



HAL
open science

La fièvre méditerranéenne : état des lieux d'une maladie rare et témoignages de patients

Marine Martin

► **To cite this version:**

Marine Martin. La fièvre méditerranéenne : état des lieux d'une maladie rare et témoignages de patients. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01445374

HAL Id: dumas-01445374

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01445374v1>

Submitted on 24 Jan 2017

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

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

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016

Thèse n°133

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16 décembre 2016 à Bordeaux

Par **Marine MARTIN**

Née le 11 septembre 1990 à Saint-Jean-d'Angély

**LA FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE :
ÉTAT DES LIEUX D'UNE MALADIE RARE
ET TÉMOIGNAGES DE PATIENTS**

Directeur de thèse

Madame Françoise AMOUROUX

Membres du jury

Mme Catherine CHÈZE	Maître de conférences – HDR	Président du jury
Mme Françoise AMOUROUX	Docteur en Pharmacie - Professeur Associé	Juge
M. Jean-Pierre LACHÈZE	Docteur en Pharmacie	Juge

REMERCIEMENTS

À mes juges,

À madame Catherine CHÈZE,

Je vous remercie d'avoir accepté avec tant d'enthousiasme de présider mon jury de thèse. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet.

À madame Françoise AMOUROUX,

Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, et d'avoir été le déclic concernant ce sujet qui m'a passionnée. Merci pour votre aide et vos précieux conseils.

À monsieur Jean-Pierre LACHÈZE,

Un grand merci pour avoir cru en moi et m'avoir intégrée à votre équipe il y a bientôt deux ans. C'est au sein de votre officine que je me suis épanouie, et que d'étudiante je suis devenue pharmacien. Je suis très fière de vous compter aujourd'hui parmi les membres de mon jury.

À Audrey, Céline, Laura, et toutes les personnes avec qui j'ai pu m'entretenir. Merci pour votre aide, votre disponibilité et l'intérêt que vous avez porté à mon projet. J'ai été très touchée par vos histoires, et j'espère que j'ai pu retranscrire justement ce que vous m'avez confié.

À mes parents, À Cathou,

Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir donné la chance de suivre ces longues études et de m'avoir soutenue dans ce parcours semé d'embûches. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis. Merci d'être là.

À ma sœur,

Eh oui La Ptite est devenue grande ; « une fille fière, une fille forte... » ! Merci pour tous ces bons moments passés ensemble. Merci pour ton aide sur la fin de ma thèse. J'espère que l'on sera toujours aussi proches pour le reste de notre vie.

À mes grands-parents, à toute ma famille,

Merci pour votre présence à mes côtés.

À Alexis,

Merci d'être là et de me supporter dans les bons et les mauvais moments. J'ai hâte que l'on puisse reprendre notre vie ensemble. Tu es précieux pour moi.

À *Annie et Philippe*, merci pour votre soutien, vos conseils, et tout ce que vous faites pour nous.

À mes amies de toujours, Jeanne, Caro, Clem, Barbie, Aurélie

Je ne compte plus les années et vous êtes toujours à mes côtés. Merci pour tout ce que l'on a partagé. C'est une chance de savoir que je peux compter sur vous, quoi qu'il arrive.

À Solène,

Quel heureux hasard ce premier jour de P1 ! J'ai adoré nos délires, et j'espère qu'un jour on mettra nos deux noms côte à côte pour ce fameux projet. De toutes les façons, tu le sais bien : « j'irai où tu iras » ;) Merci pour ton aide précieuse.

À Camille, Diane, Fiona, Marie,

Merci pour tous ces agréables moments, votre joie de vivre et votre folie. Une chance d'avoir croisé votre route au cours de ces études.

À Sophie et Guillaume LACHÈZE, et mes collègues de la pharmacie Chemin Long,

Pour votre confiance. Vous m'avez donné le goût de la pharmacie d'officine et contribué à l'amélioration de mon expérience officinale. Vous m'avez encouragée et soutenue pendant les étapes importantes de mes études. Merci à tous.

SOMMAIRE

PARTIE I : La FMF, physiopathologie, clinique et diagnostic

I.	LA FMF	4
A.	CLASSIFICATION	4
B.	LA FMF, UNE MALADIE GENETIQUE	5
i.	<i>Rappels de génétique</i>	5
ii.	<i>La FMF</i>	7
iii.	<i>Les différentes situations possibles</i>	8
C.	ÉPIDÉMIOLOGIE	14
II.	PHYSIOPATHOLOGIE	15
A.	LE SYSTEME IMMUNITAIRE INNE	15
B.	LA REACTION INFLAMMATOIRE	16
C.	LA FMF	17
III.	CLINIQUE	19
A.	LA FIEVRE.....	20
B.	LES DOULEURS ABDOMINALES	20
C.	LES DOULEURS THORACIQUES	21
D.	LES DOULEURS ARTICULAIRES	21
E.	LES AUTRES MANIFESTATIONS DE LA FMF	21
i.	<i>Signes cutanés</i>	21
ii.	<i>Douleurs testiculaires</i>	22
iii.	<i>Douleurs musculaires</i>	22
iv.	<i>Splénomégalie</i>	23
IV.	DIAGNOSTIC	24
A.	PREMIERE ETAPE : ELIMINER LES AUTRES CAUSES	24
B.	DEUXIEME ETAPE : L'ANALYSE CLINIQUE.....	25
i.	<i>La fièvre</i>	27
ii.	<i>Les signes inflammatoires</i>	27
iii.	<i>Particularités et exceptions</i>	27
C.	TROISIEME ETAPE : LES EXAMENS ASSOCIES.....	28
i.	<i>Recherche d'un syndrome inflammatoire</i>	28
ii.	<i>Le test SAA (Serum Amyloid A)</i>	28
iii.	<i>Le test génétique</i>	29
1.	Déroulement du test	29
2.	Les mutations recherchées.....	30
3.	Interprétation du test.....	31

PARTIE II : La prise en charge, le traitement, le suivi et la grossesse

I.	LA PRISE EN CHARGE	34
A.	LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX.....	34
i.	<i>Traitement de fond</i>	34
1.	La colchicine	35
a.	Mode d'action	36
b.	Médicament à marge thérapeutique étroite	37
c.	Posologie.....	38
i.	Chez l'adulte	38
ii.	Chez l'enfant	38
d.	Effets secondaires	39
e.	Interactions médicamenteuses	40
i.	Contre-indications.....	42
ii.	Associations déconseillées.....	42
iii.	Précautions d'emploi	42
f.	Signes de surdosage et conduite à tenir	43
2.	En cas de résistance à la colchicine	44
a.	Anakinra : mode d'action	45
b.	Anakinra : effets indésirables.....	46
c.	Précautions à prendre avant le début du traitement.....	46
ii.	<i>Traitement de la crise</i>	47
1.	En première intention	48
2.	En deuxième intention	48
B.	LES SOLUTIONS NON MEDICAMENTEUSES	49
i.	<i>Éducation thérapeutique</i>	49
1.	Chez l'adulte	49
2.	Chez l'enfant.....	50
ii.	<i>Prise en charge psychologique</i>	51
iii.	<i>Rééducation articulaire</i>	51
II.	ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS.....	52
A.	LE RISQUE MAJEUR : L'AMYLOSE AA.....	52
i.	<i>Pathogenèse</i>	53
ii.	<i>Manifestations cliniques</i>	54
iii.	<i>Diagnostic</i>	55
iv.	<i>Traitement</i>	57
v.	<i>Évolution</i>	57
B.	L'ARTHROPATHIE CHRONIQUE	57
C.	LA PERICARDITE.....	58
D.	LA STERILITE	58
III.	LE SUIVI	58
A.	LES OBJECTIFS DU SUIVI.....	58
B.	LE SUIVI CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.....	59
IV.	FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT	60
A.	FERTILITE/STERILITE	60
B.	GROSSESSE	60
C.	ALLAITEMENT	60

PARTIE III : Témoignages de patients

I.	LE DIAGNOSTIC	63
A.	UN DIAGNOSTIC EVIDENT	63
B.	DE LONGUES ANNEES D'ERRANCE MEDICALE	64
II.	LA VIE AU QUOTIDIEN	67
A.	LES CRISES.....	67
B.	LE DECLENCHEUR DES CRISES.....	69
C.	ALIMENTATION	69
D.	GERER LA VIE EN SOCIETE	70
i.	<i>L'école</i>	70
ii.	<i>Le milieu professionnel</i>	72
E.	LE SPORT	73
F.	LES CONSEQUENCES PSYCHOLOGIQUES	74
G.	ASSOCIATIONS DE PATIENTS.....	75
H.	GARDER LE MORAL	77
III.	TRAITEMENT	78
A.	UN RAPPEL DE LA MALADIE.....	79
B.	UN TRAITEMENT QUI CHANGE LA VIE	79
C.	LES EFFETS INDESIRABLES	79
D.	LE TRAITEMENT DE LA CRISE	80
IV.	GROSSESSE	80

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : De la cellule au gène (4).....	5
Figure 2 : Caryotype humain normal (10)	6
Figure 3 : Le gène (4).....	6
Figure 4 : Légende des arbres génétiques à suivre (4).....	8
Figure 5 : Deux porteurs sains (4).....	9
Figure 6 : Un malade et un non porteur (4)	10
Figure 7 : Un malade et un porteur sain (4).....	11
Figure 8 : Un porteur sain et un non porteur (4)	12
Figure 9 : Deux malades (4).....	13
Figure 10 : Évolution historique et géographique de la FMF (4)	14
Figure 11 : Initiation et symptômes de la réaction inflammatoire aiguë (14).....	16
Figure 12 : Effets pléiotropes des cytokines de la réaction inflammatoire (13)	17
Figure 13 : Théorie pro-inflammatoire de la protéine responsable de la FMF (11)	18
Figure 14 : Plaque érysipéloïde (16).....	22
Figure 15 : Les variants du gène MEFV (octobre 2014) (18).....	30
Figure 16 : Interprétation des résultats génétiques (3).....	32
Figure 17 : Colchicum autumnale.....	35
Figure 18 : Boîte française de Colchicine 1 mg (23).....	36
Figure 19 : Mécanisme d'action de la colchicine (24)	37
Figure 20 : Médicament à marge thérapeutique étroite (25).....	37
Figure 21 : Boîte française de Colchimax® (26).....	39
Figure 22 : Calendrier vaccinal 2016 (31)	46
Figure 23 : Mécanisme pathogénétique menant à la formation et au dépôt des fibrilles AA (38).....	54
Figure 24 : Diagnostic de l'amylose AA (38).....	55
Figure 25 : Dépôts de protéines AA colorées au rouge Congo en lumière normale (gauche) et en lumière polarisée (droite) (38)	56
Figure 26 : Coloration immunohistochimique utilisant un anticorps monoclonal spécifique anti-protéine AA (38).....	56
Figure 27 : Deux captures d'écran de l'application MAImoris-e de Novartis (41)	68
Figure 28 : Carte de la communauté FMF sur Rareconnect.org (44)	76
Figure 29 : Plaquette « La colchicine au long cours » (39)	78
Figure 30 : Plaquette « J'attends un enfant et j'ai la FMF » (39)	81

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux critères des fièvres récurrentes (5).....	24
Tableau 2: Adaptations de la posologie de la colchicine (3)	41
Tableau 3 : Méthodes non médicamenteuses pour mieux supporter les crises (4).....	47
Tableau 4 : Classification des amyloses : quelques exemples (38)	52

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CAPS	Syndrome périodique associé à la cryopyrine
CDA	Commission des droits et de l'autonomie
CINCA	Syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire
CRP	Protéine C reactive
FDA	Food and Drug Administration
FMF	Fièvre méditerranéenne familiale
FHR	Fièvre héréditaire récurrente
HIDS	Hyper-immunoglobulinémie D syndrome
IL-1	Interleukine 1
IL-6	Interleukine 6
INR	International Normalized Ratio
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MEFV	Mediterranean fever
NFS	Numération formule sanguine
PAI	Projet d'accueil individualisé
PPS	Projet personnalisé de scolarisation
SAA	Serum Amyloid A
TNF α	Tumor Necrosis Factor alpha
TRAPS	Tumor Necrosis Factor receptor Periodic Syndrome
VS	Vitesse de sédimentation
VZV	Varicella-Zoster Virus

INTRODUCTION

La fièvre méditerranéenne familiale est une maladie auto-inflammatoire caractérisée par des crises fébriles brèves récurrentes et des inflammations des séreuses, provoquant des douleurs abdominales et thoraciques, des arthralgies et des myalgies.

Comme son nom l'indique, la fièvre méditerranéenne touche principalement les populations du pourtour méditerranéen ; là où elle est apparue il y a plusieurs milliers d'années.

Bien qu'elle se soit répandue dans le monde entier, notamment via les voies du commerce, le nombre de malades reste nettement plus important dans les populations arméniennes, juives sépharades, turques et arabes.

Elle est, dans le reste du monde, considérée comme une maladie rare.

Dans un premier temps, nous détaillerons la physiopathologie, la clinique et le diagnostic, puis dans un second temps les complications possibles de la maladie, ainsi que les solutions existantes grâce, notamment, au traitement par la colchicine.

Par la suite, c'est au travers du cas de différents patients atteints de FMF que nous découvrirons leur quotidien avec la maladie et tout ce que cela implique.

PARTIE I

La FMF

Physiopathologie, clinique et diagnostic

I. La FMF (1-2-3-4-5)

a. Classification

La fièvre méditerranéenne familiale, aussi connue sous le nom de maladie périodique (du fait de son caractère récidivant), appartient à la famille des fièvres héréditaires récurrentes (FHR), et plus précisément à la famille des maladies auto-inflammatoires héréditaires dont elle est la plus fréquente.

On décrit actuellement sous le nom de fièvres héréditaires récurrentes un groupe d'affections caractérisées par des accès fébriles récidivants sans cause infectieuse, résolutifs en quelques heures voire quelques jours, associés à des phénomènes inflammatoires générés spontanément par le corps et touchant en premier lieu les séreuses, les synoviales et la peau.

Elles sont associées à des mutations de gènes codant des protéines impliquées dans l'immunité innée qui peut s'activer de façon inappropriée et aboutir à la formation en excès de molécules responsables de fièvre.

Plusieurs maladies peuvent être à l'origine d'une fièvre récurrente auto-inflammatoire :

- La fièvre méditerranéenne familiale (ou maladie périodique) ;
- Le syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF (ou TRAPS) ;
- Les pathologies auto-inflammatoires systémiques héréditaires associées à la cryopyrine regroupant plusieurs maladies (urticaire familiale au froid, syndrome de Muckle-Wells, syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire (ou CINCA)) ;
- Les déficits en mévalonate kinase regroupant le syndrome hyper-immunoglobulinémie IgD (HIDS) et l'acidurie mévalonique ;
- Le syndrome de Marshall.

Toutes ces maladies ont comme point commun la répétition d'épisodes de fièvre inexplicée (au moins trois, voire six épisodes chez l'enfant) d'une durée d'un à plus de sept jours. On retrouve également une atteinte des séreuses, des douleurs abdominales, des douleurs thoraciques, des atteintes musculaires et une éventuelle atteinte cutanée.

Ces maladies se distinguent des maladies auto-immunes par l'absence d'auto-anticorps (anticorps dirigés contre les propres constituants d'un individu) et de cellules auto-réactives.

b. La FMF, une maladie génétique (4-6-7-8-9)

i. Rappels de génétique

Le corps humain est constitué de milliards de cellules. Ces cellules constituent l'unité de base nécessaire à la fabrication de tous les composants nécessaires à son fonctionnement.

Chacune de ces cellules renferme un noyau contenant toute l'information génétique. Celle-ci est contenue dans les chromosomes, qui eux-mêmes protègent l'ADN.

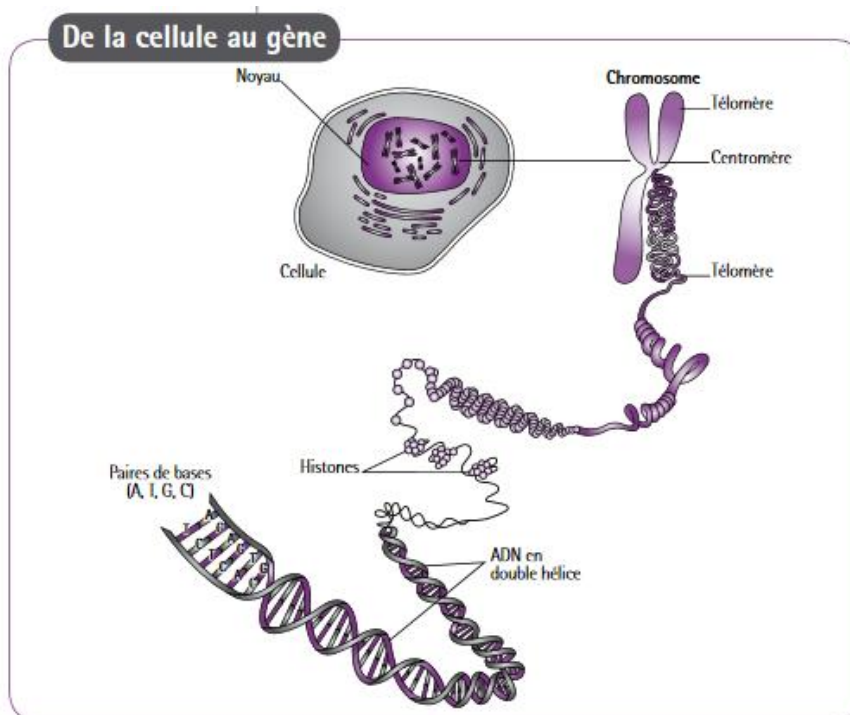


Figure 1 : De la cellule au gène (4)

L'information génétique est répartie sur 23 paires de chromosomes. Pour chaque paire, il y a un chromosome d'origine paternelle et un d'origine maternelle. Ainsi, pour une même paire, les deux chromosomes ne sont pas identiques.

Les vingt-deux premières paires de chromosomes sont appelées « autosomes », la vingt-troisième paire correspond au chromosome sexuel X ou Y (celui déterminant le sexe de la personne).

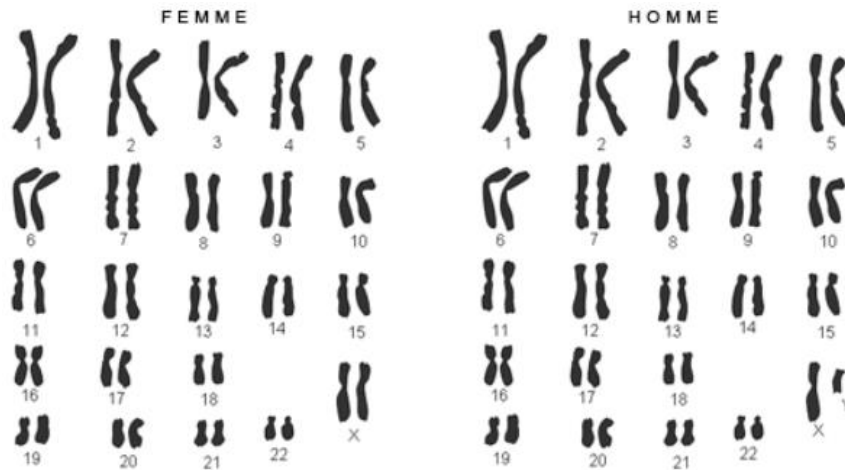


Figure 2 : Caryotype humain normal (10)

Les chromosomes sont constitués d'ADN qui porte les gènes. Le gène est un fragment d'ADN correspondant à une information génétique particulière codant pour une protéine unique. Il s'agit donc d'une très petite portion de chromosome. Le gène se divise en une succession de parties codantes et non codantes qui sont les exons et les introns.

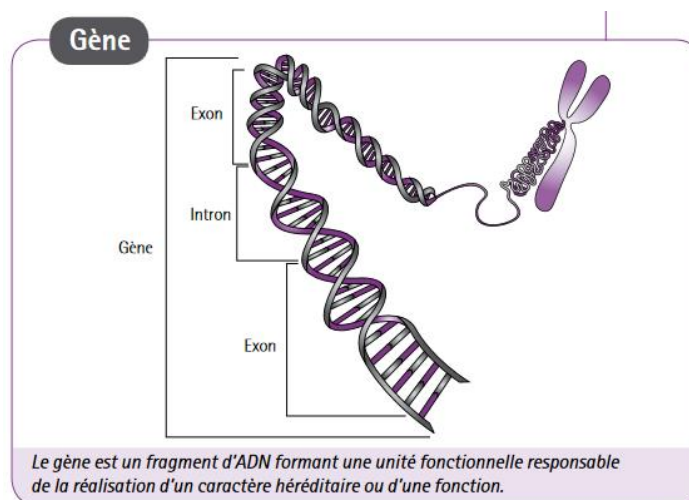


Figure 3 : Le gène (4)

Chaque personne possède deux copies du message héréditaire, une paternelle et une maternelle. Ainsi, chaque chromosome existe en deux exemplaires. Par conséquent, chaque gène est présent en double dans nos cellules. Les deux copies d'un même gène, appelées « allèles » sont le plus souvent différentes : une provenant du père et l'autre de la mère. Ces deux alternatives du gène sont situées au même locus sur le chromosome. La présence d'un allèle différent au niveau du génome peut soit modifier le phénotype (le changement s'exprime

donc sur le mode dominant), soit ne pas modifier le phénotype (mode récessif nécessitant la présence des deux allèles identiques pour s'exprimer).

Parfois, on retrouve dans l'ADN une modification accidentelle de sa séquence. C'est ce que l'on appelle une mutation. Beaucoup n'ont aucun effet sur l'organisme, mais il arrive que celle-ci entraîne une maladie.

ii. La FMF

La transmission de la FMF est héréditaire, c'est-à-dire qu'elle est due à la transmission d'un gène provenant de ses parents.

Elle est considérée comme une maladie à transmission autosomique récessive. En d'autres termes, le gène muté se trouve sur un chromosome non sexuel (ni X ni Y) appelé autosome. La présence des deux allèles mutés est donc nécessaire pour que la maladie s'exprime.

Si la personne hérite d'une seule copie défectueuse, la copie normale va compenser le défaut de la copie anormale, dans la plupart des cas. Ces personnes sont hétérozygotes pour le gène en question et sont appelées « porteurs sains ». Cette appellation traduit le fait que, le plus souvent, ces personnes sont asymptomatiques mais peuvent en revanche transmettre la mutation à leurs enfants.

Si la personne est porteuse de deux mutations identiques, elle est homozygote pour le gène et va exprimer la maladie.

Il existe également des cas où les personnes sont hétérozygotes composites, c'est-à-dire qu'elles sont porteuses de deux mutations différentes.

Le gène portant les mutations responsables de la FMF a été identifié par deux équipes en parallèle (une équipe française et une équipe israélo-américaine) en 1997 et a été nommé MEFV (pour Mediterranean fever). Il se situe sur le bras court du chromosome 16. Environ 300 mutations ont été identifiées dans le gène, mais quatre d'entre elles représentent plus de 80 % des mutations trouvées chez les malades.

De plus, le gène impliqué étant un autosome, il en découle qu'il y aura autant de filles que de garçons atteints.

iii. Les différentes situations possibles

La maladie étant autosomique récessive, elle ne sera pas présente lors de toutes les naissances et pourra ainsi sauter une, voire plusieurs générations, rendant le diagnostic parfois difficile.

Nous allons nous intéresser à différents cas de figure selon que les parents sont sains, porteurs sains ou malades.

Ici, peu importe que le porteur/malade soit un homme ou une femme puisque la transmission se fait par un autosome, le chromosome 16, et non par les chromosomes sexuels.

Il convient de rappeler qu'en génétique, les probabilités sont théoriques. En pratique, c'est la loi du hasard qui s'applique à chaque grossesse.

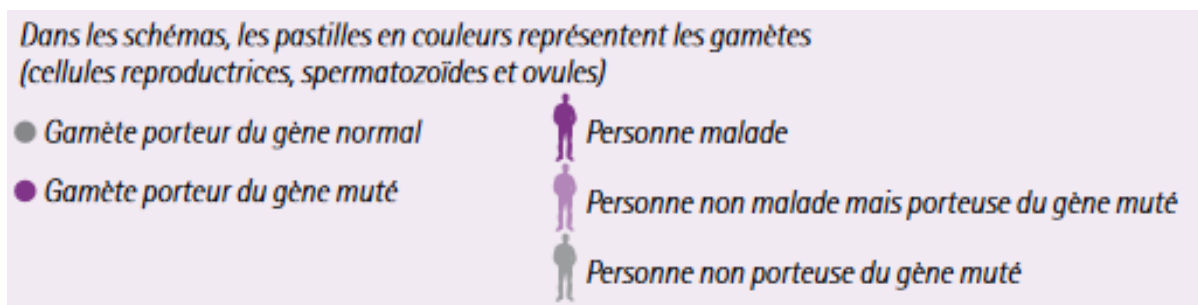


Figure 4 : Légende des arbres génétiques à suivre (4)

CAS N° 1

Dans ce premier cas, les deux parents sont porteurs sains, c'est-à-dire que chacun porte un seul allèle muté du gène MEFV. Ceci signifie qu'ils sont hétérozygotes et qu'ils n'expriment pas la maladie, mais qu'ils peuvent la transmettre à leurs enfants.

Cette situation est la plus fréquemment rencontrée.

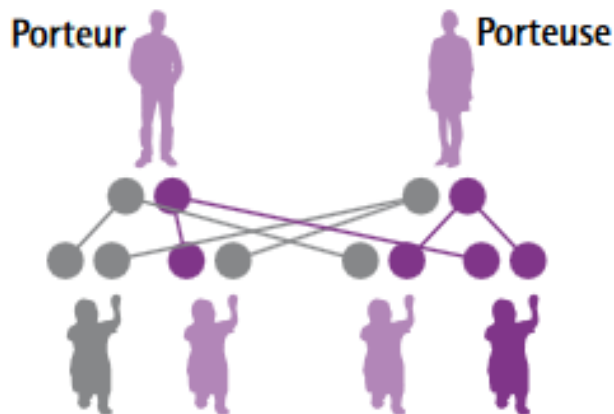


Figure 5 : Deux porteurs sains (4)

Synthèse :

À chaque grossesse de ce couple, les probabilités sont les suivantes :

- Avoir un enfant sain, ne portant aucune mutation : $\frac{1}{4}$ (ou 25%)
- Avoir un enfant porteur sain, porteur d'un gène muté : $\frac{1}{2}$ (ou 50%)
- Avoir un enfant malade, porteur des deux gènes mutés : $\frac{1}{4}$ (ou 25%).

Donc, à chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25 %.

Cette situation explique le fait que la FMF puisse sauter plusieurs générations.

CAS N° 2

Dans ce deuxième cas, un parent est malade (homozygote pour le gène muté), l'autre est sain (ne possède aucune copie du gène muté).

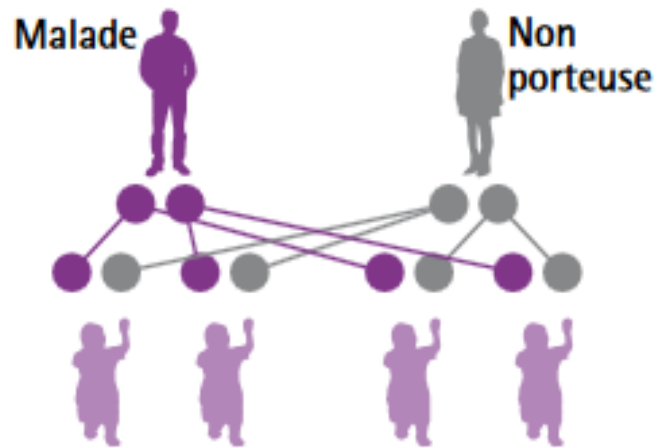


Figure 6 : Un malade et un non porteur (4)

Synthèse :

Tous les enfants de ce couple seront porteurs d'un allèle muté du gène. Ils seront donc hétérozygotes, c'est-à-dire porteurs sains.

Donc, ce couple n'aura pas d'enfant malade.

Cette situation explique également le fait que la FMF puisse sauter plusieurs générations. En effet, tous les enfants étant porteurs à l'âge d'avoir des enfants, ils peuvent se retrouver dans le cas n° 1.

CAS N° 3

Dans ce troisième cas de figure, un parent est malade (homozygote pour le gène muté), l'autre est porteur sain (hétérozygote, possède une copie du gène muté).

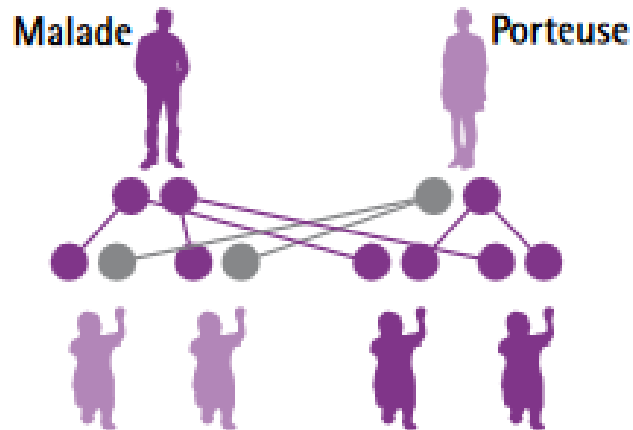


Figure 7 : Un malade et un porteur sain (4)

Synthèse :

À chaque grossesse de ce couple, les probabilités sont les suivantes :

- Avoir un enfant porteur sain, porteur d'un gène muté (hétérozygote) : $\frac{1}{2}$
- Avoir un enfant malade, porteur des deux gènes mutés (homozygote) : $\frac{1}{2}$.

Donc, à chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50 %.

CAS N° 4

Dans ce quatrième cas, un parent est porteur sain (hétérozygote), l'autre est sain (ne possède aucun allèle muté).

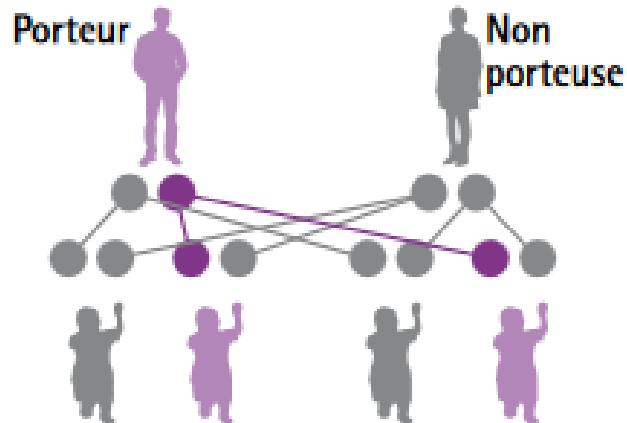


Figure 8 : Un porteur sain et un non porteur (4)

Synthèse :

À chaque grossesse de ce couple, les probabilités sont les suivantes :

- Avoir un enfant sain, porteur d'aucune mutation : $\frac{1}{2}$ (ou 50 %) ;
- Avoir un enfant porteur sain, porteur d'un gène muté (hétérozygote) : $\frac{1}{2}$ (ou 50 %)

Donc, à chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 0 %.

Cette situation explique, comme pour les cas n° 1 et 2, que la maladie puisse sauter plusieurs générations.

CAS N° 5

Dans ce dernier cas, les deux parents sont malades (porteurs des deux allèles mutés du gène, homozygotes).

Ce cas est le plus rare. Il peut être retrouvé dans des situations particulières, notamment un couple qui s'est rencontré dans une association d'aide aux malades ou dans des institutions spécialisées.

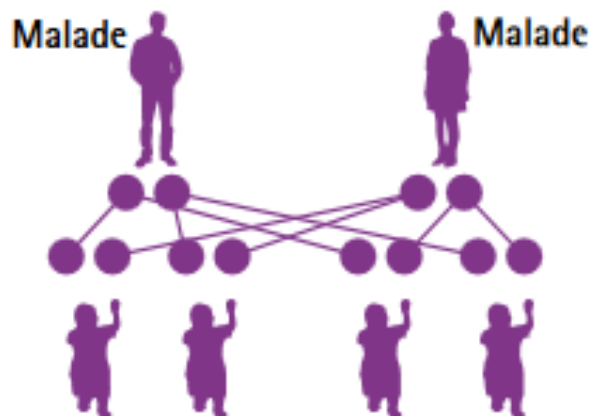


Figure 9 : Deux malades (4)

Synthèse :

Tous les enfants de ce couple seront malades.

En d'autres termes, le risque d'avoir un enfant malade est de 100 %.

c. Épidémiologie

La FMF est apparue il y a plusieurs milliers d'années en Mésopotamie, puis s'est répandue via le commerce, les invasions et les migrations. Ainsi, on la retrouve aujourd'hui dans le monde entier, chez des personnes ayant des origines méditerranéennes, même après plusieurs générations. En effet, nous avons vu précédemment que la maladie est à transmission récessive ; elle peut, par conséquent, sauter plusieurs générations.

Malgré tout, elle touche beaucoup plus les populations du pourtour méditerranéen, et en particulier les populations arméniennes, juives sépharades, turques et arabes.

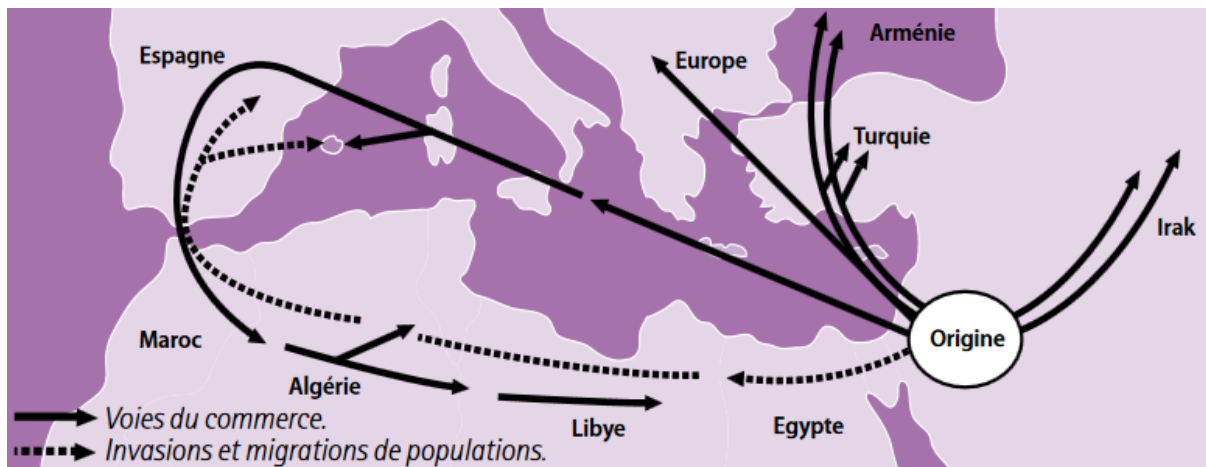


Figure 10 : Évolution historique et géographique de la FMF (4)

i. Prévalence

La prévalence, c'est la fréquence observée de la maladie à un moment donné dans une population donnée. C'est le nombre total de malades présents à un instant t.

Dans notre cas, il faut se montrer prudent car le nombre réel est sous-estimé du fait que certaines formes peuvent passer inaperçues ou être mal identifiées (voire non identifiées dans les pays où la maladie est rare).

La prévalence de malades dans les populations à risque (arméniennes, turques, ...) varie entre 1/150 et 1/1000, et peut atteindre 1/4 pour les hétérozygotes.

En France, la FMF est une maladie rare. En effet, elle représente moins de 1/5000. On estime entre 5000 et 15000 le nombre de malades en France.

En Italie, Grèce et Espagne, la FMF n'est plus considérée comme une maladie rare, du fait des migrations et du commerce ayant eu lieu dans tout le bassin méditerranéen et implantant alors des familles atteintes de FMF dans ces pays-là.

II. Physiopathologie (3-11-12-13)

La FMF est une maladie auto-inflammatoire héréditaire pour laquelle les mutations du gène MEFV entraînent un dérèglement du système immunitaire inné, c'est-à-dire la première réponse immunitaire immédiate non spécifique.

a. Le système immunitaire inné

Les réponses immunitaires s'articulent autour des deux grands axes du système immunitaire : l'immunité innée (présente dès la naissance, et non spécifique) et l'immunité adaptative (acquise, et spécifique), visant essentiellement à protéger l'organisme des infections et du développement tumoral.

L'immunité innée est un ensemble de réactions intervenant rapidement dans de nombreuses situations potentiellement dangereuses pour l'organisme. Ces réactions sont mises en œuvre en moins de 24 heures en des circonstances variées (lésions tissulaires, contamination par un agent infectieux, ...) et de façon stéréotypée, avec la même rapidité dès la première rencontre avec une situation de danger. Ces réactions étant innées et non spécifiques, elles ne nécessitent pas d'apprentissage préalable (contrairement à l'immunité adaptative).

Les principales cellules de l'immunité innée sont les polynucléaires, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Ces cellules ont la capacité de sécréter des protéines solubles ayant des propriétés diverses telles que recruter d'autres cellules, activer des cellules à produire des médiateurs de l'inflammation, ou encore ayant des propriétés pro-inflammatoires comme IL-1, IL-6 et le TNF α .

La réponse immunitaire innée constitue la première ligne de défense mise en œuvre dont la réaction inflammatoire aiguë représente un mécanisme essentiel.

b. La réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire aiguë est initiée par des cellules immunitaires patrouillant en permanence dans les tissus. Ces cellules vont détecter les signaux de danger grâce à des récepteurs présents sur leur membrane plasmique.

La détection de signaux de danger induit la sécrétion de médiateurs chimiques de l'inflammation. Ces molécules vont notamment provoquer un afflux sanguin au niveau du site touché, à l'origine du gonflement, de la rougeur et de la chaleur associés à la réaction inflammatoire.

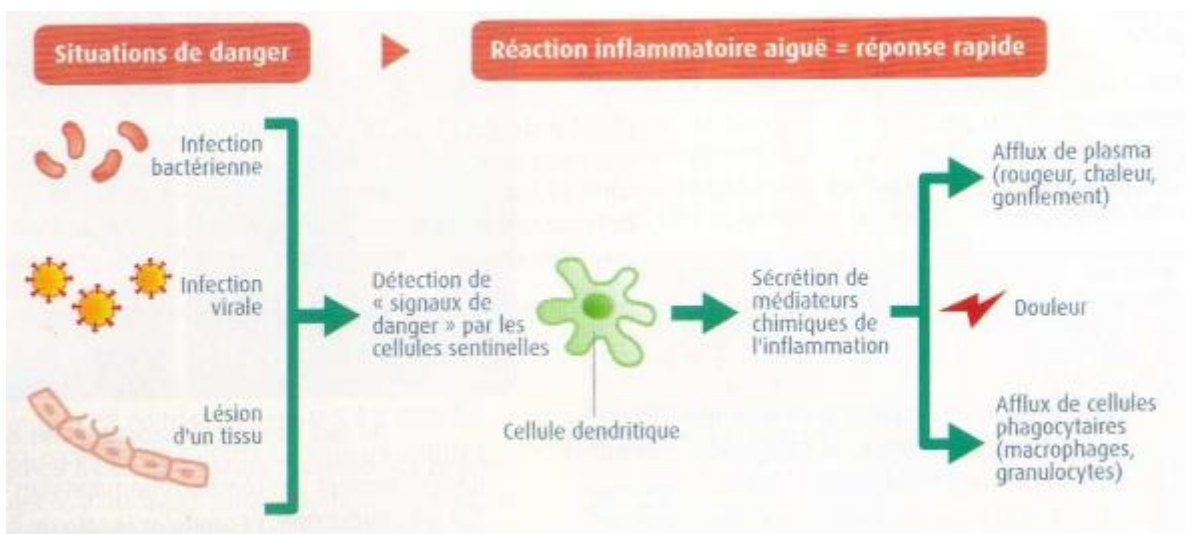


Figure 11 : Initiation et symptômes de la réaction inflammatoire aiguë (14)

La réaction inflammatoire est orchestrée par des cytokines (du grec « cyto » : cellules et « kinos » : mouvement), au premier rang desquelles l'IL-1 et le $TNF\alpha$.

Ces cytokines ont des effets pléiotropes en agissant aux niveaux cérébral, endothélial, tissulaire et hépatique.

Dans le cerveau, elles ont une action qui entraîne anorexie, asthénie, somnolence, mais aussi une action sur l'hypothalamus qui leur permet d'induire la fièvre. L'augmentation de la température corporelle donne un avantage à l'organisme sur le pathogène : les lymphocytes se divisent plus vite et le système immunitaire adaptatif est donc mobilisé plus rapidement,

alors que certains pathogènes ne se divisent pas ou se divisent moins bien à des températures élevées.

Au niveau endothélial, les cytokines induisent des modifications, notamment de la perméabilité des vaisseaux qui conditionnent la migration des leucocytes circulant dans les tissus. Ces modifications vasculaires expliquent les signes locaux tels que rougeur, douleur, tuméfaction, et chaleur.

Dans le foie, les cytokines induisent la production des protéines de la phase aiguë qui sont responsables des modifications de la composition plasmatique signant le syndrome inflammatoire biologique.

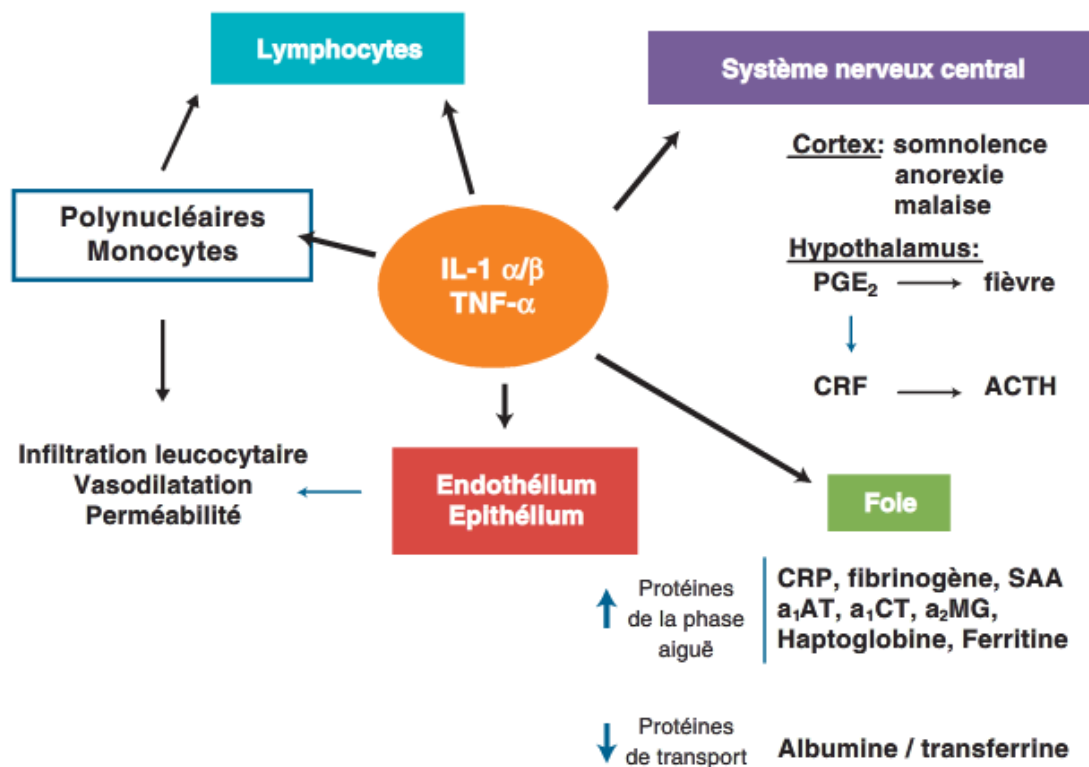


Figure 12 : Effets pléiotropes des cytokines de la réaction inflammatoire (13)

c. La FMF

Concernant la FMF, la mutation MEFV entraîne un dérèglement de l'immunité innée. Cette anomalie se situe principalement au niveau des monocytes et polynucléaires neutrophiles et se traduit par une sécrétion anormale de certaines cytokines telles que l'IL-1, IL-6 et le TNF α .

En effet, le rôle de la protéine marénostrine/pyrine codée par le gène MEFV serait de promouvoir l'apoptose des cellules ou de moduler la synthèse de cytokines après un stimulus.

Il semblerait que la pyrine puisse se lier à des protéines formant un complexe nommé « inflammasome ». Ce complexe entraînerait une cascade de réactions dont l'activation d'autres protéines induisant la sécrétion notamment d'IL-1 pro-inflammatoire.

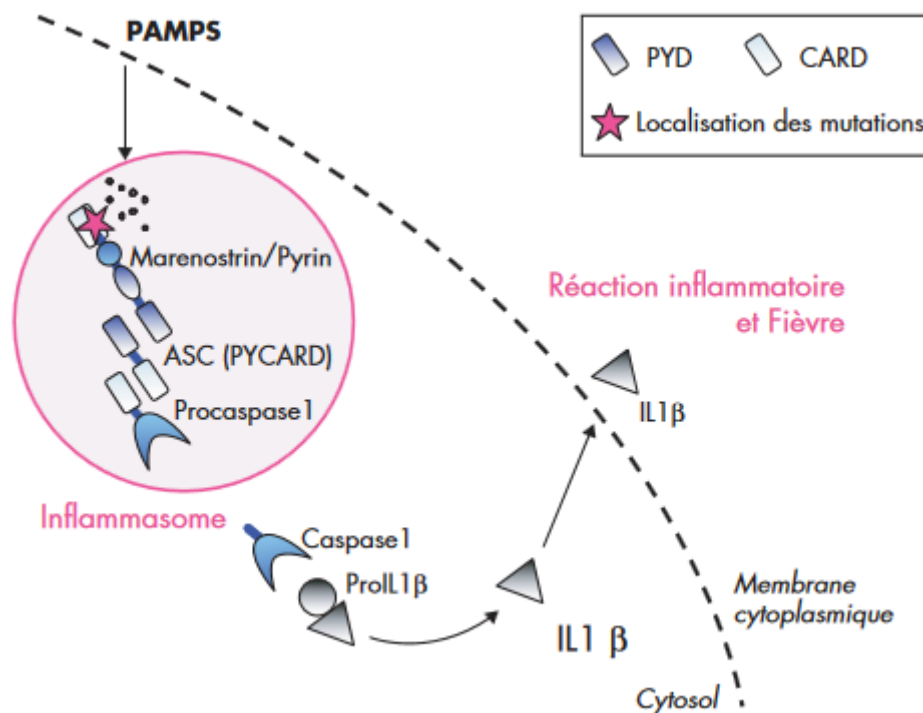


Figure 13 : Théorie pro-inflammatoire de la protéine responsable de la FMF (11)

L'IL-1 a un rôle majeur dans la FMF, car l'un de ses effets majeurs est l'induction de la fièvre en agissant directement sur les centres de l'hypothalamus qui contrôlent la température corporelle. L'IL-1 induit aussi une diminution de l'appétit et favorise le sommeil.

Cette sécrétion cytokinique entraîne une augmentation de la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP, SAA, ...) par le foie et est responsable des signes cliniques inflammatoires systémiques.

III. Clinique (3-4-11-15-16)

L'apparition des premiers symptômes de la maladie se fait généralement très tôt dans la vie du malade.

Les poussées commencent avant l'âge de 20 ans dans 90 % des cas, et l'âge de début est en moyenne de quatre ans.

Bien qu'il s'agisse d'une maladie héréditaire à transmission récessive, il ne faut pas négliger la part de l'environnement dans le déclenchement des crises. Les facteurs déclenchants identifiés sont notamment les émotions, le stress, l'activité physique inhabituelle, le manque de sommeil, les menstruations (17 % des patientes), le froid, le chaud, une infection, ...

De plus, près de 50 % des patients signalent des prodromes annonçant la crise, tels qu'une gêne dans le territoire où s'installe l'inflammation, une asthénie, une modification d'humeur comme l'irritabilité, des sensations de vertige, ou encore des modifications de l'appétit pouvant aller de la boulimie à l'absence totale de faim.

La présence de ces prodromes signe habituellement le début d'une crise de FMF dans les 12 à 24 heures.

Les crises durent en moyenne de quelques heures à trois jours et sont spontanément résolutive, laissant le patient fatigué, mais en bonne santé jusqu'à la prochaine crise. Seuls quelques rares patients souffrent de manifestations cliniques chroniques (en particulier, au niveau articulaire) en plus des manifestations paroxystiques.

Les crises réapparaissent à des intervalles de durée variable. Selon la fréquence des accès, on distingue des formes sévères, celles comportant deux ou trois crises par semaine, des formes moyennes, avec plusieurs crises par mois, et des formes plus légères, avec moins d'une crise par mois.

L'importance du retentissement général de la FMF est hautement dépendante de la fréquence et de l'intensité des crises.

a. La fièvre

Selon les crises, la fièvre va apparaître de manière plus ou moins fulgurante. Elle se situe en général entre 38,5 et 39° C, et peut atteindre 40° C. Celle-ci est accompagnée de frissons.

Elle dure en moyenne de 48 à 72 heures.

b. Les douleurs abdominales

Les douleurs abdominales sont les manifestations cliniques les plus fréquentes accompagnant la fièvre. On les retrouve dans 90 % des crises chez l'enfant, leur incidence diminuant à l'âge adulte.

Ces crises apparaissent brusquement chez un sujet en bonne santé. Elles sont dues à l'inflammation du péritoine (membrane séreuse qui entoure les organes abdominaux de l'appareil digestif, excepté l'œsophage). Très rapidement, la douleur, localisée en un point variable, s'étend à tout l'abdomen avec une irradiation parfois lombaire et thoracique. Le patient se plie en deux et évite tout changement de position qui aggraverait sa sensation de douleur. Des signes digestifs à type d'anorexie, de constipation, de nausées et, plus exceptionnellement, de vomissements sont associés.

L'examen clinique confirme l'impression d'une urgence chirurgicale, montrant un abdomen parfois distendu et silencieux à l'auscultation, sensible à la palpation, qui révèle une défense ou parfois une contracture localisée ou généralisée. Ce tableau très impressionnant, surtout lorsqu'il est inaugural, fait redouter une occlusion intestinale et peut appeler des interventions chirurgicales inutiles (en particulier, des appendicectomies).

En l'absence d'intervention, la douleur cède en 6 à 12 heures. Sa disparition est complète en 24 à 48 heures, souvent accompagnée d'une diarrhée transitoire.

Certains accès peuvent être suffisamment modérés pour être confondus avec des douleurs d'angoisse. Ils sont considérés, à tort, comme psychosomatiques. C'est l'une des raisons pour lesquelles il est parfois difficile de reconnaître qu'un patient est en crise.

c. Les douleurs thoraciques

Les douleurs thoraciques sont dues à l'inflammation soit de la plèvre (membrane séreuse qui entoure les poumons), soit du péricarde (membrane séreuse qui enveloppe le cœur).

On les retrouve dans approximativement 50 % des cas.

Les symptômes apparaissent brusquement. Ils arrivent rapidement à leur intensité maximale et régressent totalement en 24 à 48 heures. La douleur est généralement localisée d'un seul côté et peut être intense au point d'irradier au niveau de l'épaule et d'empêcher le patient de respirer profondément.

d. Les douleurs articulaires

Présentes dans environ 30 % des cas, les douleurs articulaires sont dues à une inflammation des membranes synoviales qui tapissent l'intérieur des articulations. Les signes articulaires incluent arthralgies et arthrites.

Les attaques articulaires débutent brutalement avec une douleur atteignant son paroxysme en moins de 12 heures et régressant en moins de 24 heures. Néanmoins, on constate que ces douleurs peuvent durer facilement jusqu'à deux semaines avant leur disparition complète et, dans certains cas, être responsables de douleurs chroniques.

Les douleurs concernent en général une seule articulation à la fois. Plus fréquemment, les genoux et les chevilles, et plus rarement, les épaules et les hanches.

Les articulations peuvent être très enflées et douloureuses, au point d'empêcher le malade de marcher.

On remarque que ces arthrites sont significativement plus fréquentes chez les patients d'origine juive sépharade et associées, au plan génétique, à l'homozygotie M694V.

e. Les autres manifestations de la FMF

i. Signes cutanés

Les signes cutanés sont rarement au premier plan, mais lorsqu'ils sont soigneusement recherchés, on les trouve chez un patient sur deux.

Le plus fréquent, et surtout le plus caractéristique, est ce que l'on appelle « pseudo-érysipèle » ou « plaque érysipéloïde », en comparaison à l'érysipèle qui est une infection de la peau due à une bactérie et donnant les mêmes signes, à savoir une plaque érythémateuse, chaude et très douloureuse au niveau du tiers inférieur de la jambe, de la cheville ou du dos du pied.



Figure 14 : Plaque érysipéloïde (16)

C'est le signe le plus caractéristique dans le sens où on ne le retrouve dans aucune autre maladie auto-inflammatoire. De plus, elle est de grande taille (15 à 50 cm²) et ne peut donc passer inaperçue. Elle constitue alors un élément important pour le diagnostic de la FMF.

Cette plaque érysipéloïde est souvent déclenchée par la marche ou la station debout prolongée, et sa durée est d'environ trois ou quatre jours.

D'autres types d'érythèmes sont décrits au niveau du tronc, des quatre membres, du visage et du cou. On retrouve également des poussées d'œdèmes indolores du visage, du dos des mains et des mollets.

ii. Douleurs testiculaires

Moins fréquentes, les douleurs testiculaires (orchites) sont retrouvées dans environ 10 % des cas, et sont des douleurs unilatérales.

Ces douleurs peuvent imiter une torsion du testicule.

iii. Douleurs musculaires

Les myalgies, ainsi que des douleurs des plantes et des talons, sont présentes chez environ 20 % des malades.

Elles sont de différents types :

- Spontanées (8 %) ;
- Induites par l'effort (81 %) ;
- Fébriles et prolongées (11 %).

Les myalgies spontanées atteignent surtout les mollets qui sont douloureux à la pression et peuvent être augmentés de volume, tendus et chauds. Ces myalgies régressent spontanément en quelques heures ou jours sans qu'aucun traitement ne soit réellement efficace.

Les myalgies induites par l'effort et surtout par l'endurance sont les plus fréquentes. Elles surviennent en général le soir, sont d'intensité modérée et disparaissent spontanément en quelques heures.

Le syndrome des myalgies fébriles prolongées survient presque toujours chez des patients dont la FMF est connue et traitée par la colchicine. Les douleurs musculaires sont intenses et diffuses, confinant le patient au lit. Elles s'accompagnent d'une fièvre élevée qui persiste jusqu'à six semaines en dehors de tout traitement.

iv. Splénomégalie

Une augmentation du volume de la rate est constatée chez 25 % des malades entre les crises et indépendamment d'une amylose (cf. complications).

Elle est beaucoup plus fréquente chez l'enfant et est pratiquement constante en cas d'amylose.

IV. Diagnostic (2-3-4-17)

C'est un faisceau d'arguments cliniques appuyés par des arguments paracliniques qui permet d'aboutir au diagnostic de FMF.

a. Première étape : éliminer les autres causes

La première étape importante du diagnostic est d'éliminer les autres causes plus fréquentes de fièvres récurrentes.

	FMF	HIDS	MW	UFF	TRAPS	NC
Origine ethnique	Juifs sépharades, Arméniens, Arabes, Turcs	Néerlandais Européens	Européens	Pas de spécificité	Irlandais, divers	Pas de spécificité
Mode de transmission	Autosomique récessif	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Autosomique dominant	Autosomique dominant	Autosomique dominant
Localisation chromosomique	16p13.3	12q24	1q44	1q44	12p13	19p13.3
Gène	MEFV	MVK	?	?	TNFR1	ELA2
Âge d'apparition des symptômes	Enfance	Enfance	Variable	Enfance	Variable	
Durée des accès (jours)	3-4	3-7	1-2	1-2	7-21	3-6
Douleurs abdominales	++	++	-	-	++	-
Douleurs articulaires	++	++	+	+	+	-
Signes cutanés	+/- rash	++ rash	++ urticaire	++ urticaire	++	-
Surdité	-	-	+	-	-	-
Amylose	++	-	++	+	+	-
Sensibilité à la colchicine	++	-	-	-	-	-

FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; HIDS : hyper-immuno-globulinémie IgD avec syndrome inflammatoire ; MW : syndrome de Muckle-Wells ; UFF : urticaire familiale au froid ; TRAPS : TNF receptor associated periodic syndromes ; NC : neutropénie cyclique

Tableau 1 : Principaux critères des fièvres récurrentes (5)

De plus, il existe des fièvres qui peuvent apparaître avec des causes infectieuses, néoplasiques ou auto-immunes. Les épisodes fébriles de la FMF peuvent également ressembler à des viroses banales ou à ceux de la maladie de Behçet ou de Crohn.

b. Deuxième étape : l'analyse clinique

La prise en compte du caractère familial ou de l'appartenance à une population à risque, l'âge de début des symptômes, la récurrence des accès et les signes cliniques associés doivent faire évoquer ce diagnostic.

Le diagnostic n'est pas toujours aisé du fait des sauts de génération, par exemple, le tableau clinique n'évoquant pas d'emblée cette maladie au médecin.

D'autant que les premières crises fébriles sont souvent isolées chez l'enfant et évoquent une virose respiratoire ou une infection des voies urinaires. De même, la première crise abdominale peut mimer une urgence chirurgicale telle que l'appendicectomie.

Le diagnostic de FMF peut être aidé par des critères cliniques dont les plus utilisés sont les critères de Tel Hashomer, Livneh et Yalcinkaya.

Il faut cependant être prudent avec l'utilisation de ces critères diagnostiques, car leur validité n'a pas été prouvée dans les populations à faible prévalence de FMF, et notamment les populations d'origine européenne. Par conséquent, ces critères ne devraient être utilisés que dans les populations à risque.

❖ CRITÈRES DE TEL HASHOMER

Critères majeurs

- Épisodes fébriles récurrents avec péritonite, arthrite ou pleurésie
- Amylose de type AA sans cause identifiée
- Réponse favorable à un traitement continu par colchicine

Critères mineurs

- Épisodes fébriles récurrents
- Pseudoérysipèle
- FMF chez un parent du premier degré

Diagnostic positif de FMF si :

- Présence de deux critères majeurs ; ou
- Présence d'un critère majeur et de deux critères mineurs.

Diagnostic probable de FMF si présence d'un critère majeur et d'un critère mineur.

❖ CRITÈRES SIMPLIFIÉS DE LIVNEH

Critères majeurs

Accès typiques récurrents (au moins trois) avec fièvre supérieure à 38° C et d'une durée de 12 à 72 heures :

- Péritonite (généralisée)
- Pleurésie (unilatérale) ou péricardite
- Monoarthrite (hanche, genou, cheville)
- Fièvre isolée
- Accès abdominal incomplet

Critères mineurs

Accès incomplet touchant un ou plusieurs des sites suivants :

- Thorax
- Articulation
- Douleurs des membres inférieurs à l'effort
- Réponse favorable à un traitement par colchicine

Diagnostic positif de FMF si :

- Présence d'un critère majeur ; ou
- Présence de deux critères mineurs

❖ CRITÈRES PÉDIATRIQUES DE YALCINKAYA

Seuls les critères de Yalcinkaya font exception, à savoir qu'ils ont été validés tant dans les populations à risque que dans la population française.

Critères

- Fièvre d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes fébriles
- Douleurs abdominales d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes douloureux
- Douleurs thoraciques d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes douloureux
- Arthrite d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes d'arthrite
- Histoire familiale de FMF

Diagnostic positif de FMF si :

- Présence d'au moins 2 critères pour les populations avec haute endémicité de FMF ;
- Dans une population mixte (d'origine non obligatoire méditerranéenne comme la France), la présence de 3 critères permet de retenir le diagnostic de FMF.

i. La fièvre

Les épisodes de fièvre doivent être spontanément limités dans le temps (moins de quatre jours) et séparés par des intervalles d'apyrexie de durée variable.

Ces épisodes se reproduisent pendant des mois, voire des années, de manière stéréotypée et la présence d'au moins trois épisodes est nécessaire avant d'évoquer la possibilité d'une FMF.

ii. Les signes inflammatoires

Les signes cliniques accompagnant la fièvre témoignent d'une inflammation aiguë en rapport avec l'activation du système immunitaire inné, à savoir inflammation des séreuses au niveau de l'abdomen, du thorax, ou encore des articulations.

iii. Particularités et exceptions

Dans de rares cas, la fièvre n'est pas rapportée au cours des poussées et seuls les signes d'accompagnement sont présents.

Également, dans des cas exceptionnels, la FMF se révèle d'emblée par une amylose secondaire AA (FMF de phénotype 2).

c. Troisième étape : les examens associés

Afin d'étayer davantage le diagnostic, il faut réaliser des examens complémentaires.

i. Recherche d'un syndrome inflammatoire

Lorsqu'une personne souffre d'une inflammation, on va retrouver dans son sang une nette élévation des marqueurs de l'inflammation.

Pour cela, on réalise une prise de sang que l'on analyse, à la recherche en particulier de la protéine C réactive (CRP). Son augmentation, très nettement au-dessus de sa valeur normale, ainsi que celle d'autres marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (telles que la VS, le fibrinogène, ...) et une polynucléose neutrophile, nous confortent davantage dans notre diagnostic.

ii. Le test SAA (Serum Amyloid A)

Le test SAA est un nouveau test sanguin en cours de généralisation pour les FHR depuis 2008. Il permet de dépister l'inflammation persistante même sans signe clinique.

La Sérum amyloïde A protéine (SAA) est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation. Synthétisée par les hépatocytes sous le contrôle de cytokines, notamment de l'IL-1, sa demi-vie plasmatique est d'environ 10 heures. Comme la CRP, elle est présente en très faible quantité chez les sujets en bonne santé ; sa concentration sérique peut augmenter très rapidement (en 6 à 12 heures) et dans des proportions très importantes (jusqu'à 1000 fois la valeur de base) en réponse à un stimulus inflammatoire. Elle dépend des caractéristiques cliniques du patient, de l'activité de la maladie et du traitement administré. Le retour au voisinage des valeurs normales se fait en trois à quatre jours, si la réaction inflammatoire évolue sans complication.

Elle est toutefois peu utilisée comme marqueur inflammatoire, car elle semble être trop sensible, moins spécifique et plus difficile à doser que la CRP. Par ailleurs, elle peut être employée comme marqueur d'amylose secondaire.

Chez les sujets sains, les valeurs de SAA sérique sont habituellement inférieures 15 mg/l.

La SAA sérique atteint des valeurs comprises entre 100 et 1000 mg/l au cours des infections bactériennes et fongiques, des cancers, des traumatismes tissulaires, de l'infarctus du myocarde et des maladies auto-immunes comme les vascularites ou la polyarthrite rhumatoïde. Des élévations modérées (10 à 100 mg/l) sont souvent retrouvées au cours des infections virales, du lupus érythémateux systémique et des réactions inflammatoires localisées avec lésion tissulaire (cystite, infarctus cérébral, appendicite).

Dans l'amylose, quel qu'en soit le type, la concentration sérique de SAA est élevée. Elle est toutefois plus élevée dans l'amylose secondaire (à une infection, une tumeur, une maladie inflammatoire chronique, ...) que dans l'amylose primitive. Chez les malades ayant une amylose authentifiée, il existe une corrélation entre l'élévation de la concentration sérique de SAA et l'évolution clinique.

Le test est réalisé dans très peu d'endroits en France. Il faut se rapprocher des centres de référence et des centres de compétence. On peut citer notamment le service de médecine interne de l'hôpital TENON à Paris. (*Cf. annexe centre de référence et compétence*)

iii. Le test génétique

1. Déroulement du test

Si la démarche clinique et biologique a permis de suspecter le diagnostic de FMF, les examens génétiques sont utiles pour aider à le confirmer. L'analyse clinique détermine le choix des gènes à tester. C'est pourquoi le médecin prescripteur remplit une fiche clinique indiquant le tableau clinique et précisant le type de fièvre récurrente recherchée (*cf. annexe questionnaire clinique*).

Pour le patient, le test génétique consiste à effectuer une prise de sang dans un laboratoire. On lui demandera de signer un consentement éclairé obligatoire comme pour tout test génétique (*cf. annexe fiche consentement majeur et mineur*).

Le test peut être réalisé par des laboratoires privés de ville. Or ceux-ci utilisent des kits diagnostiques pour les mutations les plus fréquentes.

Si la prescription est faite par un médecin référent de la maladie, à l'hôpital, le test sera alors réalisé dans des laboratoires hospitaliers spécialisés.

2. Les mutations recherchées

En 1997, le gène impliqué dans la transmission de la FMF est identifié par deux équipes en parallèle. Le gène code une protéine nommée marénostrine par l'équipe française (du latin *mare nostrum*, mer méditerranée) et pyrine par l'équipe israélo-américaine (du nom grec de la fièvre).

Dans le même temps, le premier test génétique permettant de dépister la FMF est mis au point.

Aujourd'hui, on dénombre 314 mutations pour le gène MEFV. Toutefois, certaines sont retrouvées beaucoup plus fréquemment, telles que M694F, M694I, M680I et V726A. À elles quatre, elles représentent 80 % des mutations rencontrées chez les malades. Ces quatre mutations sont retrouvées au niveau de l'exon 10 du gène.

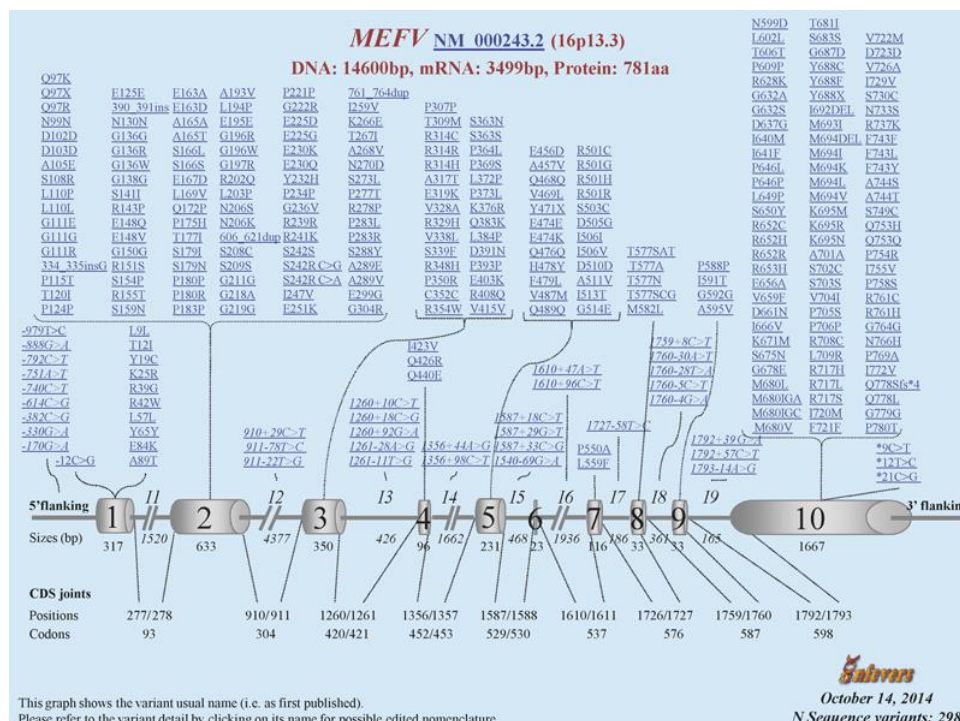


Figure 15 : Les variants du gène MEFV (octobre 2014) (18)

3. *Interprétation du test*

S'agissant d'une maladie à transmission autosomique récessive, la confirmation génétique de la FMF repose sur l'identification de deux allèles mutés du gène MEFV.

Deux cas sont alors possibles :

- Si la même mutation est présente sur les deux allèles, la personne est homozygote ;
- Si deux mutations différentes sont présentes chacune sur un des deux allèles, le patient a alors le statut d'hétérozygote composite.

L'effet pathogène des mutations est très variable. Les mutations M694V, M694I, M680I et V726A sont très fréquentes dans les populations à risque de FMF, et sont aussi celles associées aux phénotypes les plus typiques. Les génotypes incluant une ou deux de ces mutations à l'état homozygote ou hétérozygote composite signent clairement le diagnostic de FMF.

En dehors de cette situation, l'interprétation des résultats génétiques est beaucoup plus délicate et ce pour plusieurs raisons :

- Les mutations rares dont la pathogénicité n'est pas encore démontrée ne sont pas forcément détectées lors des analyses de routine. De plus, l'hypothèse est retenue que toutes les mutations ne sont pas encore connues, et donc un test génétique négatif n'exclut pas la maladie.
- Parfois, une seule mutation (M694V notamment) est identifiée chez un certain nombre de patients. Ils sont hétérozygotes et peuvent pourtant présenter un phénotype clinique typique de la FMF.
- Chez les sujets non originaires de populations à risque mais qui ont un phénotype évocateur de la FMF, on ne retrouve quasiment jamais de mutation du gène MEFV.

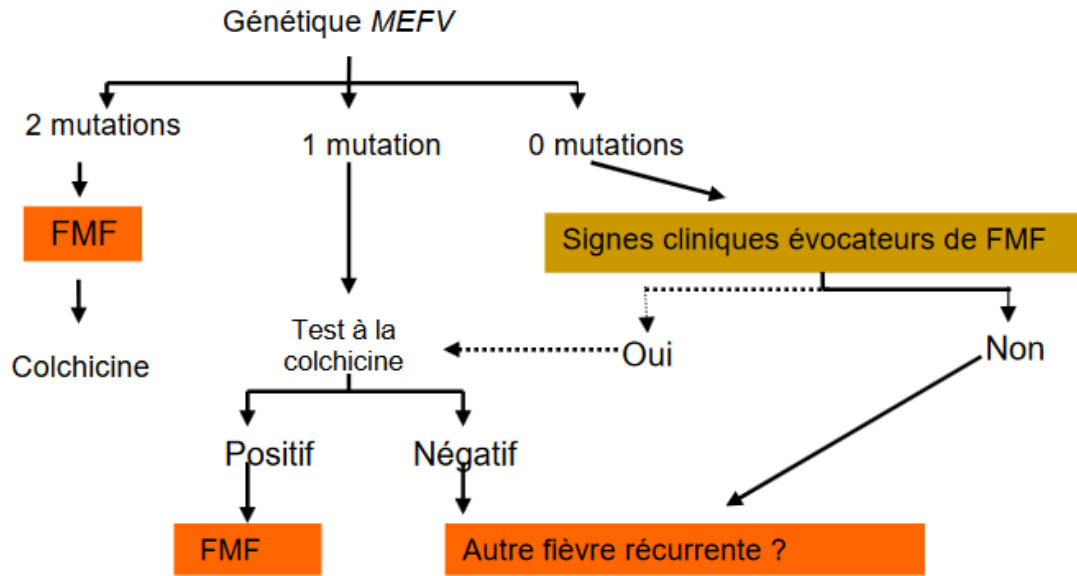


Figure 16 : Interprétation des résultats génétiques (3)

PARTIE II

La prise en charge, les complications et le suivi

I. La prise en charge

En l'absence de traitement définitivement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs.

À court et moyen termes, les objectifs sont les suivants :

- Permettre le confort quotidien ;
- Prendre en charge les crises ;
- Prévenir au moins partiellement les poussées ;
- Préserver la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle.

Chez l'enfant et l'adolescent, on peut ajouter les objectifs suivants : préserver l'insertion scolaire et le développement psychosocial et affectif, et surveiller le développement structural et pubertaire. En effet, chez le jeune enfant, la répétition des crises peut être à l'origine d'un état asthénique chronique, d'un retard staturo-pondéral et d'un retard d'apparition des caractères sexuels secondaires.

À long terme, les objectifs sont les suivants :

- Maintenir le patient sous traitement (observance et tolérance) ;
- Éviter l'amylose secondaire, qui est la complication majeure de la FMF, et la prendre en charge le cas échéant ;
- Limiter les séquelles de la maladie (infertilité, arthropathie chronique).

a. Le traitement médicamenteux

i. Traitement de fond (3-20-21-22-23)

La FMF est l'une des seules maladies héréditaires à posséder un traitement de fond efficace qui permet de prévenir les poussées de la maladie et d'éviter ses principales complications.

Ainsi, chaque malade doit pouvoir bénéficier de ce traitement de fond dès le diagnostic.

Il convient de préciser qu'il s'agit d'un traitement préventif, et non curatif.

1. La colchicine

La colchicine est issue d'une plante bulbeuse de la famille des Liliaceae, trouvée en Europe, le colchique d'automne (*Colchicum autumnale*). C'est un alcaloïde appartenant à la famille des poisons du fuseau.



Figure 17 : Colchicum autumnale (19)

Les extraits de colchique étaient déjà utilisés chez les Babyloniens au III^e siècle avant J-C., pour calmer les inflammations.

Depuis les années 50, elle est surtout connue pour traiter les crises de goutte.

Les premières utilisations de la colchicine pour traiter la FMF remontent au moins aux années 50 et les premières publications d'essais thérapeutiques montrant l'efficacité de ce traitement dans la prévention des accès aigus de FMF datent de 1972. Elle est prescrite de manière courante aux patients depuis les années 1975-80.

En 1986, une équipe israélienne montre l'efficacité de la colchicine non seulement sur la prévention des crises, mais aussi sur la prévention de l'amylose rénale.

La colchicine a l'AMM dans la FMF sous le terme de « traitement de la maladie périodique ».

Une fois le diagnostic établi, la colchicine doit être prescrite à tous les patients atteints de FMF. La prise doit se faire de façon quotidienne et à vie.

a. Mode d'action

De nos jours, le mécanisme exact qui explique l'action préventive de la colchicine sur les crises de FMF est encore inconnu.



Figure 18 : Boîte française de Colchicine 1 mg (24)

Dans le traitement de la crise de goutte, elle agit à différents niveaux :

- Elle diminue la production d'acide lactique, responsable de la précipitation des cristaux d'urate (mécanisme de la goutte) par diminution locale du pH.
- Elle inhibe la phagocytose des cristaux d'urate par les leucocytes. En effet, elle se lie aux dimères de tubuline, empêchant ainsi la formation des microtubules indispensables à la phagocytose, à la dégranulation et au déplacement des leucocytes. Plusieurs effets indésirables résultent de l'inhibition de la polymérisation de la tubuline et de la mitose des cellules (effet antimitotique, effet leucopéniant).
- Elle permet également de diminuer la production de certains médiateurs de l'inflammation : leucotriènes, IL-1, ainsi que certaines molécules responsables du chimiotactisme des cellules immunitaires.

La colchicine est utilisée pour son action anti-inflammatoire dans la crise de goutte, sans effet anti-inflammatoire dans d'autres affections.

Dans le traitement de la FMF, il semble que son mode d'action principal soit la diminution du chimiotactisme des neutrophiles et de la production de certains médiateurs intervenant au niveau des cascades de réactions qui conduisent à l'inflammation.

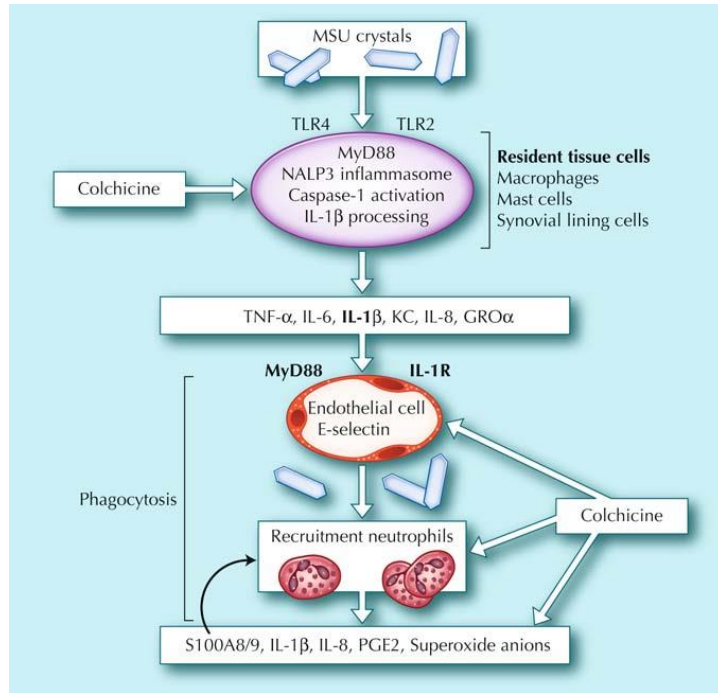


Figure 19 : Mécanisme d'action de la colchicine (25)

L'effet de la colchicine dans la prévention des crises de FMF est très spécifique, puisqu'elle est inefficace dans le traitement des autres maladies auto-inflammatoires.

b. Médicament à marge thérapeutique étroite

La colchicine a une marge thérapeutique étroite, ce qui signifie que les doses thérapeutiques sont proches des doses toxiques. C'est pourquoi les posologies maximales ne doivent pas être dépassées, sous risque d'avoir un surdosage potentiellement mortel, d'autant qu'il n'existe pas d'antidote.

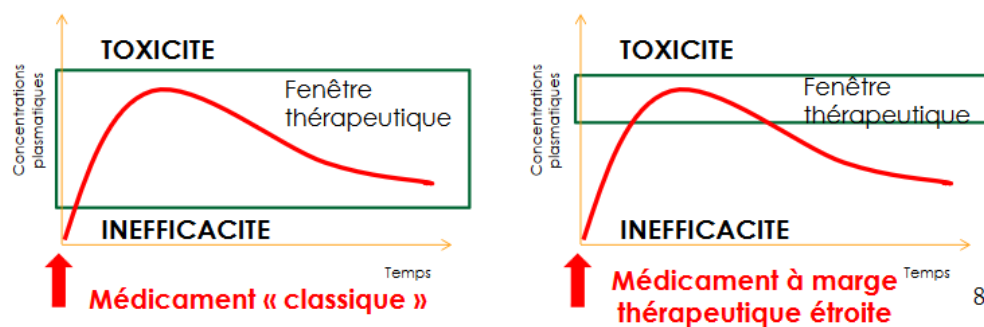


Figure 20 : Médicament à marge thérapeutique étroite (26)

c. Posologie

i. Chez l'adulte

La dose de départ est de 1 mg/jour par voie orale. Cette dose doit être adaptée par paliers de 0,5 mg jusqu'à une dose maximale ne dépassant pas 2,5 mg/jour. On recherche la dose minimale efficace.

La dose maximale peut être augmentée transitoirement à 3 mg/jour en trois prises (soit 1 mg par prise, trois fois par jour) pendant quelques semaines, si le patient est très symptomatique, mais nécessite dans ce cas une surveillance accrue des effets secondaires.

Pour les patients présentant une amylose secondaire, des doses plus élevées sont utilisées d'emblée, indépendamment de la réponse clinique (2 mg/jour).

Une surveillance accrue et une diminution des doses sont nécessaires pour des patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. L'insuffisance rénale terminale chez un patient dialysé fera poursuivre la colchicine à très faible dose (0,5 mg/jour), mais nécessitera de surveiller attentivement les signes de toxicité (diarrhée, neuromyopathie).

Bien qu'il existe une forme intraveineuse de la colchicine, elle ne sera jamais utilisée, même en cas d'urgence ou de crise, du fait du risque de surdosage mortel.

ii. Chez l'enfant

La dose de départ est fonction de l'âge de l'enfant et non fonction du poids.

La dose de départ est de 0,5 mg/jour pour l'enfant de moins de 5 ans, et de 1 mg/jour pour l'enfant entre 5 et 10 ans. Chez l'enfant de moins de 10 ans, cette dose doit être adaptée par palier de 0,25 mg, sans dépasser la dose journalière de 2 mg/m².

Pour l'enfant de plus de 10 ans, l'adaptation des doses se fait, comme chez l'adulte, par palier de 0,5 mg, sans toutefois dépasser la dose maximale adulte ou 2 mg/m².

d. Effets secondaires

La tolérance du traitement par colchicine est généralement bonne.

En début de traitement, la diarrhée est difficile à éviter pendant un ou deux mois et fait partie de l'adaptation au traitement. Néanmoins, ces éventuels troubles digestifs avec des selles fréquentes ou diarrhéiques sont facilement maîtrisés par l'administration concomitante d'un médicament freinateur du transit ou en suspendant temporairement le traitement pour le réintroduire ensuite à des doses plus progressives.

Lorsque les diarrhées persistent après les deux premiers mois de traitement, les médecins peuvent proposer le Colchimax® qui correspond à une association de colchicine, d'opium (morphinique) et de tiémonium (atropinique), ces derniers s'opposant à la diarrhée.



Figure 21 : Boîte française de Colchimax® (27)

Certains effets secondaires (surtout en cas de surdosage) peuvent être le fait de ces adjuvants, en particulier du composé atropinique, notamment : effets anticholinergiques tels que sécheresse buccale, diminution de la sécrétion lacrymale, troubles de l'accommodation, tachycardie, rétention urinaire.

Des cytopénies touchant les leucocytes et surtout les plaquettes sont parfois observées (fréquence entre 1/1000 et 1/100), généralement régressives à l'arrêt du traitement.

On peut également citer de rares cas d'urticaire, de rhabdomyolyse et d'azoospermie.

e. Interactions médicamenteuses

La colchicine, de par son métabolisme, a de nombreuses interactions avec d'autres médicaments. C'est pourquoi il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante d'autres traitements médicamenteux.

La colchicine est essentiellement éliminée par excrétion biliaire et fécale. Le transporteur médicamenteux *multidrug resistance transporter* ABCB1 joue un rôle prépondérant dans l'élimination de la colchicine. Les cytochromes P450 jouent un rôle moindre mais significatif dans le métabolisme de la colchicine et doivent être pris en compte pour la prescription des associations médicamenteuses, d'autant qu'un certain nombre de médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 inhibent aussi le transporteur ABCB1. Ces derniers, par leur action inhibitrice, vont alors jouer indirectement sur le métabolisme de la colchicine, entraînant un ralentissement de sa dégradation et ainsi une augmentation de sa concentration plasmatique ; donc un risque de surdosage en colchicine si aucune adaptation posologique n'est faite.

Principaux médicaments interagissant avec le transporteur ABCB1 (liste non exhaustive) :

- ❖ Érythromycine, clarithromycine
- ❖ Ciclosporine, tacrolimus
- ❖ Vérapamil
- ❖ Statines
- ❖ Fexofénadine
- ❖ Anti H2
- ❖ Fénofibrate
- ❖ Certaines chimiothérapies
- ❖ Tricycliques
- ❖ Digoxine
- ❖ Anti-rétroviraux
- ❖ Corticoïdes
- ❖ Kétoconazole

Principaux inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 (liste non exhaustive) :

- Jus de pamplemousse
- Antivitamine K
- Amiodarone
- Diltiazem, vérapamil
- Kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, fluconazole, miconazole
- Ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir, ...
- Érythromycine, clarithromycine, josamycine, telithromycine

Si, pour des raisons médicales, l'association médicamenteuse ne peut être évitée, il est conseillé de réduire le temps de l'association médicamenteuse et la dose de colchicine, et de surveiller attentivement la survenue de signes éventuels de surdosage (diarrhée, vomissements, faiblesse musculaire, fourmillements dans les doigts et orteils, pâleur des lèvres et des paumes de mains, perte de cheveux).

Selon la FDA, les recommandations suivantes pourraient être appliquées :

Classification selon FDA	Médicaments concernés (liste non exhaustive)	Adaptation des doses de colchicine dans la FMF chez l'adulte	Adaptation des doses de colchicine dans la FMF chez l'enfant
Inhibiteurs forts du transporteur P-gp	Ciclosporine Tacrolimus	Dose max 0,5 mg/j	25 % de la dose habituelle (sans dépasser 0,5 mg/m ²)
Inhibiteurs forts de CYP3A4	Kétoconazole Itraconazole Atazanavir Ritonavir Clarithromycine Telithromycine	Dose max 0,5 mg/j	25 % de la dose habituelle (sans dépasser 0,5 mg/m ²)
Inhibiteurs modérés de CYP3A4	Diltiazem Vérapamil Aprepitant Erythromycine Fluconazole Jus de pamplemousse	Dose max 1,25 mg/j	50 % de la dose habituelle (sans dépasser 1 mg/m ²)
Inhibiteurs faibles de CYP3A4	Azithromycine Cimétidine	Pas d'adaptation de dose nécessaire	Pas d'adaptation de dose nécessaire

Tableau 2: Adaptations de la posologie de la colchicine (3)

i. Contre-indications

Les médicaments dont l'association avec la colchicine est contre-indiquée sont les antibiotiques de la famille des Macrolides (azithromycine, érythromycine, ...) ainsi que la pristinamycine. En diminuant le métabolisme de la colchicine, ces antibiotiques augmentent sa concentration plasmatique, aboutissant à un surdosage, avec des effets toxiques qui peuvent conduire au décès.

ii. Associations déconseillées

La prise de colchicine est déconseillée en association avec de nombreux médicaments :

- Ciclosporine. Risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine (notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante).
- Vérapamil. Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine par augmentation de sa concentration plasmatique.
- Inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir. Augmentation des effets indésirables de la colchicine.
- Telaprevir. Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine par diminution de son métabolisme (en particulier chez l'insuffisant rénal et hépatique).
- Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, ...). Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine par augmentation de sa concentration plasmatique.

iii. Précautions d'emploi

- Anticoagulants type antivitamine K. Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et donc du risque hémorragique. Il faudra réaliser des contrôles plus fréquents de l'INR afin d'adapter au mieux sa posologie.
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines contre l'hypercholestérolémie : atorvastatine, pravastatine, ...). Risque de majoration des effets indésirables musculaires des statines, et particulièrement de rhabdomyolyse. Ceci nécessite une surveillance clinique et biologique, notamment au début de l'association.

f. Signes de surdosage et conduite à tenir

Lors de l'instauration d'un traitement par la colchicine, tous les patients doivent être informés des signes d'un surdosage.

En effet, utilisée à posologie normale, la colchicine est généralement bien tolérée, mais lors d'intoxications volontaires ou accidentelles, par exemple prise de plusieurs milligrammes, elle entraîne des manifestations toxiques pouvant être gravissimes voire mortelles (une dose de 40 mg est constamment mortelle).

La toxicité aiguë est multiviscérale, provoquant successivement au cours du temps, l'apparition de troubles digestifs, cardiovasculaires, hématologiques et rénaux.

Clinique de l'intoxication :

- Phase de latence : 2 à 10 heures
- Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses parfois sanglantes entraînant une déshydratation
- Troubles cardio-circulatoires : hypotension voire choc cardiogénique
- Défaillance multi-viscérale survenant en général le deuxième ou troisième jour
- Troubles hématologiques : pancytopénie par aplasie médullaire (risques infectieux et/ou hémorragique)
- Polypnée fréquente
- Alopécie le dixième jour, neuropathie périphérique
- Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie
- Évolution imprévisible. La mort peut survenir par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique, arrêt respiratoire ou collapsus cardio-vasculaire.

Dans tous les cas, cela nécessite une surveillance clinique et biologique en milieu hospitalier ainsi qu'un traitement symptomatique adapté. En effet, il n'existe pas d'antidote spécifique et l'hémodialyse est inefficace. L'élimination du toxique se fait par lavage d'estomac, puis par aspiration duodénale.

C'est pourquoi on demande au patient d'être attentif aux premiers signes d'un surdosage : nausées, vomissements, diarrhée profuse après une longue période normale, baisse de force musculaire sans douleur (comme l'impossibilité de passer de la position accroupie à la position debout).

Devant l'apparition de signes de surdosage, une consultation s'impose rapidement. Il faut arrêter la colchicine ou réduire sa posologie, contrôler la NFS-plaquettes, l'ionogramme et la fonction rénale.

2. *En cas de résistance à la colchicine (28-29-30-31)*

On désigne par patients ayant une « forme résistante » à la colchicine, ceux n'ayant pas d'amélioration sous traitement.

En moyenne, 3 à 5 % des patients atteints de FMF sont résistants et/ou intolérants à la colchicine et doivent pouvoir bénéficier d'un autre traitement de fond afin de répondre aux deux critères majeurs de traitement de la FMF, à savoir, prévenir les poussées et éviter ses principales complications.

La cause la plus fréquente est une non observance du traitement ou une dose insuffisante.

Si l'observance et la dose sont cependant optimales et en l'absence de facteurs déclenchants qui pourraient être évités ou traités, il faut alors envisager des traitements plus lourds. Cette décision doit être prise par un centre référence ou de compétence. En effet, ces traitements alternatifs ne sont actuellement pas codifiés dans cette thérapeutique-là (utilisation hors AMM) et ne sont réellement validés par aucune étude.

Les traitements alternatifs de première intention à la colchicine sont les inhibiteurs de l'IL-1, prescrits hors AMM. En France, on dispose de deux molécules : Anakinra Kineret® et Canakinumab Ilaris®. Ce sont des médicaments particuliers dont la prescription est réservée à certains spécialistes. Il s'agit de médicaments injectables par voie sous-cutanée. Pour le Kineret®, on doit réaliser une injection par jour, tandis qu'il n'en faut qu'une toutes les huit semaines pour l'Illaris® (grâce à sa demi-vie de 26 jours, à laquelle s'ajoute un taux d'accumulation multiplié par 1,3 après six mois de traitement).

Le Kineret® a une AMM pour le traitement :

- De la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en association avec le méthotrexate ;
- Des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) tels que CINCA, le syndrome Munckle-Wells et le syndrome familial auto-inflammatoire au froid.

L'Ilaris® est un anticorps monoclonal humain qui se lie avec une forte affinité à L'IL-1. Il a une AMM pour le traitement :

- Des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) tels que le syndrome Munckle-Wells, CINCA, le syndrome familial auto-inflammatoire au froid et l'urticaire familial au froid ;
- De l'arthrite juvénile idiopathique systémique active et résistante ;
- De l'arthrite goutteuse active si les AINS, la colchicine et les corticoïdes sont contre-indiqués, mal tolérés ou insuffisants.

L'Ilaris® est surtout utilisé aux États-Unis où il possédait une autorisation pour le traitement des CAPS et de l'arthrite juvénile idiopathique systémique. Or, depuis septembre 2016, la FDA a donné une extension d'utilisation de l'Ilaris® pour traiter trois FRH, à savoir les TRAPS, l'HIDS et la FMF. Ainsi, il devient le premier et le seul traitement permettant de traiter ces trois maladies rares aux États-Unis.

En revanche en France, l'Ilaris® est beaucoup plus rarement utilisé. C'est pourquoi je détaillerai seulement le Kineret® par la suite. En effet, le Kineret® est plus facilement accessible et surtout beaucoup moins cher que l'Ilaris® (environ 250 € pour le Kineret® contre plus de 11 000 € pour l'Ilaris®). Il est assez facilement utilisable pour traiter une crise. Toutefois, il est difficile à tenir sur le long terme, car l'injection est douloureuse et doit être répétée quotidiennement.

Les autres thérapeutiques proposées dans la littérature ont des effets controversés et ne peuvent être recommandées (corticoïdes, interféron α , ISRS, thalidomide, anti-TNF α , ...). C'est pourquoi elles ne seront pas détaillées ici.

a. Anakinra : mode d'action

L'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les macrophages. Elle intervient dans la phase de réaction aiguë.

Antagoniste des récepteurs de l'IL-1, l'anakinra va bloquer la cascade de réactions à partir de l'IL-1 et donc empêcher l'information « inflammation » de se propager.

Toutefois, la capacité des inhibiteurs de l'IL-1 à prévenir l'amylose secondaire est inconnue. Néanmoins, les patients qui reçoivent un traitement continu par anti-IL-1 et qui sont

équilibrés cliniquement et biologiquement (absence d'inflammation résiduelle) présentent *a priori* peu de risques de développer cette complication.

b. Anakinra : effets indésirables

Les effets indésirables retrouvés le plus fréquemment sont la douleur et la réaction locale aux points d'injection (érythème, hématome, inflammation). Ils peuvent être limités en utilisant le produit à température ambiante, par l'application préalable de lidocaïne crème et de glace, et en changeant régulièrement de site d'injection.

On retrouve également une augmentation de fréquence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, ainsi qu'une neutropénie.

Dans de rares cas, il est question de réactions allergiques avec éruptions maculopapuleuses ou urticariennes, d'hépatite médicamenteuse et de prise de poids excessive avec risque de dyslipidémie.

c. Précautions à prendre avant le début du traitement

On recommande fortement aux patients de se faire vacciner contre le pneumocoque, ainsi que de mettre à jour le reste du calendrier vaccinal.

La vaccination annuelle contre la grippe est également conseillée.

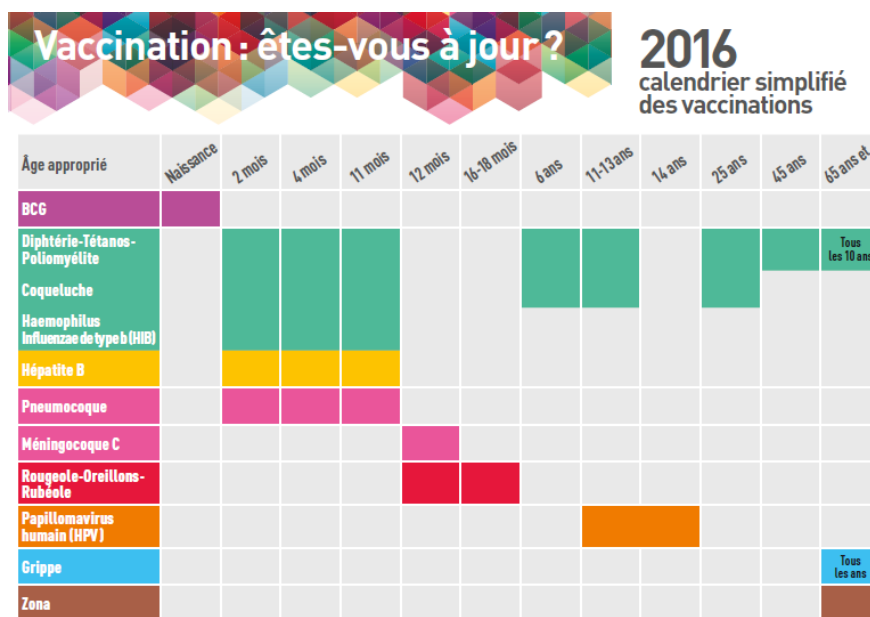


Figure 22 : Calendrier vaccinal 2016 (32)

Bien rappeler que tous les vaccins « vivants-atténués » sont en principe contre-indiqués pendant la durée du traitement (BCG, polio buvable, ROR, varicelle, fièvre jaune).

Il faut vérifier son statut immunologique contre le VZV (Varicella-Zoster Virus), ainsi que l'absence de primo-infection tuberculeuse.

On fera également un bilan préalable avec NFS, transaminases et créatininémie (puis surveillance tous les mois pendant six mois, puis tous les trois mois). On arrêtera le traitement en cas de neutropénie inférieure à 1500 µ/L.

On déconseille également une grossesse ainsi que l'allaitement pendant toute la durée du traitement du fait de l'absence de données sur la question.

ii. Traitement de la crise (3-33-34)

Si la colchicine a prouvé son efficacité dans la réduction de la fréquence et de l'intensité des crises, elle n'est pas le médicament de la crise en elle-même.

Le traitement de la crise de FMF repose sur un traitement symptomatique exclusivement. Les accès inflammatoires nécessitent le repos et justifient un arrêt de travail.

Les principales molécules utilisées pour soulager les crises sont les antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antalgiques.

Et selon l'expérience de chacun, voici dans le tableau suivant quelques méthodes non médicamenteuses qui peuvent aider à mieux supporter les crises :

Types de symptômes	Expériences de soulagement indiquées par des patients
Douleur abdominale	Massage doux avec un linge chaud ou froid (à expérimenter) ; Relaxation ; Position fœtale ; Technique de respiration ; Être actif.
Douleur au dos	Compresses chauffantes
Plaques chaudes et rouges	Biafine®
Douleurs aux jambes	Jambes surélevées ; Chauffer les muscles en marchant (en revanche, cela peut augmenter la douleur à l'arrêt).

Tableau 3 : Méthodes non médicamenteuses pour mieux supporter les crises (4)

Les autres mesures préconisées dans la littérature ont des effets controversés et ne peuvent être recommandées, notamment le recours à la corticothérapie par voie générale (en dehors de situations cliniques précises) et l'augmentation transitoire de la dose de colchicine due, d'une part, à son efficacité inconstante à court terme sur l'inflammation et, d'autre part, à l'augmentation du risque d'effets indésirables. En revanche, il faut poursuivre la colchicine à la dose habituelle.

1. En première intention

En première intention, on associe un antalgique-antipyrétique type paracétamol avec des AINS.

Chez l'enfant, on utilise le paracétamol à 15 mg/kg toutes les six heures (sans dépasser les posologies maximales adulte) avec possibilité de dose de charge lors de la première prise à 30 mg/kg, en association avec des AINS, par exemple de l'ibuprofène à 8 mg/kg/6 h.

Chez l'adulte, on utilise le paracétamol en alternance avec un AINS. L'efficacité de l'AINS choisi dépend de l'individu. Ainsi, chaque patient va devoir trouver le « cocktail » qui lui permettra de maîtriser au mieux sa crise.

La voie parentérale est parfois nécessaire, surtout s'il existe des nausées ou des vomissements.

2. En deuxième intention

Si la douleur n'est pas calmée par les médicaments de première intention, on peut utiliser des antalgiques de palier 2 voire 3.

Chez l'adulte, on utilisera alors du tramadol, des associations tramadol-paracétamol, codéine-paracétamol, paracétamol-opium voire de la morphine.

Chez l'enfant, on utilisait le Codenfan® (codéine), mais depuis son arrêt de commercialisation, on se reporte sur le tramadol en solution buvable, Topalgic® (à partir de trois ans) pour lequel il convient d'être très rigoureux en termes de posologie, car il y a eu des accidents (parfois mortels) suite à des surdosages. Ces surdosages se traduisent notamment par des vomissements, un rétrécissement de la pupille (myosis), des troubles de la conscience, des convulsions, une difficulté respiratoire, ...

Il convient de rappeler la posologie du tramadol chez l'enfant :

- La posologie habituelle est de 1 à 2 mg/kg par prise, à renouveler trois à quatre fois par jour.
- La dose maximale est de 8 mg/kg par jour.
- Prenons un exemple. Sachant que 1 ml correspond à 40 gouttes et donc à 100 mg de tramadol, pour un enfant de 15 kg, la dose de 1 mg/kg/prise correspond à 6 gouttes.
- Il ne faut pas dépasser 100 mg/prise et 400 mg/jour même si le patient fait plus de 50 kg.

On peut également utiliser la morphine chez l'enfant. On commence par une dose de charge de 0,5 mg/kg (sans dépasser 20 mg), puis 0,1 mg/kg toutes les 30 minutes jusqu'à l'obtention d'une analgésie satisfaisante.

b. Les solutions non médicamenteuses (3-4)

i. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique comprend des activités (sensibilisation, information, apprentissage et accompagnement psychosocial) destinées à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, maintenir ou améliorer la qualité de vie.

1. Chez l'adulte

Chez l'adulte, l'éducation thérapeutique consistera essentiellement à :

- Connaître et apprendre à gérer les facteurs déclenchants des crises (manque de sommeil, stress, effort physique violent, ...) en adaptant son hygiène de vie ;
- Connaître les prodromes de la maladie et les symptômes en précisant les signes qui doivent conduire à une consultation urgente ;
- Connaître le profil évolutif de la FMF et les objectifs thérapeutiques qui en découlent. Le patient doit pouvoir reconnaître seul les signes cliniques d'une FMF déséquilibrée et demander une consultation en conséquence ;
- Connaître le risque d'amylose rénale et la surveillance qui en découle ;
- Prendre conscience de l'importance de l'observance du traitement ;
- Planifier les consultations et les examens de routine ;

- Adapter les traitements en fonction des situations cliniques ;
- Encourager les patients à une activité physique d'entretien ;
- Les sensibiliser au respect du calendrier vaccinal ;
- Les informer sur les effets indésirables possibles des médicaments prescrits et les risques liés à l'arrêt de ces traitements ;
- Préciser les règles d'associations médicamenteuses avec la colchicine et les habitudes alimentaires : aucun aliment n'est à interdire, toutefois certains patients observent que les crises se déclenchent lors de l'ingestion de certains aliments. Et il faut agir avec grande prudence concernant le jus de pamplemousse qui est un puissant inhibiteur enzymatique (risque de surdosage).
- Gérer une éventuelle grossesse ;
- Rassurer les patients sur l'effet de la colchicine au cours de la grossesse et sur la fertilité masculine. (La notion de fertilité et grossesse est abordée dans la suite de la thèse).

2. Chez l'enfant

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension de la maladie, des traitements et des complications par l'enfant et ses parents. Elle est à destination de l'enfant et doit donc être adaptée à son âge et son état de maturité, même si les aspects globaux sont les mêmes que ceux de l'adulte.

Les objectifs sont les suivants :

- Aménager les activités scolaires et sportives en fonction des manifestations de la maladie ;
- Prendre conscience de l'importance de l'observance du traitement ;
- Réaliser des consultations de transition pour les adolescents afin de permettre une autonomisation par rapport à la famille et d'aborder les points spécifiques tels que la fertilité, la grossesse, le conseil génétique, l'observance thérapeutique.

ii. Prise en charge psychologique

Les patients en difficulté sociale et en conflit familial ou professionnel sont susceptibles de déclencher un plus grand nombre de crises.

Par ailleurs, l'adolescence est une période délicate dans le développement psychologique de chaque enfant et la maladie chronique est un élément perturbateur de ce développement.

De plus, l'impact psychologique et social de la FMF est malheureusement insuffisamment évalué. Bon nombre de patients souffrent d'irritabilité, d'anxiété et de dépression avec difficultés d'intégration professionnelle. Chez les parents, malades ou non, la FMF peut être vécue avec culpabilité du fait de son caractère héréditaire.

Ainsi, une prise en charge psychologique devrait être proposée à chaque patient :

- Au moment de l'adolescence afin de l'aider à s'approprier et à investir son corps différent, à accepter la comparaison à ses pairs, et ainsi faciliter la découverte du monde et de l'autonomisation ;
- En cas de FMF avec un fort retentissement social et familial et/ou de manière générale en cas de FMF déséquilibrée ;
- À chaque fois qu'il existe des éléments orientant vers une participation psychologique des manifestations somatiques de la FMF.

Il faut ajouter que les associations de patients ont un grand rôle à jouer également. En effet, le cadre associatif est souvent utile pour aider certains malades à sortir de leur isolement.

iii. Rééducation articulaire

Une rééducation articulaire peut être nécessaire en cas d'atteinte chronique.

II. Évolution et complications (35-36-37-38-39)

L'évolution de la FMF est imprévisible et différente selon les patients. Après une phase de latence de trois à quatre ans en moyenne, les crises s'installent pendant toute la vie avec une tendance vers l'extinction définitive avec l'âge.

Le profil des crises peut varier dans le temps chez un même patient ce qui rend difficile la description d'un profil type. Dans tous les cas de figure, de longues rémissions sont possibles.

En ce qui concerne le pronostic, il semblerait qu'il dépende essentiellement de la survenue d'une amylose qui paraît liée à la sévérité de la maladie : âge de début, intensité et fréquence des crises, et à l'ethnie d'origine du patient.

a. Le risque majeur : l'amylose AA

L'amylose est une maladie caractérisée par des dépôts inhabituels dans les tissus, entre les cellules, et souvent dans la paroi des petits vaisseaux.

Ces dépôts sont essentiellement constitués de protéines sous forme d'agrégats très résistants à la dissolution par les enzymes de l'organisme, ce qui explique qu'ils ne disparaissent pas spontanément.

Protéine amyloïde	Précurseur de la protéine	Généralisée (G) / Localisée (L)	Maladie apparentée ou tissus atteints
AA	Amyloïde sérique A	G	Inflammations ou infections chroniques
AL	Chaînes légères λ ou κ	G, L	Associée au clone plasmocytaire
ATTR	Transthyrétine (TTR)	G	Héréditaire, associée à des mutations de la TTR
A β	Précurseur de la protéine A β	L	Maladie d'Alzheimer Angiopathie amyloïde cérébrale
A β_2 M	Bêta ₂ -microglobuline	G	Hémodialyse chronique

Tableau 4 : Classification des amyloses : quelques exemples (39)

Dans le cas de la FMF, l'amylose est due à l'inflammation chronique, pendant laquelle la production de nombreuses protéines est modifiée. On peut citer notamment la protéine SAA dont la concentration sérique est très augmentée (10 à 1000 fois par rapport à la normale) et

qui va être clivée, formant la protéine AA responsable des dépôts amyloïdes et entraînant alors une amylose de type AA.

C'est la complication évolutive la plus grave de la FMF, car elle conduit rapidement à une insuffisance rénale terminale et au décès du patient.

Par ailleurs, sa survenue serait favorisée par l'homozygotie M694V dans le gène MEFV. En principe, elle survient après plusieurs années d'évolution (10 à 15 ans en moyenne) et son incidence est largement en corrélation avec l'âge des patients puisque 75 % des cas sont diagnostiqués après 43 ans. Toutefois, elle peut apparaître très tôt dans l'enfance, avant les manifestations cliniques de la FMF (phénotype 2).

Sa fréquence est variable en fonction des ethnies. Ainsi, elle apparaît plus fréquente chez les Turcs (60 %) que chez les Juifs sépharades (27 %) notamment.

i. Pathogenèse

L'inflammation chronique donnant lieu à une réponse protéique de phase aiguë est un préalable à l'apparition de l'amylose AA. La synthèse de la protéine SAA, le précurseur des fibrilles amyloïdes A en circulation, est considérablement accrue par le foie en réponse à de nombreux types de stimuli inflammatoires.

Pour des raisons encore inconnues, chez certains patients ayant des taux de protéines élevées pendant de longues périodes, un fragment de protéine provenant du clivage du SAA s'accumule et se dépose dans les tissus sous forme de fibrilles AA.

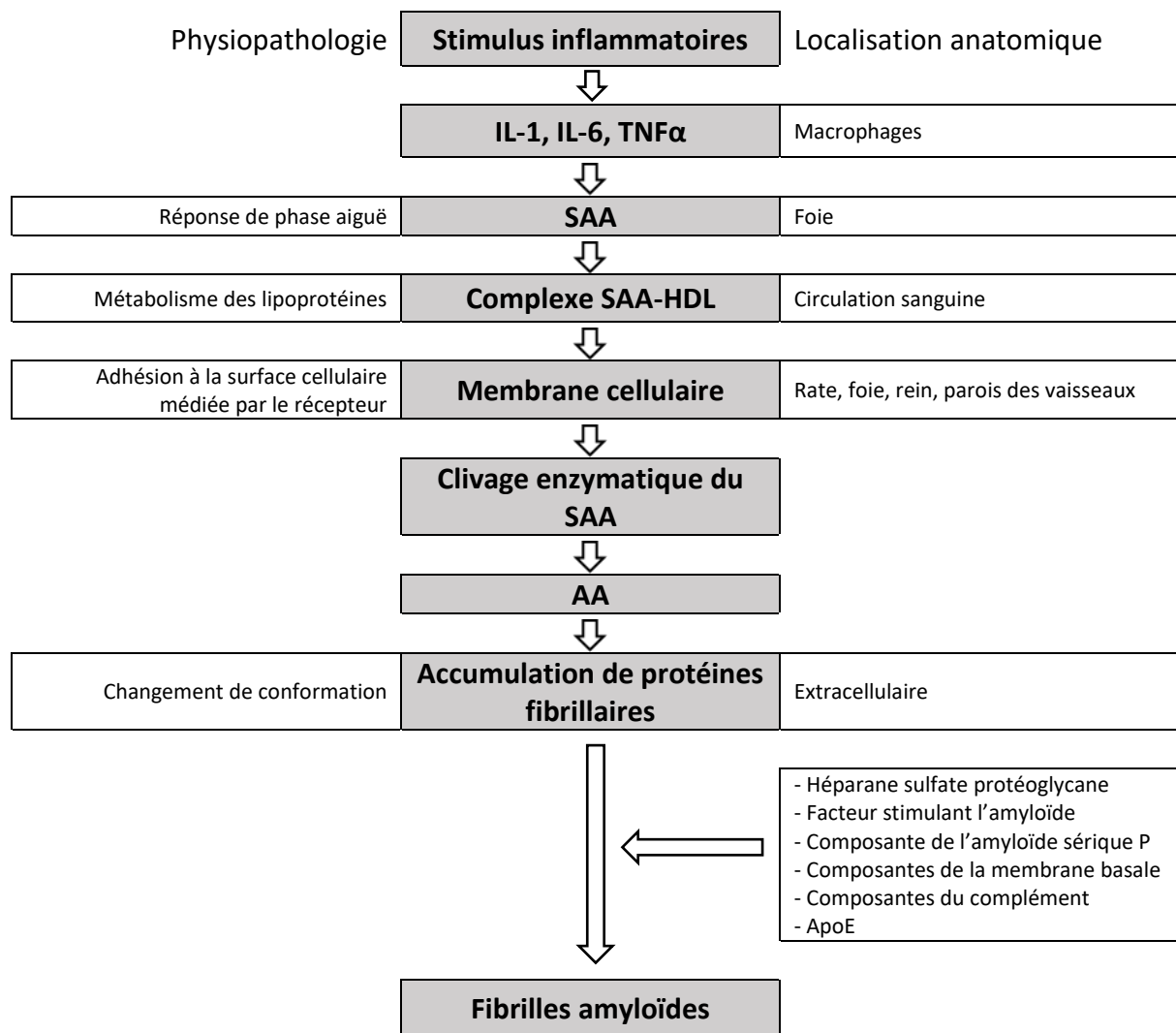


Figure 23 : Mécanisme pathogénétique menant à la formation et au dépôt des fibrilles AA (39)

ii. Manifestations cliniques

Les dépôts amyloïdes peuvent se faire dans quasiment tous les tissus et organes. Ainsi, les manifestations cliniques vont être très variées.

Dans notre cas, c'est le rein qui est le principal organe cible, se manifestant par la présence d'œdèmes des membres inférieurs et une protéinurie.

Les autres organes atteints préférentiellement sont le tube digestif, la thyroïde et le cœur.

iii. Diagnostic

C'est une maladie insidieuse et évolutive, dont les symptômes se manifestent surtout aux stades avancés de la FMF. Par conséquent, celle-ci reste souvent non diagnostiquée jusqu'à ce que les organes touchés soient gravement atteints.

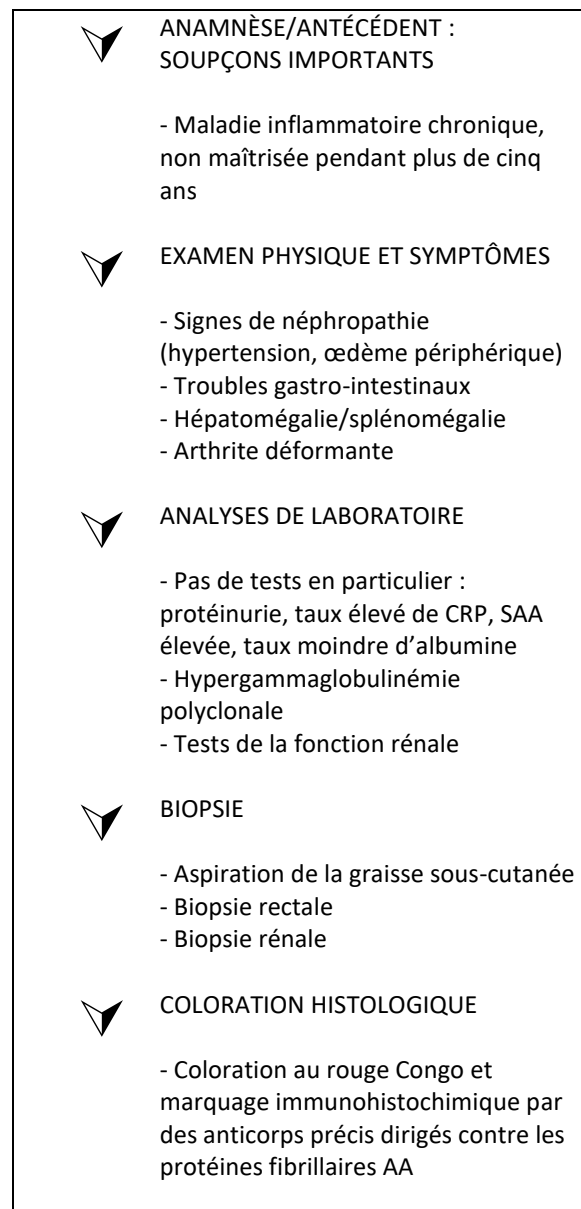


Figure 24 : Diagnostic de l'amylose AA (39)

On réalise un examen sanguin à la recherche des protéines SAA, ainsi qu'une recherche de protéines dans les urines et un dosage de la créatininémie afin d'observer l'état des reins.

Pour confirmer le diagnostic, il faut également analyser les tissus grâce à des biopsies. Des techniques spécifiques seront mises en œuvre afin d'établir la présence d'amylose dans les tissus (coloration au rouge Congo par exemple).

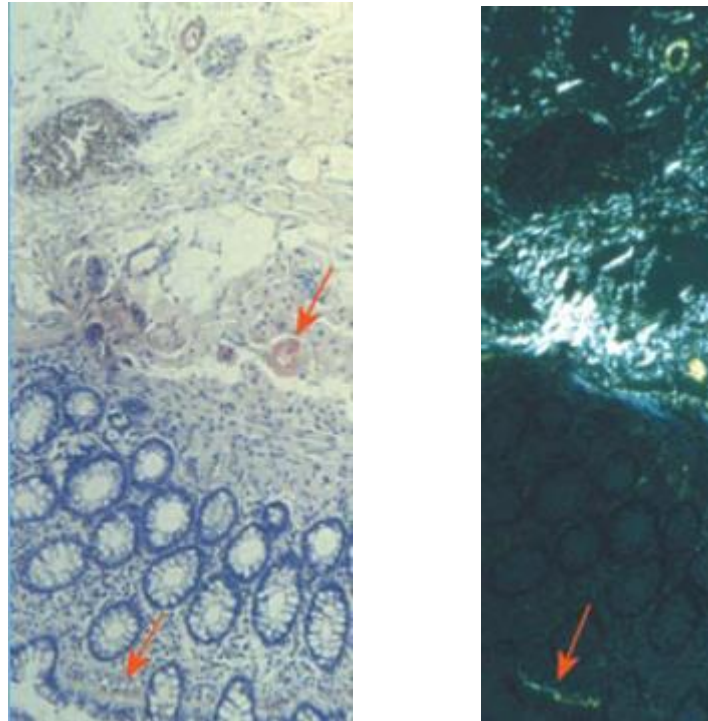


Figure 25 : Dépôts de protéines AA colorés au rouge Congo en lumière normale (gauche) et en lumière polarisée (droite) (39)

La coloration au rouge Congo est positive et sera complétée par une caractérisation de la nature des dépôts (immunohistochimie ou immunofluorescence) grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques anti-protéine AA.

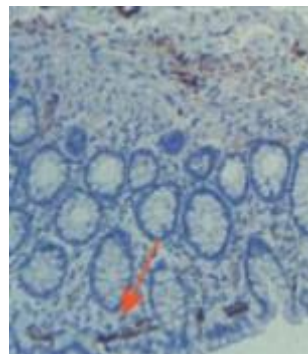


Figure 26 : Coloration immunohistochimie utilisant un anticorps monoclonal spécifique anti-protéine AA (39)

iv. Traitement

Chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques, l'amylose AA est une maladie mortelle difficile à diagnostiquer et à traiter, pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement spécifique. La seule option thérapeutique consiste à contrôler l'inflammation afin de maintenir le niveau de protéines SAA à un faible niveau et ainsi éviter le dépôt des fibrilles AA.

Dans le cas de la FMF, la colchicine va prévenir les accès inflammatoires et l'amylose.

De plus, lorsque l'amylose est installée, le traitement par colchicine peut encore faire disparaître les signes cliniques d'atteinte rénale.

En revanche, la capacité des inhibiteurs de l'IL-1 à prévenir l'amylose secondaire à l'inflammation est inconnue.

Les stratégies actuelles de prise en charge de la maladie visent la réduction des taux de SAA sous les 10 mg/l. En effet, il a été démontré qu'il est possible que les dépôts amyloïdes régressent et que la fonction des organes atteints par les dépôts amyloïdes puisse être stabilisée ou améliorée.

Lorsque le rein est défaillant irréversiblement, il faut mettre en route un traitement de suppléance comme la dialyse ou la transplantation rénale.

v. Évolution

L'amylose AA est une maladie évolutive et mortelle. Effectivement, elle peut conduire à des insuffisances rénales sévères si elle n'est pas détectée assez tôt.

La durée moyenne de survie après le diagnostic est de quatre à huit ans.

b. L'arthropathie chronique

Assez rare, l'arthropathie chronique concerne environ 5 % des malades.

En effet, il arrive que certaines inflammations essentiellement au niveau du genou ou de la hanche ne régressent pas et évoluent vers une atteinte permanente.

**

c. La péricardite

La péricardite est une complication bien connue de la FMF, mais relativement rare. Le risque global de péricardite est multiplié par onze au cours de la FMF, et ce sont les patients dont la maladie évolue depuis le plus longtemps (plus de 20 ans) qui sont les plus exposés.

d. La stérilité

Pour les hommes, la répétition de l'inflammation des bourses peut entraîner une sclérose testiculaire qui, elle-même, peut entraîner une altération de la production de spermatozoïdes.

Pour les femmes, la répétition de crises de type péritonite peut entraîner à terme une occlusion des trompes menant à une infertilité.

III. Le suivi (3-4)

a. Les objectifs du suivi

Les principaux objectifs du suivi sont :

- Prévenir autant que possible le nombre de crises de FMF afin de permettre au patient de mener une vie la plus normale possible ;
- Dépister et traiter les complications liées à la maladie ou aux traitements ;
- Dépister et prendre en charge précocement et de façon adaptée les éventuels échecs du traitement ;
- Éviter, puis le cas échéant, dépister et prendre en charge précocement les séquelles liées à la maladie ;
- Assurer l'éducation thérapeutique du patient ;
- Évaluer le retentissement psychologique, familial et socio-professionnel de la maladie et d'en limiter les conséquences négatives.

b. Le suivi clinique et biologique

Les consultations nécessaires dans le parcours de soin sont fonction de l'équilibre global de la maladie.

De manière générale, les patients atteints de FMF non compliquée et bien équilibrée devraient être reçus en consultation une ou deux fois par an pour un examen clinique et un dépistage des complications et des effets indésirables liés au traitement.

Ce suivi peut être assuré par le médecin traitant, le pédiatre ou lors de consultations spécialisées dans les centres de référence ou de compétence. Néanmoins, un contact avec un centre de référence ou de compétence est recommandé au minimum tous les deux ans pour les adultes et tous les ans pour les enfants.

Le rythme des consultations peut se révéler plus important pour les patients instables ou présentant une forme sévère de FMF.

Les consultations annuelles doivent contenir au minimum :

- Un examen clinique complet ;
- Une numération formule sanguine à la recherche d'effets indésirables de la colchicine ;
- Des examens biologiques à la recherche d'une FMF mal équilibrée et/ou compliquée :
 - Recherche d'un syndrome inflammatoire (CRP et SAA) ;
 - Bilan rénal avec créatininémie et protéinurie (recherche amylose) ;
 - Bilan hépatique.

Des examens complémentaires peuvent être nécessaires dans des formes sévères ou compliquées, notamment une biopsie des glandes salivaires ou de la muqueuse digestive en première intention, et rénale en seconde intention afin de détecter la présence de dépôts amyloïdes.

IV. Fertilité, grossesse et allaitement (3-4-40)

a. Fertilité/Stérilité

Comme nous l'avons vu précédemment, pour les hommes, la répétition de l'inflammation des orchites et des séreuses peut entraîner une sclérose testiculaire qui, elle-même, peut entraîner une altération de la production des spermatozoïdes. Par ailleurs, chez l'homme, on suspecte que la colchicine entraînerait une stérilité réversible à l'arrêt du traitement. En effet, des cas exceptionnels d'azoospermie ont été notés.

De la même façon, pour les femmes, la répétition de crises de type péritonite peut entraîner, à terme, une stérilité tubaire. En revanche, il n'y a aucun risque de stérilité lié à la prise de colchicine.

b. Grossesse

La grossesse n'est pas un problème majeur au cours de la FMF correctement prise en charge, d'autant que l'on remarque que la maladie s'améliore en général pendant cette période avec espacement des crises.

Il est recommandé de poursuivre le traitement par colchicine régulièrement à une dose suffisante pour contrôler la récurrence des accès inflammatoires tout au long de la grossesse. En effet, la récurrence de crises de FMF peut mettre en danger la grossesse, notamment par des fausses couches.

De plus, l'observation de larges cohortes n'a pas montré d'augmentation de cas de fœtopathies chez les femmes atteintes de FMF prenant de la colchicine au long cours par rapport à la population générale.

C'est pourquoi le consensus international est de poursuivre la colchicine pendant la conception ainsi que tout le long de la grossesse.

Par ailleurs, il n'y a pas d'indication d'amniocentèse systématique chez ces patientes. Le diagnostic anténatal pour cette pathologie est interdit en France depuis 2007.

c. Allaitement

La colchicine est une molécule lipophile qui, par conséquent, passe dans le lait maternel à des concentrations variables avec un pic de concentration deux heures après l'ingestion de la

colchicine par la mère, puis une diminution progressive (entre sept et onze heures après la prise).

On estime que la dose maximale ingérée par le bébé est égale à 10 % de la dose ingérée par la mère, en supposant que la biodisponibilité chez le bébé est de 100 %.

Aucun effet indésirable de la colchicine n'a été observé chez ces enfants.

Il est simplement recommandé aux femmes allaitantes de prendre leur traitement juste avant la tétée du soir afin de réduire au mieux la dose ingérée par le bébé.

Il est également recommandé d'éviter l'utilisation de la spécialité Colchimax® du fait de la présence d'un dérivé opiacé dans sa composition, pouvant provoquer une somnolence chez le bébé et un risque d'accoutumance avec syndrome de sevrage.

PARTIE III

Témoignages de patients

Dans cette troisième partie, j'ai eu l'envie d'aborder le quotidien des patients, leur vécu, leur expérience de la maladie. Ainsi, je suis passée de leur côté afin de mieux comprendre cette maladie.

La plupart des personnes avec qui j'ai pu dialoguer, je les ai rencontrées grâce à des forums sur Internet, des communautés de malades atteints de maladies rares, notamment via rareconnect.org où l'on peut échanger avec des personnes du monde entier.

J'ai fait des rencontres superbes avec des gens très touchants, notamment Céline, maman de trois enfants dont deux atteints de FMF ; Audrey, 39 ans ; Bastien, 25 ans ; Laura, 23 ans ; Martine, 57 ans, ...

Ici, je vais aborder différentes thématiques de la maladie à travers le regard de ces personnes. Nous traiterons de la phase de diagnostic, de la vie au quotidien, ainsi que du traitement ; tout cela à travers leurs témoignages.

I. Le diagnostic

Pour certains, issus d'une famille dont plusieurs membres sont atteints de FMF, le diagnostic est très aisé, contrairement à d'autres, pour lesquels la maladie a pu sauter plusieurs générations et le diagnostic s'apparente à un vrai chemin de croix.

a. Un diagnostic évident

« Je suis d'origine sépharade. Un de mes oncles était atteint par la maladie périodique. Il est décédé d'une amylose. Le diagnostic a vite été une évidence à l'apparition de mes premiers symptômes quand j'étais enfant. Bien qu'à l'époque, il n'existait pas encore les tests génétiques pour le prouver. C'est bien des années après que j'ai eu la confirmation de mes mutations. » Denis, 52 ans

Laura : « Mon grand-père maternel a un frère et une sœur qui sont également atteints de la maladie, mon arrière-grand-père est mort de la maladie. [...] Le diagnostic s'est fait très rapidement à la première vraie crise abdominale, ma mère a compris. »

b. De longues années d'errance médicale

A *contrario*, j'ai constaté que pour bon nombre de patients avec lesquels j'ai dialogué, le point important qui est revenu est bien la difficulté qu'il y a eu à poser un diagnostic. En effet, la plupart d'entre eux ont des ancêtres lointains issus du bassin méditerranéen, mais aucun membre proche de leur famille n'est atteint de FMF, la FMF pouvant sauter plusieurs générations et, de ce fait, n'interpelant pas les soignants au premier abord.

C'est après des années d'errance, voire des décennies, que le diagnostic est posé, mettant ainsi un nom sur les maux dont ils sont victimes depuis si longtemps et pour lesquels ils étaient mal reconnus ou n'étaient pas reconnus du tout. Une réelle « délivrance » comme l'évoquent certains.

En effet, lors de crises violentes, certains se voient retourner aux urgences où des examens pénibles voire des opérations chirurgicales peuvent être réalisés à mauvais escient.

« J'ai souffert de ne pas savoir ce que j'avais... Parfois les douleurs à la plèvre faisaient penser à un pneumothorax (beaucoup d'inquiétude) ... Idem hospitalisée une fois pour des douleurs abdominales avec suspicions d'appendicite mais non, rien d'explicable. » - Audrey.

D'autre part, chez certains patients, les malaises répétitifs ne débouchant sur aucune constatation clinique peuvent être confondus avec des douleurs d'origine psychosomatique, d'autant que ces symptômes reviennent à intervalles plus ou moins réguliers, et qu'entre les crises, le patient n'est pas malade. Ils sont alors redirigés vers des psychologues qui malheureusement ne soulageront pas leurs maux.

Voici une partie de l'histoire de Bastien, 25 ans, qui a commencé à faire des crises à 18 ans environ, et ce, une fois par mois. À cette époque-là, ses crises sont quasiment toujours les mêmes. Elles débutent vers 19 heures par une sensation de faiblesse, puis une ou deux heures après viennent les douleurs au ventre, du côté gauche. Celles-ci s'intensifient dans la nuit au point de l'empêcher de dormir. La douleur se répand dans tout l'abdomen, la fièvre est là. C'est intenable, difficilement descriptible. Enfin, entre 6 et 9 heures du matin, la douleur diminue d'un coup, lui permettant de s'endormir. À son réveil, il ressent une légère douleur du côté gauche, mais surtout une immense fatigue.

C'est après deux années d'incompréhension que le diagnostic est établi :

« Après trois épisodes de ce type, avec mes parents nous avons voulu savoir ce qui se passait.

Première étape : le généraliste qui n'a aucune idée.

Deuxième étape : le gastro-entérologue a des idées et me fait faire des examens. D'abord l'échographie, puis quelques semaines plus tard, une IRM. Puis encore quelques semaines plus tard, une coloscopie. Les résultats sont toujours les mêmes : tout est normal.

Alors bien sûr, on me dit qu'il ne faut pas être stressé par le baccalauréat. Puis quand le Bac est passé, qu'il ne faut pas que je sois stressé par mes études. Quand je suis en vacances d'été, on me dit que pendant ces longues vacances, c'est bien dommage que dès le mois de juillet je sois stressé par la rentrée de septembre.

De retour chez le généraliste, celui-ci me disait qu'il n'y avait rien à faire, que c'était psychosomatique. J'ai donc vu ensuite une interne qui confirmait que c'était psychosomatique. De mon côté, j'avais toujours dit que je ne subissais ni stress particulier, ni problème avec ma famille ou autre. Cependant, après quasiment deux ans et une vingtaine de crises intenses, je me suis dit que je pourrais tenter de voir un psychologue (ou psychiatre). Je n'ai pas eu le temps de prendre rendez-vous car, par « chance », ma plus longue crise s'est produite à ce moment-là.

Tout avait commencé comme d'habitude, mais au matin, la douleur n'a pas disparu. Malgré 1 g de paracétamol toutes les six heures, j'avais toujours de 39 à 40,2° de fièvre.

Au début de la seconde nuit, ma mère m'amène aux urgences. Comme d'habitude, mon ventre est souple, on me demande si j'ai des problèmes avec mes parents ou à l'école... Alors comme d'habitude, il n'y a rien à faire, c'est dans ma tête. On rentre à la maison, puis quelques heures plus tard, ma mère me ramène aux urgences. Même discours, et une fois de plus, je rentre à la maison. Au petit matin, ma mère me conduit de nouveau aux urgences, et cette fois on me trouve une chambre dans le service des maladies infectieuses et tropicales. En fin de matinée, un médecin entouré de quelques internes et externes vient me voir. Chacun a droit à un petit entretien avec moi pour tenter d'établir un diagnostic. Après ça, ils reviennent tous ensemble donner leurs idées au médecin. Un jeune interne a évoqué la FMF, mais sans ménagement le médecin lui a expliqué qu'en tant que breton pur souche je ne pouvais pas avoir la FMF. Ce jour-là on est passé pas loin de la vérité.

Heureusement, un mois plus tard, j'ai eu un rendez-vous avec le chef du service des maladies infectieuses et tropicales, le Pr T. Je lui ai exposé mon cas, il m'a souri et m'a promis que, cette fois, il avait la solution pour moi. Il m'a expliqué que j'avais une forme de maladie

périodique et que 1 mg/jour de colchicine à vie me soulagerait. En effet, maintenant je n'ai quasiment plus de crises, et lorsque crises il y a, elles sont très faibles. »

Histoire semblable pour Anna. Elle a mis plus de 30 ans à être diagnostiquée :

« J'ai fait beaucoup d'exams, souvent invasifs et douloureux ; j'ai été admise à l'hôpital tant de fois et j'ai été vue par tant de médecins qui étudiaient mon cas pour trouver ce qui n'allait pas avec moi. J'ai également eu de multiples interventions chirurgicales, qui, malheureusement, n'ont servi à rien.

La plupart des médecins qui m'ont rendu visite, puisqu'ils ne pouvaient émettre de diagnostic, pensaient que ma maladie avait des origines psychosomatiques. Les médecins accusaient mes parents d'être la cause indirecte de mes symptômes, parce qu'ils s'occupaient trop de moi quand j'étais malade. Ils ne prenaient pas en compte le fait que les tests hématochimiques (qui ne réagissent pas en cas de maladie psychosomatique) révélaient une forte inflammation. [...]

Pour être honnête, certains des médecins que j'ai rencontrés n'ont jamais pensé que « j'imaginai » ma maladie, mais quels que soient leurs efforts, ils sont restés incapables de trouver la cause de mes souffrances. C'est aussi grâce à ces médecins que je n'ai jamais renoncé ; ils m'encourageaient à continuer à me battre. [...]

Quand j'ai eu 35 ans, j'ai commencé à me dire que je pouvais avoir une maladie rare et j'ai fait beaucoup de recherches en ligne. J'ai comparé mes symptômes et, après une longue recherche, j'ai commencé à me dire que je souffrais peut-être de FMF, mais il fallait que je sois diagnostiquée par un médecin. J'en ai cherché et trouvé un sur internet aussi.

Quand j'ai eu 36 ans, j'ai enfin commencé le bon traitement avec de la colchicine (0,5 mg le matin et 0,5 mg le soir) et ma vie a complètement changé ! »

II. La vie au quotidien (40-41-42)

a. Les crises

Impossible d'émettre de généralités sur ce point. Chaque patient va déclarer la maladie à sa façon, avec ses propres symptômes, d'une durée et d'une fréquence variables.

Céline raconte que pour sa fille Eliah, de 1 an à 5 ans, les crises revenaient plusieurs fois par mois, voire une fois par semaine. Et rien ne pouvait soulager la douleur et la fièvre. *« Bébé, je pouvais la garder quasiment 48 heures dans les bras. Elle hurlait à la mort. Même quand elle s'endormait car épuisée, ça continuait. Une fois, elle est montée à 41,7 de fièvre sans exagération de ma part ; rien ne faisait baisser la fièvre, ni bain, ni Doliprane®, ni Advil®. Rien n'arrêtait l'intensité des douleurs et quand j'entendais « Il n'y a rien à faire, faut attendre que ça se passe », je croyais devenir dingue. »* Puis à 5 ans, la colchicine a été augmentée et depuis, les crises sont espacées de deux à trois mois. Malgré tout, des douleurs articulaires persistent entre les crises, notamment au niveau des chevilles.

Anna, 40 ans : *« Les fortes fièvres disparaissaient dans les trois jours, mais la douleur pouvait perdurer pendant 15 jours, en tout cas jamais moins d'une semaine. Quand les douleurs abdominales disparaissaient, je souffrais souvent de douleurs musculaires, surtout dans les jambes. »*

Pour Audrey, les crises évoluent avec l'âge, avec l'apparition de nouveaux symptômes. Lorsque ses crises ont débuté vers 7-8 ans, c'étaient surtout des fièvres récurrentes, des inflammations de la plèvre et des articulations du bas du corps. Maintenant, c'est différent, elle a souvent des douleurs en fin de journée et lorsque les grosses crises se déclenchent, cela devient très douloureux. *« Chez moi les symptômes ont évolué avec l'âge, des nodules très douloureux qui poussent un peu n'importe où (coudes, abdomen, dos, cou, ...) et qui disparaissent au bout de trois à quatre jours. »*

Chez un même patient, la crise peut aussi se déclarer de différentes manières. Ceci va rendre difficile l'authentification d'une crise, même chez une personne vivant avec la maladie depuis une quarantaine d'années.

Pour en témoigner, voici les mots de Véronique : *« Je continue mes crises plus espacées et qui débutent toujours de la même manière : une énorme fatigue m'envahit, elle me « coupe*

les jambes ». D'une minute à l'autre, je n'ai plus aucune énergie et je baille sans cesse. La crise dure entre 3 jours et une semaine environ, mais les douleurs sont migratoires, ce qui fait que, malgré les années, je ne reconnais pas toujours « ma » maladie ; parfois, je crois commencer une grippe, parfois, une gastro-entérite ou une crise de rhumatisme, des douleurs articulaires violentes, des migraines, des douleurs dans la mâchoire, etc. Je reconnais que c'est la maladie périodique si, lors de ces douleurs je prends de l'aspirine et que je suis soulagée dans la 1/2 heure qui suit. »

Afin d'aider les patients dans leur quotidien, Novartis a créé une application pour smartphone appelée « MAImoris-e ». Il s'agit d'un journal personnel d'auto-suivi des symptômes, dédié aux personnes atteintes d'une Maladie Auto Inflammatoire (MAI). Cette application permet de saisir l'apparition des symptômes et l'ensemble des informations qui s'y rapportent : dates de début et de fin, intensité, localisation ou encore facteurs déclenchants. Ainsi, le patient aura la possibilité d'envoyer par e-mail un récapitulatif de ses symptômes, pour ensuite l'imprimer et le transmettre à son médecin, qui pourra ainsi suivre très précisément l'évolution des symptômes. Grâce à l'application, le patient pourra également consulter une carte de France des centres de référence et de compétences et saisir ses rendez-vous.

De plus, pour les enfants de moins de 11 ans, un mode spécifique a été développé pour mieux s'adapter à cette tranche d'âge.

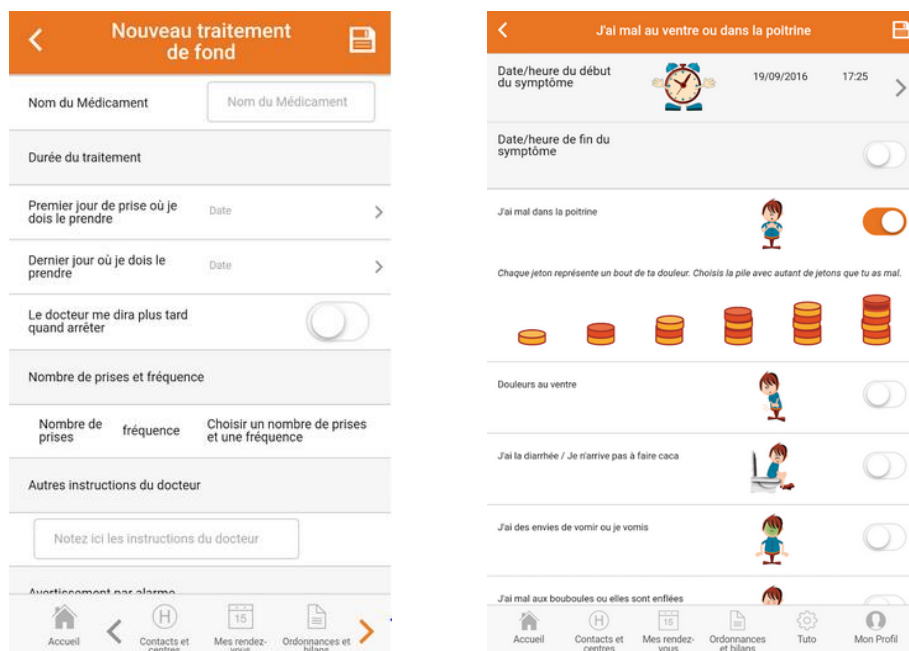


Figure 27 : Deux captures d'écran de l'application MAImoris-e de Novartis (42)

b. Le déclencheur des crises

De nombreux facteurs déclenchants ont été identifiés par les patients, à savoir : les émotions, le stress, l'activité physique inhabituelle, le manque de sommeil, le froid, le chaud, les menstruations, ...

Pour 17 % des femmes, les règles constituent le déclencheur des crises. *« À chaque fois que j'ai mes règles, comme elles sont douloureuses, ça me déclenche une crise. »* - Laura.

« J'ai souffert pendant des années de crises abdominales épouvantables qui survenaient à la période de mes règles. Actuellement, j'ai de grosses fatigues et les chevilles qui gonflent aux premières grosses chaleurs et quand je me fatigue trop. » - Martine.

« J'ai remarqué que dès que j'ai une petite infection (du rhume au petit bobo), la crise arrive bien souvent après. Les crises viennent souvent au moment des règles, et c'est pour ça qu'on apprend à écouter son corps je pense plus qu'un autre. Les grosses émotions négatives aussi peuvent générer une crise (chez moi inflammation de la plèvre qui dure de trois à cinq jours). Et trop d'effort physique peut aussi générer une inflammation (aux articulations en général). Le moral, le sport, la nourriture et le sommeil sont très importants, prendre soin de soi c'est la base... » - Audrey.

« Mais l'élément le plus déclencheur à mon avis, c'est le sale climat de la région parisienne, la grisaille, l'humidité, le changement soudain de températures. Du coup, à chaque vacances, on descend dans le sud « respirer » et prendre le soleil, et je peux vous assurer que c'est flagrant, j'ai des enfants complétement différents. » - Céline.

c. Alimentation

Dans la FMF, aucun aliment n'est interdit. Néanmoins, il faut faire preuve d'une grande prudence avec le pamplemousse qui est un puissant inhibiteur enzymatique et va donc diminuer le métabolisme de la colchicine, augmentant ainsi sa concentration plasmatique et entraînant un risque de surdosage.

Par ailleurs, certains patients ont remarqué que les crises pouvaient se déclencher suite à l'ingestion de certains aliments.

Ce qui revient souvent, c'est la nourriture trop grasse et les fritures. J'ai également entendu parler régulièrement du chocolat, des oignons, du lait et de ses dérivés...

« *Eliah va mieux également depuis que, le matin, elle prend du lait sans lactose. Et effectivement le trop gras peut aussi déclencher quelque chose.* » - Céline.

Du fait de l'absence d'études scientifiquement validées, un régime privé de ces aliments ne doit pas être conseillé, voire être proscrit compte tenu des risques de carence que cela pourrait induire.

À l'inverse, certains aliments semblent pouvoir soulager les douleurs comme le dit Emmanuelle : « *Ma diététicienne a trouvé un remède par hasard : les noix. Tout type de noix calme mes douleurs : amandes, noisettes, noix, noix de cajou, mais pas les cacahuètes qui majorent la douleur.* »

Par ailleurs, il a été observé que certains malades sont rapidement rassasiés et trouvent un plus grand confort à manger en petites quantités.

d. Gérer la vie en société (4-43-44)

Il n'est pas facile pour les patients de gérer la situation scolaire/professionnelle, d'autant que la maladie va parfois dicter des absences à répétition.

« *J'essaie de vivre normalement. Je travaille. Je fais de la peinture à l'huile, de la danse orientale. Je n'y vais pas quand j'ai trop de douleurs, mais cette année j'ai réussi à faire les spectacles et je suis très contente.* » - Pascale.

i. L'école

Dans les cours d'école, il n'est pas rare que les enfants rencontrent, étonnement, incompréhension voire méchanceté ou raillerie.

« *Nous faisons une course d'endurance. Au bout du quatrième tour, j'ai eu très mal dans les jambes et me suis arrêté. Tout le monde me regardait. J'ai dit au prof que j'avais un mal de croissance, mais je sais bien que personne ne m'a cru. J'avais choisi de ne pas parler de la FMF. Après ce jour, j'ai décidé d'en parler à mes professeurs, car je ne voulais pas passer pour un paresseux.* » - Martin.

De plus, lorsqu'un enfant est souvent absent en classe, les enseignants sont confrontés à la difficulté de l'évaluer, de le noter de façon pertinente.

« À l'adolescence, scolarité difficile, car j'étais souvent absente, crises de douleurs et fièvre, surtout en période de stress (examens, contrôles, bac blanc, ...) » - Louisa.

Afin d'accompagner les parents dans l'organisation de la scolarité de leur enfant, l'Éducation nationale met à leur disposition des réponses qui permettent de prendre en compte la douleur à l'école et de mettre en place un système qui permet d'accéder à l'ensemble des cours malgré les absences.

❖ Le projet d'accueil personnalisé (PAI)

Régi par la circulaire du 9 septembre 2003, le PAI est le document officiel de référence issu d'une réflexion commune des différentes personnes intervenant auprès d'un enfant malade, à savoir la famille, le corps médical et le corps enseignant.

Établi à la demande des parents, il est rédigé par le médecin scolaire et le chef d'établissement. Il s'adapte à chaque pathologie et à chaque enfant. On y précise les besoins spécifiques de l'enfant, qui vont de l'aménagement des horaires aux précautions particulières à prendre en matière d'alimentation. Il comporte également une partie médicale (traitement, attitude à adopter si une crise démarre, protocole d'urgence, contre-indications telles que les efforts soutenus en éducation sportive) ainsi que les personnes à contacter (comme le service hospitalier où l'enfant est suivi).

Le PAI est valable une année scolaire et est éventuellement renouvelable. Il est supprimé du dossier de l'élève lorsque celui-ci est amené à changer d'établissement.

Cf. Annexe 5 : Modèle de PAI

❖ Le projet personnalisé de scolarisation (PPS)

Le PPS est plus lourd à mettre en place que le PAI. Il met en jeu d'autres acteurs au-delà de la famille et de l'établissement scolaire.

Le PPS consiste à saisir la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Une équipe pluridisciplinaire d'évaluation placée auprès de la commission des droits et de l'autonomie (CDA) de la MDPH évalue les besoins et les compétences de l'élève. Un

parcours de formation est proposé à l'élève, favorisant, lorsque cela est possible, l'enseignement en milieu ordinaire.

Il peut être mis en place à la demande de l'élève, de ses parents ou son représentant légal, mais aussi de l'équipe pédagogique.

ii. Le milieu professionnel

Souvent, la fréquence des crises diminue avec l'âge permettant une activité professionnelle tout à fait normale.

Dans la mesure du possible, il faudrait que les patients réfléchissent à leur orientation professionnelle. En effet, certains supportent mal la position debout pendant de longues heures, pouvant provoquer des douleurs aux jambes. De même, le travail en extérieur avec des températures trop chaudes ou trop froides peut être compliqué.

Si les crises changent de nature, rendant le salarié, du fait de sa maladie, incapable d'exercer tout ou partie de ses fonctions, il peut être déclaré inapte. Cette inaptitude doit être constatée par le médecin du travail. L'employeur se doit alors d'aménager le poste du salarié ou de reclasser celui-ci. Le salarié ne peut être licencié que si le reclassement est impossible malgré les efforts de l'employeur pour trouver une solution ou si le salarié lui-même refuse les propositions qui lui sont faites.

Une autre possibilité est la reconnaissance comme travailleur handicapé, à savoir que très peu de malades de la FMF sont déclarés handicapés. Peu le demandent, car peu de personnes se trouvent en situation de ne pas pouvoir travailler. Ce statut est obtenu après avoir déposé auprès de la MDPH un dossier comprenant notamment un certificat médical rédigé par le médecin. Le suivi se fait au cas par cas.

Voici le témoignage d'Emmanuelle à ce sujet :

« J'en ai marre de me faire licencier ou qu'on ne reconduise pas mes CDD à cause de mes crises ! J'ai fait une demande à la MDPH de mon département il y a un an et demi, et il y a six mois, j'ai été reconnue travailleur handicapé par rapport à la FMF. Depuis que j'en ai parlé à mon travail, je vis presque un enfer. Dès que je suis malade ou fatiguée, on me fait comprendre que ce n'est pas normal, que je n'ai pas ma place. Je ne suis toujours pas titulaire et j'attends une titularisation sur statut du handicap qui est en cours. [...] Mais pour

en revenir au statut de handicap, c'est une arme à double tranchant, car très vite tant qu'on est « normal », tomber malade est normal, mais dès qu'on est « handicapé », alors tout change et surtout le regard et les réflexions des autres, et ça devient vite pesant. »

« J'ai toujours souffert depuis mon enfance, mais ma maladie n'a été découverte qu'après la naissance de mon premier enfant. Dans le monde du travail, on vous considère un peu comme un malade imaginaire, à partir du moment où aucun diagnostic n'a été posé. » - Louisa.

« Pour le travail, des absences régulières [arrêts de travail] mais un jour d'arrêt suffit parfois. Je suis restée 15 ans dans une grande société (je parlais de ça seulement aux personnes proches), mais pouvant faire du home-office, ça facilitait aussi beaucoup les choses... » - Audrey.

e. Le sport

Il n'est pas toujours évident de pouvoir pratiquer une activité sportive avec cette maladie, la fatigue et l'effort intense pouvant être le déclencheur d'une nouvelle crise.

Céline, maman de Louise et Eliah, toutes deux atteintes de FMF : *« Je fais en sorte qu'elles aient la vie la plus normale possible. Elles font de la gym, de la danse, vont à l'école. Mais parfois les absences sont nombreuses. [...] Elles ne font rien d'endurant. Par contre, Eliah avait le potentiel de faire de la gym en compétition, mais on n'a pas donné suite. »*

« J'adore le sport, cela fait 10 ans que je pratique le basket, je fais de la plongée toutes les semaines (entraînements en piscine, les sorties c'est pour plus tard). J'ai également fait sept ans de natation dont deux ans et demi de compétitions quand j'étais plus jeune, mais j'ai dû arrêter à cause de ma maladie. » - Sophie.

Pour autant, la maladie (bien qu'étant un frein aux activités endurantes) n'est parfois qu'un obstacle. Audrey est une battante qui a réalisé une incroyable expérience cette année : *« J'ai repris la course à pied cette année pour faire le mudday (22 obstacles sur 13 km de dénivelé, j'en ai bavé parce que fumeuse, mais le moral était là et bon). J'ai eu des bleus, des égratignures, des douleurs musculaires, mais pas de crises de la FMF. »*

Laura : *« Alors pour le sport, j'y ai trouvé un vrai défouloir et j'essaye toujours de dépasser mes limites pour avoir un seuil encore plus fort à la tolérance et à la douleur. »*

f. Les conséquences psychologiques

Les conséquences psychologiques sont celles des crises à répétition qui entraînent douleurs, fatigue ou encore incompréhension.

Le poids d'une maladie rare n'est pas toujours facile à porter, surtout quand on est le seul membre de sa famille atteint, et que personne ne comprend vraiment.

Pour certains, la douleur associée à la fièvre et à la fatigue a pu être particulièrement difficile à supporter physiquement et psychologiquement, surtout si on l'a mise en doute.

« Ce qui me peine beaucoup, ce sont les personnes qui disent que je ne suis pas malade parce que je n'ai pas un cancer par exemple. Les gens qui ne comprennent pas que je sois fatiguée, qui ne comprennent pas que je souffre de douleurs articulaires alors que mes articulations ne sont pas gonflées. Les gens qui croient que je suis maigre et que je ne mange pas de tout parce que je ne veux pas manger. » - Pascale.

Laura est la seule personne de sa famille à être atteinte de la FMF. Ceci est très douloureux pour elle, car elle se sent seule et incomprise. *« Actuellement, je suis la seule de la famille à avoir la FMF. Mes origines sont multiples : grecque, égyptienne, arménienne, italienne et française, mais le problème c'est qu'on ne peut pas remonter haut dans l'arbre généalogique, car ma famille est venue pendant le génocide arménien et les autres sont morts. On peut donc dire que je suis la première de la famille. Depuis que l'on m'a découvert cette maladie, je me suis renfermée, car dans mon entourage, ils ne peuvent pas comprendre ce que je vis, les douleurs que je peux avoir. Je ne souhaite pas qu'ils ressentent ces douleurs, mais je me sens tellement mal de ne pas pouvoir en parler. Tout le monde me dit « je sais ce que c'est », « ne t'inquiète pas, ça va aller », mais on ne peut jamais savoir si demain j'irai bien. De plus, je ne supporte pas que l'on me dise « je sais ce que c'est » alors qu'ils n'ont pas la maladie. Je voudrais juste parler à quelqu'un qui sait ce que sait que d'être atteint de la FMF. »*

Il arrive alors que le malade se replie sur lui-même et s'éloigne du monde extérieur. Ce trop peu de compréhension portée à ses plaintes et à son ressenti favorise doute, sentiment d'injustice et d'incompréhension, repli sur soi, manque de confiance en soi et dans les autres.

« J'avais parfois même peur que l'on ne me croie pas... Surtout étant enfant, c'est dur d'appréhender ce genre de situation... » - Audrey.

g. Associations de patients (40-45)

C'est pourquoi les associations et les groupes de soutien sont d'une grande aide pour les malades. Ils peuvent échanger et partager leur expérience avec des gens qui souffrent des mêmes maux qu'eux.

On peut notamment citer l'AFFMF (Association Française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale et des autres fièvres récurrentes héréditaires) qui joue un grand rôle auprès des patients.

L'AFFMF a pour mission de :

- Faire connaître et reconnaître ces maladies rares ;
- Améliorer la qualité de vie des malades, et notamment leur prise en charge par des spécialistes, et leur insertion ;
- Contribuer à la recherche des maladies auto-inflammatoires, afin de favoriser leur guérison, mais également de mieux discerner le mécanisme des autres Fièvres Récurrentes Héréditaires, en vue de trouver des traitements ;
- Participer à l'élaboration d'un réseau international en partenariat avec les associations étrangères des Fièvres Récurrentes Héréditaires en prenant part au développement d'une politique européenne des maladies rares.

L'AFFMF est également un lieu d'écoute et d'information. En effet, il existe une permanence téléphonique dont la mission est d'écouter, de conseiller et d'orienter les patients. Elle peut aussi mettre en place des consultations avec un psychologue. De plus, elle organise des réunions d'information en présence d'un ou plusieurs médecins. Les réunions se déroulent en trois temps : une mise ou remise à niveau du public présent, un échange de questions/réponses, puis un moment de convivialité avec échanges de témoignages.

« C'est ce même jour que nous avons rencontré en famille les personnes de l'association (AFFMF). Pour la première fois, nous avons eu le sentiment d'être entendus et compris. [...] C'est pourquoi il me semble important de diffuser l'information le plus largement possible, y compris auprès des médecins, et d'adhérer à l'association pour créer un réseau. Le pire est le silence et l'isolement. Le groupe libère la parole et mène sur le chemin de l'espoir et de l'équilibre. » - Claire.

« Depuis qu'il y a cette association, je me sens beaucoup moins seule. Je peux demander des conseils, discuter avec d'autres. Merci à ses fondateurs. » - Pascale.

De même, il existe le site rareconnect.org qui est un genre de réseau social pour les patients et les familles vivant avec des maladies rares.

Il s'agit d'une plateforme où les patients atteints d'une maladie rare, leur famille et les associations de patients peuvent développer des communautés en ligne et engager des conversations à travers le monde entier. Rareconnect collabore avec les principales associations de patients atteints de maladies rares à l'échelle mondiale, pour proposer des communautés internationales en ligne, qui permettront aux patients de se réunir, de partager leurs histoires et d'en apprendre davantage au travers de l'expérience des autres.

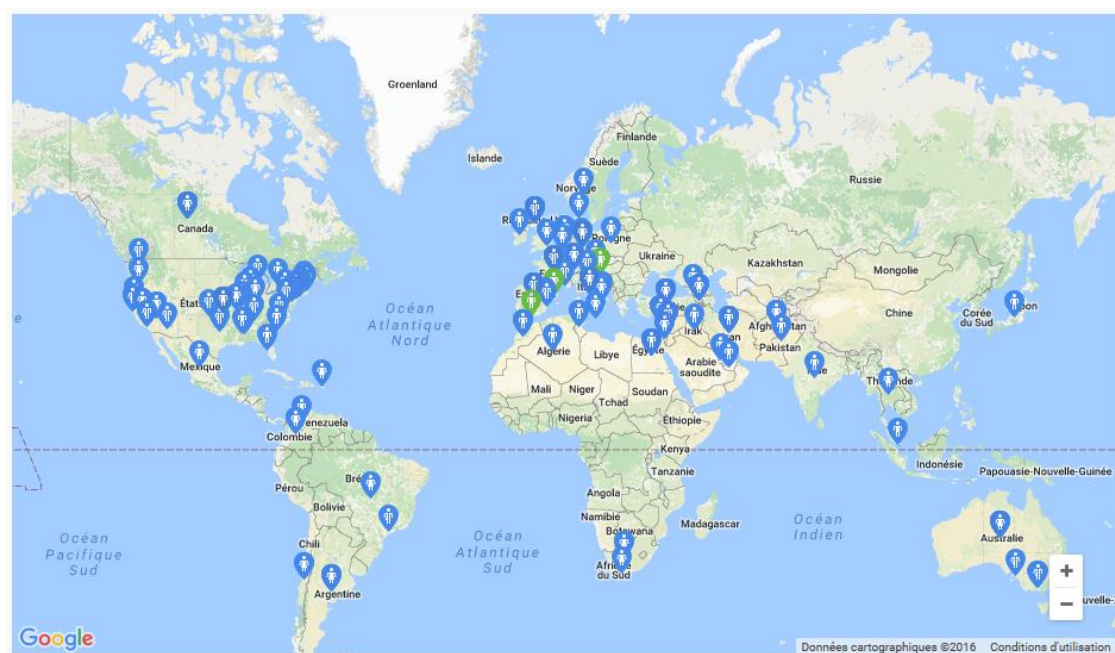


Figure 28 : Carte de la communauté FMF sur Rareconnect.org (45)

Rareconnect est divisé en différentes communautés en ligne, spécifiques aux maladies, et en plusieurs groupes de discussion portant sur divers sujets d'intérêt, qui peuvent être spécifiques aux maladies ou bien concerner des préoccupations relatives à plusieurs maladies différentes.

h. Garder le moral

L'aspect chronique de la maladie peut provoquer une angoisse permanente du malade. Hanté par la crainte de sentir la douleur réapparaître, il guette son arrivée. Ainsi, il n'est pas toujours évident de garder le moral au beau fixe lorsque l'on sait qu'une crise peut se déclarer d'un instant à l'autre.

Laura : « La vie sociale aussi à l'âge de 16 ans je me suis coupée de tout, je suis tombée dans une phase de dépression avec des crises de boulimie, j'ai pris 25kg en un an [...] Mais pour une jeune fille de 16 ans apprendre du jour au lendemain à vivre avec ça n'a pas été facile. Je suis passée par beaucoup d'étapes mais au final j'en trouve que du positif et c'est ce qui fait ma force aujourd'hui. Ne pas laisser la maladie prendre le dessus. »

En discutant avec Audrey, je remarque qu'elle est pleine de joie de vivre et je le lui fais remarquer. Elle me répond : *« Il le faut !!! Je n'ai pas des douleurs tous les jours et surtout, quand on porte une souffrance depuis tout petit on vit avec. Finalement, on est né comme ça et on n'a pas connu autre chose. L'expérience de la vie aussi fait prendre du recul. Ado, j'ai fait pas mal de baby-sitting et, pendant une période, je me suis occupée de trois sœurs (4, 8 et 10 ans). Lauriane, âgée de 8 ans à l'époque, est atteinte par une amyotrophie spinale (en fauteuil et appareillage). Elle avait une joie de vivre incroyable, elle m'a remplie... [...] Une phrase que j'aime beaucoup : « On ne peut pas arrêter les vagues, mais on peut apprendre à surfer... » La maladie est là dans mon quotidien, mais je l'oublie souvent quand tout va bien... »*

Céline : « J'essaie de ne pas y penser. Quand on n'a pas de période de crises, j'ai l'impression que ça y est, c'est terminé, et que ça ne reviendra plus jamais, et puis malheureusement la réalité refait toujours surface. »

III. Traitement (40)

Afin d'aider les patients à mieux appréhender ce traitement qu'ils sont tenus de prendre quotidiennement et jusqu'à la fin de leur vie, l'AFFMF a créé une plaquette explicative sur la colchicine.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE PRISE DE COLCHICINE ?

Il ne faut surtout pas imaginer qu'on peut doubler la dose le lendemain, si la veille on a oublié de prendre sa colchicine. C'est d'autant plus vrai pour les personnes qui prennent, par exemple, 2,5mg/jour voire 3 mg. Pourquoi ? Parce qu'aller au-delà de la dose prescrite peut être extrêmement grave avec risque de surdosage. En cas d'oubli donc, tant pis.

Il est également conseillé de prendre la dose de colchicine à heures fixes, à plus ou moins 2 heures. Si les doses sont trop rapprochées, il peut y avoir risque de diarrhée.

PEUT-ON MODIFIER LES DOSES ?

Les doses doivent être adaptées au cas par cas et selon la prescription du médecin. Effectivement, elles peuvent être modifiées pour de courtes périodes (examen, voyage...) ou en début de traitement, pour trouver le dosage adapté. On peut aussi revenir en arrière : lorsqu'un malade prend 2 mg de colchicine et va bien depuis plusieurs mois voire années, le médecin peut lui diminuer sa dose afin de donner la dose minimale efficace.

UN PORTEUR SAIN DOIT-IL PRENDRE DE LA COLCHICINE ?

Il n'y a pas d'indication à prendre de la colchicine si l'on est porteur sain, seuls les symptômes justifient la prise du médicament.

OBSERVE-T-ON UNE MODIFICATION DU CARACTÈRE DES MALADES QUI DÉMARRENT LA COLCHICINE ?

Il n'y a pas de modifications majeures dans le comportement des personnes qui commencent la colchicine. Certaines réactions peuvent être plutôt liées à son état de « nouveau malade » qu'à la prise du médicament. L'apparition d'une maladie génétique n'est jamais facile pour qui que ce soit.



LA COLCHICINE AU LONG COURS PROVOQUE-T-ELLE DES TROUBLES GASTRIQUES ?

Non, il n'est jamais apparu de troubles gastriques chez un malade atteint de FMF et sous colchicine. Cela peut arriver lorsqu'il y a une prise concomitante de plusieurs anti-inflammatoires ou chez des personnes atteintes d'autres maux.

LA COLCHICINE EST-ELLE UN POISON ?

Oui, comme pour tout médicament quand on arrive à la dose toxique. Or la dose toxique de la colchicine peut dépasser dès 5 ou 6 mg par jour selon les patients. Il faut donc veiller à ce que le malade se conforme bien à la dose prescrite du traitement.

LA COLLECTION VIVRE AVEC ... A CHAQUE ÉTAPE DE LA VIE, SA BROCHURE !

Déjà 3 titres disponibles sur simple demande à l'AFFMF.

« J'ai un élève qui a la FMF » ; « Je suis enceinte et atteinte de la FMF » ; « La colchicine au long cours »

affmf
20, rue de Madrid
75008 Paris FRANCE
+33 (0) 148 744 171
affmf@orange.fr

Hopital Tenon - France
Centre de référence FMF
et amylose systémique
+33 (0) 145 01 7 080
Kolja.Stankovic@tnn.aphp.fr

CEREMAU
+33 (0) 139 630 098
ceremauch@orange.fr
http://asso.alpha.net/CEREMAU/



avec le soutien de



Ministère de la Santé
Solidarité et Égalité Territoriale



QU'EST-CE QUE LA FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE OU MALADIE PÉRIODIQUE ?

La fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) est une maladie génétique rare en France, qui se manifeste généralement par de la fièvre, des douleurs au ventre, au thorax et/ou dans les jambes (articulaires ou musculaires) qui durent de un à plusieurs jours.

Les symptômes peuvent faire penser à des virus, à une grippe et, lorsque les crises sont très violentes, à une péritonite ou à une infection articulaire. Outre la périodicité des crises, le principal danger de cette maladie est son évolution possible vers une insuffisance rénale par amylose (complication très grave avec risque de dialyse et transplantation rénale, voire décès). Quand le diagnostic est posé, souvent après des années d'errance médicale, la personne commence un traitement médicamenteux au long cours (comprimés de colchicine) et une surveillance régulière par un spécialiste ou le médecin traitant. Ce traitement protégera le patient de la complication rénale et réduira normalement la fréquence et l'intensité des douleurs.

QUEL EST LE RÔLE DE LA COLCHICINE ?

La colchicine permet de contrôler l'inflammation profonde et donc de réduire la fréquence et l'intensité des crises. Il est indispensable de la prendre quotidiennement, sans interruption pour éviter tout risque d'amylose rénale.

EXISTE-T-IL DES CAS DE RÉSISTANCE À LA COLCHICINE ?

Peut-être faut-il définir la « résistance à la colchicine » ? Dans la plupart des cas, la non réponse à la colchicine provient d'une irrégularité dans la prise du traitement. On estime que seuls moins de 2 % des malades résistent au médicament. Pour autant, il ne faut pas l'arrêter à cause du risque d'amylose. Il est habituel au cours de l'enfance de devoir ajuster les doses de colchicine.

QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ?

La diarrhée fréquemment. Dans ce cas, mieux vaut fractionner les doses sur deux ou trois semaines puis envisager de passer du colchimax, en accord avec le médecin.

EXISTE-T-IL DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ?

Il y a effectivement des contre indications avec les antibiotiques de types macrolides, qui peuvent augmenter la toxicité de la colchicine dans le sang. Attention aussi avec certains immunosuppresseurs ou anticoagulants et les statines (médicaments contre l'hypercholestérolémie). C'est pourquoi, il est impératif de prévenir les médecins que vous êtes sous colchicine.

UNE FORME PÉDIATRIQUE DU COMPRIMÉ EST-ELLE ENVISAGEABLE ?

Le comprimé de colchicine est difficilement sécable, qui plus est, très amer. Les laboratoires Galérieum Vertin en sont conscients et travaillent actuellement pour trouver une forme mieux adaptée à l'usage pédiatrique.

En attendant, pour faciliter la prise pour les jeunes enfants, les médecins conseillent d'écraser le comprimé et de le mélanger à une cuillère de compote, pâte chocolatée, ou autres.

COMMENT FAIRE AU MOMENT DE L'ADOLESCENCE ?

Souvent, les adolescents refusent de prendre leur traitement car ils veulent être « comme tout le monde ». Il s'agit d'une réaction normale au cours de toute pathologie chronique et le refus de prendre le médicament traduit le plus souvent un rejet global de la maladie. Résultat : les crises deviennent plus fréquentes et là peut commencer un vrai cercle vicieux. C'est pourquoi, il faut aborder le sujet avec le médecin traitant.



COLCHICINE ET GROSSESSE : EST-CE COMPATIBLE ?

Bien sûr. La colchicine n'induit pas de diminution de la fertilité masculine et féminine aux doses utilisées dans la FMF. Il ne faut donc surtout pas arrêter la colchicine ni chez l'homme, ni chez la femme lorsqu'ils désirent avoir un enfant. D'autre part, il n'y a aucun risque de malformation chez le fœtus si l'un des deux parents est sous colchicine. Il n'y a donc pas d'indication à réaliser une amniocentèse dans ce cas (sauf si cet examen n'est pas sans risque de fausses couches). Chez beaucoup de femmes, la colchicine, au cours de la grossesse, permet de réduire les crises. Attention, si la colchicine n'est pas prise correctement et quotidiennement, la FMF peut engendrer des accès inflammatoires avec des risques de fausse couche.

PEUT-ON ALLAITER SOUS COLCHICINE ?

Oui, toutefois, quelques précautions sont à prendre : une femme qui allaite doit, bien sûr poursuivre son traitement, mais privilégier de prendre son comprimé juste avant la dernière tétée du soir sachant que le pic se situe 2 heures après la prise, mieux vaut donc éviter d'allaiter à ce moment là. La dose qui passe ainsi dans le lait maternel est insuffisante pour le bébé. En revanche il est déconseillé de prendre la Colchimax pendant l'allaitement, car il comprend un dérivé opioïde et atropinique.

Figure 29 : Plaquette « La colchicine au long cours » (40)

a. Un rappel de la maladie

Le traitement au long cours est un aspect difficile à accepter. La colchicine peut être perçue par le malade comme une preuve, une trace matérielle de sa maladie.

Témoignage de Sophie : « *« Découvrir » que l'on souffre d'une maladie génétique dans la période de l'adolescence n'est pas très simple. Je n'ai pas voulu prendre le traitement (colchicine) tout de suite. Je le prenais mal, car rien que le fait de penser que je devais prendre le médicament me rappelait sans cesse la maladie. »*

b. Un traitement qui change la vie

A *contrario*, le traitement peut être perçu comme un réel soulagement, car il améliore considérablement la vie des patients, en diminuant la fréquence et en atténuant l'intensité des crises.

« *Il [le médecin] m'a expliqué que j'avais une forme de maladie périodique et que 1 mg/jour de colchicine à vie me soulagerait. En effet, maintenant je n'ai quasiment plus de crises, et lorsque crises il y a, elles sont très faibles. Il est très important de prendre la colchicine très régulièrement sous peine de revoir les crises réapparaître.* » - Bastien.

« *Quand j'ai eu 36 ans, j'ai enfin commencé le bon traitement avec de la colchicine (0,5 mg le matin et 0,5 mg le soir) et ma vie a complètement changé !* » - Anna.

c. Les effets indésirables

Comme nous l'avons vu précédemment, la diarrhée est la plupart du temps un passage obligé. Passée l'adaptation du traitement, la colchicine est généralement bien tolérée aux posologies habituelles.

Néanmoins, il se peut que les diarrhées persistent au-delà des premiers mois suivant l'instauration du traitement. Dans ce cas, le médecin peut proposer de passer sous Colchimax[®] qui est une association de colchicine, d'opium et de tiémonium qui vont s'opposer à la diarrhée.

« *Je prends Colchimax[®] tous les jours. Avec la colchicine, j'avais toujours mal au ventre et j'avais des diarrhées. C'est fini avec Colchimax[®], je n'ai plus les troubles abdominaux.* »

d. Le traitement de la crise

Le traitement de la crise va être totalement différent d'un patient à un autre. Untel va être soulagé par le paracétamol par exemple, alors qu'il ne fera pratiquement aucun effet à un autre. C'est pourquoi chaque patient doit trouver le « cocktail » efficace pour lui.

« Lors de grosses crises, je prends du Bi-profenid[®], et j'avoue c'est magique (le Voltarène[®] n'étant plus efficace depuis bien longtemps chez moi...) [...] Sinon Doliprane[®] 1000 pour les douleurs légères. » - Audrey.

IV. Grossesse

Pour certaines personnes atteintes de FMF, il est difficile de s'engager dans le désir de grossesse, car le risque existe de transmettre la maladie à son enfant.

Effectivement, l'aspect génétique n'est pas facile à gérer dans notre société et au sein de la famille. La plupart du temps, les origines méditerranéennes étant lointaines, les parents ne se doutent pas qu'ils vont transmettre les allèles mutés. Il arrive alors que les parents vivent mal cette cause génétique et en ressentent une culpabilité qui n'a pas lieu d'être.

Voici le ressenti d'Emmanuelle : *« Mon avenir : très peur de la transmission devant cette forme atypique. Jusqu'à l'an dernier, je ne voulais pas d'enfant, mais la rencontre avec un généticien m'a permis de beaucoup y réfléchir et de changer d'avis. »*

Pour la plupart des femmes enceintes atteintes de FMF, les symptômes s'estompent pendant les neuf mois de la grossesse, allant très souvent jusqu'à l'absence totale de crise.

« Un système immunitaire incroyable pendant ma grossesse. Pas une crise, mais toujours sous traitement. Ma fille n'a heureusement qu'un allèle de la maladie. » - Audrey.

Laura : *« Ma fille est une réelle bouffée d'oxygène sachant qu'à la base j'étais considérée infertile, c'est mon miracle. Il n'y a rien de plus beau pour se battre et comme je me dis il y a toujours pire dans la vie, je m'estime heureuse quand même. La grossesse est un véritable bonheur, un soulagement, un répit de 9 mois. »*

Pour d'autres, l'inverse peut se produire :

« Mais moi quand je suis enceinte, c'est tout le contraire parce que je fais des crises à répétition et j'ai même failli accoucher à sept mois pour mon premier. » - Prescillia.



Quel est le risque que je transmette la maladie à mon enfant ?

Il faut rappeler que la FMF est une maladie autosomique (qui touche autant les filles que les garçons) et récessive (présence de deux mutations pour signer la maladie, transmission d'une mutation génétique par chacun des parents). Il existe ainsi plusieurs cas possibles.

Cas n° 1 : deux parents porteurs sains

À chaque grossesse, ce couple peut avoir :
- un enfant sur quatre qui ne portera aucune mutation,
- un enfant sur deux porteur d'un gène muté,
- un enfant sur quatre porteur des deux gènes mutés, donc malade.

➤ Cette situation explique le fait que la FMF puisse sauter plusieurs générations : des parents porteurs non malades ont un risque sur quatre d'avoir un enfant malade.

Cas n° 2 : un parent malade, un parent sain

À chaque grossesse, ce couple aura tous ses enfants porteurs d'un gène muté. Ils seront hétérozygotes simples.

➤ Ce couple n'aura pas d'enfant malade. Cette situation explique également le fait que la FMF puisse sauter plusieurs générations : tous les enfants étant porteurs à l'âge d'avoir des enfants, ils peuvent se retrouver dans le cas n°1.

Cas n° 3 : un parent malade, un parent porteur

À chaque grossesse, ce couple peut avoir :
- un enfant sur deux porteur d'un gène muté,
- un enfant porteur de deux gènes mutés donc malade.

➤ Ce couple a un risque sur deux d'avoir un enfant malade.

Cas n° 4 : les deux parents malades

À chaque grossesse, ce couple aura tous ses enfants malades.

Cas n° 5 : un parent porteur, un parent sain :

À chaque grossesse, ce couple peut avoir :
- un enfant sur deux sain,
- un enfant sur deux porteur d'un gène muté.

➤ Aucun enfant ne sera malade. Cette situation explique, également, comme pour les cas n°1 et 2, le saut de la maladie sur plusieurs générations.



"J'attendais mon deuxième enfant quand le gynécologue m'a conseillé d'aller consulter la généticienne de l'hôpital pour savoir s'il était nécessaire ou non de faire une amniocentèse. Selon elle, la seule prise de la colchicine la justifiait. Elle m'a d'emblée proposé un rendez-vous pour pratiquer l'examen. J'ai répondu que je ne prendrais pas cette décision sans consulter l'interniste. L'avis de ce dernier était catégorique : la colchicine ne provoque aucune malformation chez l'enfant à naître. Résultat : pas d'amniocentèse." Laurence, 42 ans

"Pas de chance, j'étais dans l'exception : le fait d'attendre un enfant n'a pas diminué le nombre de crises. Que faire ? Quel médicament prendre pour calmer mes douleurs ? Le médecin que j'ai appelé un soir en urgence s'interrogeait. Dans le doute, ne sachant pas quel effet le médicament aurait sur mon futur bébé, j'ai préféré ne rien prendre. Dès le lendemain, j'ai pris rendez-vous avec mon interniste qui a fait le lien avec mon gynécologue pour savoir précisément ce qu'il m'était possible de prendre en cas de crise, sans risque pour mon enfant." Aude, 35 ans

AFFMF
20, rue de Madrid 75008 Paris
01 48 74 41 71
affmf@orange.fr

CEREMAI
01 39 63 90 98
ceremai@jon-versailles.fr
http://asso.alpha.net/CEREMAI/



QUESTIONS / RÉPONSES...

"J'attends un enfant et j'ai la FMF"

Qu'est-ce que la Fièvre Méditerranéenne Familiale plus connue sous le nom de maladie périodique ?

La Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) est une maladie génétique rare en France, qui se manifeste généralement par de la fièvre, des douleurs au ventre, au thorax et/ou dans les jambes (articulaires ou musculaires) qui durent de un à plusieurs jours.

Les symptômes peuvent faire penser à des virus, à une grippe et, lorsque les crises sont très violentes, à une péritonite ou à une infection articulaire.

Outre la pénibilité des crises, le principal danger de cette maladie est son évolution possible vers une insuffisance rénale par amylose (complication très grave avec risque de dialyse et transplantation rénale, voire décès). Quand le diagnostic est posé souvent après des années d'errance médicale, la personne commence un traitement médicamenteux au long cours (comprimés de colchicine) et une surveillance régulière par un spécialiste ou le médecin traitant. Ce traitement protégera le patient de la complication rénale et réduira normalement la fréquence et l'intensité des douleurs.

Peut-on avoir des enfants sans difficulté ?

Oui ! Il n'y a aucun risque de stérilité chez les femmes atteintes de FMF et sous colchicine. Il faut savoir que des cas de stérilité ont été observés chez certaines patientes qui ont de nombreux accès inflammatoires et qui ne sont pas traitées à la colchicine. Pour les hommes, il a été suspecté que la colchicine entraînerait une stérilité qui serait réversible à l'arrêt du traitement. Cette information a été infirmée scientifiquement après expérimentations en laboratoire. Les cas de stérilité masculine concernaient des patients non traités qui avaient beaucoup d'accès inflammatoires et pour certains, qui ont développé une amylose testiculaire.



Peut-on prendre la colchicine pendant la grossesse ?

Absolument ! Il a été prouvé que la colchicine ne provoque pas de malformations chez le fœtus. Il est donc indispensable de poursuivre le traitement, quel que soit le dosage habituel, tout au long de la grossesse. À la fois pour vous mais aussi pour votre bébé, car vous vous protégez ainsi d'éventuelles crises.

Et pour le colchimax ?

Il est recommandé d'éviter sa prise au profit de la colchicine. Le colchimax peut provoquer une somnolence chez le fœtus et un risque d'accoutumance avec un syndrome de sevrage.

Y-a-t-il des risques spécifiques liés à la grossesse ?

Les accès inflammatoires peuvent favoriser le risque de fausses couches. La colchicine réduit ce risque, voire le supprime. Chez de nombreuses femmes, les symptômes de la maladie périodique s'estompent pendant la grossesse. Les mécanismes expliquant ce phénomène ne sont pas bien connus, ils seraient liés au métabolisme hormonal induit par la grossesse, et à l'effet des régulateurs de l'inflammation du fœtus passant dans le sang maternel.

Il est toutefois impératif d'avoir le meilleur suivi possible pendant la grossesse en planifiant une visite chez votre interniste spécialiste de la FMF qui créera un lien avec le gynécologue obstétricien.

Dois-je faire une amniocentèse ?

Non. L'utilisation de la colchicine pendant la conception et la grossesse ne constitue pas en soi une indication pour réaliser une amniocentèse en l'absence d'autres facteurs. Il est donc important que le lien se fasse entre le spécialiste et l'obstétricien afin d'éviter qu'une amniocentèse soit prescrite à tort aux femmes sur le seul motif qu'elles sont atteintes de la FMF et qu'elles prennent de la colchicine aux doses thérapeutiques habituelles.



Que faire en cas de crises ?

Prenez rendez-vous avec votre interniste spécialiste de la FMF. Il vous prescrira des médicaments et des doses qui seront compatibles avec votre grossesse. Un conseil : n'attendez pas d'avoir une crise pour aborder le sujet, faites-le dès l'annonce de votre grossesse.

Pourrai-je allaiter ?

Rien n'empêche une femme sous colchicine d'allaiter son enfant car les doses passant dans le lait sont très faibles. Sachant que le pic de colchicine dans le lait se situe une à deux heures après la prise du médicament et diminue entre sept et onze heures après la prise, il est conseillé de prendre le traitement juste avant la tétée du soir. Ainsi, la quantité de colchicine absorbée par le bébé est plus faible et disparaîtra une fois que les tétées nocturnes cesseront. Là encore, il vaut mieux éviter la prise de colchimax pendant l'allaitement en faveur de la colchicine.

Figure 30 : Plaquette « J'attends un enfant et j'ai la FMF » (40)

CONCLUSION

Bien qu'il existe un traitement efficace - la colchicine - pour traiter la FMF, cette dernière constitue toujours un facteur perturbateur dans la vie du malade. D'une part, car les crises peuvent être très douloureuses entraînant des inquiétudes chez le patient et sa famille, et d'autre part car elles peuvent être la raison de fortes perturbations au niveau scolaire, professionnel et social.

En l'absence d'anomalies biologiques spécifiques, le diagnostic ne pouvait être porté, jusqu'à un passé récent, que sur des arguments cliniques, ce que la variabilité des symptômes d'un cas à l'autre et la fréquence des formes atypiques rendaient souvent difficile.

Il est pourtant capital de faire aussi précocement que possible le diagnostic de FMF car un traitement quotidien et poursuivi tout au long de la vie par la colchicine prévient dans la majorité des cas aussi bien la survenue des accès inflammatoires que celle de l'amylose. C'est dire tout l'intérêt du diagnostic génétique dont on dispose maintenant.

De nos jours, de nombreuses équipes de recherche sont toujours mobilisées afin de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et ainsi trouver de nouvelles alternatives aux solutions déjà existantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Orphanet : Fièvre méditerranéenne familiale – [cité le 13 juillet 2016]. Disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=342
2. CERAIF (Centre de référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale) / Les fièvres récurrentes héréditaires.doc. 7 août 2015 - [cité le 13 juillet 2016]. Disponible sur : <https://sites.google.com/site/ceraiftenon/informations-pour-les-patients>
3. HAS. Protocole national de diagnostic et des soins / FMF.pdf - [cité le 13 juillet 2016]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/pnds_-_fièvre_mediterraneenne_familiale.pdf
4. Fondation Groupama / santé / fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique - [cité le 13 juillet 2016]. Disponible sur : http://www.fondation-groupama.com/sante/fondation_groupama_pour_la_sante_/la_fondation_en_actions/%20la_fievre_mediterraneenne_familiale_ou_maladie_periodique/p0/gallery_files/site/55/118/2116.pdf
5. MERY J-P, DODE C, GRATEAU G. Les fièvres récurrentes héréditaires à l'ère de la biologie moléculaire. Médecine/sciences n°10, octobre 2001, 17 : 1008-16
6. La transmission des caractères héréditaires - [cité le 20 juillet 2016]. Disponible sur : <http://edusofad.com/www/demo/wbio-5065/demo/m1c0p01.php>
7. Orphanet/orphaschool/formations/transmission des maladies génétiques.pdf - [cité le 20 juillet 2016]. Disponible sur : <http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf>.
8. Agence de la biomédecine / Les notions-clés de la génétique médicale - [cité le 22 juillet 2016]. Disponible sur : <https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-l-essentiel/les-notions-cles-de-la-genetique/article/les-notions-cles-de-la-genetique-medicale>.

9. Centre canadien Science et Médias / Gènes, ADN et chromosomes.pdf - [cité le 23 juillet 2016]. Disponible sur :
http://www.sciencemediacentre.ca/smc/docs/fiche_ADN_et_chromosomes.pdf.
10. Caractères de l'espèce et individuels - [cité le 23 juillet 2016]. Disponible sur :
<http://www.jpib-imagine.com/Sharjah/3/31gene/doc31/Chap1/Chap114.html>.
11. KONE-PAUT I. Fièvre méditerranéenne familiale « maladie périodique » : J. Libbey Eurotext ; 2008.
12. BENE M-C., LELIEVRE J-D., SIBILIA J. « Déficits Immunitaires de l'enfant et de l'adulte » dans Immunopathologie, Elsevier Masson., 27–30, 2015.
13. BENE M-C., LELIEVRE J-D., SIBILIA J. « Réaction inflammatoire » dans Immunopathologie, Elsevier Masson., 87 95, 2015.
14. CODANI S. Chapitre 1 : la réaction inflammatoire / cours - [cité le 30 juillet 2016]. Disponible sur :
<https://www.lyceedadultes.fr/sitepedagogique/pages/SVTTermS.html>
15. KONE-PAUT I, DUBUC M, SPORTOUCH J, MINODIER P, GARNIER J-M, TOUITOU I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 1275-9.
16. LACHMANN, H. Clinical Immunology Review Series : An approach to the patient with a periodic fever syndrome. *ResearchGate* 165, no 3, 1 septembre 2011 : 301-9
17. Biomnis. Serum amyloïd A protéine.pdf - [cité le 7 août 2016]. Disponible sur :
http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/SERUM_AMYLOIDE_A_PROTEINE.pdf
18. Infevers. Gene graph - [cité le 10 août 2016]. Disponible sur :
<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/schema.php?n=1>.
19. Colchicum autumnale.jpeg (image JPEG 1000 x 750) - [cité le 16 août 2016]. Disponible sur :
<https://gobotany.newenglandwild.org/species/colchicum/autumnale/>
20. Monographie Colchicine® dans Vidal 2016 Le dictionnaire, 2016.

21. HAS. Commission de la transparence / colchicine.pdf - [cité le 24 août 2016]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032434.pdf>.
22. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé / Mise en garde pour les spécialités à base de colchicine / Point d'information - [cité le 24 août 2016]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-pour-les-specialites-a-base-de-colchicine-Point-d-information>
23. Antigoutteux : Les points essentiels - [cité le 25 août 2016]. Disponible sur : <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antigoutteux-les-points-essentiels>.
24. Colchicine.jpeg (image JPEG, 191 x 115) - [cité le 25 août 2016]. Disponible sur : <http://www.mayoly-pharma.fr/produits/rhumatologie/colchicine-opocalcium-1mg>
25. The mecanism of action of colchicine.jpg (image JPEG, 677 x 652) - [cité le 25 août 2016]. Disponible sur : <http://expressmeds.lol/the-mechanism-of-action-of-colchicine/>
26. CATY-VILLA C. Les interactions médicamenteuses – Cours octobre 2010. - [cité le 30 août 2016]. Disponible sur : <http://slideplayer.fr/slide/492808/>
27. Colchimax.gif (image GIF, 290 x 150) - [cité le 30 août 2016]. Disponible sur : <http://www.pharmatoo.com/medicament/colchimax-comprim%C3%A9-345.html>
28. Monographie Ilaris® dans Vidal 2016 Le dictionnaire, 2016.
29. Monographie Kineret® dans Vidal 2016 Le dictionnaire, 2016.
30. Novartis. Ilaris FDA announcement on PFS condition - [cité le 25 septembre 2016]. Disponible sur : <http://multimediacapsule.thomsonone.com/novartis/ilaris-fda-announcement-on-pfs-condition>
31. Novartis. Novartis receives three new FDA approvals for the expanded use of Ilaris treating rare Periodic Fever Syndrome conditions - [cité le 25 septembre 2016]. Disponible sur : <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-three-new-fda-approvals-expanded-use-ilaris-treating-rare>

32. Inpes. Calendrier simplifié des vaccinations 2016 - [cité le 26 septembre 2016]. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1175.pdf>.
33. Orphanet urgences – Fièvre méditerranéenne familiale.pdf - [cité le 2 octobre 2016]. Disponible sur : https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/MaladiePeriodique_FR_fr_EMG_ORPHA342.pdf
34. Monographie Topalgic® dans Vidal 2016 Le dictionnaire, 2016.
35. SNFMI (Société nationale française de médecine interne) / amyloses - [cité le 3 octobre 2016]. Disponible sur : <http://www.snfmi.org/content/amyloses>
36. SFNDT (Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation) / publications / actualités / amylose et auto-inflammation - [cité le 3 octobre 2016]. Disponible sur : http://www.sfndt.org/sn/PDF/enephro/publications/actualites/2004/2004_04.pdf
37. BENE M-C., LELIEVRE J-D., SIBILIA J. “Amylose” dans Immunopathologie, Elsevier Masson., 257–67, 2015.
38. GILLMORE J-D, LOVAT L-B, PERSEY M-R. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *The Lancet*, 2001; 358-24
39. AFFMF. Brochure Amylose AA - [cité le 5 octobre 2016]. Disponible sur : <http://www.affmf.com/les-fi%C3%A8vres-r%C3%A9currentes-h%C3%A9r%C3%A9ditaires/la-fi%C3%A8vre-m%C3%A9diterran%C3%A9enne-familiale/les-complications/>
40. AFFMF - Association Française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale et des autres Fièvres récurrentes héréditaires - [cité octobre 2016]. Disponible sur : <http://www.affmf.com/>.
41. STANKOVIC STOJANOVIC K. Vivre avec une fièvre méditerranéenne familiale : pourquoi fait-on des crises et comment les soulager ? Web conférence, 28 novembre 2015. Disponible sur : <http://www.fai2r.org/podcasts/WebConfPatient28Novembre2015.php>

42. MAImoris-e. Application pour smartphone - [cité le 11 octobre 2016]. Disponible sur : <http://novartis-pharmaceuticals.fr/novartis-pharma-en-france/nos-services-web/nos-applications/MAI-morise.shtml?tab=MAImoris-e>

43. Service Public / Qu'est-ce qu'un projet d'accueil individualisé (PAI)? - [cité le 17 octobre 2016]. Disponible sur : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21392>.

44. Education.gouv / BO n°34, 18 septembre 2003 - [cité le 17 octobre 2016]. Disponible sur : <http://www.education.gouv.fr/bo/BoAnnexes/2003/34/projet.pdf>.

45. Rare connect. Global Map Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) - [cité le 24 octobre 2016]. Disponible sur : <https://www.rareconnect.org/fr/community/fievre-mediterraneenne-familiale/members>.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Centres de référence et de compétence (4)

Les centres de référence

Le Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires rares (CeRéMAI)

Coordonné par le Professeur Isabelle Koné-Paut

Centre de Versailles

Hôpital Mignot

Accueil questions générales et consultations cliniques

Horaires : lundi, mardi et mercredi après-midi de 13 h 30 à 17h

177, rue de Versailles – 78157 Le Chesnay

Tél. : 01 39 63 90 98

ceremai@ch-versailles.fr

Centre de Bicêtre

Professeur Isabelle Koné-Paut

Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre

Service de pédiatrie générale

Secrétariat et consultations cliniques

Horaires : 9h – 12h30 et 13h30 – 17h

78, rue du Général Leclerc – 94275 Le Kremlin-Bicêtre

Tél. : 01 45 21 32 47

Centre de Montpellier

Professeur Isabelle Toutou

Hôpital Arnaud de Villeneuve

Unité médicale des maladies auto-inflammatoires

Laboratoire de génétique

Accueil diagnostic et consultations de génétique spécialisée

Horaires : 9h – 12h30 et 13h30 – 17h

34295 Montpellier Cedex 5

Tél. : 04 67 33 58 57

Le centre de référence des amyloses d'origine auto-inflammatoire et de la Fièvre Méditerranéenne Familiale

Coordonné par le Professeur Gilles Grateau

Hôpital Tenon

Service de Médecine interne

4, rue de la Chine – 75020 Paris

Tél. : 01 56 01 60 77

Les centres de compétence adultes		
Établissement	Coordinateur	Service
Amiens Hôpital Nord – Place Victor Pauchet 80054 Amiens Cedex 1	Pr. Pierre DUHAUT	Médecine interne
Besançon CHU Jean Minjot – BD Fleming 25030 Besançon	Dr Nadine MAGY	Médecine interne
Bordeaux Hôpital Pellegrin – CHU de Bordeaux Place Amélie Raba-Léon 33000 Bordeaux Tél. : 05 56 79 56 79	Dr Patrick BLANCO	Médecine interne
Caen CHRU de Caen 18-40, avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen Cedex 9 Tél. : 02 31 06 45 84	Dr Boris BIENVENU	Médecine interne
Clermont-Ferrand CHU 30 – Place Henri Dunant 63000 Clermont-Ferrand	Dr Olivier AUMAITRE	Médecine interne
Colmar-Mulhouse Centre hospitalier général BP 535 – 68024 Colmar Cedex	Dr Gilles BLAISON	Médecine interne et rhumatologie
Dijon 2, boulevard de Lattre de Tassigny 21034 Dijon	Dr Bernard BONNOTTE	Médecine interne
Le Mans 194, avenue Rubillard BP 509 – 72037 Le Mans	Dr Xavier PUECHAL	Rhumatologie
Limoges CHRU Dupuytren 2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges	Pr. Élisabeth VIDAL	Médecine interne
Lyon Hôpital Edouard Herriot 5, place d'Arsonval 69437 Lyon Cedex 03 Tél. : 04 72 11 75 71	Pr. Jacques NINET	Médecine interne
Marseille CHU de Marseille – Hôpital de la Conception 13385 Marseille Tél. : 04 91 38 35 01	Pr. Jean Robert HARLE	Hépto-gastro-entérologie

Les centres de compétence adultes		
Établissement	Coordinateur	Service
Montpellier Clinique Saint-Éloi 34295 Montpellier Tél. : 04 67 33 70 17	Dr Alain LE QUELLEC	Maladies appareil digestif
Nancy CHRN 29, avenue de Maréchal de Lattre de Tassigny 54000 Nancy	Dr Denis WAHL	Gastro-entérologie et hépatologie, médecine interne
Nantes CHU Hôtel Dieu, 7E EST – 44093 Nantes	Dr Mohamed HAMIDOU	Médecine interne A
Nice Hôpital de l'Archet BP 3079 - 06202	Dr Jean-Gabriel FUZIBET	Médecine interne
Poitiers CHRU la Miletrie Avenue Jacques Cœur 86000 Poitiers	Dr Pascal ROBLOT	Médecine interne
Rouen 22, boulevard Gambetta 76183 Rouen Tél. : 02 32 88 90 03	Pr. Hervé LEVESQUE	Médecine interne
Toulouse CHU de Toulouse Hôpital de Rangueil Bat H2 – 5 ^{ème} étage 1, avenue du Professeur Jean Poulhès TSA 50032 – 31059 Toulouse Cedex 9 Tél. : 05 61 32 32 88	Pr. Jacques POURRAT	Néphrologie et immunologie
Tours 10, boulevard Tonnellé 37032 Tours Cedex 1	Pr. Patrice DIOT	Médecine interne
Martinique Fort-de-France CHU de Fort-de-France BP 632 – 97261 Fort-de-France	Dr Serge ARFI	Médecine interne, rhumatologie
Réunion Saint-Denis CHD Felix Guyon 97405 Saint-Denis	Dr Jean-Luc YVIN	Endocrinologie et métabolismes, médecine interne

Les centres de compétence pédiatriques				
Établissement	Adresse	Coordinateur	Service	Téléphone
CHU de Besançon	Hôpital Saint Jacques 2, place Saint-Jacques 25030 Besançon Cedex	Dr Plouvier	Pédiatrie	03 81 21 81 46
CHU de Bordeaux	Hôpital Pellegrin enfants Place Amélie Raba Leon 33076 Bordeaux Cedex	Dr Pillet	Pédiatrie	05 56 79 59 36
CHU de Caen	Service de chirurgie infantile Avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen Cedex 9	Dr Gandon- Laloum	Pédiatrie	02 31 06 44 83
CHU de Dijon	3, rue du Faubourg Raines 21033 Dijon	Dr Couillaud	Pédiatrie	03 80 29 33 59
CHU de Lille	Hôpital Jeanne de Flandre 59000 Lille	Dr Mazingue	Pédiatrie	03 20 44 42 63
CHU de Limoges	Hôpital Dupuytren 2, avenue M. Luther King 87000 Limoges	Pr. de Lumley	Pédiatrie	05 55 05 68 07
CHU de Lyon	Hôpital E. Herriot 5, place Arson Val 69437 Lyon 03	Dr Duquesne	Rhumatologie pédiatrique	04 72 11 03 66
CHU de Marseille	Hôpital Nord 264, rue Saint-Pierre 13385 Marseille	Pr. Garnier	Pédiatrie	04 91 96 87 49
CHU de Montpellier	Hôpital A. de Villeneuve 371, avenue du Doyen Giraud 34295 Montpellier	Dr Rodière	Pédiatrie générale et infectieuse	04 67 33 66 31
CHU de Nancy	Hôpital de Brabois Rue du Morvan 54511 Vandoeuvre-les-Nancy	Dr Lemelle	Rhumatologie/ pédiatrie générale	03 83 15 47 36
CHU de Nantes	38, boulevard Jean Monnet 44093 Nantes Cedex 1	Dr Picherot	Pédiatrie	02 40 08 34 90
CHU de Reims	Hôpital Maison Blanche 45, rue Cognacq-Jay 51092 Reims Cedex	Dr Pietrement	Pédiatrie	03 26 78 74 89
CHU de Rennes	16, boulevard de Bulgarie 35203 Rennes Cedex 2	Pr. Legall	Pédiatrie	02 99 26 71 62
CHU de Rouen	1, rue de Germont 76031 Rouen Cedex	Dr Grall	Pédiatrie	02 32 88 80 29
CHU de Strasbourg	Hôpital Hautepierre 1, avenue Molière 67098 Strasbourg Cedex	Dr Fishbach	Pédiatrie	03 88 12 80 00
CHU de Toulouse	Hôpital des enfants 330, avenue de Grande- Bretagne 31059 Toulouse Cedex	Dr Grouteau	Pédiatrie	05 34 55 84 20
CHU de Tours	49, boulevard Béranger 37044 Tours Cedex 9	Dr Despert	Pédiatrie	05 47 47 38 68
CHU de Fort-de-France	La maison de la femme, de la mère et de l'enfant	Dr Hadchouel	Pédiatrie	05 96 59 25 40

ANNEXE 2 : Questionnaire clinique (2)

UF DE GENETIQUE MOLECULAIRE – Bâtiment Kitty Schwartz
 Pr. Serge Amselem + 33 (0)1 44 73 52 95
 Secrétariat :
 Mme Frédérique LAURY : + 33 (0)1 44 73 52 95 Fax : + 33 (0)1 44 73 52 19
 Dr. Marie Legendre + 33 (0)1 44 73 52 21
 Dr. Isabelle Jers + 33 (0)1 44 73 54 41
 Emmanuelle Cochet + 33 (0)1 44 73 52 45

ASSISTANCE  HÔPITAUX
 PUBLIQUE DE PARIS
 ARMAND TROUSSEAU
 HOPITAL ARMAND-TROUSSEAU
 26, Avenue du Docteur Arnold Netter
 75571 PARIS Cedex 12 - FRANCE
 Tel. : + 33 (0)1 44 73 74 75

Diagnostic des fièvres récurrentes héréditaires

1/3

- Fièvre Méditerranéenne Familiale – FMF
- Syndrome périodique associé au récepteur 1 du TNF – TRAPS
- Syndromes CINCA, FCAS et Muckle-Wells
- Hyperimmunoglobulinémie D avec fièvre périodique - HIDS

Formulaire de renseignements cliniques - Remplir un formulaire par individu

Identité du sujet prélevé :

NOM :
 Prénom :
 Nom de jeune fille :
 Date de naissance :
 Lieu de naissance :
 Sexe :

Date du prélèvement :

Etude de la famille :

Arbre généalogique :

Identité du prescripteur :

Nom du médecin :
 Service :
 Hôpital :
 N° de téléphone :

Signaler dans l'arbre généalogique :

- par un symbole plein (noir) : le(s) patient(s)
- par un symbole clair (blanc) : les individus sains
- par une flèche : l'individu prélevé

Consanguinité : oui non ND*

Origines géographiques

du père :

de la mère :

Origines ethniques

du père :

de la mère :

Antécédents familiaux :
 (préciser sur l'arbre)

Fièvre récurrente héréditaire
 Maladie rénale (dialyse greffe
 Maladie de Crohn
 Rectocolite hémorragique
 Surdité de perception
 Retard mental
 Atteintes oculaires
 Polyarthrite rhumatoïde
 Maladie de Behçet
 Spondylarthrite ankylosante
 Purpura rhumatoïde
 Autre(s) : précisez

oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/> *
oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>

(*ND = non déterminé)

Identité du malade :

NOM :
Prénom :
Date de naissance :

Clinique :

Age au début des crises :

Age du diagnostic :

Fréquence des crises avant traitement :

1 crise par semaine ou plus
1 crise par mois ou plus
moins de 1 crise par mois préciser :

Le patient a-t-il déjà eu 3 crises ? oui non ND

Durée des crises (préciser en jour(s) ou en heure(s) si < 1 jour) :

Caractéristiques des crises avant traitement :

nécessitant le repos au lit oui non ND
maintien des activités quotidiennes oui non ND
intervalle libre entre les crises oui non ND
rémission spontanée oui non ND

Facteur(s) déclenchant(s) :

variations de températures (exposition au froid extérieur, changement de saisons, pièce climatisée, prise d'aliments froids / chauds, ...)

préciser :
effort physique oui non ND
stress psychologique oui non ND
régles oui non ND
facteur(s) alimentaire(s) oui non ND
préciser :
prise médicamenteuse oui non ND
préciser :
stimulation antigénique oui non ND
préciser :
autre(s) :

Antécédent(s) personnel(s) :

maladie de Crohn oui non ND
rectocolite hémorragique oui non ND
maladie de Behcet oui non ND
spondylarthrite ankylosante oui non ND
purpura rhumatoidale oui non ND
appendicectomie (date :) oui non ND
préciser si appendice normale oui non ND
laparotomie (hors appendicite) oui non ND
préciser si non concluyente oui non ND

Clinique des crises avant traitement :

fièvre : 38 39 ≥40 oui non ND
parfois isolée oui non ND

douleurs abdominales généralisées oui non ND
douleurs abdominales localisées oui non ND
diarrhée oui non ND
constipation oui non ND
vomissement oui non ND

arthralgies oui non ND

arthrites :
monoarticulaire oui non ND
polyarticulaire oui non ND

localisation :
durée :
fixe au cours d'une crise oui non ND
destructrice oui non ND

arthropathies déformantes oui non ND
dysmorphie faciale oui non ND
douleurs membres inf. à l'effort oui non ND
myalgies oui non ND

douleurs thoraciques oui non ND
pleurésie (date :) oui non ND
péricardite (date :) oui non ND

pseudoerysipèle oui non ND
urticaire oui non ND
érythème maculaire oui non ND
purpura oui non ND
aphtose buccale / génitale oui non ND
autre(s) signe(s) cutané(s) :

œdème papillaire oui non ND
œdème péri-orbitaire oui non ND
conjonctivite oui non ND
uvéïte oui non ND
cécité oui non ND

céphalées oui non ND
méningite aseptique chronique oui non ND
retard mental oui non ND
surdité de perception oui non ND

amylose rénale oui non ND
date de 1^{ère} protéinurie :

adénopathies oui non ND
splénomégalie oui non ND

orchite (date :) oui non ND

Autre(s) signe(s) clinique(s) et cause(s) éventuelle(s) :

(*ND = non déterminé)

Fièvres récurrentes héréditaires - Fiche de renseignements cliniques 3/3

Identité du malade :
 NOM :
 Prénom :
 Date de naissance :

Biologie :

	en crise	en dehors des crises
VS à la 1 ^{ère} heure
VS à la 2 ^{ème} heure
CRP (mg.L ⁻¹)
protéinurie (mg/24 h)
IgA
IgD
mévalonate urinaire
activité de la mévalonate kinase

Traitement :
Médicaments de la crise :

Efficacité :

	nulle	partielle	totale	non testée
Colchicine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-TNF <i>préciser :</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-IL1 <i>préciser :</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Salicylés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paracétamol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AINS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dérivés morphiniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corticoides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Date de début du traitement :
 Posologie :
 Observance :
 nombre d'oublis par semaine :
 Crise après un arrêt du traitement oui non ND

Tolérance :
 diarrhée oui non ND
 myalgie oui non ND
 eczéma oui non ND
 autre : préciser :

Score de gravité sous colchicine :

I guérison clinique et biologique totale
II guérison clinique mais persistance d'un syndrome inflammatoire
III guérison clinique partielle (crises moins fréquentes)
IIIb guérison clinique partielle (petit nombre de crises mais crises moins sévères ou plus courtes)
IV aucune amélioration

MODALITES DE PRELEVEMENT ET D'EXPEDITION

Prélèvement :

2 tubes E.D.T.A. (tubes NFS) de 5 ml, prélevés dans des conditions stériles et soigneusement agités par retournements (1 seul tube pour les enfants)
 Etiqueter chacun des tubes, avec le nom, prénom et date de naissance.
 Les conserver à température ambiante ou à +4° jusqu'à l'envoi.

Expédition du prélèvement par courrier :

Conditionner les tubes dans une boîte rigide étanche tapissée d'un matériau absorbant en les protégeant les uns des autres.
 Adresser par courrier rapide (chronopost, colissimo...) à température ambiante à l'adresse suivante :

Hôpital Armand-Trousseau, UF de Génétique moléculaire, Bâtiment Kitty Schwartz, 26, Avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 PARIS Cedex 12.

SVP - Réception des prélèvements avant le vendredi 12 heures est préférable -

Remplir impérativement la fiche clinique jointe, qui permettra d'orienter le diagnostic moléculaire.
FAIRE SIGNER LE CONSENTEMENT ECLAIRE.
TOUT DOSSIER INCOMPLET NE SERA PAS PRIS EN CHARGE.
MERCI DE VOTRE COMPREHENSION

ANNEXE 3 : Consentement mineur (2)

Identité/coordonnées du clinicien prescripteur :

Consentement éclairé d'un sujet MINEUR pour la réalisation d'une étude génétique, et/ou la mise en banque de matériel génétique (ADN, ARN), et/ou l'établissement, la conservation et l'étude de lignées et de dérivés cellulaires

Nous, soussignés Mme et / ou M.

résidant à.....

père et/ou mère ou représentant légal de né(e) le

acceptons que soit réalisé chez notre enfant un prélèvement en vue d'une étude génétique. Ce prélèvement pourra être utile pour le diagnostic et/ou le traitement de la maladie chez notre enfant ou d'autres membres de la famille, d'après les recommandations du(des) Dr(s).....

Nous autorisons le prélèvement

Nous n'autorisons pas le prélèvement

(rayer la mention inutile)

La connaissance de ses origines géographiques peut être utile pour l'orientation et l'interprétation de cette étude génétique.

Cette étude sera réalisée à partir de l'ADN (et/ou ARN) extrait directement à partir du prélèvement et/ou d'une culture cellulaire et/ou d'une lignée cellulaire établie(s) à partir du prélèvement. Les lignées lymphoblastoïdes seront établies et conservées au sein de la Banque de cellules (Hôpital Cochin, Paris, France). L'ADN/ARN et les dérivés cellulaires seront conservés au sein de l'U.F. de Génétique clinique et moléculaire (Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France).

Dans certains cas, les études génétiques peuvent s'étendre sur plusieurs années. A tout moment, nous pouvons demander à ce que l'ADN et/ou l'ARN et/ou les dérivés cellulaires nous soient restitués ou soient détruits. Conformément à la loi Informatique et Libertés, nous pouvons exercer notre droit d'accès aux données qui concernent notre enfant par l'intermédiaire d'un médecin de notre choix.

Nous déclarons avoir reçu les informations nécessaires nous permettant de comprendre la nature des études génétiques qui seront engagées ainsi que les conséquences potentielles de leurs résultats pour notre enfant et/ou nous-mêmes et/ou d'autres membres de la famille.

Les résultats seront uniquement communiqués au(x) Docteur(s).....

Nous souhaitons être informés de ces résultats

Nous ne souhaitons pas en être informés

(rayer la mention inutile)

Certaines analyses peuvent révéler un risque pour des affections autres que celles étudiées. Nous en serons informés uniquement si ces données comportent un bénéfice direct en l'état actuel des connaissances, c'est-à-dire si elles apportent une possibilité de prévention et/ou de traitement pour notre enfant et/ou d'autre membres de la famille. Nous comprenons les enjeux éventuels de ces informations imprévues.

Nous consentons au recueil, à l'analyse et au traitement des données contenues dans le dossier médical de notre enfant par des personnes soumises au secret professionnel. Les données le concernant seront tenues confidentielles. Nous n'autorisons pas la consultation de ces données par d'autres personnes que celles collaborant à cette étude. Nous pouvons exercer notre droit d'accès aux données me concernant par l'intermédiaire d'un clinicien de notre choix.

L'utilisation de l'(du) ADN/ARN/dérivé cellulaire dans un objectif différent de celui de l'étude à laquelle nous consentons aujourd'hui, nécessitera un nouveau consentement de notre part.

Fait à :

Le :

Signature du clinicien prescripteur :

Signature(s) de l'(des) intéressé(s) :

ANNEXE 4 : Consentement majeur (2)

Identité/coordonnées du clinicien prescripteur :

Consentement éclairé d'un sujet MAJEUR pour la réalisation d'une étude génétique, et/ou la mise en banque de matériel génétique (ADN, ARN), et/ou l'établissement, la conservation et l'étude de lignées et de dérivés cellulaires

Je, soussigné(e) né(e) le

résident à

accepte que soit réalisé chez moi un prélèvement en vue d'une étude génétique. Ce prélèvement pourra être utile pour le diagnostic et/ou le traitement de la maladie chez moi ou d'autres membres de ma famille, d'après les recommandations du(des) Dr(s).....

J'autorise le prélèvement

Je n'autorise pas le prélèvement

(rayer la mention inutile)

La connaissance de mes origines géographiques peut être utile pour l'orientation et l'interprétation de cette étude génétique.

Cette étude sera réalisée à partir de l'ADN (et/ou ARN) extrait directement à partir du prélèvement et/ou d'une culture cellulaire et/ou d'une lignée cellulaire établie(s) à partir du prélèvement. Les lignées lymphoblastoïdes seront établies et conservées au sein de la Banque de cellules (Hôpital Cochin, Paris, France). L'ADN/ARN et les dérivés cellulaires seront conservés au sein de l'U.F. de Génétique clinique et moléculaire (Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France).

Dans certains cas, les études génétiques peuvent s'étendre sur plusieurs années. A tout moment, je peux demander à ce que l'ADN et/ou l'ARN et/ou les dérivés cellulaires me soient restitués ou soient détruits. Conformément à la loi Informatique et Libertés, je peux exercer mon droit d'accès aux données qui me concernent par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix.

Je déclare avoir reçu les informations nécessaires me permettant de comprendre la nature des études génétiques qui seront engagées ainsi que les conséquences potentielles de leurs résultats pour moi et/ou ma famille.

Les résultats seront uniquement communiqués au(x) Docteur(s)

Je souhaite être informé(e) de ces résultats

Je ne souhaite pas en être informé(e)

(rayer la mention inutile)

Certaines analyses peuvent révéler un risque pour des affections autres que celles étudiées. J'en serai informé(e) uniquement si ces données comportent un bénéfice direct en l'état actuel des connaissances, c'est-à-dire si elles apportent une possibilité de prévention et/ou de traitement pour moi ou ma famille. Je comprends les enjeux éventuels de ces informations imprévues.

Je consens au recueil, à l'analyse et au traitement des données contenues dans mon dossier médical par des personnes soumises au secret professionnel. Les données me concernant seront tenues confidentielles. Je n'autorise pas la consultation de ces données par d'autres personnes que celles collaborant à cette étude. Je peux exercer mon droit d'accès aux données me concernant par l'intermédiaire d'un clinicien de mon choix.

L'utilisation de mon ADN/ARN/dérivé cellulaire dans un objectif différent de celui de l'étude à laquelle je consens aujourd'hui, nécessitera un nouveau consentement de ma part.

Fait à :

Le :

Signature du clinicien prescripteur :

Signature du participant :

ANNEXE 5 : Modèle de PAI (43)

MODÈLE DE PROJET D'ACCUEIL INDIVIDUALISÉ QU'IL CONVIENT D'ADAPTER À CHAQUE PATHOLOGIE

Il est important d'adapter le projet d'accueil individualisé à chaque pathologie et à chaque cas individuel et de n'inclure que ce qui est indispensable à l'enfant concerné. Il convient de l'actualiser chaque année. Afin de respecter le code de déontologie aucun diagnostic médical ne peut apparaître sur ce document. Avec l'accord de la famille, toutes informations pouvant être utiles à la prise en charge de l'enfant seront jointes au projet.

Les informations qui relèvent du secret médical seront placées sous pli cacheté et adressées avec l'accord des parents au médecin désigné par la collectivité qui accueille l'enfant ou l'adolescent.

L'ENFANT OU L'ADOLESCENT CONCERNÉ

- Nom Prénom

- Nom des parents ou du représentant légal

- Date de naissance

- Adresse

Téléphone domicile travail

- Collectivité d'accueil

école établissement scolaire établissements d'accueil de la petite enfance

1 - Coordonnées des adultes qui suivent l'enfant

- Les parents

- Le responsable de la collectivité

- Le médecin et l'infirmier(ère) de la collectivité

- Le médecin qui suit l'enfant dans le cadre de sa pathologie

- Le service hospitalier

2 - Besoins spécifiques de l'enfant ou de l'adolescent

Horaires adaptés

Double jeu de livres

Salle de classe au rez-de-chaussée ou accessible par ascenseur

Mobilier adapté

Lieu de repos

Aménagement des sanitaires

Attente à éviter au restaurant scolaire

Nécessité d'un régime alimentaire

Local pour entreposer la réserve d'oxygène (le cas échéant)

Local pour la kinésithérapie ou les soins

Autorisation de sortie de classe dès que l'élève en ressent le besoin

Nécessité de prise en charge en orthophonie en partie ou en totalité sur le temps scolaire

Aménagement de l'éducation physique et sportive : sports à adapter selon l'avis du médecin qui suit l'enfant

Aménagement des transports : éviter les trajets trop longs et les transports mal adaptés.

- Aménagement lors d'une classe transplantée ou de déplacements : veiller à ce que l'enfant ait toujours avec lui sa trousse d'urgence
- Demande de tiers-temps aux examens
- Nécessité de mise en place de l'assistance pédagogique à domicile

3 - Prise en charge complémentaire

médicale

- Intervention d'un kinésithérapeute : coordonnées, lieu d'intervention, heures et jours
- Intervention d'un personnel soignant : coordonnées lieu d'intervention, heures et jours

Pédagogique

- Soutien scolaire : matières, heures
- Assistance pédagogique à domicile : intervenant et modalités
- Prise en charge en orthophonie : coordonnées, lieu d'intervention et horaires

4 - Traitement médical

(selon l'ordonnance adressée sous pli cacheté au médecin de la collectivité)

Nom du médicament
 Doses, mode de prise et horaires

5 - Régime alimentaire

(selon la prescription du médecin qui suit l'enfant dans le cadre de sa pathologie)

- Paniers repas
- Suppléments caloriques (fournis par la famille)
- Collations supplémentaires (fournies par la famille) - horaires à préciser
- Possibilité de se réhydrater en classe
- Autre : (à préciser)

6 - Protocole en cas d'urgence qui sera joint au PAI

à faire remplir par le médecin prescripteur et à rapporter au médecin concerné par l'accueil

- Signes d'appel :
 - Symptômes visibles :
 Mesures à prendre dans l'attente des secours :

7 - Référents à contacter

Appels : (Numéroter par ordre de priorité)

- Parents ou tuteur, Tél. domicile Tél. travail
- Médecin traitant Tél.
- Médecin spécialiste Tél.
- SAMU : 15 ou 112 par portable
- Pompiers :
- Service hospitalier Tél.

Signataires du projet

Les parents ou représentant légal - L'enfant ou l'adolescent - Le responsable de l'institution - Les personnels de santé - Le représentant de la municipalité.

Date :

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples ;

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

