des cellules [31]. Cette agrégation interviendrait dans le recrutement et l'activation de protéines pro-apoptotiques. De façon remarquable, cette protéine contient, comme la marénostrine, un domaine

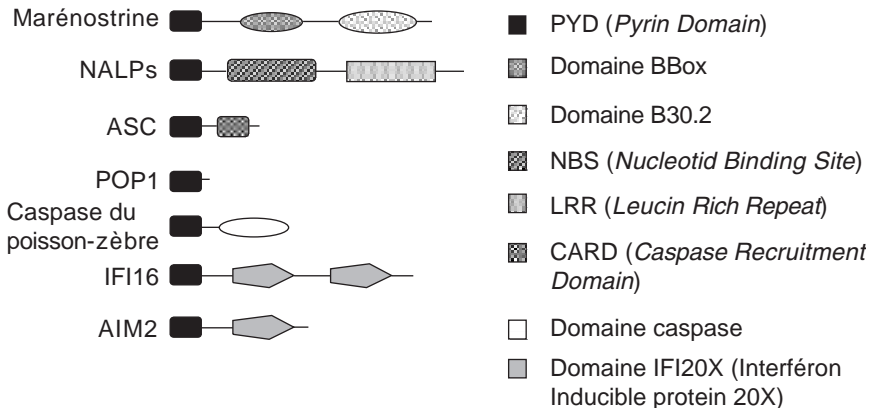


FIG. 1. — Protéines contenant un domaine PyD (d'après Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2003, 4, 95-104).

PyD, l'interaction entre ces deux protéines se faisant par leur domaine PyD respectif. ASC contient de plus un domaine CARD impliqué dans le recrutement et l'activation des caspases. Dans des cellules HeLa surexprimant la marénostrine et ASC, ces deux protéines sont colocalisées au niveau des *specks* (fig. 2) [30]. L'étude des conséquences de la co-expression de ASC et M/P dans des lignées cellulaires a montré que la protéine M/P, par son interaction avec le domaine PyD de ASC, ralentit l'apoptose induite par ASC dans ces cellules, suggérant ainsi un rôle anti-apoptotique de M/P. La protéine ASC intervient aussi dans l'inflammation en activant la voie dépendante du facteur NF- κ B. Les effets de la marénostrine sur l'activation de NF- κ B induite par ASC sont cependant discutés (effet activateur ou inhibiteur selon les études) [33-35]. Aussi, à ce jour, le rôle physiologique de la protéine M/P n'est pas encore clairement défini. Enfin, le rôle des mutations de M/P dans la physiopathologie de la FMF n'est pas du tout élucidé [36].

Récemment, de nombreuses autres protéines contenant un domaine PyD ont été identifiées, définissant une large famille de protéines dénommée CATERPILLER (*CARD, Transcription Enhancer, R(purine)-binding, Pyrin, Lots of Leucine Repeats*). Ces protéines à domaine pyrine appartiennent à la sous-famille NALP/PYPAF [37], déjà riche de 14 membres, et qui contiennent toutes, en plus du domaine PyD, un domaine d'oligomérisation dépendante de la liaison de nucléotides (NBS : *Nucleotide Binding Site*), et des domaines LRR (*Leucin Rich Repeat*) apparentés aux récepteurs Toll et potentiellement impliqués dans la reconnaissance d'agents pathogènes (fig. 3). La cryopyrine, dont le gène est responsable des syndromes MWS, FCU et CINCA, appartient à ce groupe de protéines. Comme la pyrine, la cryopyrine est capable d'interagir *via* son domaine PyD avec ASC [38] et de moduler les voies de l'inflammation et de l'apoptose dépendantes de ASC. Alors que la cryopyrine exprimée dans des cellules HeLa a une localisation cytoplasmique diffuse, la co-expression de la cryopyrine et ASC entraîne un recrutement de la cryopyrine dans des *specks* (agrégats cytoplasmiques décrits précédemment). Par ailleurs, la cryopyrine agit avec ASC de façon synergique sur l'activation de la voie NF- κ B, cette activation étant dépendante de son domaine PyD. Cet effet synergique semble

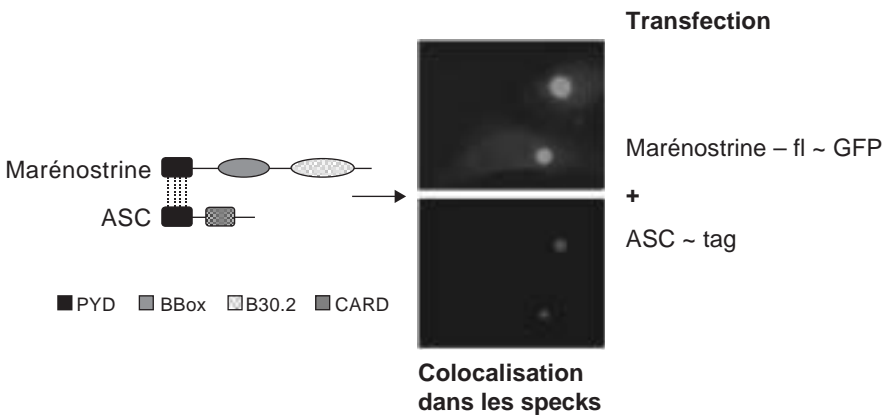


FIG. 2. — Interaction de la protéine M/P avec ASC, et colocalisation dans les *specks* (d'après Richards N et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 2001, **276**, 39320-39329 et données de localisation cellulaire obtenues à l'Inserm U. 468).

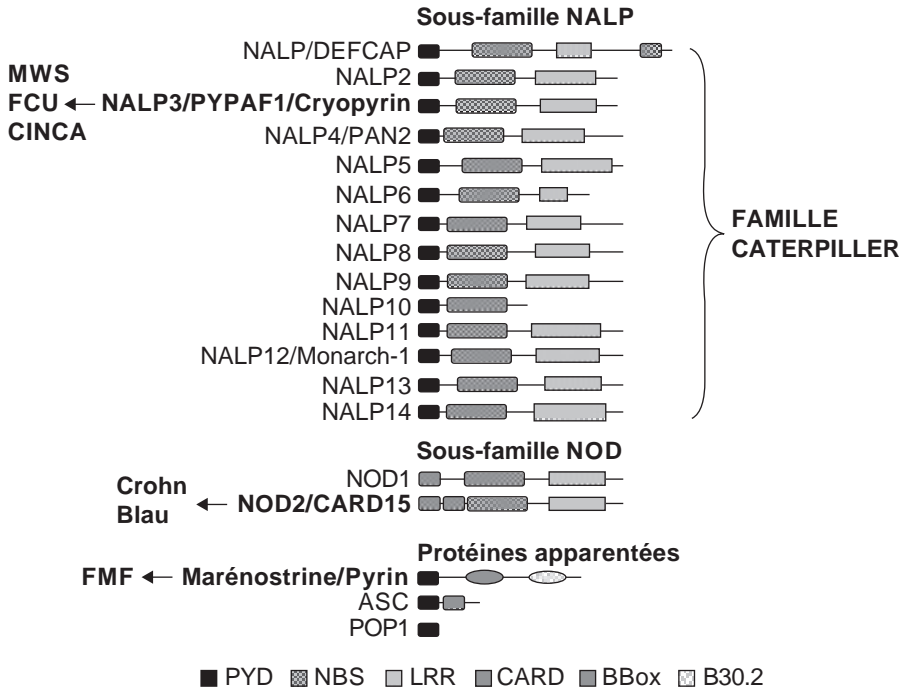


FIG. 3. — Structure des protéines de la famille CATERPILLER et des protéines apparentées. (d'après Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2003, **4**, 95-104).

être modulé négativement par les domaines LRR de la cryopyrine : en effet, lorsque la protéine est déletée de ces domaines, l'effet synergique est fortement accru.

La protéine ASC est également capable d'interagir *via* son domaine CARD avec la pro-caspase-1 [39] ; cette interaction conduit à l'activation de la pro-caspase 1 qui clive la pro-IL-1 β et permet la sécrétion de l'IL-1 β mature, molécule à activité fortement inflammatoire. L'effet de la cryopyrine sur l'activation de la pro-caspase-1 dépendante de ASC a été étudié ; il a ainsi été montré que la co-expression cryopyrine/ASC entraîne une activation synergique de la pro-caspase-1 et une augmentation correspondante de la production d'IL-1 β . Cela suggère que la cryopyrine, en présence de ASC, soit aussi un activateur de la pro-caspase-1 [40]. L'effet des mutations de la cryopyrine associées aux syndromes MWS, FCU et CINCA n'a cependant pas été étudié dans ces différents systèmes.

Un deuxième sous-groupe de protéines de la famille CATERPILLER est constitué des protéines NOD1 et NOD2 qui contiennent, associé aux domaines NBS et LRR, un (ou deux) domaine(s) CARD à la place du domaine PyD. Ces protéines partagent donc des homologies structurales avec la cryopyrine (par la présence des domaines NBS et LRR) et avec la protéine ASC (par la présence des domaines CARD). Il est remarquable que *NOD2*, gène dont l'expression est restreinte aux monocytes, ait été impliqué dans deux affections inflammatoires ; il s'agit d'une part de la maladie de Crohn, affection multifactorielle pour

laquelle des mutations de *NOD2* constituent un facteur de susceptibilité à développer cette maladie [41, 42] et d'autre part du syndrome de Blau [43], de transmission autosomique dominante, et caractérisé par l'existence de granulomes inflammatoires articulaires.

Le gène responsable du TRAPS, situé sur le bras court du chromosome 12 en 12p13, code le récepteur de type 1A du TNF. Les mutations connues actuellement portent pour la majorité d'entre elles sur les cystéines impliquées dans la structure de la partie extracellulaire du TNFRSF1A [8, 9, 20]. Les mécanismes par lesquels les mutations identifiées chez les patients affectent le fonctionnement du récepteur ne sont pas encore parfaitement élucidés. Le clivage physiologique du domaine extracellulaire du récepteur membranaire conduit à la libération de la forme soluble du récepteur, dont l'action principale est de limiter, en le captant, l'action du TNF α circulant. Certaines mutations induisent un défaut de clivage du récepteur membranaire, ce qui conduit à un déficit relatif de la forme soluble du récepteur, laissant le TNF α libre exercer son action pro-inflammatoire. Chez ces malades, la concentration sérique du récepteur soluble n'augmente pas au cours de l'accès inflammatoire, alors que la concentration du TNF est élevée. Cette anomalie de clivage n'est qu'un des mécanismes pathogènes induits par les mutations du récepteur, les autres restant à élucider. En outre, chez plusieurs familles dont le phénotype est compatible avec un TRAPS, il existe un défaut de clivage du récepteur soluble, sans qu'aucune mutation n'ait été trouvée dans le gène *TNFRSF1A* [9]. Ces résultats suggèrent l'existence d'au moins un autre gène dont les mutations pourraient rendre compte d'une fièvre héréditaire de transmission autosomique dominante.

Le gène responsable du syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D code, de façon inattendue, une enzyme de la voie de la synthèse du cholestérol, la mévalonate kinase (MVK) [21, 22]. Le déficit complet en cette enzyme est la cause d'une maladie pédiatrique : l'acidurie mévalonique, qui associe aux signes du HIDS une maladie pédiatrique grave avec retard mental. D'élégants travaux récents de blocage ex vivo de la voie de synthèse du cholestérol en amont de la MVK par une statine, et de complémentation en aval par des isoprènes, ont montré l'effet pro-inflammatoire du déficit en isoprène qui induit une augmentation de la sécrétion d'IL-1 β par les cellules déficitaires [44].

AMYLOSE DES FIÈVRES HÉRÉDITAIRES RÉCURRENTES

L'amylose des fièvres récurrentes héréditaires est une amylose inflammatoire, de type AA. Le rein en est le principal organe cible, les autres organes atteints préférentiellement sont le tube digestif, la thyroïde et le cœur. La cardiopathie est rare, et s'observe essentiellement chez les patients dont l'amylose évolue depuis longtemps [45]. Les dépôts amyloïdes sont formés de la protéine AA, qui dérive par clivage protéolytique de la protéine SAA, dont la concentration sérique est multipliée par un facteur de 10 à 1 000 au cours de la réaction inflammatoire. Toutes les variétés de fièvre héréditaire s'accompagnent d'une réaction inflammatoire majeure pendant les accès avec élévation de la SAA sérique et de la CRP [12, 46-48]. L'essentiel des données actuelles sur les facteurs de susceptibilité à

l'amylose au cours des fièvres récurrentes héréditaires provient des études concernant l'amylose de la FMF qui était avant l'ère de la colchicine une complication toujours mortelle et qui reste la principale cause d'amylose AA dans certains pays comme la Turquie [49].

Tous les malades atteints de FMF ne développent pas d'amylose. Si l'amylose complique généralement des formes graves de FMF marquées par la précocité et la gravité des accès inflammatoires (phénotype 1), cela n'est pas absolu et cette complication peut même survenir en l'absence de tout accès inflammatoire clinique, ce que les auteurs israéliens ont appelé le phénotype 2 de l'amylose de la FMF. Le phénotype 2 de la FMF est certainement rare, comme l'a montré une étude turque qui a recherché systématiquement une protéinurie chez les sujets apparentés de malades atteints de FMF compliquée d'amylose [50]. L'explication de cet intrigant phénotype réside probablement en grande partie dans l'existence d'une inflammation sanguine en dehors des accès cliniques de FMF. La protéine SAA sérique est le marqueur le plus sensible de l'inflammation entre les accès cliniques. Dans une série de 170 malades atteints de FMF, la moyenne de la SAA sérique en dehors des accès est de 74,6 mg/l (N < 10 mg/l) [51]. On peut faire l'hypothèse qu'une inflammation infraclinique similaire existe chez les patients présentant un phénotype 2. La distribution des mutations du gène *MEFV* chez ces patients est comparable à celles des patients présentant une forme classique de FMF (cf. *infra*) [52, 53].

Il est bien établi depuis de nombreuses années que la prévalence de l'amylose est variable suivant les groupes ethniques. Ces données suggèrent que des facteurs génétiques et/ou environnementaux participent à la survenue de l'amylose dans la FMF [54]. Plusieurs études de corrélation entre le phénotype (présence ou absence d'amylose) et le génotype au locus *MEFV* ont montré l'association préférentielle, à l'échelon des populations de patients, d'une amylose rénale avec la mutation M694V à l'état homozygote [52, 54, 55, 58]. Cette association n'est cependant pas exclusive et, à l'échelle individuelle, tous les patients présentant ce génotype ne développent pas d'amylose, de même que tous les patients ayant une amylose ne présentent pas ce génotype, plus de 10 autres génotypes ayant été décrits en association avec l'amylose [54]. Aussi, il est probable que dans l'amylose AA, et ce quelle qu'en soit la cause, d'autres facteurs génétiques et des facteurs d'environnement interviennent. Parmi les gènes modificateurs qui pourraient influencer le risque de survenue de l'amylose figurent au premier rang les gènes codant les protéines SAA (*Serum Amyloid A*). Il existe deux gènes codant ces protéines et plusieurs variants polymorphes (caractérisés par des séquences protéiques différentes) circulent dans le sang d'un même individu. Une étude britannique portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de polyarthrite juvénile chronique – deux affections multifactorielles à composante génétique et caractérisées par un syndrome inflammatoire chronique – a ainsi montré que le génotype *SAA1.1* homozygote est plus fréquent chez les patients présentant une amylose secondaire que chez ceux ne présentant pas cette complication [56]. De façon similaire, chez les malades atteints de FMF, l'homozygotie pour le variant *SAA1.1* augmente significativement le risque d'amylose par rapport aux autres génotypes au locus *SAA1*, et ce quel que soit le génotype au locus *MEFV*. Ce résultat initialement obtenu dans la population de patients vivant en Arménie [57] a depuis été confirmé dans d'autres populations de patients atteints de FMF [58, 59]. Le

risque relatif des patients porteurs du génotype *SAA1.1* homozygote de développer une amylose par rapport aux patients portant un autre génotype au locus *SAA1* est voisin de 7 dans la population arménienne [57], de 3 dans l'étude israélienne [58], et de 2,5 dans la population turque [59].

Il est cependant remarquable que dans la population japonaise de patients atteints d'arthrite rhumatoïde, le risque de développer une amylose soit associé à un génotype différent : le génotype *SAA1.3* homozygote [60, 61]. Une étude récente américano-japonaise menée par Yamada et al. tend cependant à réconcilier ces résultats en apparence contradictoires [62]. En 2001, Moriguchi et al. ont identifié un polymorphisme de la région promotrice du gène *SAA1* (T en position -13) associé au risque de développer une amylose dans la cohorte japonaise de patients atteints d'arthrite rhumatoïde ; ces auteurs avaient alors suggéré que ce variant pouvait être lié à l'allèle *SAA1.3* dans cette population [63]. L'étude de Yamada et al. montre que le variant -13T du promoteur de *SAA1* est associé au risque d'amylose non seulement dans les populations japonaises, mais aussi dans la population caucasienne américaine ; par ailleurs, selon cette dernière étude, ce variant est fréquemment associé à l'allèle *SAA1.3* dans la population japonaise [62]. L'association préférentielle de l'allèle -13T au risque de développer une amylose n'a cependant pas été retrouvée dans la population israélienne de patients [58]. Enfin, une étude japonaise suggère que les individus porteurs de l'allèle *SAA1.5*, allèle faiblement associé au variant -13T, ont des concentrations sériques de SAA supérieures aux individus porteurs d'un autre allèle au locus *SAA1* [64]. Aussi, s'il est parfaitement établi que la région du gène *SAA1* joue un rôle majeur dans la susceptibilité à développer une amylose, le mécanisme précis à l'origine de cette susceptibilité accrue reste à élucider.

Un deuxième facteur génétique prédisposant au risque d'amylose est le sexe des individus. Cela a été documenté chez les patients atteints de FMF, les hommes ayant un risque de développer une amylose supérieur à celui des femmes ; le risque relatif est de 4 dans la population arménienne [57] et de 1,7 dans une étude israélienne [58]. Aucune explication claire ne peut aujourd'hui rendre compte de cette observation. Bien que les hormones stéroïdiennes soient connues pour moduler la concentration de certaines protéines de la phase aiguë de l'inflammation [65], aucune étude à ce jour ne s'est intéressée à l'importance du syndrome inflammatoire en fonction du sexe des patients atteints de FMF.

On estime qu'environ 25 p. 100 des patients atteints de TRAPS sont concernés par la survenue d'une amylose [47]. Comme dans la FMF, il existe probablement des facteurs génétiques de susceptibilité à l'amylose et certaines mutations du récepteur du TNF, celles qui portent sur une cystéine, semblent associées à un risque plus élevé de cette complication [47]. D'autres types de mutations peuvent toutefois être associées à la survenue d'une amylose [8, 9]. Des données préliminaires suggèrent qu'une inflammation infraclinique existe aussi chez les malades atteints de TRAPS [47]. Les facteurs qui déterminent la survenue de l'amylose dans les affections liées au gène *CIAS1* sont inconnus. Le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D ne se complique pas d'amylose, et les cas rapportés dans l'article originel sont probablement des TRAPS [10], alors que la réaction inflammatoire y est aussi importante que dans les trois autres entités. On peut faire l'hypothèse que, dans la cascade inflammatoire déclenchée par le déficit en mévalonate kinase, il y aurait des éléments inhibiteurs de l'amylose [66].

QUELLES PERSPECTIVES DANS LE TRAITEMENT DE L'AMYLOSE DES FIÈVRES RÉCURRENTES HÉRÉDITAIRES ?

La colchicine prévient les accès inflammatoires et de l'amylose de la FMF [67]. Lorsque l'amylose est installée, le traitement par colchicine peut encore faire disparaître les signes cliniques d'atteinte rénale, même lorsqu'il existe un syndrome néphrotique [68]. Le mécanisme associé à l'effet anti-inflammatoire de la colchicine n'a pas encore été revu à la lumière des connaissances récemment acquises sur les mécanismes de l'inflammation au cours de la FMF. On sait simplement que la colchicine seule augmente modérément l'expression du gène *MEFV* in vitro [26]. Son action préventive sur le développement de l'amylose s'explique probablement, quoique sans doute non exclusivement, par son action anti-inflammatoire limitant la production de SAA. Une dose de 1 mg/jour est souvent suffisante pour prévenir les accès, mais des doses supérieures sont parfois nécessaires (jusqu'à 2,5 mg/jour). Il est actuellement impossible de déterminer pour chaque individu la dose nécessaire à la prévention de l'amylose. La mesure régulière de la concentration sérique de SAA pourrait aider à déterminer la dose de colchicine nécessaire pour maîtriser l'inflammation et mieux prévenir l'amylose [51].

Les données relatives au traitement de l'amylose compliquant les autres formes de fièvres héréditaires familiales sont minces. La colchicine ne semble ni atténuer, ni prévenir les poussées de TRAPS ni agir sur la prévention de l'amylose secondaire. En revanche, les corticoïdes permettent d'atténuer les accès inflammatoires sans pour autant prévenir les poussées. L'effet du traitement semble s'atténuer avec le temps avec apparition d'une corticodépendance [47]. L'emploi d'agents inhibiteurs du TNF est *a priori* parfaitement logique dans le TRAPS. L'éta nercept, molécule de fusion du récepteur soluble de type 1B du TNF avec une immunoglobuline, inhibe l'action du TNF en mimant l'action du récepteur soluble. Elle semble donc parfaitement désignée pour être utilisée dans le TRAPS. Des essais cliniques avec ce médicament sont en cours et les premiers résultats semblent favorables [47, 69]. Le schéma thérapeutique testé est celui du traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (soit deux injections sous-cutanées d'éta nercept par semaine au long cours). Actuellement, l'action de l'éta nercept sur la prévention de l'amylose chez les patients atteints de TRAPS est encore peu connue. Une observation isolée montre une régression à court terme de la protéinurie chez un malade atteint de TRAPS et une probable amylose [70]. D'autres travaux montrent que chez des malades atteints d'amylose secondaire à des rhumatismes inflammatoires chroniques, les molécules anti-TNF éta nercept et infliximab peuvent parfois entraîner une régression à court terme de la protéinurie, et une stabilisation de l'insuffisance rénale [71-73]. Peu de molécules semblent régulièrement atténuer l'inflammation des affections liées au gène *CIAS1*, et leur efficacité sur la prévention de l'amylose est encore plus mal connue. Une observation récente montre, chez deux malades atteints d'une affection liée à *CIAS1* compliquée d'amylose rénale, un effet spectaculaire de l'anakinra, un inhibiteur du récepteur de l'interleukine-1 sur l'inflammation clinique et sur la concentration sérique de SAA [74]. Cet effet anti-inflammatoire a été suivi d'une régression franche de la protéinurie à 6 mois. Les médicaments anti-inflammatoires usuels, corticostéroïdes, colchicine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, sont généralement peu actifs dans le

syndrome d'hyperimmunoblobulinémie D. Un essai thérapeutique récent montre que le thalidomide, utilisé pour ces propriétés anti-TNF, n'a pas d'effet clinique dans les poussées inflammatoires de ce syndrome [75]. Des données préliminaires rapportent un effet favorable de l'étanercept [76, 77]. Les inhibiteurs de cytokines et de leurs récepteurs sont des anti-inflammatoires prometteurs. Leur place exacte comme médicaments anti-amyloïde doit être précisée par rapport à celle des immunosuppresseurs les plus utilisés dans cette indication au cours des maladies inflammatoires chroniques [78].

L'amylose AA reste une complication préoccupante des maladies inflammatoires chroniques dont les fièvres récurrentes héréditaires constituent un modèle privilégié. Les facteurs génétiques de susceptibilité à l'amylose AA commencent à être mieux cernés. L'étude des fièvres récurrentes héréditaires s'inscrit dans le contexte plus large des travaux sur la physiopathologie des maladies inflammatoires à composante génétique. On commence ainsi à mieux comprendre les mécanismes du déclenchement de la réaction inflammatoire dans ces affections, et comment à partir d'origines différentes, les voies de signalisation convergent vers des voies communes. Il reste cependant à élucider les mécanismes par lesquels les mutations rencontrées dans ces maladies modifient la physiologie des nouvelles voies de l'inflammation que ces maladies ont permis de découvrir.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAZENBERG BP, VAN RIJSWIJK MH. Where has secondary amyloid gone ? *Ann Rheum Dis*, 2000, **59**, 577-579.
2. DRENTH JP, VAN DER MEER JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1748-1756.
3. HULL KM, SHOHAM N, CHAE JJ et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, **15**, 61-69.
4. KOGAN A, SHINAR Y, LIDAR M et al. COMMON MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel : high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet*, 2001, **102**, 272-276.
5. WILLIAMSON LM, HULL D, MEHTA R et al. Familial Hibernian fever. *Q J Med*, 1982, **51**, 469-480.
6. McDERMOTT EM, SMILLIE DM, POWELL RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever : a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc*, 1997, **72**, 806-817.
7. AKSENTJEVICH I, GALON J, SOARES M et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome : new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet*, 2001, **69**, 301-314.
8. DODE C, ANDRE M, BIENVENU T et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 2181-2188.
9. AGANNA E, HAMMOND L, HAWKINS PN et al. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 2632-2644.
10. VAN DER MEER JW, VOSSEN JM, RADL J et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever : a new syndrome. *Lancet*, 1984, **1**, 1087-1090.
11. MUCKLE TJ, WELLS M. Urticaria, deafness, and amyloidosis : a new heredo-familial syndrome. *Q J Med*, 1962, **31**, 235-248.
12. HOFFMAN HM, WANDERER AA, BROIDE DH. Familial cold inflammatory syndrome : Phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, **108**, 615-620.
13. PRIEUR AM, GRISCELLI C, LAMPERT F et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol*, 1987, **66**, S57-S68.

14. LIVNEH A, LANGEVITZ P, ZEMER D et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*, 1996, **26**, 612-627.
15. DODE C, PAPO T, FIESCHI C et al. A novel missense mutation (C30S) in the gene encoding tumor necrosis factor receptor 1 linked to autosomal-dominant recurrent fever with localized myositis in a French family. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**, 1535-1542.
16. HULL KM, WONG K, WOOD GM et al. Monocytic fasciitis : a newly recognized clinical feature of tumor necrosis factor receptor dysfunction. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 2189-2194.
17. DRENTH JP, HAAGSMA CJ, VAN DER MEER JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *International Hyper-IgD Study Group. Medicine*, 1994, **73**, 133-144.
18. BERTHELOT JM, MAUGARS Y, ROBILLARD N et al. Autosomal dominant Muckle-Wells syndrome associated with cystinuria, ichthyosis, and aphthosis in a four-generation family. *Am J Med Genet*, 1994, **53**, 72-74.
19. HASSINK SG, GOLDSMITH DP. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum*, 1983, **26**, 668-673.
20. McDERMOTT MF, AKSENTJEVICH I, GALON J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, 1999, **97**, 133-144.
21. HOUTEN SM, KUIS W, DURAN M et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nature Genet*, 1999, **22**, 175-177.
22. DRENTH JP, CUISSET L, GRATEAU G et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *International Hyper-IgD Study Group. Nat Genet*, 1999, **22**, 178-181.
23. THE INTERNATIONAL FMF CONSORTIUM. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*, 1997, **90**, 797-807.
24. THE FRENCH FMF CONSORTIUM. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*, 1997, **17**, 25-31.
25. HOFFMAN HM, MUELLER JI, BROIDE DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature Genet*, 2001, **29**, 301-305.
26. CENTOLA M, WOOD G, FRUCHT DM et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*, 2000, **95**, 223-231.
27. PAPI S, CAZENEUVE C, DUQUESNOY P et al. The TNF α -dependent activation of the human mediterranean fever (MEFV) promoter is mediated by a synergistic interaction between C/EBP- β and NF- κ B p65. *J Biol Chem*, September 26, 2003 (Epub).
28. CHAN EK, HAMEL JC, BUYON JP et al. Molecular definition and sequence motifs of the 52-kD component of human SS-A/Ro autoantigen. *J Clin Invest*, 1991, **87**, 68-76.
29. PAPI S, DUQUESNOY P, CAZENEUVE C et al. Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial Mediterranean fever regulates translocation of the marenostriin/pyrin protein to the nucleus. *Hum Mol Genet*, 2000, **9**, 3001-3009.
30. RICHARDS N, SCHANER P, DIAZ A et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 2001, **276**, 39320-39329.
31. MASUMOTO J, TANIGUCHI S, AYUKAWA K et al. ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *J Biol Chem*, 1999, **274**, 33835-33838.
32. CONWAY KE, McCONNELL BB, BOWRING CE et al. TMS1, a novel proapoptotic caspase recruitment domain protein, is a target of methylation-induced gene silencing in human breast cancers. *Cancer Res*, 2000, **60**, 6236-6242.
33. STEHLIK C, FIORENTINO L, DORFLEUTNER A et al. The PAAD/PYRIN-family protein ASC is a dual regulator of a conserved step in nuclear factor kappaB activation pathways. *J Exp Med*, 2002, **196**, 1605-1615.
34. MASUMOTO J, DOWDS TA, SCHANER P et al. ASC is an activating adaptor for NF- κ B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **303**, 69-73.
35. DOWDS TA, MASUMOTO J, CHEN FF et al. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **302**, 575-580.

36. CAZENEUVE C, PAPIN S, DUQUESNOY P et al. Subcellular localisation of marenstrin/pyrin isoforms carrying the most common mutations involved in familial Mediterranean fever in the presence or absence of its binding partner ASC. *J Med Genet* (sous presse).
37. TSCHOPP J, MARTINON F, BURNS K. NALPs : a novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2003, **4**, 95-104.
38. MANJI GA, WANG L, GEDDES BJ et al. PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF- κ B. *J Biol Chem*, 2002, **277**, 11570-11575.
39. SRINIVASULA SM, POYET JL, RAZMARA M et al. The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1. *J Biol Chem*, 2002, **277**, 21119-21122.
40. WANG L, MANJI GA, GRENIER JM et al. PYPAF7, a novel PYRIN-containing Apaf1-like protein that regulates activation of NF- κ B and caspase-1-dependent cytokine processing. *J Biol Chem*, 2002, **277**, 29874-29880.
41. HUGOT JP, CHAMAILLARD M, ZOUALI H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001, **411**, 599-603.
42. OGURA Y, BONEN DK, INOHARA N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, **411**, 603-606.
43. MICELI-RICHARD C, LESAGE S, RYBOJAD M et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet*, 2001, **29**, 19-20.
44. FRENKEL J, RIJKERS GT, MANDEY SH et al. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1beta secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 2794-2803.
45. GRATEAU G. Musculoskeletal disorders in secondary amyloidosis and hereditary fevers. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2004, **18** (sous presse).
46. KNECHT A, DE BEER FC, PRAS M. Serum amyloid A protein in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med*, 1985, **102**, 71-72.
47. HULL KM, DREWE E, AKSENTJEVICH I et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) : emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine*, 2002, **81**, 349-368.
48. DRENTH JP, VAN DEUREN M, VAN DER VEN-JONGEKRIJG J et al. Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood*, 1995 ; **85**, 3586-3593.
49. TUGLULAR S, YALCINKAYA F, PAYDAS S et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**, 2003-2005.
50. MELIKOGLU M, OZDOGAN H, KORKMAZ C et al. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 2000, **59**, 910-913.
51. DUZOVA A, BAKKALOGLU A, BESBAS N et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*, 2003, **21**, 509-514.
52. LIVNEH A, LANGEVITZ P, SHINAR Y et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*, 1999, **6**, 1-6.
53. BALCI B, TINAZTEPE K, YILMAZ E et al. MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood : a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**, 1921-1923.
54. GRATEAU G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol*, 2000, **12**, 61-64.
55. CAZENEUVE C, SARKISIAN T, PECHEUX C et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever : diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet*, 1999, **65**, 88-97.
56. BOOTH DR, BOOTH SE, GILLMORE JD et al. SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic AA amyloidosis. *Amyloid*, 1998, **5**, 262-265.
57. CAZENEUVE C, AJRAPETYAN H, PAPIN S et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet*, 2000, **67**, 1136-1143.
58. GERSHONI-BARUCH R, BRIK R, ZACKS N et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 1149-1155.
59. AKAR N, HASIPEK M, AKAR E et al. Serum amyloid A1 and tumor necrosis factor-alpha alleles in Turkish familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Amyloid*, 2003, **10**, 12-16.

60. BABA S, MASAGO SA, TAKAHASHI T et al. A novel allelic variant of serum amyloid A, SAA1 gamma : genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic AA-amyloidosis. *Hum Mol Genet*, 1995, **4**, 1083-1087.
61. MORIGUCHI M, TERAI C, KOSEKI Y et al. Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Genet*, 1999, **105**, 360-366.
62. YAMADA T, OKUDA Y, TAKASUGI K et al. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. *Amyloid*, 2003, **10**, 7-11.
63. MORIGUCHI M, TERAI C, KANEKO H et al. A novel single-nucleotide polymorphism at the 5'-flanking region of SAA1 associated with risk of type AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, 1266-1272.
64. YAMADA T, WADA A, ITOH Y et al. Serum amyloid A1 alleles and plasma concentrations of serum amyloid A. *Amyloid*, 1999, **6**, 199-204.
65. WHICHER JT. Abnormalities of plasma proteins. *In* : Williams DL, Marks V. *Biochemistry in Clinical Practice*, London, William Heinemann Medical Books Limited, 1983 : 221-251.
66. SUNGUR CI. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1872-1873.
67. ZEMER D, PRAS M, SOHAR E et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*, 1986, **314**, 1001-1005.
68. ONER A, ERDOGAN O, DEMIRGIN G et al. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*, 2003, **18**, 521-526.
69. DREWE E, McDERMOTT EM, POWELL PT et al. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) : clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology*, 2003, **42**, 235-239.
70. DREWE E, McDERMOTT EM, POWELL RJ. Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1044-1045.
71. ELKAYAM O, HAWKINS PN, LACHMANN H et al. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 2571-2573.
72. GOTTENBERG JE, MERLE-VINCENT F, BENTABERRY F et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides : a follow up report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 2019-2024.
73. SERRATRICE J, GRANEL B, DISDIER P et al. Resolution with etanercept of nephrotic syndrome due to renal AA amyloidosis in adult Still's disease. *Am J Med*, 2003, **115**, 589-590.
74. HAWKINS PN, LACHMANN HJ, McDERMOTT MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 2583-2584.
75. DRENTH JP, VONK AG, SIMON A et al. Limited efficacy of thalidomide in the treatment of febrile attacks of the hyper-IgD and periodic fever syndrome : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **298**, 1221-1226.
76. ARKWRIGHT PD, McDERMOTT MF, HOUTEN SM et al. Hyper IgD syndrome (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol*, 2002, **130**, 484-488.
77. TAKADA K, AKSENTIEVICH I, MAHADEVAN V et al. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 2645-2651.
78. CHEVREL G, JENVRIN C, MCGREGOR B et al. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis : a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, **40**, 821-825.