

**Protocole national de diagnostic et de soins
(PNDS)**

Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF)

Texte du PNDS

**Centre de référence des maladies auto-inflammatoires
de l'enfant**

Février 2013

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Synthèse à destination du médecin traitant | 3 |
| 1 Introduction..... | 5 |
| 1.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins | 5 |
| 1.2 Epidémiologie et physiopathologie..... | 5 |
| 1.3 Méthode de travail..... | 6 |
| 2 Diagnostic et bilan initial..... | 7 |
| 2.1 Objectifs principaux | 7 |
| 2.2 Professionnels impliqués..... | 7 |
| 2.3 Diagnostic..... | 8 |
| 3 Prise en charge thérapeutique..... | 12 |
| 3.1 Objectifs..... | 12 |
| 3.2 Professionnels impliqués..... | 13 |
| 3.3 Education thérapeutique et adaptation du mode de vie..... | 13 |
| 3.4 Traitements pharmacologiques | 16 |
| 3.5 Traitements non pharmacologiques..... | 22 |
| 4 Suivi..... | 23 |
| 4.1 Objectifs principaux : | 23 |
| 4.2 Professionnels impliqués, rythme et contenu des consultations de suivi | 24 |
| Annexe 1. Centres de référence et de compétence | 26 |
| Annexe 2. Groupe multidisciplinaire de rédaction | 34 |
| Annexe 3. Critères cliniques de fièvre méditerranéenne Familiale (FMF) | 36 |
| Annexe 4. Interprétation des résultats génétiques..... | 39 |
| Annexe 5. Association médicamenteuse avec la colchicine | 39 |
| Annexe 5. Association médicamenteuse avec la colchicine | 40 |
| Annexe 6. Vaccination et immunodépression médicamenteuse.... | 43 |

Synthèse à destination du médecin traitant

La fièvre méditerranéenne familiale ou FMF est une maladie génétique du système immunitaire qui s'exprime par des accès de fièvre à répétition d'une durée de 6 à 72 heures en moyenne. Les accès de fièvre peuvent s'accompagner de douleurs abdominales intenses, de douleurs thoraciques et articulaires, voire d'arthrites spontanément résolutive. Les accès symptomatiques sont accompagnés d'une inflammation sanguine se traduisant par l'augmentation des marqueurs de l'inflammation (CRP élevée, polynucléose neutrophile)

La FMF est plus fréquente chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen ; ainsi connaître l'origine géographique de la famille du patient est important pour pouvoir évoquer le diagnostic. Les populations les plus touchées sont les Arméniens, Turcs, Juifs sépharades, Arabes de l'Est et de l'Ouest. D'autres populations sont aussi concernées, mais dans une moindre mesure : populations kurdes, druzes, libanaises, italiennes, grecques, juives ashkénazes et récemment japonaises.

Même s'il s'agit d'une pathologie génétique, la notion familiale est de plus en plus rarement retrouvée du fait de la transmission récessive et de la diminution de la taille des familles. Bien qu'il s'agisse d'une maladie héréditaire autosomique récessive, les facteurs environnementaux sont aussi importants dans le déclenchement des crises : stress, fatigue, infections. Le gène en cause est celui de la marenostriine/pyrine qui est exprimée dans les granulocytes, les monocytes et les éosinophiles. Le diagnostic se fait grâce à des critères cliniques (voir annexe 4 du présent PNDs) et il peut être confirmé par un diagnostic génétique. L'analyse génétique peut s'effectuer dans plusieurs laboratoires en France (pour plus d'informations voir le site <http://genmai.chu-montpellier.fr/>).

Il existe un traitement très efficace de la FMF : la Colchicine (posologie variable selon les patients : 1 à 2,5 mg par jour, à vie). On ne connaît pas son mode d'action mais ce traitement est capable d'inhiber voire d'espacer les crises dans 90% des cas.

Il faut savoir que la colchicine est un médicament potentiellement toxique avec un index thérapeutique faible (doses thérapeutiques proches des doses toxiques). Par ailleurs l'insuffisance rénale, ainsi que dans une moindre mesure l'insuffisance hépatique majeure le risque d'effets secondaires et nécessite une adaptation des doses. La coprescription de médicaments utilisant les mêmes voies

métaboliques que la colchicine (essentiellement macrolides, statines, antirétroviraux et antifongiques- voir liste complète dans l'annexe 6 du présent PNDS) doit être évitée dans la mesure du possible ou nécessite une adaptation de la dose de colchicine.

Le traitement des crises résiduelles de FMF repose sur un traitement symptomatique exclusivement. Les accès inflammatoires nécessitent le repos et justifient un arrêt de travail ou des activités scolaires pendant la durée des symptômes. Les principales molécules pour soulager les crises sont les antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antalgiques. Un protocole complet pour la prise en charge des crises de FMF peut se trouver sur le site : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Emergency.php?lng=FR&stapage=FICHE_URGENCE ou au point 1.5 du présent PNDS.

Pour plus d'informations il est possible de contacter les centres de référence s'occupant de patients atteints de FMF.

Pour les adultes : Centre de référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale

Coordonnateur : Pr Gilles GRATEAU
AP-HP Hôpital Tenon
Service de médecine interne
4, rue de la Chine
75970 Paris cedex 20

Pour les enfants : Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares de l'enfant

<http://asso.orpha.net/CEREMAI/>

Coordonnateur : Pr Isabelle KONE-PAUT
AP-HP CHU de Bicêtre
Service de pédiatrie générale et de rhumatologie pédiatrique
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre cedex
Site de Versailles : Dr Véronique HENTGEN
Centre Hospitalier de Versailles
Service de pédiatrie
177, rue de Versailles
78150 Le Chesnay Cedex
Site de Montpellier : Pr Isabelle TOUITOU
Unité médicale des maladies auto-inflammatoires
Laboratoire de génétique
Hôpital Arnaud de Villeneuve
34295 Montpellier Cedex 5

1 Introduction

1.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier, pour les professionnels de la santé, la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un malade atteint d'une fièvre méditerranéenne familiale (FMF) aussi couramment appelée maladie périodique en France. Certains patients (peu nombreux) seront susceptibles d'être admis en affection longue durée (ALD), en particulier ceux qui présentent des formes sévères ou handicapantes de FMF. L'attribution de l'ALD n'est pas systématique et sera toujours discutée au cas par cas.

Ce PNDS est limité à la FMF, les autres fièvres récurrentes héréditaires feront l'objet d'autres PNDS.

Ce PNDS est destiné à servir de socle commun de référence aux médecins traitants et médecins-conseils, sans pour autant figer une norme. En effet, le PNDS ne peut envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin à l'égard de son patient. Il reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'une fièvre méditerranéenne familiale.

1.2 Epidémiologie et physiopathologie

La fièvre méditerranéenne familiale est la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires auto-inflammatoires. Mais il ne s'agit pas d'une maladie universelle ; en effet elle affecte essentiellement des groupes ethniques du Moyen-Orient et du pourtour méditerranéen : Arméniens, Turcs, Juifs sépharades, Arabes de l'Est et de l'Ouest. D'autres populations sont aussi concernées, mais dans une moindre mesure : populations kurdes, druzes, libanaises, italiennes, grecques, juives ashkénazes et récemment japonaises. La FMF est une pathologie autosomique récessive fréquente dans ces populations,

notamment chez les Juifs sépharades et les Arméniens, où la fréquence des porteurs à l'état hétérozygote d'une mutation du gène MEFV (pour MEditerranean FeVer), responsable de la FMF, est supérieure à 1/5. La FMF est plus rarement observée en dehors des populations à risque précitées, ce qui fait que sa fréquence globale sur le territoire français est estimée à 1/5000 individus soit entre 5000 et 10 000 patients au maximum.

Les poussées de FMF commencent avant l'âge de 20 ans chez approximativement 90% des patients. Chez plus de la moitié d'entre eux, la maladie apparaît dans les 10 premières années de la vie. La FMF est la maladie prototype des maladies auto-inflammatoires héréditaires : les mutations du gène MEFV entraînent un dérèglement du système immunitaire inné, c'est à dire de la première réponse immunitaire immédiate non spécifique. Cette anomalie se situe principalement au niveau des monocytes et polynucléaires neutrophiles et se traduit par la sécrétion anormale de certaines cytokines telles que l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL18 et le TNF α . Cette sécrétion cytokinique entraîne une augmentation non spécifique des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP, SAA, fibrinogène, ...) et est responsable des signes cliniques inflammatoires systémiques (fièvre, douleurs musculaires et inflammation des séreuses).

Ces signes clinico-biologiques étant peu spécifiques et pouvant se retrouver dans un grand nombre de maladies différentes, actuellement seul un faisceau d'arguments cliniques et biologiques couplés aux examens génétiques permettra de poser le diagnostic d'une fièvre récurrente héréditaire

1.3 Méthode de travail

Ce PNDS a été élaboré conformément à la méthode publiée par la HAS. Après une analyse critique de la littérature française et internationale, le PNDS a été discuté par un groupe d'experts multidisciplinaire (Annexe 2) grâce à un travail conjoint des centres de référence nationaux labellisés, et de la participation de représentants de centres spécialisés français et étrangers. L'Association française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale et des autres fièvres récurrentes héréditaires (AFFMF) a également participé à la réalisation du document. Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire.

Une actualisation sera effectuée en fonction de la validation de données nouvelles et des recommandations plus spécifiques pour la

prise en charge des autres fièvres récurrentes héréditaires sont en cours d'élaboration.

2 Diagnostic et bilan initial

2.1 Objectifs principaux

- Rechercher les arguments anamnésiques, cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir le diagnostic en réalisant un bilan complet dès qu'il existe une suspicion diagnostique suffisante
- Annoncer le diagnostic et les conséquences pour son entourage
- Proposer au patient une prise en charge adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage

2.2 Professionnels impliqués

La suspicion de fièvre méditerranéenne familiale est le plus souvent du domaine du médecin traitant ou du pédiatre traitant devant la répétition d'épisodes stéréotypés de fièvre spontanément régressifs. Selon le cas elle peut aussi être du domaine des professionnels suivants :

- Médecin interniste pour les patients dont le diagnostic n'a pas été posé à l'âge pédiatrique.
- Urgentiste
- Rhumatologue ou orthopédiste devant des manifestations articulaires à répétition (arthralgies et arthrites aseptiques)
- Chirurgien viscéral devant une péritonite aseptique
- Gastro-entérologue devant des douleurs abdominales à répétition
- Dermatologue devant des manifestations cutanées récidivantes (pseudo érysipèle - manifestation rare)
- Endocrinologue devant un retard de croissance en raison de l'inflammation chronique
- Gynécologue devant des douleurs abdominales chez une femme jeune en rapport avec les règles
- Néphrologue devant l'amylose secondaire ou une autre néphropathie
- Généticien devant l'histoire familiale

2.3 Diagnostic

C'est un faisceau d'arguments cliniques appuyés par des arguments paracliniques qui permet d'aboutir au diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale. Très souvent en pratique, le patient est vu en dehors d'une poussée inflammatoire fébrile. C'est donc l'interrogatoire, l'anamnèse, l'examen du carnet de santé chez l'enfant et l'analyse d'éventuelles hospitalisations qui permettront d'assembler les éléments de présomption.

2.3.1 Arguments cliniques

- La fièvre méditerranéenne familiale n'est pas une maladie ubiquitaire, comme son nom l'indique elle touche préférentiellement les populations du pourtour méditerranéen (Arméniens, Turcs, Juifs sépharades, personnes originaires du Moyen-Orient, Maghrébins et dans une moindre mesure Italiens et Grecs). Même si la FMF touche préférentiellement les patients issus de ces populations à risque, le caractère ethnique n'est pas toujours facile à mettre en évidence. Devant une clinique typique, le diagnostic de FMF peut être évoqué après élimination des autres étiologies de fièvre récurrente plus fréquentes dans des populations non originaires du pourtour méditerranéen.
- Les épisodes de fièvre doivent être spontanément limités dans le temps (< 4 jours) et séparés par des intervalles d'apyrexie de durée variable. Ces épisodes se reproduisent pendant des mois voire années de manière stéréotypée et la présence d'au moins 3 épisodes est nécessaire avant d'évoquer la possibilité d'une fièvre méditerranéenne familiale. Le nombre de crises de chaque patient est très variable allant de 1 à deux crises par ans pour les patients les moins sévères jusqu'à une crise par semaine pour les patients les plus sévèrement atteints.
- Les signes cliniques accompagnant cette fièvre témoignent d'une inflammation aiguë en rapport avec l'activation du système immunitaire inné :
 - inflammation des séreuses (arthralgies ou arthrites, douleur abdominale avec péritonite et douleur thoracique en lien avec une péricardite ou pleurite, orchite)
 - parfois présence d'une atteinte cutanée (pseudo-érysipèle très évocateur du diagnostic)
 - et atteintes musculaires
 - Myalgies aiguës
 - myalgies et plantalgies d'effort

○ myalgies fébriles prolongées

Les signes d'accompagnement sont parfois responsables d'interventions chirurgicales à répétition (suspicion de torsion de testicule à répétition, appendicectomie, voire cholécystectomie chez des patients relativement jeunes, suspicion d'arthrite septique à répétition, ...). Néanmoins comme la fièvre, ces signes cliniques d'accompagnement s'estompent spontanément (habituellement en moins de 7 jours) et récidivent lors d'une crise ultérieure. Seuls quelques rares patients souffrent de manifestations cliniques chroniques (articulaires essentiellement) en plus des manifestations paroxystiques.

- Près de 50% des patients signalent des prodromes annonçant la crise: gêne dans le territoire de la crise, asthénie, modifications d'humeur, d'appétit, ... La présence de prodromes signe habituellement le début d'une crise de FMF dans les 12 à 24 heures.
- De façon plus rare, il faut savoir évoquer une FMF devant une vascularite à IgA de type purpura rhumatoïde. L'appartenance à un groupe ethnique à risque et la présence d'un syndrome inflammatoire biologique important sont des éléments d'orientation devant un purpura rhumatoïde « atypique » chez l'enfant.
- Dans de rare cas la fièvre n'est pas rapportée au cours des poussées et seuls sont présents les signes d'accompagnement décrits supra.
- Le diagnostic de FMF peut être aidé par des critères cliniques dont les plus utilisés sont les critères de Tel Hashomer, Livneh et Yalcinkaya (voir annexe 4). Il est possible d'appliquer les critères diagnostiques cliniques, mais leur validité n'a pas été prouvée dans les populations à faible prévalence de FMF, ce qui est le cas pour les populations d'origine Européenne. Par conséquent, ces critères ne devraient être utilisés que chez des patients originaires d'une population à risque. Seuls les critères pédiatriques de Yalcinkaya font exception : ils ont été validés aussi bien dans les populations à risque que dans la population française
- Quelques cas exceptionnels de FMF se révèlent d'emblée par une amylose secondaire AA. La FMF doit donc être évoquée devant une amylose secondaire inexplicée (FMF de type II).

2.3.2 Arguments para-cliniques

Une élévation des protéines de phase aigue durant une crise de FMF est obligatoire pour évoquer le diagnostic. Ces signes biologiques sont en rapport avec la sécrétion inappropriée d'IL1, d'IL-6, l'IL18 et

de TNF α : augmentation de la CRP ou des autres protéines de la phase aiguë et polynucléose neutrophile (modérée et non constante). En pratique, la discordance entre l'importance du syndrome inflammatoire biologique et l'absence d'autres orientations permettant de l'expliquer est évocatrice d'une maladie auto inflammatoire, à fortiori si l'inflammation tend à régresser spontanément et que le tableau est ancien. L'absence d'auto-anticorps à taux significatif signe l'absence de stimulation anormale de l'immunité adaptative et permet de fournir un argument supplémentaire en faveur d'une fièvre récurrente auto-inflammatoire. En général la numération formule plaquettaire est normale, et une anémie microcytaire peut être présente secondaire à une inflammation chronique. La normalisation des ces anomalies entre les crises est habituelle, mais non constante. Une protéinurie doit faire évoquer une complication de la FMF, l'amylose secondaire. Les autres marqueurs biologiques ont peu ou pas d'intérêt dans le cadre diagnostique : la VS est trop peu spécifique et le taux de procalcitonine (PCT) superposable aux taux retrouvés dans les infections localisées (élévation très modérée). La place des dosages cytokiniques et du marqueur inflammatoire S100A12 (indisponible en France en 2012) reste encore à définir dans ce cadre diagnostique.

2.3.3 La pratique et l'interprétation des examens génétiques

Si la démarche clinique et biologique a permis de suspecter le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale, les examens génétiques sont utiles pour aider à confirmer le diagnostic. S'agissant d'une maladie autosomique récessive, la confirmation génétique de la FMF repose sur l'identification de deux allèles mutés du gène *MEFV* : soit une même mutation présente sur les 2 allèles (statut d'homozygote), soit deux mutations différentes présentes chacune sur un des deux allèles (statut d'hétérozygote composite). Le génotype (homozygote/hétérozygote composite) peut être confirmé par un phasage, c'est-à-dire une analyse de l'ADN des parents. La très grande majorité des mutations connues de *MEFV* sont des mutations faux-sens (changement d'un acide aminé). L'effet pathogène des mutations est très variable. Les mutations M694V, M694I, M680I et V726A, très fréquentes dans les populations à risque de FMF sont aussi celles associées aux phénotypes les plus typiques. Les génotypes incluant ces 4 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 ou les variations de séquence dont la pathogénicité n'est pas encore démontrée ne sont pas forcément détectées lors des analyses moléculaires de routine. En effet, les laboratoires de référence n'étudient en première intention que la partie du gène qui contient les mutations non ambiguës les plus fréquentes (exon 10 du gène *MEFV*). Certains laboratoires suivent une autre stratégie qui consiste à rechercher les variations de séquence les plus fréquentes sur l'ensemble du gène, quelque soit leur pathogénicité.
 - Une seule mutation (M694V notamment) est identifiée chez un certain nombre de patients, même après séquençage complet du gène *MEFV*. Ces hétérozygotes peuvent pourtant présenter un phénotype clinique typique de FMF, avec une évolution proche voire identique aux patients homozygotes ou hétérozygotes composites.
 - Chez les sujets qui ne sont pas originaires des populations à risque mais qui ont un phénotype évocateur de FMF, on ne retrouve quasiment jamais de mutation du gène *MEFV*.
 - Le pouvoir pathogène de certains variants de séquence observés dans le gène *MEFV* est encore en discussion. Le variant de séquence E148Q en est de ceux-là : sa responsabilité dans l'apparition d'une symptomatologie clinique type FMF est encore actuellement débattue et semble faible voire nulle selon les dernières études publiées. En revanche quelques cas cliniques rapportés incriminent ce variant de séquence dans des pathologies auto-inflammatoires diverses avec l'hypothèse que E148Q pourrait se comporter comme un facteur de susceptibilité pour certaines pathologies plurifactorielles.
- Pour toutes ces raisons, l'examen génétique doit absolument être confronté à la clinique pour retenir le diagnostic d'une fièvre méditerranéenne familiale. L'annexe 5 propose une conduite à tenir clinico-génétique afin de retenir le diagnostic de FMF et reconnaître et identifier au mieux les patients qui nécessitent un traitement et une surveillance au long cours.

2.3.4 Annonce diagnostique

En raison de la complexité d'interprétation des examens génétiques et de l'absence de critères cliniques totalement fiables, l'annonce diagnostique d'une FMF doit être organisée par un centre de référence ou de compétence (liste annexe 1) ou par des structures ou des professionnels en lien avec ces centres. L'envoi systématique au patient et aux correspondants désignés par le patient d'un compte-rendu de cette consultation d'annonce (précisant l'information délivrée et le résultat des analyses) est essentiel.

Au-delà de la transmission d'informations médicales, l'entretien d'annonce réclame une écoute active et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socio-professionnelles et environnementales du patient. L'annonce du diagnostic d'une fièvre méditerranéenne familiale peut parfois justifier l'intervention d'un psychologue clinicien, comme pour toute annonce de maladie héréditaire chronique.

Au-delà des informations concernant directement le patient, l'annonce diagnostique doit en outre s'accompagner d'un conseil génétique : information sur les risques des apparentés et les informations à leur transmettre, informations sur les risques pour la descendance, suggestion d'une enquête familiale chez les apparentés malades sans proposition de dépistage des sujets asymptomatiques, en précisant qu'il n'y a pas d'indication au diagnostic prénatal.

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

En l'absence de traitement définitivement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs, prenant en compte le facteur temps :

3.1.1 A court et moyen terme :

- 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 d'autres objectifs se rajoutent aux précédents :

- préserver l'insertion scolaire,
- préserver le développement psychosocial et affectif,
- surveiller le développement statural et pubertaire et discuter de traitements spécifiques en cas d'anomalies,
- assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte

3.1.2 A long terme

- Maintenir le patient sous traitement (observance et tolérance)

- Eviter l'amylose secondaire, complication majeure de la FMF et prendre en charge cette amylose le cas échéant.
- Limiter les séquelles de la maladie (infertilité, arthropathie chronique)

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin (ou pédiatre) traitant de ville en lien avec les spécialistes et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence.

Les spécialistes le plus souvent impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale.

Si nécessaire :

- Recours à des consultations spécialisées d'algologie
- Recours à des professionnels paramédicaux ;, personnels d'éducation thérapeutique, infirmière diplômée d'état (IDE) et masseur-kinésithérapeute.
- Recours à d'autres professionnels : Psychologue (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux) aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), assistante sociale, exceptionnellement professionnels de la maison départementale des Personnes Handicapées (MDPH)
- Médecin du travail

3.3 Education thérapeutique et adaptation du mode de vie

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 et ainsi maintenir les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec la maladie. Les malades doivent être rassurés vis-à-vis de leurs craintes, exprimées ou non. La présentation objective de données médicales récentes permet souvent d'atténuer la connotation péjorative qui reste attachée à la FMF dans les populations à risque, via une histoire familiale douloureuse ou la lecture d'informations obsolètes ou de données

indûment alarmistes disponibles sur Internet. Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider leur projet d'éducation thérapeutique. Les centres de référence et de compétences ont en particulier des missions d'information et les associations de malades peuvent avoir un rôle de conseil important (voir infra).

3.3.1 Chez l'adulte

L'éducation thérapeutique portera essentiellement sur les points suivants :

- Connaître et apprendre à gérer les facteurs déclenchant des crises (manque de sommeil, stress, effort physique violent, ...)
- Connaissance des prodromes et des symptômes de la maladie en précisant les signes qui doivent conduire à une consultation urgente.
- Profil évolutif de la FMF et 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 (protéinurie/24h tous 6 à 12 mois)
- Importance de l'observance du traitement
- Planification des consultations et examens de routine
- Identification des facteurs déclenchant les crises et adaptation de l'hygiène de vie quotidienne afin de limiter ces facteurs déclenchant (manque de sommeil, stress important, exercice physique violent, ...)
- Adaptation des traitements en fonction des situations cliniques
- Encouragement quant à l'activité physique d'entretien
- Sensibilisation au respect du calendrier vaccinal
- Effets indésirables possibles des traitements prescrits, risques liés à l'arrêt de ces traitements
- Précision des règles d'associations médicamenteuses avec la colchicine (macrolides, statines, ciclosporine) ainsi que certaines associations de médecine douce (extrait de millepertuis) et habitudes alimentaires (jus de pamplemousse) (voir annexe 6)
- Gestion d'une éventuelle grossesse avec nécessité de poursuivre le traitement par colchicine et nécessité d'un suivi obstétrical en lien étroit avec les spécialistes hospitaliers du centre de référence/compétence.
- Rassurer les patientes sur l'innocuité de la colchicine au cours de la grossesse
- Rassurer les patients masculins sur l'effet de la colchicine sur la fertilité masculine

3.3.2 Chez l'enfant

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension de la maladie des traitements et des complications par l'enfant et des parents. L'éducation thérapeutique à destination de l'enfant doit donc être adaptée à l'âge et l'état de maturité de l'enfant, même si les aspects globaux sont les mêmes que chez l'adulte. Les objectifs de l'éducation thérapeutique pour les parents sont les mêmes que ceux de l'adulte. Les objets spécifiques de l'éducation thérapeutique de l'enfant sont les suivants :

- Aménagement des activités scolaires en fonction des manifestations de la maladie.
- Aménagement des activités sportives en fonction des manifestations de la maladie : équilibre à trouver entre une activité physique d'entretien et l'effort physique déclenchant les accès de FMF.
- Importance de l'observance du traitement
- Consultations de transition pour l'adolescent(e) afin de permettre une autonomisation par rapport à la famille et d'aborder les points spécifiques tels que fertilité, grossesse, conseil génétique, observance thérapeutique.

3.3.3 Rôle des associations de patients

Un cadre associatif dédié est souvent utile, en particulier pour aider certains malades à sortir de leur isolement. Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

Les coordonnées de l'association de patients concernées par la FMF doivent être transmises à la famille lors des consultations de diagnostic et/ou de premier contact avec un centre spécialisé prenant en charge les patients atteints de FMF.

3.4 Traitements pharmacologiques

3.4.1 Remarque préliminaire :

Habituellement chaque médicament prescrit au cours d'une maladie n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si l'état du patient nécessite des prescriptions hors AMM, celle-ci s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, et il doit en informer spécifiquement le patient.

3.4.2 Traitement de fond

La FMF est une des seules maladies héréditaires qui possède un traitement de fond efficace - la colchicine - qui permet de prévenir les poussées de la maladie et d'éviter ses principales complications. Chaque malade doit donc pouvoir bénéficier de ce traitement de fond dès le diagnostic.

► Colchicine

La colchicine a l'AMM dans la FMF sous le terme de « traitement de la maladie périodique ». La colchicine doit être prescrite à tous les patients atteints de FMF au long cours (sauf contre-indication exceptionnelle)

- Afin d'éviter les poussées de la maladie (niveau A)
- Afin d'éviter l'apparition d'une amylose secondaire (niveau A)

Pour l'adulte :

La dose de départ est de 1 mg/jour par voie orale (grade A). Cette dose doit être adaptée par paliers de 0.5 mg jusqu'à une dose maximale de 2.5 mg/jour chez les patients non répondeurs cliniquement et de moins de 80 kg (grade C) afin de trouver la dose minimale efficace. La dose maximale peut être augmentée transitoirement à 3 mg/jour pendant quelques semaines ou mois si le patient est très symptomatique, mais nécessite dans ce cas une surveillance accrue des effets secondaires (accord professionnel).

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

Une surveillance accrue et une diminution des doses sont nécessaires pour des patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (grade B). 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 de cette dernière (accord professionnel) : diarrhée, neuromyopathie

Pour l'enfant :

La dose de départ est fonction de l'âge de l'enfant et non fonction du poids corporel (grade B).

Pour l'enfant de moins de 5 ans la dose de départ devrait être de 0.5 mg/jour et pour l'enfant de plus de 5 ans de 1 mg par jour. Pour 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 (grade C). 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 dépasser la dose maximale adulte ou 2 mg/m². (grade C)

► **Précautions lors de la prescription de colchicine**

La colchicine est un médicament potentiellement toxique et l'index thérapeutique est faible (doses thérapeutiques proches des doses toxiques). Par ailleurs l'insuffisance rénale, ainsi que dans une moindre mesure l'insuffisance hépatique majore le risque d'effets secondaires et nécessite une adaptation des doses. Les précautions suivantes s'appliquent donc à la prescription de la colchicine :

- L'utilisation concomitante de la colchicine et de médicaments inhibiteurs du transporteur ABCB1 et/ou du cytochrome CYP3A4 peut entraîner des interactions médicamenteuses aux conséquences potentiellement graves, voire mortelles. L'utilisation de ces molécules doit donc être prudente, et la balance bénéfice-risque de chaque prescription doit être évaluée au cas par cas, avec adaptation des doses de colchicine le cas échéant. Les principaux médicaments interférant avec le transporteur ABCB1 et le cytochrome CYP3A4 sont détaillés dans l'annexe 6.
- Evaluation régulière de la fonction rénale et hépatique et adaptation des doses de colchicine le cas échéant. Adaptation des doses chez les malades âgés.
- Contre-indication formelle des associations médicamenteuses interagissant avec le transporteur ABCB1 ou le cytochrome CYP3A4 en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
- Boîtes de colchicine à conserver hors de vue et de portée des jeunes enfants
- Education thérapeutique du patient afin de vérifier avec un médecin la compatibilité d'une éventuelle association médicamenteuse.

► **FMF résistante/intolérante à la colchicine**

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 du traitement de la FMF (prévenir les poussées de la maladie et éviter ses principales complications). Plusieurs problèmes se posent :

- La majorité des patients des patients dits «non répondeurs» reçoit des doses insuffisantes de colchicine. La première cause de persistance de symptômes inflammatoires au cours de la FMF est la **non observance** du traitement prescrit.

- Il n'existe pas de critères ou de consensus international pour définir un patient « résistant » et/ou des critères de réponse au traitement

- Les traitements alternatifs à la colchicine ne sont pas codifiés.

Dans ce contexte les recommandations pour les patients FMF intolérants ou non répondeurs à la colchicine sont les suivantes :

- La colchicine IV ne doit pas être utilisée (grade A) en raison du risque potentiel de surdosage mortel

- La décision de mise sous thérapeutique alternative à la colchicine devrait être prise que par un centre de référence ou de compétence ou à défaut au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec établissement d'un compte rendu pour notification au centre de compétence ou de référence (voir liste en annexe 1)

- Les traitements alternatifs de première intention à la colchicine sont les inhibiteurs de l'IL1 (grade C). Prescription hors AMM. Molécules disponibles en France : anakinra, canakinumab.

- L'utilisation des inhibiteurs de l'IL1 dans la FMF n'a été validée à ce jour par aucune étude ; leur prescription devra se faire soit dans le cadre d'études ouvertes soit en étroite collaboration avec les centres de référence/compétence afin de recueillir de manière prospective des données d'efficacité (cliniques et biologiques) de tolérance et d'effets secondaires (accord professionnel).

- Les autres thérapeutiques proposées dans la littérature ont des effets controversés et ne peuvent être recommandés (corticoïdes, interféron alpha, thalidomide, anti TNF alpha, ...)

► **Recommandations en cas de traitement par inhibiteur de l'IL1**

L'utilisation des inhibiteurs de l'IL1 est trop restreinte pour avoir une idée juste de la nature et de la fréquence de tous les effets indésirables de ces molécules. Dans l'état actuel des connaissances

voici les principales complications liées aux traitements inhibiteurs de l'IL1 :

- Fréquente douleur et réactions locales indésirables aux points d'injections d'anakinra, pouvant être limitées par l'application préalable de lidocaïne crème (1 h) et de glace (15 min).
- Augmentation de fréquence des infections invasives à *Streptococcus Pneumoniae* et susceptibilité à d'autres infections bactériennes invasives.
- Hépatite médicamenteuse (rare)
- Prise de poids excessive et risque de dyslipidémies (rare)
- Un sur risque de néoplasie secondaire n'est pas établi actuellement (données préliminaires sur l'utilisation de ces molécules dans d'autres étiologies rassurantes), mais doit rester l'objet d'une surveillance épidémiologique prospective.

Il est donc fortement conseillé avant le début d'une biothérapie anti-IL1 de :

- Faire une vaccination complète contre le pneumocoque ;
- Mettre à jour le reste du calendrier vaccinal, qui reste identique à celui de la population générale ;
- Faire la vaccination annuelle anti-grippale ;
- Vérifier le statut immunologique contre le VZV et en l'absence de séroconversion, faire une vaccination anti-varicelleuse au minimum 3 semaines avant le début de la biothérapie ;
- Vérifier l'absence de primo-infection tuberculeuse ;
- Se rappeler que l'ensemble des vaccins « vivants atténués » sont en principe contre-indiqués pendant la durée de la biothérapie (BCG, Polio buvable, ROR, Varicelle, Fièvre jaune) ;
- Déconseiller une grossesse pendant toute la durée du traitement en l'absence de données sur cette question ;
- Bilan biologique préthérapeutique : NFS, VS, CRP, au mieux SAA, transaminases, cholestérol. En cas de doute à l'anamnèse, vérifier l'absence de déficit immunitaire primitif ou secondaire (HIV), ainsi que le statut sérologique contre HCV et HBV en l'absence de vaccination.

La capacité des inhibiteurs de l'IL1 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 à priori peu de risques de développer cette complication. La colchicine pourra donc être arrêtée chez les patients qui reçoivent un traitement continu par anti IL 1 à fortiori si celui-ci a été instauré en raison d'une intolérance à la colchicine (accord professionnel).

► **Traitements de la crise**

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 ou des activités scolaires pendant la durée des symptômes. Les principales molécules pour soulager les crises sont les antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antalgiques :

► **En première intention, associer antalgiques-antipyrétiques (type paracétamol) avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :**

- **Enfant** : paracétamol : 15 mg/kg (possibilité de dose de charge lors de la 1^o prise = 30 mg/kg) toutes les 6 h sans dépasser les posologies maximales adultes en association avec AINS, par exemple Ibuprofène 8 mg/kg/6 h sans dépasser les doses maximales adultes.
- **Adulte** : paracétamol en alternance avec un AINS. En cas d'atteinte rénale, le recours aux AINS doit rester prudent.
- La voie parentérale est parfois nécessaire surtout s'il existe des nausées / vomissements

► **Si la douleur n'est pas calmée par les médicaments précédents, utiliser des antalgiques de palier 2 voire 3 :**

- **Enfant** :
 - Codéine sirop (Codenfant®) : 0,5 à 0,75 ml/kg toutes les 4 à 6 h, sans dépasser les 6 mg/kg/24 h
 - En cas de nécessité d'administration de morphine (à adapter en fonction des antécédents) :
 - voie IV : dose de charge faire un bolus de 50 microgrammes/kg puis des bolus de 25 microgrammes/kg à administrer en fonction de la douleur au maximum 8 bolus toutes les 4 h
 - voie IR : 0,3 mg/kg toutes les 3 à 6 h
 - **Adulte** : tramadol ou association tramadol-paracétamol ou association paracétamol-codéine, voire morphine en injections discontinues par voie IV ou SC en fonction de l'évolution de la douleur.

Les autres mesures préconisées dans la littérature ont des effets controversés et ne peuvent être recommandées

- La corticothérapie par voie générale n'est pas recommandée (grade C) en dehors de quelques situations cliniques précises

(myalgies fébriles chroniques, association de la FMF à certaines vascularites, crise sévère non calmée par toutes les mesures thérapeutiques citées précédemment, ...)

- L'augmentation transitoire de la dose de colchicine ne peut être recommandée de manière universelle pour tous les patients en raison de l'efficacité inconstante de cette mesure à court terme sur l'accès inflammatoire et l'augmentation du risque d'effets secondaires (accord professionnel). En cas d'augmentation des doses de colchicine pour traiter une crise de FMF les recommandations suivantes sont impératives :
 - Augmentation des doses de colchicine au moment des prodromes de la crise
 - Ne pas dépasser la dose maximale journalière (2mg/m² chez l'enfant ; 3 mg/jour chez l'adulte)
 - Surveillance accrue des effets secondaires de la colchicine
 - Revenir à la dose de croisière de colchicine dès la fin des symptômes
- La colchicine intraveineuse ne doit pas être utilisée (grade A) en raison du risque de surdosage mortel

3.4.3 Prise en charge de la FMF au cours de la grossesse et de l'allaitement

► Fertilité et grossesse

La fertilité et la grossesse ne sont pas des problèmes majeurs au cours de la FMF correctement prise en charge. Il est recommandé que :

- le traitement par la colchicine soit pris régulièrement à une dose suffisante pour contrôler la récurrence des accès inflammatoires tout au long de la grossesse
- le suivi de la grossesse soit régulièrement assuré et de façon conjointe par le spécialiste de la FMF, l'obstétricien et les autres spécialistes, notamment le néphrologue en cas d'atteinte rénale.
- pour les femmes traitées au long cours par des anti IL 1 la balance bénéfice-risque de la poursuite ou non de la biothérapie soit évaluée au cas par cas.

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. La colchicine doit être poursuivie tout le long de la grossesse (grade A) et il n'y a pas d'indication d'amniocentèse systématique chez ces patientes (grade B).

► **Allaitement maternel et traitement par colchicine**

La colchicine, molécule lipophile, passe dans le lait maternel à des concentrations variables avec un pic de concentration 2h après l'ingestion de la colchicine par la mère puis une diminution progressive. 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% (grade C). Aucun effet secondaire 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 (accord professionnel).

3.4.4 Autres Traitements

► **Vaccinations**

- Le calendrier vaccinal reste identique à celui de la population générale.
- Adaptation du calendrier vaccinal en cas de traitement par inhibiteurs anti IL 1 ou immunosuppression : voir annexe 7.

3.5 Traitements non pharmacologiques

3.5.1 Prise en charge psychologique

Les patients en difficulté sociale et en conflit familial ou professionnel sont susceptibles de faire un plus grand nombre de crises même si le lien de causalité n'est parfois pas évident. 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. Ainsi une prise en charge psychologique devrait être proposée à chaque patient :

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

Par ailleurs une consultation auprès d'un psychologue clinicien peut être proposée par le médecin référent de la FMF au moment de l'annonce diagnostique.

3.5.2 Rééducation articulaire

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

3.5.3 Prise en charge de l'amylose secondaire

La prise en charge de l'amylose secondaire se fait en étroite collaboration avec les néphrologues. Il est essentiel :

- De contrôler l'inflammation sous-jacente afin d'éviter la progression voire favoriser la régression de l'amylose secondaire (grade C)
- De mettre en route un traitement de suppléance en cas de défaillance irréversible du rein (dialyse, transplantation rénale).

4 Suivi

4.1 Objectifs principaux :

Les principaux objectifs du suivi sont :

- de prévenir autant que possible le nombre de crises de FMF afin de permettre au patient de mener une vie la plus normale possible
- de dépister et traiter les complications liées à la maladie ou aux traitements
- de dépister et prendre en charge précocement de façon adaptée les éventuels échecs du traitement
- d'éviter, puis le cas échéant, dépister et prendre en charge précocement les séquelles liées à la maladie (ou aux traitements)
- d'assurer l'éducation thérapeutique du patient (voir chapitre dédié)
- d'évaluer le retentissement psychologique, familial et socioprofessionnel de la maladie, et d'en limiter les conséquences négatives

4.2 Professionnels impliqués, rythme et contenu des consultations de suivi

4.2.1 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 à deux fois par an pour examen clinique et dépistage de complications et d'effets indésirables liés au traitement. Ce suivi peut être assuré par le médecin traitant, le pédiatre traitant ou les consultations spécialisées des centres de référence ou compétence, mais un contact avec un centre de référence ou de compétence au minimum tous les 2 ans pour les adultes et tous les ans pour les enfants est recommandé. Le rythme des consultations au centre de référence/compétence peut se révéler plus important pour les patients instables ou avec une forme sévère de FMF. Les autres spécialistes n'interviennent généralement qu'à la demande des médecins sus-cités.

Les consultations annuelles doivent contenir au minimum :

- un examen clinique (incluant l'appareil locomoteur) complet
- des examens biologiques à la recherche d'effets secondaires du traitement par colchicine :
 - Numération formule sanguine
- Des examens biologiques à la recherche d'une FMF mal équilibrée et/ou compliquée :
 - recherche de syndrome inflammatoire biologique. Le choix du marqueur de l'inflammation résiduelle dépend de l'âge :
 - chez l'enfant un dosage annuel de CRP et de SAA semble nécessaire (dissociation CRP/SAA assez fréquente)
 - chez l'adulte le suivi peut se faire sur la CRP seule, s'il y a eu au moins un contrôle qu'il n'existe pas une dissociation SAA/CRP (CRP basse alors que la SAA est élevée). Dans ce dernier cas, comme chez l'enfant le suivi de l'inflammation résiduelle devra se faire sur la CRP et la SAA.
 - Les limites de la SAA restent à définir en cas de transplantation rénale, car les taux sont modérément élevés chez tout patient transplanté rénal.
 - bilan rénal avec créatininémie et recherche d'une protéinurie sur échantillon urinaire
 - bilan hépatique

Un suivi plus soutenu et des examens complémentaires supplémentaires peuvent s'avérer nécessaire pour des patients atteints d'une forme sévère ou compliquée de FMF.

4.2.2 Amylose secondaire AA

La recherche d'une amylose AA secondaire à la FMF comprend l'évaluation de la fonction rénale (créatinine) et la recherche d'une protéinurie (dépistage par bandelette urinaire confirmation par un dosage du rapport protéines urinaires sur créatinine urinaire sur échantillon ou protéinurie des 24 heures) au moins annuellement.

En cas de protéinurie permanente ou d'insuffisance rénale inexpliquée, il faut rechercher une amylose par un prélèvement histologique. Ce prélèvement ne doit pas être fixé mais porté rapidement au laboratoire pour permettre l'analyse précise des dépôts amyloïdes par le rouge Congo et l'examen immunohistochimique.

Les sites de la biopsie sont en première intention :

- Les glandes salivaires accessoires labiale
- La muqueuse et sous muqueuse digestive haute et basse

La biopsie rénale se discute en seconde intention

Rarement l'amylose AA se révèle par des troubles digestifs ou un goitre.

Annexe 1. Centres de référence et de compétence

Centres de référence

Centre de référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Gilles GRATEAU

AP-HP Hôpital Tenon

Service de médecine interne

4, rue de la Chine

75970 Paris cedex 20

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares de l'enfant

Date de la labellisation : 2007

<http://asso.orpha.net/CEREMAI/>

Coordonnateur : Pr Isabelle KONE-PAUT

AP-HP CHU de Bicêtre

Service de pédiatrie générale et de rhumatologie pédiatrique

78, rue du Général Leclerc

94275 Le Kremlin Bicêtre cedex

Site de Versailles : Dr Véronique HENTGEN

Centre Hospitalier de Versailles

Service de pédiatrie

177, rue de Versailles

78150 Le Chesnay Cedex

Site de Montpellier : Pr Isabelle TOUITOU

Unité médicale des maladies auto-inflammatoires

Laboratoire de génétique

Hôpital Arnaud de Villeneuve

34295 Montpellier Cedex 5

Centres de Compétence pédiatriques

- Service de pédiatrie 1
CHU Hôpital de Hautepierre
Avenue Molière
67098 STRASBOURG cedex
ALSACE
- Service de génétique médicale
Ecole de sage-femmes - 3ème étage
CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 BORDEAUX cedex
AQUITAINE
- Service de pédiatrie
CHU Hôpital de la Côte de Nacre
Avenue de la Côte de Nacre
14033 CAEN cedex
BASSE NORMANDIE
- Service d'hémato-oncologie pédiatrique
CHU de Dijon - Hôpital du Bocage
2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny
BP 77908
21079 DIJON cedex
BOURGOGNE
- Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent
CHU de Rennes - Hôpital Sud
16 Boulevard de Bulgarie BP 90347
35203 RENNES cedex 2
BRETAGNE
- Service de pédiatrie A
Pôle Médecine Pédiatrique
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau
2 Boulevard Tonnellé
37044 TOURS cedex 9
CENTRE
- Service de pédiatrie

CHU American Memorial Hospital
49 Rue Cognacq Jay
51092 REIMS cedex
CHAMPAGNE-ARDENNE

- Service de pédiatrie

CHU Hôpital Saint-Jacques
2 Place Saint-Jacques
25030 BESANCON cedex
FRANCHE COMTE

- Département de pédiatrie médicale

CHU Hôpital Charles Nicolle
1 Rue de Germont
76000 ROUEN
HAUTE NORMANDIE

- Service de pédiatrie III

CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve
371 Avenue Doyen Gaston Giraud
34295 MONTPELLIER cedex 5
LANGUEDOC-ROUSSILLON

- Département de pédiatrie

Hôpital de la mère et de l'enfant
8 avenue Dominique Larrey
87042 LIMOGES cedex
LIMOUSIN

- Service de pédiatrie

CHU Hôpital d'enfants Brabois
5 Allée du Morvan
54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY
LORRAINE

- Service de urgences et pédiatrie générale

CHU Hôpital des enfants
330 Avenue de Grande Bretagne TSA 70034
31059 TOULOUSE cedex 9
MIDI-PYRENEES

- Unité d'hématologie

Pôle enfant : immunologie et rhumatologie
CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre
Avenue Eugène Avinée
59037 LILLE cedex
NORD-PAS DE CALAIS

- Service de pédiatrie

CHU FORT DE FRANCE
Route de Chateauboeuf La Meynard BP 632
97261 FORT DE FRANCE cedex
OUTRE-MER

- Service de pédiatrie

Pôle endocrinologie-diabétologie
CHU de Nantes - Hôtel Dieu
Place Alexis Ricordeau
44093 NANTES cedex 1
PAYS DE LOIRE

- Service de pédiatrie

CHU de Marseille - Hôpital Nord
Chemin des Bourrely
13915 MARSEILLE cedex 20
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR

- Unité de rhumatologie pédiatrique

Centre hospitalier Lyon sud - Hospices Civils de Lyon
(HCL)
165 Chemin du Grand Revoyet
69495 PIERRE-BENITE cedex
RHONE-ALPES

Centres de compétence adultes

- Service de médecine interne et rhumatologie

Hôpital Pasteur
39 Avenue Liberté
68024 COLMAR cedex
ALSACE

- Service de médecine interne
CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 BORDEAUX cedex
AQUITAINE
- Service de médecine interne
CHU de Clermont-Ferrand
58 Rue Montalembert BP 69
63003 CLERMONT-FERRAND cedex 1
AUVERGNE
- Service de radiologie B et imagerie médicale
CHU de Clermont-Ferrand
58 Rue Montalembert BP 69
63003 CLERMONT-FERRAND cedex 1
AUVERGNE
- Service de médecine interne
CHU Hôpital de la Côte de Nacre
Avenue de la Côte de Nacre
14033 CAEN cedex
BASSE NORMANDIE
- Service de médecine interne et immunologieclinique
CHU de Dijon - Hôpital du Bocage
2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny BP
77908
21079 DIJON cedex
BOURGOGNE
- Service de médecine interne et pneumologie
Département de médecine interne
CHU Hôpital de la Cavale Blanche
Boulevard Tanguy Prigent
29609 BREST cedex
BRETAGNE
- Service de médecine interne B
Pôle Médecine, Pneumologie, Réanimation, Urgences
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau

2 Boulevard Tonnellé
37044 TOURS cedex 9
CENTRE

- Service de médecine interne

Pôle Médecines
CHU de Reims - Hôpital Robert Debré
Avenue du Général Koenig
51092 REIMS cedex
CHAMPAGNE-ARDENNE

- Service de médecine interne

CHU de Besançon - Hôpital Jean Minjoz
1 Boulevard Fleming
25030 BESANCON cedex
FRANCHE COMTE

- Service de médecine interne et rhumatologie

CHU Hôpital Charles Nicolle
1 Rue de Germont
76000 ROUEN
HAUTE NORMANDIE

- Service de médecine interne

Pôle Cliniques médicales
CHU Hôpital Saint-Eloi
80 Avenue Augustin Fliche
34091 MONTPELLIER cedex 5
LANGUEDOC-ROUSSILLON

- Service de médecine interne

Pôle viscéral et métabolisme
CHU Hôpital Dupuytren
2 Avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES cedex
LIMOUSIN

- Service de médecine interne

CHU de Nancy Hôpital d'adultes Brabois
Allée du Morvan
54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY cedex

LORRAINE

- Service de néphrologie - immunologie clinique

CHU Hôpital Rangueil
1 Avenue du Pr Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE cedex 9
MIDI-PYRENEES

- Service de médecine interne 5D

CHU FORT DE FRANCE
Route de Chateauboeuf La Meynard BP 632
97261 FORT DE FRANCE cedex
OUTRE-MER

- Service de médecine interne, maladies infectieuses et dermatologie

CHR de La Réunion - Félix Guyon
Bellepierre
97400 SAINT-DENIS-LA REUNION
OUTRE-MER

- Service de médecine interne

CHU de Nantes - Hôtel Dieu
Place Alexis Ricordeau
44093 NANTES cedex 1
PAYS DE LOIRE

- Service de Rhumatologie

Centre hospitalier
194 Avenue Rubillard
72037 LE MANS cedex
PAYS DE LOIRE

- Service de Médecine Interne E

CHU Hôpital Nord
Place Victor Pauchet
80054 AMIENS cedex 1
PICARDIE

- Service de médecine interne

CHU de Poitiers

2 Rue de la Milétrie - BP 577
86021 POITIERS cedex
POITOU-CHARENTES

- Service de médecine interne

CHU Hôpital l'Archet 1
151 Route Saint-Antoine de Ginestière BP 3079
6202 NICE cedex 3
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR

- Service de médecine interne

Hôpital de la Conception - AP-HM
147 Boulevard Baille
13385 MARSEILLE cedex 5
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR

- Service de médecine interne

CHRU de Lyon - Hôpital Edouard Herriot
5 Place d'Arsonval
69437 LYON cedex 03

RHONE-ALPES

Annexe 2. Groupe multidisciplinaire de rédaction

Rédacteur principal et coordination :

Hentgen Véronique (Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant – CeRémai – Versailles - France)

Groupe de rédaction :

- Bourrillon Antoine (Paris – France)
- Claudepierre Pascal (Créteil – France)
- Frederici Laure (Colmar – France)
- Granel Brigitte (Marseille- France)
- Gâteau Gilles (Centre de référence des amyloses secondaires et de la fièvre méditerranéenne Familiale – hôpital Tenon - Paris - France)
- Guillaume Séverine (Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant – CeRémai – Le Kremlin Bicêtre - France)
- Hot Arnaud (Lyon – France)
- Jéru Isabelle (Paris – France)
- Koné-Paut Isabelle (Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant – CeRémai – Le Kremlin Bicêtre - France)
- Pillet Pascal (Bordeaux - France)
- Punzi Leonardo (Padoue – Italie)
- Rozenbaum Michael (Haifa - Israël)

- Stankovic Stojanovic Katia (Centre de référence des amyloses secondaires et de la fièvre méditerranéenne Familiale – hôpital Tenon - Paris - France)
- Toutou Isabelle (Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant – CeRémai –Montpellier - France)

Représentant des patients :

- Sebbag Patricia (présidente de l'Association Française de la fièvre méditerranéenne familiale AFFMF)

Annexe 3. Critères cliniques de fièvre méditerranéenne Familiale (FMF)

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 isolés récurrents
- Pseudoérysipèle
- FMF chez un parent du premier degré

Diagnostic positif de FMF si

Présence de 2 critères majeurs

Ou présence de 1 critère majeur et 2 critères mineurs

Diagnostic de FMF probable si

Présence de 1 critère majeur + 1 critère mineur

Critères simplifiés de Livneh

Critères majeurs

Accès typiques récurrents (au moins 3) avec fièvre > 38°C et d'une durée de 12 à 72h

- péritonite (généralisée)

- pleurésie (unilatérale) ou péricardite
- monoarthrite (hanche, genou, cheville)
- fièvre isolée
- accès abdominal incomplet

Critères mineurs

Accès incomplet touchant un ou plus 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 de 1 critère majeur
- Ou présence de 2 critères mineurs

Critères pédiatriques de Yalcinkaya

Critères

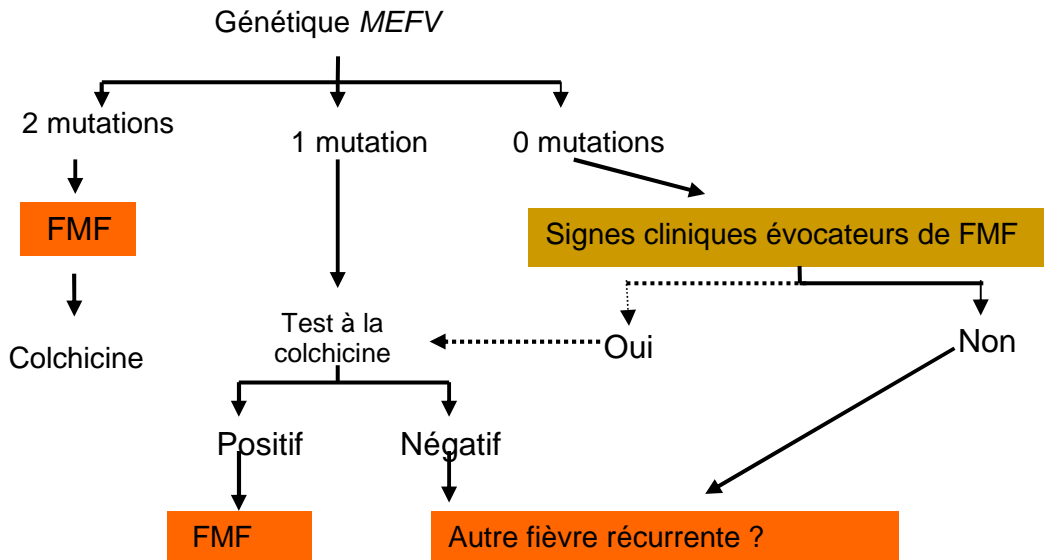
- Fièvre d'une durée 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes fébriles
- Douleurs abdominales d'une durée 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes douloureux
- Douleurs thoraciques d'une durée 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes douloureux

- Arthrite d'une durée 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 une haute endémicité de FMF
- Dans une population mixte (d'origine non obligatoire méditerranéenne telle qu'en France), la présence de 3 critères permettra de retenir le diagnostic de FMF avec une spécificité 95% de et une sensibilité de 77%.

Annexe 4. Interprétation des résultats génétiques



Annexe 5. Association médicamenteuse avec la colchicine

La colchicine est essentiellement éliminée par excrétion biliaire et fécale. Le transporteur médicamenteux « multigrug 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 plus qu'un certain nombre de médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 inhibent aussi le transporteur ABCB1.

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

- Erythromycine, 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
- anti vitamine 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 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 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 | <i>Cyclosporine, Ranolazine Tacrolimus</i> | Dose maximale 0,5 mg par jour | 25% de la dose habituelle (sans dépasser 0,5 mg/m ²) |
| Inhibiteurs forts de CYP3A4 | <i>Ketoconazole, Atazanavir, Clarithromycin Darunavir/Ritonavir, Indinavir, Itraconazole, Lopinavi/Ritonavir, Nefazodone, Nelfinavir, Ritonavir Saquinavir, Telithromycin, Tipranavir/Ritonavir</i> | Dose maximale 0,5 mg par jour | 25% de la dose habituelle (sans dépasser 0,5 mg/m ²) |
| Inhibiteurs modérés de CYP3A4 | <i>Diltiazem, Verapamil Amprenavir, Aprepitant, Erythromycin, Fluconazole, Fosamprenavir, Jus de pamplemousse</i> | Dose maximale 1.25 mg par jour | 50% de la dose habituelle (sans dépasser 1 mg/m ²) |
| Inhibiteurs faibles de CYP3A4 | <i>Azitromycine, cimétidine</i> | Pas d'adaptation de dose nécessaire | Pas d'adaptation de dose nécessaire |

Annexe 6. Vaccination et immunodépression médicamenteuse

Corticothérapie

Si la corticothérapie est :

- Substitutive
- Inhalée ou locale
- Générale < 14 jours
- Discontinue (1j/2)
- Générale, mais < 2mg/kg/jour ou < 20 mg/jour pendant >14 jours pour des enfants de plus de 10 kg

Poursuivre le calendrier vaccinal habituel et vérifier les réponses vaccinales avec des sérologies post-vaccinales, afin de faire un rappel supplémentaire au besoin

Si la corticothérapie est générale et prolongée pendant > 14 jours, avec des doses ≥ 2 mg/kg/j de prednisone ou équivalent ou ≥ 20 mg/j si le poids du patient est > 10 kg, poursuivre le calendrier vaccinal pour les vaccins inactivés et contre-indiquer les vaccins vivants atténués pendant la durée et au moins 1 mois après l'arrêt de la corticothérapie.

Inhibiteurs de l'IL 1

Contre-indication des vaccins vivants atténués (BCG, ROR, fièvre jaune, polio orale, varicelle). La balance bénéfice - risque doit néanmoins être évaluée pour les patients voyageurs en zone d'endémie de fièvre jaune.

Les vaccins inactivés doivent être administrés selon le schéma vaccinal classique au cours du traitement par inhibiteur de l'IL1, mais en raison du risque de diminution de la réponse vaccinale, celle-ci doit être vérifiée 3 semaines après l'administration du vaccin afin de réaliser le cas échéant un rappel supplémentaire.

Avant la mise en route d'un traitement par inhibiteurs d'IL1 le patient devrait bénéficier d'une vaccination antipneumococcique (Vaccin conjugué : Prévenar 13 jusqu'à l'âge de 5 ans, vaccin polysaccharidique : Pneumo 23 au-delà de 5 ans) à renouveler tous les 5 ans.

Une vaccination annuelle contre la grippe saisonnière est recommandée.