

espoirs

Collection Maladies Rares

Pendant des années et encore aujourd'hui, on a parlé de maladies mystérieuses, de douleurs parfois psychosomatiques pour parler de fièvres récurrentes héréditaires tant qu'elles ne sont pas nommées. Ce livret, fruit d'un travail de longue haleine entre spécialistes des maladies auto-inflammatoires et familles regroupées au sein de l'AFFMF, association française de la fièvre méditerranéenne familiale et des autres fièvres récurrentes héréditaires, a pour objet d'apporter une meilleure qualité de vie pour les malades et leur familles, une aide pour une meilleure prise en charge pour les professionnels de santé qui les connaissent peu.

La description des maladies est la transcription d'un vécu. Réaliser ce livre a été une véritable aventure.

Ce livret veut être un soutien efficace pour toutes les familles concernées et une référence utile aux médecins pour le diagnostic. En apportant une meilleure connaissance de ces maladies, nous souhaitons que le livret rompe la solitude et l'isolement des patients et de leurs familles et qu'il les aide dans leur quotidien. La Fondation Groupama pour la santé, en créant la collection Espoirs et en permettant la réalisation de cet ouvrage, en a compris tous les enjeux.

Patricia Sebbag
Présidente de l'Association Française
de la Fièvre Méditerranéenne Familiale
et des fièvres récurrentes héréditaires.



Association Française
de la Fièvre Méditerranéenne Familiale
et des fièvres récurrentes héréditaires
20, rue de Madrid – 75008 Paris
Tél. : 01 48 74 41 71
affmf@orange.fr – www.affmf.org

Les fièvres récurrentes héréditaires

espoirs

Collection Maladies Rares

LES FIÈVRES RÉCURRENTES HÉRÉDITAIRES



 *fondation groupama
pour la santé*
Vaincre les maladies rares

espoirs Collection Maladies Rares



LA FONDATION GROUPAMA POUR LA SANTÉ

CRÉÉE EN 2000 À L'OCCASION DU CENTENAIRE DE GROUPAMA,
LA FONDATION EST ENTIÈREMENT DÉDIÉE À LA LUTTE CONTRE LES MALADIES RARES.

ELLE S'EST FIXÉ 3 MISSIONS FONDAMENTALES :

- Favoriser le diagnostic par la diffusion des connaissances sur ces maladies
- Faciliter le quotidien des patients et de leur famille en soutenant leurs associations
- Encourager la recherche médicale par l'attribution de bourses

Cet engagement est relayé par les Caisses Régionales Groupama.

espoirs Collection Maladies Rares

Éditeur : Fondation d'entreprise Groupama pour la santé
Siège social : 8/10 rue d'Astorg – 75008 Paris
Tél : 01 44 56 32 18 – info@fondation-groupama.com
www.fondation-groupama.com – www.vaincre-les-maladies-rares.com

REMERCIEMENTS

Un remerciement tout particulier au Docteur Véronique Hentgen et au Docteur Sylvie Dubois qui ont rédigé le livret en collaboration avec l'AFFMF.

Merci au Professeur Isabelle Kone-Paul, au Docteur Katia Stankovic, au Professeur Gilles Grateau, au Professeur Isabelle Toutou pour leur collaboration pour la validation du livret.

Merci également au Docteur Ana Rath d'Orphanet pour sa relecture attentive.

Enfin merci aux familles qui nous ont apporté leurs témoignages.



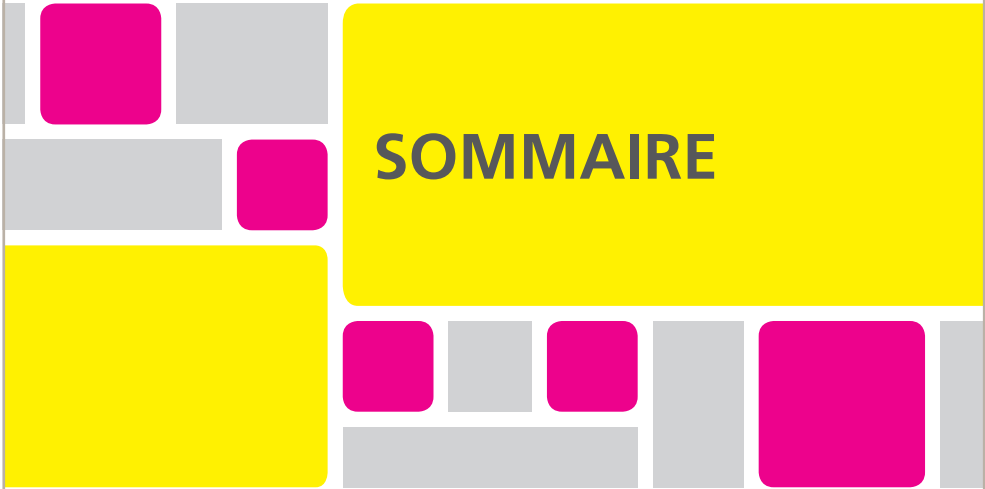
Association Française
de la Fièvre Méditerranéenne Familiale
et des fièvres récurrentes héréditaires
20, rue de Madrid – 75008 Paris
Tél. : 01 48 74 41 71
affmf@orange.fr – www.affmf.org

Création, réalisation : www.graines-octets.com – Impression : Korus

Copyright : Author's Image A.M. Stock Nature - Médiathèque Groupama - 2012 / Fotolia.com

Coordination : Groupama Supports et Services
Dépôt légal : juin 2012
ISBN : en cours

Réf. 3350-50072-062012 – Le Groupe Groupama participe à la protection de l'environnement en sélectionnant des imprimeurs référencés « Imprim'vert » ainsi que des papiers issus de forêts gérées durablement.



SOMMAIRE



2	➤	AVANT-PROPOS
3	➤	INTRODUCTION
5	➤	LES MALADIES
39	➤	PERSPECTIVES
49	➤	LE QUOTIDIEN
71	➤	INFORMATIONS UTILES

Avant-propos



Jean-Luc BAUCHEREL

Président de Groupama
et de la Fondation
Groupama pour la santé

■ Fondation Groupama pour la santé

La Fondation Groupama pour la santé, créée en 2000 et entièrement dédiée à la lutte contre les maladies rares, s'est fixé trois missions fondamentales : favoriser le diagnostic par la diffusion des connaissances sur ces maladies, faciliter le quotidien des patients et de leur famille en soutenant leurs associations, et encourager la recherche médicale par l'attribution de bourses aux jeunes chercheurs.

Avec sa collection « Espoirs - Collection Maladies Rares » lancée en 2009, la Fondation Groupama pour la santé répond à ses deux premières missions.

Chacun des ouvrages thématiques veut, en effet, apporter une information claire et pragmatique sur tous les aspects de la pathologie en s'adressant aux malades et à leurs familles, mais aussi aux professionnels non spécialistes qui les entourent et à tous ceux que ces maladies intéressent.

En choisissant de demander aux associations concernées aidées des centres de référence d'en rédiger le contenu, la Fondation Groupama pour la santé propose aux lecteurs l'aide de femmes et d'hommes qui côtoient la maladie au quotidien. Ainsi, auteurs et lecteurs partagent les mêmes questionnements et aspirent aux mêmes progrès.

Les maladies rares sont aujourd'hui reconnues pour ce qu'elles sont : un enjeu de santé publique et des histoires individuelles douloureuses. De nombreux progrès ont été enregistrés ces dernières années, tant dans la connaissance intime de leurs mécanismes physiopathologiques que dans leur prise en charge, mais beaucoup reste à faire.

Grâce à ces ouvrages et à ses autres initiatives, la Fondation Groupama pour la Santé poursuit son engagement dans un légitime combat.

Introduction

■ Dr Véronique HENTGEN

Les Fièvres Récurrentes Héritaires ont longtemps désarçonné patients et médecins de par leurs signes invalidants mais ne présentant pas de spécificité particulière. La grande révolution pour ces maladies rares fut la découverte en 1997 du gène responsable de la Fièvre Méditerranéenne Familiale, première fièvre récurrente disposant ainsi d'un diagnostic de certitude. Par la suite d'autres gènes responsables de FRH ont été identifiés ce qui a permis des progrès substantiels dans la compréhension des FRH en général et sur le fonctionnement du système immunitaire en particulier. Ces nouvelles connaissances ont conduit au développement de traitements plus spécifiques permettant à de multiples patients de retrouver une qualité de vie qui jusque-là leur était inconnue.

Malgré ces avancées, comprendre « sa » fièvre récurrente et vivre au quotidien avec elle reste un défi majeur pour des centaines de patients et leur famille et ce livre est un outil de choix pour mieux appréhender ces questions quotidiennes.

Cet ouvrage de qualité voit le jour grâce au dynamisme d'une association, l'AFFMF, et au dialogue qu'elle a su établir avec des médecins experts. Un grand bravo pour ce livre qui est le fruit d'une pratique médicale moderne, en véritable partenariat entre soignants et patients.



Dr Véronique HENTGEN

Pédiatre au Centre Hospitalier de Versailles, rattachée au Centre de Référence des maladies auto-inflammatoires, le CÉRÉMAI





1. LES MALADIES

- 
- | | |
|----|---------------------------------------|
| 6 | ➤ Nosologie - Pathogenèse - Génétique |
| 14 | ➤ Les signes communs à toutes les FRH |
| 22 | ➤ Caractéristique de chaque FRH |

Nosologie – Pathogenèse – Génétique



Nosologie
Étude des critères de
classification des maladies.

Pathogenèse
Étude des facteurs qui
provoquent la maladie
(gène, environnement,
conditionnement, ...).

1. LE RÔLE DE LA FIÈVRE

La fièvre est l'élévation de la température du corps au-delà de 38°C : la fièvre appartient aux réactions de défense contre une agression interne. Elle est donc un des signes facilement objectivable que le corps a détecté une agression et que le système immunitaire a initié les mécanismes de défense contre cette agression. Elle n'est ni spécifique du type ni révélatrice de la sévérité de l'agression.

Ces agressions peuvent revêtir différentes formes :

Les agressions dites physico-chimiques :

- mécaniques : frottements, chocs, chutes, sports, etc.
- climatiques : altitude, changement brusque de température, rayonnement, sécheresse, poussières, etc.
- par des agents chimiques (acides, bases, etc.) ou autres éléments (toxiques), etc.
- facteurs psychologiques : grande émotion, changement d'humeur (joie et peine), dérèglements hormonaux, etc.

Les agressions par d'autres êtres vivants :

Un organisme constitue en effet pour un autre organisme un endroit idéal pour le développement de ses propres cellules et aussi pour un certain nombre de micro-organismes qui pourraient y proliférer, il s'agit alors d'une infection. Les agresseurs dans ce cas sont essentiellement les virus et bactéries.

Bon à savoir

Les substances pro-inflammatoires sont multiples, les plus importantes sont les prostaglandines, le $\text{TNF}\alpha$ et l'IL1. Elles sont responsables de la fièvre et du recrutement de cellules de l'immunité plus spécifique qui vont poursuivre la destruction de l'élément étranger ou de manière générale du processus ayant déclenché la réponse immunitaire. Cette dernière phase de la réponse immunitaire est appelée immunité adaptative et intervient habituellement seulement en 2^e lieu, quelques heures ou jours après l'agression initiale.

Si une agression se produit au sein de l'organisme, celui-ci réagit immédiatement en activant le système immunitaire inné : le flux sanguin augmente dans le territoire agressé afin d'y acheminer plus facilement les cellules de défense. Ces cellules de défense vont libérer des substances dites pro-inflammatoires (c'est-à-dire qui vont augmenter l'inflammation).

La fièvre est donc un symptôme qui permet de dire qu'il se passe quelque chose dans l'organisme..., mais quoi ?

La réponse est souvent simple lorsqu'il existe des signes associés (toux, otite, angine), parfois moins visibles immédiatement (comme dans les infections urinaires ou pulmonaires) et des examens sont alors nécessaires pour en trouver la cause. Parfois aussi, la fièvre est le premier signe d'une infection plus grave nécessitant une prise en charge immédiate (une méningite, une septicémie).

Rarement enfin, elle peut être le reflet d'une lutte du système immunitaire contre le développement de cellules anormales dans notre organisme (dans certains cancers comme les leucémies, les lymphômes...).

2. LES FIÈVRES RÉCURRENTES HÉRÉDITAIRES

Et puis, exceptionnellement, la fièvre est révélatrice d'une erreur de l'organisme. Celui-ci se trompe et déclenche des réactions inflammatoires alors qu'il n'existe aucune agression, c'est ce qu'on appelle l'« **auto-inflammation** ». Cette réaction n'est alors pas adaptée et peut-être délétère pour l'organisme. On évoque ce mécanisme lorsqu'une fièvre dure trop longtemps alors qu'aucune agression n'est mise en évidence ou bien s'il existe des épisodes de fièvre répétés sans infection démontrée.

* Pour en savoir plus,
Association François
Aupetit :
0891 091 623
<http://www.afa.asso.fr/>

Idiopathiques
C'est-à-dire sans cause
retrouvée.

Il existe de nombreuses maladies dites auto-inflammatoires, où le système immunitaire inné s'active de manière non appropriée. Certaines sont relativement fréquentes en France, comme la maladie de Crohn, d'autres sont beaucoup plus rares et ne concernent que quelques dizaines de patients. Elles se révèlent par des inflammations de certains organes (le tube digestif dans la maladie de Crohn*, les articulations dans les polyarthrites) et/ou par de la fièvre.

Plusieurs maladies peuvent être à l'origine de 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 associées à la Cryopyrine ou CAPS regroupant plusieurs maladies :
 - l'urticaire familiale au froid,
 - le syndrome de Muckle - Wells,
 - le syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire ou CINCA,
- les déficits en mévalonate kinase regroupant :
 - le syndrome hyper IgD,
 - l'acidurie mévalonique,
- les fièvres récurrentes auto-inflammatoires **idiopathiques**,
- le syndrome de Marshall dénommé également PFAPA.

3. LA GÉNÉTIQUE

Fonctionnement

Le corps humain est une usine qui fabrique lui-même tous les composants nécessaires à son fonctionnement au sein de ses unités de base (les cellules) à partir d'informations contenues dans son génome. Le génome est souvent comparé à une encyclopédie qui contiendrait la totalité des informations concernant l'organisme. Chaque cellule dispose d'un exemplaire de cette encyclopédie au sein de son noyau cellulaire. Chez l'homme, cette encyclopédie est formée de 46 volumes : les 23 paires de chromosomes qui eux-mêmes contiennent les gènes que l'on peut comparer à des recettes ou chapitres de livres. Ces recettes seraient écrites dans un langage génétique représenté par la séquence d'ADN.

Pour illustrer notre propos par un exemple simple : à la manière des poupées russes qui s'emboîtent l'une dans l'autre, le noyau de la cellule est « l'encyclopédie » qui renferme tout le patrimoine héréditaire de

l'individu. Le chromosome est « un livre » de cette encyclopédie, le gène est une « recette » du livre et l'ADN en est l'écriture.

Ainsi l'ADN est le support de l'information génétique qui oriente et dicte la construction et le fonctionnement du corps humain.

Dans les maladies génétiques, des erreurs d'écriture irréversibles se produisent lors de la copie de l'information génétique au niveau de la séquence d'ADN. On parle alors de :

- « **variant de séquence** » si cette erreur n'a pas de conséquence sur le fonctionnement global de l'organisme,
- « **mutation génétique** » si en revanche cette erreur entraîne une modification dans le fonctionnement du corps humain.

Pour revenir à notre exemple d'encyclopédie, un « variant de séquence » correspondrait ainsi à une faute d'orthographe qui n'empêcherait pas la compréhension globale de la recette :

- **exemple** : « prenez 500 g de sucre » au lieu de « prenez 500g de sucre », et une mutation génétique à une faute d'orthographe qui changerait complètement la composition du plat à préparer :
- **exemple** : « prenez 500 g de fiel » au lieu de « prenez 500g de miel ».

Dans les fièvres récurrentes héréditaires, l'anomalie génétique se situe au niveau de gènes impliqués dans le contrôle du système immunitaire.

Bon à savoir

Il existe deux types de divisions cellulaires :

- la mitose qui assure la naissance de cellules identiques à la cellule mère (comme par exemple pour remplacer des cellules anciennes de l'organisme),
- la méiose qui assure la production de gamètes c'est-à-dire les ovules et les spermatozoïdes.

Au cours de la production de **gamètes**, la cellule mère va séparer son patrimoine génétique en deux afin de ne transmettre que la moitié de ses chromosomes (et donc aussi la moitié de ses gènes) aux cellules filles. Au cours de la fécondation, un gamète mâle (spermatozoïde) et femelle (ovule) fusionnent pour former une cellule contenant de nouveau un génome humain complet. C'est ainsi que nous disposons de chaque gène en double exemplaire : le premier vient de notre mère via l'ovule, le deuxième de notre père via le spermatozoïde.

Gamète

Un gamète est une cellule reproductrice mature capable de fusionner avec un autre gamète, du type complémentaire, pour engendrer une nouvelle génération d'un être vivant eucaryote. Les gamètes sont des cellules spécialisées dont la fonction est d'assurer la reproduction sexuée.

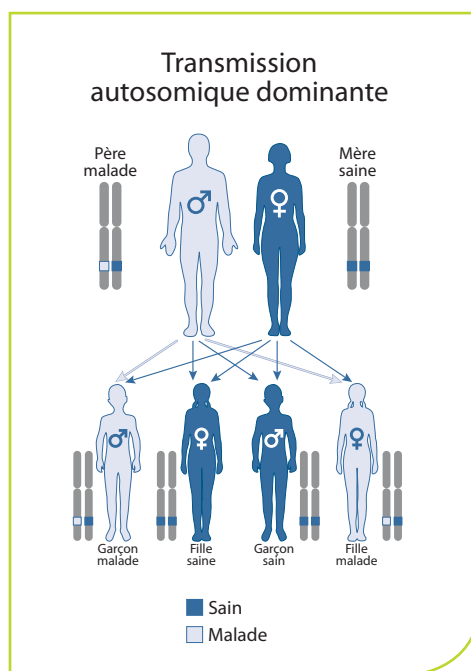
* Voir le chapitre
« Le rôle de la fièvre »
(page 6).

La conséquence de cette anomalie est une activation inappropriée du système immunitaire inné responsable des signes cliniques des patients*.

Mode de transmission

Au sein du groupe de maladie de fièvres récurrentes héréditaires, on trouve deux types de mode de transmission :

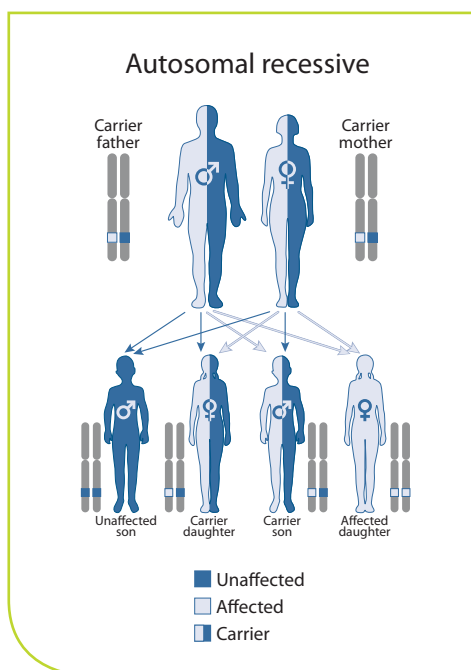
- **Autosomique dominant** : une mutation sur un seul des exemplaires du gène suffit à entraîner la maladie. Le gène malade (contenant la mutation) impose à lui seul sa volonté et empêche le gène en bonne santé de s'exprimer. Dans ce mode de transmission, un des parents (le père ou la mère) est malade. La probabilité pour un patient malade de transmettre la maladie à son enfant est de 50%. C'est le mode de transmission des syndromes auto-inflammatoires associés au récepteur du $TNF\alpha$ (ou TRAPS) ainsi que des pathologies auto-inflammatoires systémiques héréditaires associées à la Cryopyrine ou CAPS.



Crédit photographique :
licence Creative Commons
paternité – partage à
l'identique 3.0 (non transposée).

Le sexe des parents n'a pas
d'influence sur la transmission
des maladies.

- **Autosomique récessif** : il faut une mutation sur les deux exemplaires du gène pour entraîner la maladie. On dit d'une maladie génétique qu'elle est autosomique récessive quand les parents sont tous les deux porteurs de la mutation mais non malades (on dit qu'ils sont porteurs sains) et ils vont transmettre chacun leur copie du gène muté (malade) à leur enfant. L'enfant sera alors porteur de deux copies mutées du gène et développera la maladie. Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de la maladie est de 25%. Ce mode de transmission est celui de la fièvre méditerranéenne familiale et des pathologies liées à un déficit en mévalonate kinase.



Crédit photographique :
licence Creative Commons
paternité – partage à
l'identique 3.0 (non transposée).

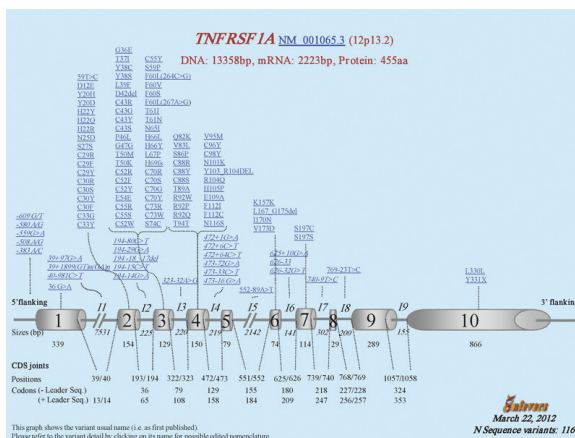
Le sexe des parents n'a pas
d'influence sur la transmission
des maladies

TRAPS
et CAPS :
transmission
autosomique
dominante
FMF et MKD :
transmission
autosomique
récessive.

Bon à savoir

Le plus souvent, la mutation du gène a été transmise par l'un ou les deux parents, mais de temps en temps, elle se produit au moment de la formation de l'embryon. C'est ce qu'on appelle une **mutation de novo**.

Le patient est alors le seul malade de sa famille, c'est ce qu'on appelle un **cas sporadique**.

[illegible]

[illegible]

Exemple d'une fiche clinique à remplir par le médecin demandeur d'un test génétique : (source : Unité médicale des maladies auto-inflammatoires, Laboratoire de génétique, Hôpital Arnaud de Villeneuve à Montpellier)

Fiche clinique

DIAGNOSTIC GENETIQUE DE MALADIE AUTO-INFLAMMATOIRE

Cocher le ou les test(s) demandé(s) [si >2, justifier]

Fièvres récurrentes héréditaires : FMF ☐ MKD? ☐ CAPS? ☐ TRAPS? ☐
--

* Fièvre intermittente isolée : "isolée" en dehors d'une "fièvre" périodiquement associée à la conjonctivite. * Fièvre périodiquement associée au gonflement des DTP

Autres maladies auto-inflammatoires héréditaires : ☐ ☐ ☐

Mutations fréquentes : 1629-1758HbA, 288-428 p.Arg (perméabilité dermique)

Mutations rares : 326-355HbA, 675-958 p.Arg (compensées à valider par un centre de référence en complément)

PATIENT

NOM _____

Prénom _____

Date de naissance : - / - / - - - -

Sexe : F M

Adresse _____

Téléphone _____

Date de prélèvement : - / - / - - - -

en Etiquette patient

PRE-REQUIS A REMPLIR	Adresse complète ou Cachet
----------------------	----------------------------

1. Prescription MEDECIN (doit être un titulaire)

NOM _____

Prénom _____

Tel _____

Fax _____

Email _____

Don visé centre de référence	de compétence	type 1 (maladie familiale) ou autre
------------------------------	---------------	-------------------------------------

2. ☐ Consentement (ou attestation) signé par le patient ou son représentant légal : jointure

3. ☐ Fiche clinique remplie par le médecin demandeur (à remplir ci-contre)

4. ☐ Arbre généalogique (à dessiner page suivante)

5. ☐ Nombre d'accès inflammatoires non expliqués >3: Oui Non

6. ☐ Valeur de résultat de CRP élevée en crise : _____ mg/l

7. ☐ Age de début des symptômes : _____ ans

Fiche clinique du patient

Entourer les signes présents AVANT le début du traitement

+++ = bien différencier Non et Ent (non différencié)

Fièvre	Oui	Non	ND	Abdomen	Douleur	Oui	Non	ND
					Vomissement <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Diarrhée <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
Thorax								
					38°C	39°C	40°C	40°C
Neuro-Sensoriel	Oui <td>Non<td>ND<th>Cutaneo</th><td>Maculopustule<td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td></td></td></td>	Non <td>ND<th>Cutaneo</th><td>Maculopustule<td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td></td></td>	ND <th>Cutaneo</th> <td>Maculopustule<td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td></td>	Cutaneo	Maculopustule <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Pseudotuberculose <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Urticaire <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Aphéses buccales <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Aphéses gingivales <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Scrotoite <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
Reins								
					Protéinurie <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Arthralgie <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
Divers								
					Retard mental	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
Locomoteur	Oui <td>Non<td>ND<td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></td></td>	Non <td>ND<td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></td>	ND <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td>					
					Myalgie <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Arthrite <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Arthralgie <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Arthralgie déformante <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Splénomégalie <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Hépatomégalie <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Adénopathie <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Parotidite <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND
					Retard staturo-pondéral <td>Oui<td>Non<td>ND</td></td></td>	Oui <td>Non<td>ND</td></td>	Non <td>ND</td>	ND

Facteur déclenchant	Froid	Chaud	Vaccin	Stress	Fatigue	Autre	Non	ND
Fréquence des crises < 1 mois			1 à 2 fois		> 2 mois			ND
Durée des crises			heures		jours			ND

Autre signe ou maladie		Non	ND
------------------------	--	-----	----

BIOLOGIE: déjà réalisée à renseigner si connue

Mévalonurie urinaire en crise	Activité mévalonate kinase	
Autres gènes auto-inflammatoires déjà analysés		

Traitement	Dose	Age début	Effet (Non P, traité, Total)			
Corticéline	—	N	P	T	Non	ND
Corticoides	—	N	P	T	Non	ND
Autre	—	N	P	T	Non	ND

Page 1 sur 2

GenMAI Réseau national diagnostic maladie auto-inflammatoire Avril 2011

<http://genmai.chu-montpellier.fr/>

➤ Les signes communs à toutes les fièvres récurrentes héréditaires

Séreuses

Une membrane séreuse ou plus simplement une séreuse est le revêtement lisse des cavités corporelles (thorax et abdomen). Elle est lisse, brillante, translucide et contient une fine couche de liquide.

Arthrites

Maladie inflammatoire des articulations.

Arthralgies

Douleur située au niveau des articulations sans que l'on ne constate de modification de l'apparence extérieure de la jointure.



1. SYMPTÔMES COMMUNS

La principale caractéristique clinique d'une fièvre récurrente auto-inflammatoire est son évolution par **poussées** ou **crises**. Les signes cliniques sont donc plutôt intermittents, séparés par des périodes où le patient va bien. Les symptômes cliniques suivants, se retrouvent avec une fréquence variable dans toutes les fièvres récurrentes auto-inflammatoires héréditaires :

- Répétition d'épisodes de fièvre inexpliquée (au moins 3, voire 6 épisodes chez l'enfant) d'une durée de 1 à plus de 7 jours.
- Atteintes des **séreuses** : **arthrites** ou **arthralgies**, douleurs abdominales qui peuvent évoquer une péritonite, atteintes de la plèvre ou du péricarde (douleurs thoraciques),
- Atteintes musculaires : douleurs de type inflammatoire généralisées ou localisées,
- Atteintes cutanées, elles sont de plusieurs natures :
 - des éruptions faisant penser à de l'urticaire au cours du CINCA et des CAPS,
 - des éruptions maculo-papuleuses voire purpuriques dans le déficit en mévalonate kinase (MAPS) semblables à la photo,
 - des éruptions pseudo-érysipèle de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ou de pseudo-cellulite de la fièvre dans le TRAPS : la peau devient rouge brillant, et un léger œdème se forme. À la palpation, ces lésions sont chaudes. Elles peuvent faire penser à une infection de la peau.

Ces atteintes cutanées ont comme point commun de régresser spontanément et de potentiellement récidiver lors d'une poussée ultérieure de la maladie.

Néanmoins, l'atteinte cutanée est loin d'être systématique au cours des poussées des maladies auto-inflammatoires, mais leur présence peut être d'une grande aide pour le médecin pour poser un diagnostic*.

2. LA DIFFICULTÉ DE DIAGNOSTIC

Le diagnostic de fièvre récurrente doit répondre à des critères précis : l'enfant ou le jeune adulte doit présenter des épisodes de fièvre de **durée limitée dans le temps** (de quelques heures à quelques jours), séparés par des périodes **d'apyrexie** (sans fièvre). Ces épisodes vont se **répéter régulièrement pendant des mois voire des années**.

On voit bien là toute la difficulté à la fois pour les patients, les parents et le médecin de poser le diagnostic de fièvre récurrente.

L'alerte est en général donnée par les parents qui trouvent que la fièvre revient trop souvent.

Mais comment être certain qu'il s'agit bien d'une fièvre récurrente auto-inflammatoire et pas de fièvres répétées secondaires à des infections virales chez un enfant en collectivité ?

Évoquer le diagnostic de fièvre récurrente conduit à de nombreux examens qui n'ont pas lieu d'être réalisés chez des enfants présentant de simples rhino-pharyngites répétées. Il s'agit alors d'un moment difficile pour les familles et pour le médecin traitant : les parents ont souvent le sentiment de ne pas être entendus, d'être inquiets pour rien. Le médecin quant à lui ne peut pas évoquer le diagnostic sans avoir une période d'observation suffisamment longue.

* Un bon moyen d'aider les médecins : prendre des photos !

Apyrexie

Puretos en grec signifie fièvre. Donc apyrexie signifie sans fièvre.

Il pourra être demandé de tenir un carnet de suivi de la fièvre avec les signes associés, les traitements donnés afin de s'orienter.

Fièvre : ☆ Date de début : ☆ Dates de fin : - maxi : ☆ Température : - mini :heure(s) - durée : jour Signes annonciateurs de la crise : ☆ Maux de tête ☐ ☆ Pâleur, cernes ☐ ☆ Irritabilité, anxiété ☐ ☆ Fatigue ☐ ☆ Frissons ☐ ☆ Douleurs musculaires, jambes lourdes ☐ ☆ Mal de gorge ☐ ☆ Diarrhée ou constipation ☐ ☆ Vertiges ☐ ☆ Autres..... Signes associés à la fièvre : ☆ Apathes ☐ ☆ Mal de gorge ☐ ☆ Maux de tête ☐ ☆ Yeux rouges ☐ gonflés ☐ ☆ Douleurs - abdominales ☐ - musculaires ☐ - articulaires ☐ - osseuses ☐ ☆ Douleurs thoraciques, gêne respiratoire ☐ ☆ Eruption cutanée ☐ ☆ Ganglions ☐ ☆ Diarrhées ☐ vomissements ☐ ☆ Oedèmes, gonflements ☐ ☆ Autres.....	Déclencheurs de la crise : ☆ Contrôle scolaire ☐ ☆ Stress ☐ ☆ Fatigue, manque de sommeil ☐ ☆ Efforts, sport ☐ ☆ Facteurs alimentaires ☐ ☆ Station debout ou assise prolongée ☐ ☆ Décalage horaire ☐ ☆ Froid ☐ ☆ Règles ☐ ☆ Vaccins ☐ ☆ Autres..... Traitement : ☆ Paracétamol ☐ Efficacité : ☆ Ibuprofène ☐ Efficacité : ☆ Autre traitement oui ☐ non ☐ - Si oui lequel : Durée de la crise : Durée de l'absence scolaire : Visite médecin traitant : non ☐ oui ☐ Si oui modifications faites : Evaluation de l'intensité de la crise : 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (pas de gêne) (intensité maximale) Evaluation de la douleur : 
---	---

Si le diagnostic de fièvre récurrente auto-inflammatoire est retenu, le médecin va demander des examens complémentaires en général au moment d'une poussée de fièvre et également en dehors d'une poussée.

Ces examens ont pour but :

- d'éliminer une autre cause à cette fièvre (une infection bactérienne ou virale passée inaperçue, un déficit immunitaire...),
- d'affirmer le caractère auto-inflammatoire (marqueurs de l'inflammation dans le sang élevés lors d'un épisode fébrile),
- de poser le diagnostic précis de cette fièvre.

Tout comme les symptômes, les marqueurs sanguins reviennent spontanément à la normale à la fin de la poussée.

3. LES GRANDS PRINCIPES DU TRAITEMENT DES FIÈVRES RÉCURRENTES

Les fièvres récurrentes héréditaires ont donc la particularité d'évoluer par « poussées » plus ou moins sévères, plus ou moins prolongées, avec un rythme plus ou moins régulier en fonction des maladies en cause.

En dehors des crises, la plupart des patients ne présentent aucun symptôme mais pour certaines maladies (FMF, TRAPS, Muckle-Wells, CAPS, CINCA), il peut persister une inflammation chronique.

Traitement de la crise

Ce sont les crises de la maladie qui vont entraîner un retentissement important dans le quotidien.

La prise en charge des crises est donc essentielle et repose sur :

- la prévention des accès inflammatoires : il s'agit d'identifier puis d'atténuer voire supprimer les facteurs déclenchants éventuels, et de mettre en place un traitement de fond,
- l'identification précoce des accès : le démarrage d'un traitement précoce diminue l'intensité et la durée de la crise.

Bon à savoir

Quelques conseils pour l'usage de certains médicaments

Pour les **anti-inflammatoires**, prendre celui qui agit le mieux mais attention, ne jamais prendre l'ibuprofène et l'aspirine en même temps, ni associer deux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les prendre au milieu du repas diminue le risque de douleurs à l'estomac.

Les AINS et le paracétamol peuvent être pris en alternance pour une meilleure efficacité sur la fièvre.

La codéine et le tramadol peuvent être associés au paracétamol et aux AINS, mais attention en France, beaucoup de spécialités de conditionnement adulte contenant ces antidouleurs sont déjà associées au paracétamol. Il est donc absolument indispensable d'adapter la dose journalière de paracétamol pris sous d'autres formes au risque d'un surdosage potentiellement grave en paracétamol.

Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments avec une action double : diminuer la fièvre et les douleurs (action antalgique et antipyrétique) et freiner le système immunitaire (action anti-inflammatoire). Excepté l'ibuprofène, les AINS ne sont disponibles que sur ordonnance.

Dénomination Commune Internationale : DCI

Noms commerciaux les plus fréquents pour les DCI des familles de médicament :

- **Ibuprofène** : Advil®, Nureflex®, Nurofen®
- **Aspirine** : Aspro®, Aspegic®, ...
- **Paracétamol** : Efferalgan®, Doliprane®, Dafalgan®, Dolto.
- **Tramadol** : topalgic
- **Codéine** : en France elle est habituellement associée à du paracétamol exception faite de la présentation pédiatrique Codenfan®, Codoliprane®, Dafalgan codéiné®, ...
- **Pour les douleurs abdominales** : Spasfon®, Viscéralgine®, Debridat.
- **Tramadol** : pour les douleurs ; ne pas associer avec de la codéine.
- **Corticoides** : (exclusivement sur prescription médicale) : Solupred®, Celestene®, Cortancyl®, medrol, ...

« Pour chaque maladie, un traitement de fond, un traitement de la crise. »

Concrètement, il s'agit de :

- la mise en place d'un traitement anti-inflammatoire. Il s'agit en général soit d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (ex : ibuprofène...) soit, dans certains cas précis et sur avis médical, d'une corticothérapie la plus courte possible,
- la prise en charge des symptômes associés : paracétamol pour la fièvre, médicaments antalgiques pour les douleurs (paracétamol, codéine, tramadol, morphinique), antispasmodiques pour les douleurs abdominales,
- des techniques de gestion de la douleur comme la relaxation, la sophrologie, l'hypnose qui associées au traitement médicamenteux, sont en général efficaces,
- « les petits trucs » propres à chaque patient pour diminuer les douleurs : massages abdominaux, pain de glace sur les articulations, massages des articulations douloureuses...

Traitement au long cours : prévention des crises et des complications

Le traitement au long cours permet de prévenir les poussées inflammatoires mais également de diminuer l'inflammation chronique afin de réduire les risques d'amylose.

Chaque maladie a son traitement propre.

Le principe est de donner régulièrement un traitement afin d'éviter les poussées de la maladie. Certains de ces traitements se font par injection régulière parfois en hospitalisation.

Les complications : l'amylose secondaire

Lorsqu'il existe une inflammation chronique, l'organisme sécrète une protéine appelée SAA. Cette protéine a la particularité de ne pas être correctement dégradée chez certains patients. Chez ces patients, cette protéine risque de se déposer dans les organes et d'entraîner ce qu'on appelle l'amylose. Il existe plusieurs types d'amylose, celle secondaire à la protéine SAA est appelée AA.

Le principal organe touché est le rein, mais le tube digestif, la thyroïde peuvent être atteints. Les dépôts de protéines dans le rein vont entraîner après plusieurs années d'évolution, des troubles de la filtration du rein avec une fuite de protéines dans les urines et à terme une insuffisance rénale.

Le risque de développer une amylose est proportionnel à l'importance de l'inflammation et à sa durée, mais également au patient lui-même. Certains développeront une amylose avec très peu d'inflammation, au

contraire, d'autres n'en présenteront jamais malgré une maladie très active. Il est donc absolument indispensable que les patients atteints de FRH se fassent suivre régulièrement par leur médecin. Une prise de sang et une analyse d'urines régulières (une fois par an) permet d'évaluer individuellement leur risque de développer une amylose et d'adapter leur traitement en fonction de ce risque.

Au sein du groupe des fièvres récurrentes,

- La fièvre méditerranéenne familiale
 - Le TRAPS
 - Le syndrome de Muckle-Wells et le CINCA
 - Le déficit en mévalonate kinase (HIDS) plus rarement
- sont à risque de développer une amylose.

Depuis quelques années, il est possible de doser la protéine SAA dans le sang. Ce dosage, qui n'est réalisé que par quelques laboratoires spécialisés en France, permet de prédire le risque d'évolution vers l'amylose et d'adapter les traitements.

4. LES EFFETS SECONDAIRES LIÉS AU TRAITEMENT

Tout médicament peut entraîner des « effets indésirables ». Ces effets sont plus ou moins importants en fonction du type de traitement utilisé.

Les traitements utilisés dans les crises de la maladie ont peu d'effets secondaires.

Par contre, les traitements utilisés au long cours ont parfois des effets secondaires : on connaît les effets secondaires des corticoïdes donnés pendant plusieurs semaines qui peuvent entraîner un retard de croissance chez l'enfant, une prise de poids importante, une diminution de la minéralisation osseuse (avec les risques de fractures associées), une fragilité cutanée, des vergetures et chez l'adulte une hypertension artérielle, un diabète.

Le traitement spécifique de la FME, la colchicine peut parfois entraîner une diarrhée.

Les autres traitements de fond utilisés (anti-IL1, anti-TNF α) ont pour principaux effets secondaires l'immunodépression se traduisant essentiellement par une susceptibilité accrue aux infections.

La prise de sang



Image et texte tirés de www.sporadrap.org

⌘ Tout médicament peut entraîner des « effets indésirables ». La logique bénéfique/risque est systématiquement avancée. ⌘

Ubiquitaire

Présent en plusieurs lieux simultanément.

Aptose

Aptose au niveau de la bouche.

Stomatite

Inflammation de la muqueuse buccale.

Exanthème

Éruption cutanée érythémateuse diffuse et d'apparition aiguë.

Érysipèle

Infection de la peau d'origine bactérienne pouvant toucher également les tissus situés au-dessous de l'épiderme.

Adénopathies

Terme scientifique désignant l'état pathologique d'un ganglion lymphatique.

Syndrome	FMF	MAPS = HIDS	TRAPS	CAPS	PFAPA
Hérédité	Autosomique récessif	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Autosomique dominant ou sporadique	Aucune
Gène impliqué	MEFV codant la pyrine/marenostrine	Gène de la mévalonate kinase	Gène du 1 ^{er} récepteur du TNF	CIAS1 codant la Cryopyrine	?
Populations prédisposées	Pourtour méditerranéen et Moyen-Orient	Europe Probablement ubiquitaire	Ubiquitaire	Ubiquitaire	Ubiquitaire
Âge de début	Souvent avant 10 ans, dans 90% des cas avant 20 ans, quelques formes tardives à l'âge adulte	1 ^{re} année de vie	Avant 20 ans	1 ^{re} année de vie	Après 1 an avant 6 ans
Durée des accès	12 à 72 heures	5 à 7 jours	Variable, > 7 jours	Variable, > 5 jours	4 à 5 jours
Signes abdominaux	Douleurs plus ou moins intenses pouvant mimer une infection grave de l'abdomen	Douleurs abdominales	Douleurs abdominales	Non	Parfois douleurs abdominales
Signes articulaires	Arthrites Arthralgies Myalgies	Arthrites Arthralgies	Arthrite Arthralgies Myalgies localisées	Arthrites intenses et marquées	Non
Douleurs thoraciques	Oui	Non	Oui	Non	Non
Signes cutanés	Pseudo-érysipèle Bursite	Aptose buccale Exanthème tronc	Pseudo-cellulite Œdème des paupières Exanthème polymorphe	Urticaire diffus	Stomatite : aptose buccale
Adénopathies	Non ou rares	Cervicales +++	Non	Non	Cervicales +++
Autres signes				Atteinte neurologique (méningite chronique) et neurosensorielle (surdité, cécité)	Pharyngite ou amygdalite aseptique
Signes biologiques spécifiques		Mévalonaturie pendant les poussées			

Syndrome	FMF	MAPS = HIDS	TRAPS	CAPS	PFAPA
Complications et évolution spontanée en l'absence de tout traitement de la maladie	Risque amylose secondaire (rare)	Colite inflammatoire	Amylose secondaire	Risque amylose secondaire	Guérison avant l'adolescence sans séquelles
Stérilité possible en l'absence de traitement	Oui	Non	Non	Risque possible	Non

Colite

Inflammation du colon.

Caractéristiques individuelles des FRH

* Voir chapitre sur « La génétique », page 8.

Plèvre

Membrane séreuse située entre la cage thoracique et les poumons.

Péricarde

Membrane séreuse au niveau du cœur.

1. LA FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE OU FMF

Dénommée également maladie périodique, la fièvre méditerranéenne familiale est la forme la plus fréquente de fièvres récurrentes héréditaires. Elle touche principalement des patients originaires du pourtour du bassin méditerranéen. Bien que considérée comme une maladie orpheline (moins de 1 cas sur 2000 en France), c'est une maladie fréquente au sein de certains bassins de population (Juifs sépharades, Turcs et Arméniens) où une personne sur 5 est porteuse saine de la mutation*.

Description clinique

Les premiers signes de la maladie débutent dans les cinq premières années de vie dans 75% des cas et avant 20 ans dans 90% des cas. La maladie évolue par crise se traduisant par des accès de fièvre souvent associés à des douleurs abdominales (liées à une inflammation du péritoine) pouvant faire penser à une péritonite, parfois à des douleurs thoraciques (par inflammation de la **plèvre** ou du **péricarde**), des articulations et rarement des douleurs testiculaires. Il peut exister aussi des éruptions cutanées.

Ces accès inflammatoires peuvent durer de quelques heures à 72h, et se répètent sans aucune régularité avec une fréquence très variable d'un individu à un autre et pour un même individu d'une période de la vie à l'autre. Le déclenchement de ces accès peut être favorisé par l'émotion, le stress, l'activité physique inhabituelle, le manque de sommeil, les menstruations, le froid, le chaud...

Lors des crises, il existe des signes biologiques d'inflammation (élévation de la CRP...).

Génétique

La FMF est liée à une mutation du gène *MEFV*. Une centaine de mutations pour ce gène est actuellement connue. Le mode de transmission de la maladie est autosomique récessif**. Les mécanismes à l'origine de la maladie ne sont pas encore complètement élucidés.

Traitement

• Traitement des crises

Le traitement des crises de la FMF est propre à chaque patient. Avec son médecin, il va trouver les traitements efficaces (AINS ou corticoïdes, type d'antalgiques efficaces...). Plus la crise est prise en charge tôt, moins les symptômes seront intenses et moins longtemps elle durera.

• Traitement de fond

Le traitement de fond de la FMF repose sur la **colchicine**. Elle permet de réduire la fréquence des crises et de prévenir l'amylose. Elle peut entraîner des diarrhées importantes surtout les deux premiers mois de traitement. Si celle-ci persiste, votre médecin pourra vous proposer une association de colchicine-opium-tiémonium (COLCHIMAX®) qui permet de diminuer les diarrhées. Le surdosage (lorsqu'on dépasse 3 mg/j) en colchicine peut exposer à des complications graves.

Chez quelques rares patients, la colchicine peut être insuffisante pour maîtriser la maladie ; dans ces cas une alternative à la colchicine peut être proposée : les biothérapies.

Pour tout renseignement supplémentaire se référer au livre la FMF – collection espoirs – Fondation GROUPAMA

** Voir chapitre sur « La génétique », page 8.

Colchicine

La colchicine est un très vieux médicament, utilisé déjà au III^e siècle avant J.-C. par les Babyloniens pour calmer les inflammations.



*Voir bon à savoir chapitre
sur « La génétique »,
page 8.

2. LE SYNDROME AUTO-INFLAMMATOIRE ASSOCIÉ AU RÉCEPTEUR DU TNF α OU TRAPS

Les premières descriptions du syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF α ou TRAPS (the TNF-receptor associated autoinflammatory syndrome) datent de 1982 dans une famille irlandaise-écossaise. Appelée initialement fièvre hibernéenne familiale, la découverte du gène en cause en 1999 par Mc Dermott a été à l'origine de la modification de son appellation.

Il s'agit d'une maladie exceptionnelle, de transmission autosomique dominante avec quelques cas sporadiques*. Elle ne concerne que quelques centaines de familles dans le monde. Elle touche toutes les populations du monde, même si elle a initialement été décrite dans les populations originaires d'Europe du Nord.

Description clinique

Il s'agit d'une maladie invalidante car les épisodes de fièvre sont souvent longs et sévères et s'accompagnent d'une importante altération de l'état général.

Les premiers symptômes débutent dans l'enfance à un âge qui peut être très variable d'une personne à l'autre. Elle se manifeste par des crises fébriles prolongées qui peuvent durer de une à cinq semaines.

Ces accès fébriles vont s'accompagner d'autres symptômes liés à la présence d'inflammation au niveau de certaines régions du corps (abdomen, articulation, peau, muscle,...) :

- chez plus de 2/3 des patients, des douleurs abdominales parfois associées à des diarrhées, vomissements,
- chez 2/3 des patients, des douleurs musculaires,
- dans la moitié des cas, des éruptions cutanées, souvent au même endroit que les douleurs musculaires. Il peut s'agir de plaque érythémateuse (rouge) douloureuse, sur le tronc ou les membres, qui disparaissent pour réapparaître ailleurs. Parfois ces lésions peuvent ressembler à de l'urticaire,
- chez la moitié des patients, des douleurs articulaires voire des arthrites (inflammations des articulations) peuvent apparaître,
- l'inflammation peut également toucher les yeux avec des conjonctivites, un gonflement des paupières,
- parfois, d'autres organes peuvent également être atteints avec une inflammation des enveloppes entourant ces organes (cœur, poumon, péritoine, système nerveux...),
- parfois, amaigrissement important au cours de la crise.



Lors de ces accès fébriles, on retrouve une inflammation très importante sur les bilans sanguins (augmentation de la CRP).

Entre les accès de fièvre, le patient n'a plus de symptôme.

Ces accès vont se répéter, sans périodicité particulière et vont avoir un retentissement important chez les patients entraînant parfois des troubles de croissance.

À long terme et si la maladie n'est pas correctement prise en charge, l'inflammation chronique peut être responsable de complications rénales secondaires au développement d'une amylose.

Chez certains patients adultes, la maladie peut s'atténuer avec l'âge. Cependant, si l'inflammation persiste les risques de développement d'amylose restent importants ce qui explique la nécessité d'un suivi médical régulier, même si le patient ne souffre que rarement de signes cliniques. Une consultation annuelle chez un médecin spécialiste est donc vivement recommandée.

Entre les accès de fièvre, le patient n'a plus de symptômes.

Bon à savoir

Le mécanisme exact du développement de la maladie chez les patients porteurs de mutation de ce gène n'est pas encore complètement élucidé, mais comme toutes les maladies auto-inflammatoires, le système immunitaire inné déclenche une réaction de défense alors qu'il n'y avait pas d'agression. C'est cette réponse immunitaire inappropriée qui est responsable des signes cliniques observés.

La responsabilité de certains variants de séquence* dans l'apparition de symptômes est actuellement encore débattue. Ainsi le pouvoir pathogène des variants de séquence R92Q et P46L n'est actuellement pas encore totalement établi ; ces variants pourraient entraîner un syndrome de Marshall (ou PFAPA) (voir chapitre dédié à cette fièvre récurrente) ou au contraire être responsable de formes atténuées de TRAPS, voire jouer un rôle dans l'apparition dans d'autres maladies auto-inflammatoires non héréditaires.

* Voir page 9, def variant de séquence.

Génétique

Le TRAPS est une maladie autosomique dominante et le gène en cause a été identifié : il s'agit du gène *TNFRSF1A* codant pour un récepteur du TNF α .

Il existe plus de soixante mutations de ce gène actuellement décrites chez les patients présentant des symptômes de TRAPS. En fonction du type de mutation, l'importance des symptômes présentés par les patients est différente.

Traitement

• Traitement des crises

Le traitement, comme pour les autres fièvres récurrentes repose sur le traitement des crises et le traitement de fond de la maladie.

Les traitements par AINS seuls sont rarement suffisants pour juguler une crise de TRAPS. Les corticoïdes ont habituellement une meilleure efficacité sur les crises cependant, les accès fébriles étant en général de longue durée, la durée du traitement par corticoïdes peut être prolongée avec les effets secondaires qui en découlent : problèmes digestifs, ralentissement de la vitesse de croissance staturale pour l'enfant, prise de poids excessive, fragilisation osseuse, ...

Lorsqu'il existe des effets secondaires de la corticothérapie et/ou une nécessité de doses faisant craindre l'apparition de ces effets secondaires, le médecin spécialiste peut proposer un traitement qui inhibe plus spécifiquement les substances pro-inflammatoires du système immunitaire inné en prescrivant certaines biothérapies : en premier lieu les inhibiteurs de l'interleukine 1 (ou anti- IL1) et les anti-TNF. Il s'agit de médicaments qui doivent être administrés par injection et qui ont comme principal effet secondaire une immunosuppression rendant le patient plus vulnérable aux agressions extérieures (voir chapitre « le rôle de la fièvre »). Leur utilisation n'est donc pas systématique et doit être évaluée au cas par cas.

• Traitement de fond

De même, le traitement de fond n'est pas systématique dans le TRAPS : il est proposé uniquement aux patients qui ont des crises répétées, sévères avec inflammation chronique à risque élevé d'amylose secondaire. Comme dans la gestion des crises, il repose essentiellement sur les biothérapies qui inhibent les substances pro-inflammatoires du système immunitaire inné.



❧ Dans le TRAPS, les crises sont longues jusqu'à plusieurs semaines. ❧

3. LES DÉFICITS EN MÉVALONATE KINASE OU MKD (MÉVALONATE KINASE DEFICIENCY) ANCIENNEMENT CONNU SOUS LE NOM DE SYNDROME D'HYPER IGD OU HIDS

Les déficits en mévalonate kinase correspondent à un groupe de maladies rares dans lequel on distingue deux formes :

- Le déficit complet en mévalonate kinase entraînant la gravissime acidurie mévalonique,
- Le déficit partiel en mévalonate kinase responsable d'une fièvre récurrente auto-inflammatoire anciennement dénommée syndrome Hyper-IgD ou HIDS.

Nous ne développerons pas dans ce livret le déficit complet en mévalonate kinase ayant une évolution et un pronostic totalement différent traité par les spécialistes des maladies rares en neurologie pédiatrique.

Description clinique

Les premiers cas décrits de syndrome Hyper-IgD remontent à 1984 aux Pays-Bas, des cas similaires avaient été rapportés en France à la même époque. Depuis, quelques centaines de cas dans le monde ont été répertoriés.

Le déficit partiel en mévalonate kinase anciennement connu sous le nom de syndrome d'hyper IgD ou HIDS se caractérise par l'apparition d'épisodes de fièvre en général avant l'âge de 1 an et toujours avant 3 ans. La fièvre est en général élevée à 39-40°, associée à la présence d'adénopathies cervicales, d'une pharyngite, de douleurs abdominales, vomissements, anorexie parfois à une atteinte cutanée (urticaire, purpura), une atteinte buccale avec la présence d'aphtes, des douleurs musculaires ou articulaires.

Les crises peuvent survenir sans facteur déclenchant bien précis, mais elles apparaissent habituellement après une stimulation antigénique (infection virale ou bactérienne, vaccination) mais on sait aussi que le stress, la fatigue et les émotions peuvent favoriser la survenue d'un accès inflammatoire.

Lors des poussées fébriles, il existe toujours des signes d'inflammation dans le sang (élévation de la CRP). Par ailleurs, au moment des crises, on retrouve une augmentation de la sécrétion d'acide mévalonique dans les urines.

Adénopathies
Ganglions.

* Voir page 10.

En dehors des épisodes fébriles, il n'y a pas d'anomalie biologique en dehors d'une élévation inconstante et non spécifique de la concentration en IgD.

Chaque poussée inflammatoire va durer en moyenne entre 5 et 8 jours et va se répéter à intervalles irréguliers variant de 2 à 6 semaines. L'évolution est en général bonne avec une diminution progressive des crises avec le temps. Le développement d'une amylose est rare.

Génétique

Le MKD est une pathologie héréditaire de transmission autosomique récessive*. La maladie est liée à une mutation du gène *MVK* qui code la mévalonate kinase. De très nombreuses mutations sont connues aujourd'hui. En fonction du type de mutation, la sévérité de la maladie sera plus ou moins importante.

La mévalonate kinase est une enzyme qui intervient dans la voie de synthèse du cholestérol et un déficit en mévalonate kinase diminue l'efficacité de cette voie de production. Or certains dérivés du cholestérol interviennent dans le contrôle du système immunitaire inné, notamment dans la régulation de synthèse de l'interleukine 1. Ces anomalies de régulation du système immunitaire inné seraient responsables des épisodes de fièvre à répétition.

Traitement

• Traitement de crise

Le traitement du syndrome Hyper-IgD repose sur les traitements des poussées inflammatoires. Les AINS ont en général peu d'efficacité, les corticoïdes sont parfois efficaces mais au moyen de doses élevées pendant plusieurs jours.

• Traitement de fond

De nombreuses molécules ont été testées en traitement de fond afin d'éviter les accès inflammatoires (colchicine, anti-TNF α , simvastatine, thalidomide...), avec une efficacité inconstante. Les traitements actuels les plus prometteurs semblent être les anti-IL1, même si les modalités exactes d'administration de ces médicaments ne sont pas encore définies pour cette indication (traitement des crises ? traitement continu ?).

Comme il s'agit de médicaments qui doivent être administrés par injection et qui ont comme principal effet secondaire une immunosuppression rendant le patient plus vulnérable aux agressions extérieures**, leur utilisation est loin d'être systématique et doit être évaluée au cas par cas.

** Voir chapitre
« Le rôle de la fièvre »,
page 6.

4. LES PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES SYSTÉMIQUES HÉRÉDITAIRES ASSOCIÉES À LA CYCRYOPYRINE OU CAPS (CRYOPYRIN ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME)

Les CAPS regroupent trois maladies différentes :

- l'urticaire familiale au froid (en anglais FCU : familial cold urticaria ou FCAS : familial cold autoinflammatory syndrome),
- le syndrome de Muckle-Wells
- le CINCA (syndrome Chronique Infantile Neurologique Cutané et Articulaire).

Ces trois maladies ont initialement été décrites indépendamment les unes des autres. Depuis la découverte de mutations dans le gène *CIAS1*, elles ont été reliées.

Le mode de transmission est autosomique dominant pour les trois maladies. Des cas sporadiques sont également décrits.

Urticaire familiale au froid

Les trois maladies ont en commun l'apparition d'éruption cutanée ressemblant à de l'urticaire de manière concomitante à la fièvre. Ces éruptions correspondent à une réaction inflammatoire cutanée.

L'urticaire familiale au froid a été décrite pour la première fois par Kile et Rusk en 1940.

Symptômes caractéristiques

- des épisodes récurrents de fièvre,
- une éruption cutanée pseudo-urticarienne avec des plaques érythémateuses migratrices qui peuvent parfois démanger,
- des douleurs articulaires situées essentiellement aux extrémités, ces atteintes articulaires peuvent se compliquer à l'âge adulte de déformations des doigts,
- Une atteinte oculaire peut également être présente avec un larmolement, une conjonctivite voire des douleurs oculaires.

Résultats sanguins : Si des prélèvements sanguins sont réalisés lors d'une crise, ils retrouvent systématiquement des signes d'inflammation (une augmentation des polynucléaires neutrophiles, de la CRP et de la vitesse de sédimentation). En dehors des épisodes de crise, le bilan biologique est normal.

Déclenchement : Ces accès débutent en général tôt dans la vie (dans les premiers mois de vie, parfois même dès la naissance).

❏ L'urticaire familiale au froid a été décrite pour la première fois par Kile et Rusk en 1940. ❏

❖ Le syndrome de Muckle-Wells a été décrit pour la première fois par Thomas Muckle et Michael Wells en 1962. Il touche une quarantaine de famille en France, quelques cas sporadiques ont été également décrits. ❖

Circadien

Type de rythme biologique d'une durée de 24 heures environ.

Épisclérite

Inflammation de « l'épisclère », c'est à dire du blanc de l'œil.

Ils sont toujours déclenchés par l'exposition au froid ou à une variation importante de température, plus fréquents en hiver qu'en été. La crise survient dans les minutes à heures qui suivent l'exposition au froid (en moyenne 2h30). mais le délai peut être plus court par froid intense si la variation de température est notable.

Complication : Il n'y a en général pas de complication à long terme en dehors de quelques rares cas d'amylose.

Le syndrome de Muckle-Wells

Le syndrome de Muckle-Wells a été décrit pour la première fois par Thomas Muckle et Michael Wells en 1962. Il touche une quarantaine de famille en France, quelques cas sporadiques ont été également décrits.

Ce syndrome survient en général tôt dans la vie : dans plus de la moitié des cas, les premiers signes débutent dès les premiers mois de vie, mais certains patients peuvent présenter les premiers symptômes à l'adolescence voire un peu plus tard.

Les crises surviennent sans facteur déclenchant bien précis, mais on sait que l'exposition au froid ou les changements climatiques brutaux, le stress, la fatigue, les émotions ou une vaccination peuvent favoriser la survenue d'un accès inflammatoire.

Lors d'une crise, les patients vont présenter :

- une éruption cutanée constante,
- une fièvre rarement élevée accompagnée d'une sensation de malaise général, courbatures, frissons, surtout en fin de journée et la nuit : rythme **circadien**.
- des douleurs articulaires liées à de simples arthralgies voire de véritables arthrites. Les articulations les plus touchées sont les genoux, les chevilles, les pieds et les mains. Les radiographies des articulations sont normales. Les crises douloureuses articulaires durent en moyenne une semaine et ont tendance à s'accroître avec l'âge. Ces poussées articulaires n'entraînent pas de séquelle locale.
- Des oedèmes, des extrémités, des myalgies.
- Une inflammation oculaire est parfois associée (conjonctivite, **épisclérite**, kératite...)

Ces poussées sont constamment associées à des signes d'inflammation dans le sang (élévation de la CRP, de la vitesse de sédimentation, des neutrophiles). En dehors des poussées, il peut persister une inflammation chronique à minima.

Complication associée : du fait de l'inflammation chronique persistante, les patients présentant un syndrome de Muckle-Wells peuvent présenter, après plusieurs dizaines d'années d'évolution, une amylose.

Par ailleurs, plus de 70% des patients présentent une surdité de perception, d'aggravation progressive débutant en général dans l'enfance. Des bilans auditifs réguliers sont donc nécessaires. La cause de cette surdité est à l'heure actuelle mal comprise par les spécialistes. Cette diminution progressive de l'audition est due à une atteinte inflammatoire du nerf auditif.

Le syndrome chronique infantile neurologique cutané articulaire ou CINCA

Ce syndrome, dénommé également NOMID en anglais (pour neonatal onset multisystemic inflammatory disease) a été décrit pour la première fois par le docteur Prieur de l'hôpital Necker, en 1980.

La maladie débute en général dès les premiers jours de vie. Les patients présentent constamment une atteinte cutanée (éruption cutanée pseudo-urticarienne), associée à une atteinte neurologique avec une inflammation des méninges chronique et une atteinte articulaire.

- L'atteinte cutanée est constante, présente dans 2/3 des cas dès la naissance. Elle est identique aux éruptions décrites dans l'urticaire familiale au froid et le syndrome du Muckle-Wells. Elle peut soit évoluer par poussées, soit être permanente, variant parfois au cours de la journée.
- L'atteinte articulaire est plus ou moins importante en fonction des patients, il peut s'agir de simples arthralgies ou d'arthrites touchant en général genoux, chevilles, coudes et poignets, sans séquelle articulaire à long terme. Cependant environ un tiers des patients vont présenter une atteinte articulaire plus sévère que l'on appelle arthropathie avec une augmentation de la taille des articulations (hypertrophie articulaire) secondaire à une croissance anarchique des cartilages de croissance osseux. Cette arthropathie va entraîner des douleurs intenses, des raideurs articulaires avec des contractures. Les articulations les plus touchées sont le genou, avec parfois une hypertrophie caractéristique de la rotule. L'atteinte est d'autant plus importante qu'elle débute tôt dans la vie.
- L'atteinte neurologique est caractérisée par la présence d'une inflammation des méninges avec une augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles dans le liquide céphalo-rachidien (méningite chronique à polynucléaires). Cette inflammation méningée



Arthropathie



Légende

va se traduire par des maux de tête (le plus souvent le matin au réveil), des vomissements. Dans les formes sévères, les enfants peuvent présenter un retard de développement psychomoteur avec éventuellement un retard mental. Certains patients peuvent également présenter des crises d'épilepsie.

- À ces symptômes peuvent s'associer une fièvre, inconstante, modérée, évoluant par poussées ou continue sur la journée des signes oculaires assez fréquents avec une uvéite chronique et dans les formes sévères une atteinte du nerf optique qui peut entraîner une diminution de l'acuité visuelle.

Les poussées sont constamment associées à des signes d'inflammation dans le sang (élévation de la CRP, de la vitesse de sédimentation, des polynucléaires neutrophiles) mais qui ne sont pas toujours très spectaculaires. En dehors des poussées, il peut persister une inflammation chronique à minima.

La sévérité de la maladie va être très différente d'un patient à un autre. Certains vont présenter une atteinte sévère qui peut s'exprimer avant la naissance : retard de croissance fœtale, naissance prématurée, trait du visage particulier (grosse tête avec front proéminent) présentant dès la naissance des signes cutanés, de la fièvre, une atteinte méningée et articulaire sévère. La qualité de vie de ces enfants est en général médiocre.

D'autres patients vont présenter des atteintes plus modérées exprimant essentiellement soit l'atteinte neurologique, soit l'atteinte cutanée. Les formes plus modérées de ce syndrome sont parfois difficiles à différencier du syndrome de Muckle-Wells.

Du fait de l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique chronique, il existe un risque d'évolution vers une amylose.

Par ailleurs, comme dans le syndrome de Muckle-Wells, certains patients présentent une surdité d'installation progressive qu'il faut savoir dépister par des bilans auditifs réguliers.

Génétique de ces trois syndromes

Ces trois syndromes, décrits initialement séparément, forment en fait un groupe de maladies auto-inflammatoires héréditaires lié si l'on considère le sujet un groupe sinon les maladies liées à des anomalies de la Cryopyrine. Il existe en fait une continuité dans la sévérité des signes présentés par les patients entre ces trois syndromes avec des formes parfois frontières difficiles à classer.

Il s'agit de maladie autosomique dominante secondaire à la mutation du gène *CIAS1*. Les premières mutations de ce gène ont été décrites par Hal Hoffman en 2001.

Le gène *CIAS1* code une protéine de l'inflammation : la Cryopyrine. On connaît aujourd'hui plus de quarante mutations de ce gène. En fonction du type de mutation, la sévérité de la maladie est différente.

Le traitement

- **Traitement des crises**

Le traitement des poussées inflammatoires repose pour les patients atteints de forme modérée de CAPS (essentiellement patients avec une urticaire familiale au froid ou une forme modérée du syndrome de Muckle-Wells), sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens* ou sur une corticothérapie orale afin de diminuer l'intensité des symptômes et la durée de la crise. Le choix des molécules dépend de la réponse des patients (qui est en général individuelle) aux différents traitements testés. Les patients présentant une urticaire familiale au froid ou un syndrome de Muckle-Wells réagissent en général bien aux AINS ou à une corticothérapie courte qui permet une diminution de l'intensité des symptômes et de la durée de la crise. Ces traitements sont en revanche peu efficaces pour

3 syndromes, un groupe de maladies auto-inflammatoires liés à des anomalies de la cryopyrine.

Bon à savoir

Tout comme les autres protéines impliquées dans les maladies auto-inflammatoires héréditaires, la Cryopyrine joue un rôle crucial dans le contrôle de l'immunité innée* et des anomalies dans la Cryopyrine entraînent une production anormale de substances pro-inflammatoires. La compréhension des mécanismes à l'origine du déclenchement anormal de la réaction inflammatoire a permis le développement de nouveaux traitements, ce qui fait que le CAPS et la FMF sont les deux seules pathologies auto-inflammatoires héréditaires qui ont un traitement de fond permettant de prévenir les crises inflammatoires.

La compréhension des mécanismes à l'origine du déclenchement anormal de la réaction inflammatoire est importante pour permettre le développement de nouveaux traitements.

* Voir chapitre « Qu'est-ce la fièvre ? », page 6.

* Noms commerciaux
des AINS :
advil, nurofen.

**Les anti-
inflammatoires non
stéroïdiens, souvent
abrégés en AINS,**

sont des médicaments aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils réduisent la douleur, la fièvre et l'inflammation.

Le terme « non stéroïdien » est utilisé pour les distinguer des glucocorticoïdes. Les deux plus connus sont l'aspirine et l'ibuprofène. exemple de noms commerciaux d'AINS : advil, nurofen, aspegic, voltarene...

les patients présentant une forme plus sévère de syndrome de Muckle-Wells et de CINCA, où la corticothérapie permet au mieux de réduire les symptômes mais au moyen d'un traitement prolongé à doses élevées ce qui expose ces malades à toutes les complications de la corticothérapie au long cours. Par ailleurs, le traitement par AINS* et corticoïdes, ne sont souvent pas suffisants pour empêcher la survenue des complications à long terme (surdité, insuffisance rénale).

• **Traitement de fond**

La prise en charge au long cours des patients atteints de CAPS sévères a été révolutionnée par la découverte de la mutation du gène et la compréhension des mécanismes en cause dans le déclenchement de l'auto-inflammation avec le rôle clé de l'IL1.

De nouvelles biothérapies avec le développement de molécules bloquant l'action de l'interleukine 1 ont été développées. L'anakinra (nom commercial Kineret®) et le canakinumab (nom commercial Ilaris®) font partie de ces nouvelles thérapeutiques. Ces molécules vont bloquer le récepteur à l'IL1, empêchant son action et donc empêchant le déclenchement de l'inflammation. Plusieurs études ont évalué l'efficacité de l'anakinra et du canakinumab dans l'urticaire familiale au froid, le syndrome de Muckle-Wells, ou le CINCA avec une excellente efficacité tant sur les crises que sur l'inflammation au long cours.

Ce traitement ne semble cependant pas avoir d'effet sur l'arthropathie dans le CINCA dont le traitement ne repose actuellement que sur la kinésithérapie.

Cependant ces traitements étant encore assez nouveaux, l'évolution de ces maladies à long terme avec ces nouvelles molécules reste inconnue, même si les premiers éléments de la surveillance permettent d'être optimiste pour le devenir à long terme de ces patients.

5. LES FIÈVRES RÉCURRENTES AUTO-INFLAMMATOIRES IDIOPATHIQUES OU INEXPLIQUÉES

Malgré les progrès de la recherche médicale et de l'identification de plusieurs maladies génétiques pouvant être responsables de fièvres récurrentes auto-inflammatoires, toutes les fièvres récurrentes ne sont pas encore expliquées. Ainsi au terme d'explorations longues et souvent fastidieuses, un certain nombre de patients restent sans diagnostic précis.

On parle alors de fièvre récurrente auto-inflammatoire idiopathique ou inexpliquée. Toute la difficulté va alors être de trouver un traitement efficace afin d'éviter les crises ainsi que de prédire l'évolution à long terme de ces maladies. Certains patients de cette catégorie vont finir par avoir un diagnostic avec l'avancée des connaissances médicales (le déficit en **NLRP12** a ainsi été décrit chez des patients initialement classés dans le groupe des fièvres récurrentes idiopathiques), d'autres vont guérir de leur fièvre avec l'âge alors que d'autres encore vont continuer de souffrir d'épisodes de fièvre à répétition sans qu'il soit possible pour le médecin de prédire dans quelle catégorie le patient se situe.

Tout comme les patients atteints d'une fièvre récurrente auto-inflammatoire héréditaire, il est indispensable que les patients atteints d'une fièvre récurrente idiopathique se fassent régulièrement suivre par leur médecin spécialiste afin de bénéficier de traitements pouvant améliorer leurs symptômes et de dépister d'éventuelles complications.

6. LA FIÈVRE RÉCURRENTE AUTO-INFLAMMATOIRE QUI GUÉRIT : LE SYNDROME DE MARSHALL OU PFAPA

Le syndrome de Marshall appelé également PFAPA (pour Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenitis) est une des causes possibles de fièvre récurrente. Il a été décrit pour la première fois par le Dr Marshall en 1987, puis d'autres médecins sont venus compléter la description de la maladie.

Contrairement aux autres fièvres récurrentes, il ne s'agit pas d'une maladie héréditaire, les causes de cette maladie sont actuellement inconnues.

C'est la cause la plus fréquente de fièvre récurrente chez le petit enfant. La maladie débute dans la petite enfance, après l'âge d'un an, et avant 6 ans.



NLRP12

Ce gène a été découvert en 2009 par l'équipe du Professeur Serge Amselem à l'hôpital Trousseau : Isabelle Jeru.

Description clinique

Elle se caractérise par :

- des épisodes de fièvre, en général élevée (jusqu'à 40-41°), durant en moyenne 5 jours,
- une inflammation de la gorge (pharyngite, angine sans germe),
- des ganglions cervicaux et/ou des aphtes,
- éventuellement des maux de têtes, des douleurs abdominales, des vomissements.

Ces épisodes ont la particularité de se répéter à intervalles réguliers, en moyenne une fois par mois (allant de 2 à 10 semaines). Les parents peuvent souvent prédire le moment exact où l'enfant va avoir de la fièvre.

Si on fait une prise de sang au moment de la fièvre, on trouve un syndrome inflammatoire important (augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles, de la vitesse de sédimentation, de la CRP...) qui peut mimer une infection bactérienne sévère. Les antibiotiques n'ont aucun effet sur les accès fébriles. Entre les accès, l'enfant va bien, il est en bon état général (parfois assez fatigable lors de marche prolongée), il grandit et se développe normalement et il n'y a aucun signe d'inflammation dans le sang.

Sans traitement, les accès se répètent pendant plusieurs mois voire années avec une tendance à s'espacer pour finalement s'arrêter spontanément. L'âge de guérison est variable d'un enfant à l'autre : le plus souvent les accès s'arrêtent vers l'âge de 5-6 ans, parfois avant, parfois seulement vers 8-9 ans voire à la puberté. Aujourd'hui, il n'existe aucun moyen de prédire individuellement l'âge de guérison d'un enfant donné.

Une fois guéri(s), ces enfants se portent bien et ne présentent aucune complication ou séquelle de leur maladie.

Bon à savoir

Il existe probablement de nombreuses formes dites « atypiques » de PFAPA. Certains pédiatres pensent qu'il existe des formes atténuées avec des enfants présentant des fièvres récurrentes isolées, sans autres signes associés en dehors de pharyngite et des signes inflammatoires dans le sang moins importants. Mais toutes ces variantes ont une caractéristique commune : avec l'âge l'enfant guérit sans aucune séquelle.

Pour porter le diagnostic de PFAPA, un certain nombre de critères doivent être réunis (cf tableau). Le délai entre les premiers accès fébriles et le diagnostic est en général long (pouvant même aller jusqu'à plusieurs années).

Il est important de ne pas ignorer un autre diagnostic, notamment un déficit immunitaire, ou les autres causes de fièvre récurrente. C'est pourquoi, il est nécessaire de réaliser des examens au moment d'un accès fébrile et en dehors.

I	Épisodes de fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ • se reproduisant à des intervalles périodiques • d'une durée de 2 à 7 jours • depuis au moins 6 mois • au moins 5 épisodes avec un intervalle maximum de 2 mois entre 2 épisodes
II	Âge de début avant 6 ans
III	Présence d'au moins un des trois signes suivants lors de chaque épisode et présence de 2 signes sur 3 lors de la majorité des épisodes en l'absence de toute atteinte des voies respiratoires supérieures : a. Stomatite aphteuse b. Adénopathies cervicales c. Pharyngite
IV	Exclusion des autres causes de fièvre récurrente notamment héréditaires
V	Exclusion • d'infections • d'un déficit immunitaire • et d'une neutropénie cyclique
VI	Enfant totalement asymptomatique en dehors des accès
VII	Croissance linéaire normale

Le PFAPA : la seule fièvre récurrente auto-inflammatoire où les parents peuvent prédire les poussées plusieurs jours à l'avance.

Prise en charge et traitement

La prise en charge de la maladie repose essentiellement sur le traitement des accès fébriles, il n'y a actuellement aucun traitement qui permet de guérir de manière définitive cette maladie qui va guérir spontanément avec l'âge.

Il est cependant important de traiter les accès fébriles car ils ont en général, un retentissement important dans la vie quotidienne des enfants et de leurs parents (absentéisme scolaire, jours enfant-malade...).

L'utilisation d'une dose unique de corticoïdes (SOLUPRED®, CELESTENE® ...) dès le début de l'accès fébrile permet un arrêt rapide de la fièvre en moins de 24h. Pour certains pédiatres d'ailleurs, la réponse rapide à ce traitement est un excellent critère pour porter le diagnostic de PFAPA. En revanche

❧ Le PFAPA, une maladie qui va guérir spontanément à l'âge adulte. ❧

les corticoïdes ont peu d'efficacité sur les signes d'accompagnement de la fièvre tels qu'aphtes, adénopathies ou pharyngite. La prescription et la prise de corticoïdes se fait exclusivement sur prescription médicale.

Si l'enfant supporte bien sa fièvre et n'est pas gêné dans sa vie quotidienne, il est tout à fait possible de traiter les poussées de PFAPA simplement avec un traitement symptomatique fait de paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

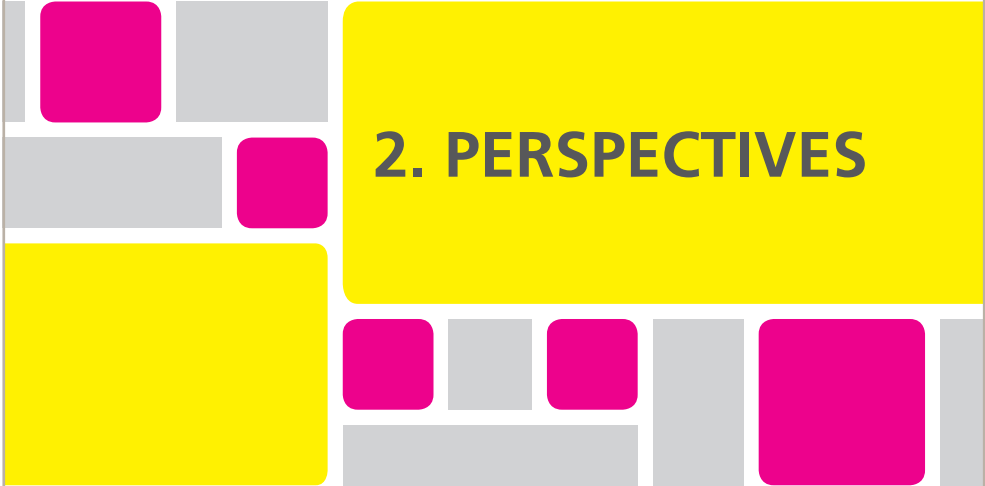
Certains enfants traités par corticoïdes au début des crises peuvent voir se rapprocher la fréquence de leurs crises.

Bien qu'il soit connu que l'utilisation de manière prolongée des corticoïdes chez l'enfant puisse avoir des retentissements sur la croissance, les doses utilisées et la fréquence des prises (car une prise unique est à donner en début de fièvre) sont très modérées et n'ont en général, aucun retentissement néfaste. Il est cependant important de bien suivre la croissance de l'enfant pendant ce traitement.

Bon à savoir

Certains médecins suggéreraient également que l'amygdalectomie (opération des amygdales) couplée à l'ablation des végétations permet dans certains cas l'arrêt des crises, mais les études cliniques réalisées sont contradictoires.

Actuellement, les spécialistes des fièvres récurrentes en Europe préfèrent réserver ce geste pour les enfants qui ont un retentissement social important de leur fièvre récurrente et/ou s'ils présentent une indication ORL associée (ronflements, apnées du sommeil, ...).



2. PERSPECTIVES



40 > La recherche
44 > L'organisation des soins

La recherche

1. LA RECHERCHE FONDAMENTALE : DE LA FMF AUX FRH

La recherche fondamentale cherche à expliquer et comprendre les mécanismes intervenant dans la genèse et les différentes manifestations des maladies. Elle n'a pas d'impact direct et immédiat sur la prise en charge quotidienne des patients mais c'est à partir de la compréhension de ces mécanismes, que l'on peut envisager la mise au point de nouveaux traitements et améliorer le suivi des malades.

Dans le cadre des FRH, la recherche fondamentale s'organise autour de 2 axes :

- la recherche en génétique afin de mettre en évidence de nouveaux gènes impliqués dans les FRH,
- la recherche en immunologie afin de comprendre les mécanismes de fonctionnement du système immunitaire chez les patients atteints de FRH et les personnes en bonne santé.

Malgré l'importance de la recherche, il reste encore beaucoup de zones d'ombre sur le fonctionnement du système immunitaire : tous les jours, on découvre de nouvelles protéines et de nouvelles substances intervenant dans le système immunitaire qui constitue un réseau toujours plus complexe à comprendre.

En 1997, on a isolé le gène responsable de la FMF. Cette découverte a transformé les perspectives de recherche. A partir de là, toute une famille de protéines impliquées dans l'inflammation a été mise en évidence :

- 1997 : découverte du gène *MEFV* impliqué dans la FMF

- 1999 : découverte des gènes impliqués dans le TRAPS et dans le déficit en mévalonate kinase
- 2001 : découverte du gène *CIAS1* impliqué dans les CAPS et du gène impliqué dans le syndrome de Blau
- 2008 : découverte du gène impliqué dans le déficit en NLRP12
- 2009 : découverte du gène impliqué dans le DIRA

Plus précisément, les résultats récents mettent en évidence que toutes les fièvres récurrentes héréditaires utilisent des voies de l'inflammation semblables et que les anomalies génétiques observées dans les FRH entraînent des anomalies de structure de différentes protéines intervenant dans cette « cascade inflammatoire ». La découverte de nouvelles FRH s'accélère et de ce fait laissera à terme de moins en moins de maladies écartés, sans diagnostic.

Les autres axes de la recherche fondamentale s'appliquent aujourd'hui à essayer de comprendre les conséquences de ces mutations : pourquoi l'action sur telle protéine déclenche-t-elle un dérèglement du fonctionnement immunitaire et les manifestations de la maladie ?

2. LA RECHERCHE CLINIQUE AUTOUR DES FRH

La recherche clinique se développe dans beaucoup de pays du monde. Elle porte sur plusieurs domaines. Les priorités sont :

- la mesure de la qualité de vie des patients,
- l'évolution à long terme des différentes FRH avec une meilleure identification des manifestations rares,
- les essais thérapeutiques avec les nouveaux médicaments tels que biothérapies et autres médicaments pour maladies orphelines.



En 1997, le gène responsable de la FMF est isolé.

La recherche clinique s'organise au plan national et international : (source : <http://asso.orpha.net/CEREMAI> et orphanet). La liste complète des projets de recherche au niveau européen peut être trouvée sur le site d'orphanet. Voici quelques exemples :

❖ La mission de l'ISSAID, société internationale des maladies auto-inflammatoires, est de sensibiliser et catalyser la recherche fondamentale, promouvoir la connaissance scientifique et clinique sur toutes les maladies auto-inflammatoires. ❖

Fièvres récurrentes héréditaires : étude fonctionnelle des gènes connus et clonage positionnel des gènes non encore identifiés

Coordination : Pr Gilles Grateau, Paris, France.

Observatoire des traitements biologiques anti-IL1 prescrits pour indication rhumatologique en dehors du contexte de l'AMM en France (registre bêta confident)

Objectifs :

- Évaluer le nombre de patients adultes et enfants traités par anti-IL ;
- Analyser les produits utilisés et leur indications thérapeutiques ;
- Apprécier leur efficacité, leur tolérance et leurs effets secondaires ;
- Servir de support pour proposer des études cliniques étendant le champ de l'AMM de ces produits.

Comité de pilotage : Pr Isabelle Koné-Paut, Dr Linda Rossi, Pr Bruno Fautrel, Bicêtre, France.

Projet Eurofever :

Objectif : assurer la collaboration de différentes équipes européennes.

Action : formalisation d'un réseau de cliniciens spécialistes des fièvres récurrentes héréditaires en Europe, création d'un registre commun de patients, bilan des thérapeutiques en cours et de leurs effets pour mettre en place des protocoles consensuels, diffusion de documents utiles aux cliniciens et aux patients.

Coordination : Dr Marco Gattorno, Genova, Italy.

Projet Eurotraps

«Natural course, pathophysiology, models for early diagnosis, prevention and innovative treatment of TNF Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS) with application for all hereditary recurrent fevers»

Objectif : réaliser une étude complète autour du syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS). Ce projet est mixte, recherche fondamentale (étude des mécanismes physiopathologiques responsables de la maladie, recherche de nouveaux gènes et de nouvelles cibles thérapeutiques) et clinique (cette partie sera coordonnée avec le projet Eurofever).

Coordination : Pr Isabelle Touitou, Montpellier, France.

L'ISSAID

Société internationale des maladies auto-inflammatoires.

Objectif : faciliter les contacts entre les médecins, les biologistes et les chercheurs, partager et diffuser rapidement les informations, les réflexions, les expériences pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de maladies auto-inflammatoires, promouvoir les progrès dans la recherche,

informer sur les congrès passés et à venir, sur les nouvelles applications (par exemple, une liste centralisée des mutations et des registres de patients).

Action : mise à disposition d'un site portail, <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID>

- Organisation du congrès de la société
- Harmonisation des pratiques au niveau international
- Faciliter les échanges entre chercheurs et spécialistes au niveau mondial

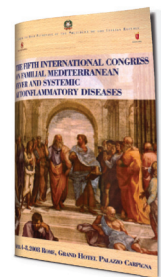
3. LES CONGRÈS

Beaucoup de rencontres professionnelles internationales par branche traitent des FRH et contribuent à la coordination des travaux. Les spécialités les plus concernées sont la gastro-entérologie, la rhumatologie, les urgences, la pédiatrie, la médecine interne.

La plus importante est un congrès spécifique, pour les maladies auto-inflammatoires et les FRH, qui se réunit tous les 2 ans 1/2. Le dernier a eu lieu à Amsterdam du 2 au 6 septembre 2010 et a réuni plus de 300 spécialistes du monde entier sur le sujet qui ont présenté les résultats de leurs travaux. Le prochain va se tenir à Lausanne au printemps 2013.

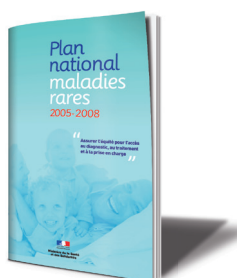
Parmi les nouveautés à noter* :

- FMF :
 - Meilleure compréhension des mécanismes génétiques responsables de la maladie
 - Développements de critères cliniques pour l'enfant ;
- PFAPA :
 - Définition de nouveaux critères cliniques plus précis
 - Discussion à propos de l'efficacité de l'amygdalectomie, la colchicine et les corticoïdes ;
- TRAPS : Découverte de nouveaux mécanismes responsables de la maladie ;
- CAPS : Comparaison entre les trois options thérapeutiques anti-IL1 disponibles ;
- Nouveaux gènes, nouveaux syndromes :
 - Behçet : PedBD;GWAS : IL10 et IL23R
 - Nakaso-Nishimura :
 - Chinese-Shar-Pei : (FMF chez le chien) l'identification du gène est en cours
 - DITRA : psoriasis pustuleux diffus inflammatoire.



* Source : Site internet du CeReMAI : <http://asso.orpha.net/CEREMAI>

L'organisation des soins



1. LE PREMIER PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2005-2008

Une priorité de santé publique : les maladies rares ont été retenues comme l'une des cinq priorités de la loi relative à la politique de santé publique adoptée le 9 août 2004,

L'identification d'un enjeu social : la préface du premier Plan rappelait qu'il s'agit du problème de la « prise en compte des plus faibles et des moins nombreux », avec des enjeux d'égalité d'accès aux soins et de meilleure qualité de prise en charge et d'accompagnement,

La place des associations : le premier Plan s'est appuyé, tant pour son élaboration que pour son suivi, sur les associations représentant les patients, qui forment, avec les professionnels de santé impliqués, une communauté.

Le premier Plan, structuré autour de 10 axes stratégiques et doté d'un financement sur 4 ans de plus de 100 millions d'euros, a permis des avancées significatives notamment pour :

- **L'accès au diagnostic et à la prise en charge, avec la mise en place de centres** :
 - 131 centres de référence regroupant des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées, sont labellisés et financés à hauteur de 40 M€ dans le cadre des missions d'intérêt général (MIG),
 - 501 centres de compétences sont également actifs en matière de prise en charge.

- L'information des professionnels de santé, des malades et du grand public, avec le développement de la base de données Orphanet,
- La recherche, avec le financement de 241 projets de recherche clinique et le renforcement des coopérations, au sein, notamment, du « GIS Institut des Maladies Rares »,
- Le développement des coopérations européennes, au travers des actions menées par la France, dans le cadre du groupe de travail qu'elle anime sur les « réseaux européens de référence » et des manifestations qu'elle a organisées dans le cadre de sa présidence de l'Union européenne.
- L'évaluation du premier Plan réalisée par le Haut Conseil de la Santé Publique, a souligné des pistes d'amélioration qui ont abouties le 28 février 2011 à l'occasion de la Journée internationale des Maladies rares, à la présentation du deuxième Plan national Maladies rares 2011-2014 par Valérie Pécresse, Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, et Nora Berra, Secrétaire d'Etat chargée de la Santé.

2. LE DEUXIÈME PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2011/2014

Il est composé de 3 axes, 15 mesures, 47 actions, 4 focus

Axe 1 : Améliorer la qualité de la prise en charge du patient

Des actions qui visent à :

- Améliorer l'accès au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de maladie rare en structurant les centres de référence en filières, en donnant sa place à la biologie au côté de la clinique, en favorisant le développement de la télémédecine et en améliorant le recueil de données en faveur de l'épidémiologie avec notamment la mise en place d'une Banque nationale de maladies rares,
- Optimiser les modalités d'évaluation et de financement des centres de référence maladies rares en faisant évoluer notamment le dispositif d'évaluation et de labellisation,
- Intensifier la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins pour en accroître la disponibilité,
- Garantir la qualité de prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient atteint de maladie rare, en prévenant notamment les arrêts de commercialisation et en améliorant la connaissance sur l'utilisation des médicaments spécifiques,
- Développer les liens entre les acteurs de la prise en charge et l'accompagnement, notamment ceux du médico-social, en améliorant les connaissances sur les conséquences des maladies rares en termes de handicap, de retentissement sur la scolarité et la qualité de vie, mais également en répondant aux besoins de répit des personnes ayant une maladie rare et de leurs aidants,

Une maladie est dite rare si moins de **1 personne sur 2000 en est atteinte**, soit en France moins de 30 000 personnes pour une maladie donnée. On dénombre **près de 8 000 maladies** rares identifiées, plus ou moins invalidantes. Cinq nouvelles maladies sont décrites chaque semaine dans le monde, dont 80 % sont d'origine génétique. 6 à 8 % de la population mondiale seraient concernés, de près ou de loin, par ces maladies, soit plus de **3 millions de Français** et 27 millions d'Européens. Une cinquantaine de maladies rares touchent chacune quelques milliers de personnes en France (ex : la FMF) alors que 500 autres n'en atteignent que quelques centaines, et des milliers d'autres ne touchent que quelques dizaines de personnes (TRAPS, CAPS).

La Recherche Translationnelle

C'est le chaînon manquant entre la Recherche Fondamentale et la Recherche Clinique. Elle permet d'accélérer l'application des recherches les plus récentes au bénéfice du patient. Elle assure le continuum entre la recherche et les soins et permet aux patients de bénéficier plus rapidement des innovations diagnostiques et thérapeutiques.

- Améliorer les pratiques des professionnels de santé, en renforçant leurs connaissances sur les maladies rares,
- Rendre plus accessible l'information sur les maladies rares,
- Positionner Orphanet comme un outil de référence pour l'information et la recherche.

Axe 2 : Développer la recherche sur les Maladies Rares

Des actions qui visent à :

- Créer une structure nationale d'impulsion de la recherche, en interface avec les acteurs publics et privés, ayant pour objectif de structurer et d'harmoniser les différentes actions engagées dans le domaine de la recherche sur les maladies rares, notamment les biothérapies, les thérapies innovantes et les approches pharmacologiques,
- Promouvoir les outils permettant d'augmenter les connaissances sur les maladies rares et inscrire dans les programmes de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) un montant minimum dédié à la recherche sur les maladies rares,
- Promouvoir le développement des essais thérapeutiques,
- Favoriser la **recherche clinique et thérapeutique translationnelle**.

Axe 3 : Amplifier les coopérations européennes et internationales

Des actions qui visent à :

- Promouvoir le partage de l'expertise au niveau international via les réseaux européens de référence,
- Améliorer la capacité à conduire des essais cliniques multinationaux, l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau européen et le contrôle de qualité des tests,
- Améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et à la prise en charge, la recherche et l'information sur les maladies rares, en structurant les coopérations européennes et internationales. Depuis 1995, et notamment grâce à l'AFM (association française contre les myopathies), les maladies rares ont été reconnues priorité de santé publique. La France a mis en œuvre un Plan National Maladies Rares 2005-2008 (loi relative à la santé publique du 9 août 2004).

3. LES CENTRES DE RÉFÉRENCE

Une des mesures les plus significatives du Plan national maladies rares est la labellisation de Centres de Références.

Un centre de référence est un centre expert pour une maladie ou un groupe de maladies rares ayant développé des compétences spécifiques et reconnues dans ce domaine. Il dispose d'une attraction interrégionale, nationale ou internationale, qui va au-delà de son hôpital d'implantation, du fait de la rareté de la maladie (ou groupes de maladies) et du faible nombre des équipes spécialistes dans le domaine.

Le centre de référence a plusieurs missions :

- Il permet au malade et ses proches de trouver une prise en charge globale,
- Il guide et coordonne les professionnels de santé non spécialisés en participant à la prise en charge de proximité du malade,
- Il participe à la surveillance épidémiologique* de la maladie, à l'animation des recherches et essais thérapeutiques, à la diffusion (indications et prescriptions) et au suivi des thérapeutiques et dispositifs orphelins, ainsi qu'à la mise en place de bonnes pratiques professionnelles au plan national et international,
- Il s'engage dans une dynamique de coordination entre centres prenant en charge la même maladie ou groupes de maladies,
- Il est l'interlocuteur des autorités administratives et des associations de malades pour œuvrer à l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie du malade et de sa famille.

Les FRH bénéficient de trois centres de référence :

- Le Centre de référence* des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale qui s'occupe des adultes.

Coordonnateur : Pr Gilles Grateau, service de médecine interne, hôpital Tenon

- Le Centre de référence des maladies auto-inflammatoires appelé CeRéMAI qui s'occupe des enfants



Il est constitué de 3 pôles géographiques :

- Pr Isabelle Koné-Paut, service de pédiatrie générale, CHU de Bicêtre,
- Dr Véronique Hentgen, service de Pédiatrie, CH de Versailles,
- Pr Isabelle Toutou, laboratoire de génétique, Unité des maladies auto-inflammatoires, CHU de Montpellier.

Coordonnatrice : Pr Isabelle Koné-Paut

*** Centres de référence**
Une des mesures les plus significatives du Plan national maladies rares est la labellisation de Centres de Références.

* Pr Isabelle Koné-Paut
Pr Gilles Grateau

** Adresse internet
de CeReMAI :
www.asso.orpha.net/CEREMAI/

*** Infirmière (Versailles) :
Catherine Priez, joignable les
lundi, mardi et
mercredi après-midi
de 13h30 à 17 heures
Tél. : + 33 1 39 63 90 98
Secrétariat (Bicêtre) :
Brigitte Thomas
Tél. : + 33 1 45 21 32 47
centre.ceremai@bct.aphp.fr
ceremai@ch-versailles.fr

**** Premier atelier :
le 13 janvier 2009
sur fièvre et école :
la gestion au quotidien

Ces deux centres de référence travaillent ensemble, ce qui facilite le suivi médical enfant-adulte*. La mise en place depuis septembre 2008 d'un passage organisé des malades entre la pédiatrie et le monde adulte avec une consultation commune, en est un résultat concret et une vraie réussite.

- Le Centre de référence pour les Arthrites juvéniles. Ce centre de référence s'occupe de l'ensemble des maladies comportant une atteinte inflammatoire des articulations chez l'enfant

Coordonnateur : Pierre Quartier dit Maire, service de rhumatologie pédiatrique, Hôpital Necker, Paris

D'autres actions concrètes sont déjà mises en œuvre : un site internet**, un secrétariat spécifique***, du personnel para-médical spécifique dédié, des ateliers de travail entre les centres de référence et les associations**** (AFFMF, association AMWS-CINCA, AIRSS, etc), des rencontres centre de référence/centre de compétences.

4. LES CENTRES DE COMPÉTENCES

Les centres de compétences sont le relais local des centres de référence. Leur mise en place est en cours au moment de l'écriture de ce livret.

Situés aux quatre coins de France et dans les DOM-TOM, ils représentent pour les malades l'assurance d'être traités à proximité de chez eux par un médecin ayant suivi une formation spécifique.

Les médecins de ces centres s'engagent à participer à des études, à être présents aux réunions annuelles et ont le rôle de relais par rapport aux médecins locaux. Ils travaillent en collaboration avec les Centres de référence auxquels ils ont la possibilité de s'adresser lorsqu'ils rencontrent des difficultés à traiter un patient.

Afin de faciliter l'orientation des patients vers les centres labellisés, la cartographie de ces centres a été mise en ligne sur le site du ministère chargé de la Santé et sur Orphanet. Elle est également indiquée en annexe à la fin de l'ouvrage.



3. LE QUOTIDIEN

- 
- 50** ➤ La vie au quotidien
 - 52** ➤ La vie en société
 - 63** ➤ Les conséquences psychologiques

➤ La vie au quotidien

Une très grande diversité existe dans le quotidien des malades des FRH. Certains malades traités vivent sans crise donc parfaitement normalement jusqu'à oublier leur maladie alors que pour beaucoup d'autres, la période de l'année, le stress, d'autres facteurs déclenchants, peuvent engendrer des crises avec des effets difficiles sur la vie au jour le jour.

Quelles précautions prendre en matière d'alimentation ?

Aucun aliment n'est interdit aux personnes atteintes de FRH en dehors d'allergies ou d'intolérances alimentaires avérées.



Comment gérer la fatigue ?

La fatigue est une constante dans la vie des malades : avant, pendant et souvent après les crises. Elle peut s'accroître en période de froid ou de fortes chaleurs.

L'hygiène de vie revêt donc une importance particulière. Il faut apprendre à écouter son corps et à connaître son propre rythme afin de trouver les réponses adaptées.

Quel suivi assurer et comment ?

Il est essentiel que les malades atteints de FRH aient au moins une à deux fois par an une consultation auprès d'un spécialiste référent. La prise de contact avec un généraliste de proximité, en liaison avec le spécialiste, permet de répondre aux besoins du malade et de le rassurer au quotidien.

Comment gérer l'activité sportive ?

Certains sports comme les sports d'endurance peuvent être mal supportés par les malades atteints de FRH. Il ne faut pas pour autant supprimer tout sport mais l'effort doit être adapté car la fatigabilité est un trait commun à tous les patients ayant une FRH. Là aussi comme pour beaucoup d'autres aspects de la vie quotidienne, le malade apprend à se connaître. Certains patients peuvent par ailleurs souffrir d'atteintes articulaires chroniques, qui nécessitent des adaptations spécifiques pour l'activité sportive. Une prise en charge par un kinésithérapeute peut se révéler utile dans ce cas.

Comment gérer le décalage horaire dans la prise des traitements de fond ?

Tous les patients ne bénéficient pas d'un traitement de fond quotidien. Pour ceux qui doivent prendre un médicament quotidiennement, il faut décaler la prise des médicaments du traitement de fond progressivement sur 1 ou 2 jours afin d'éviter de sauter une prise ou au contraire de trop rapprocher 2 prises ce qui pourrait entraîner des effets secondaires. Certains patients peuvent par ailleurs souffrir d'atteintes articulaires chroniques, qui nécessitent des adaptations spécifiques pour l'activité sportive. Une prise en charge par un kinésithérapeute peut se révéler utile dans ce cas.



Par ailleurs lors de voyages en avion, la prise de médicaments injectables nécessite l'autorisation expresse du commandant de bord. Il est donc important de prévoir les injections en fonction des horaires de vol et/ou de se munir des papiers nécessaires (ordonnance + certificat médical) afin de pouvoir apporter les médicaments injectables en cabine. Les médicaments injectables se gardent par ailleurs au froid. Lors d'un voyage en général, il est donc indispensable de prendre des précautions afin d'éviter la rupture de la chaîne du froid (glacière, pain de glace, ...).

Comment éviter une crise à une date importante (examens, fêtes, ...) ?

Certains événements importants peuvent générer du stress. Une anticipation par la prise de certains médicaments peut éviter ou retarder le déclenchement d'une crise. Là aussi, il faut savoir reconnaître les facteurs déclenchants et les préparer avec l'aide du médecin.



La vie en société

Les crises peuvent être difficiles à gérer au quotidien et entraîner un absentéisme scolaire et professionnel important. Face à ces fièvres et aux douleurs, chaque parent et patient réagit à sa manière, comme il le peut et se pose mille questions...

1. LA MALADIE ET L'ÉCOLE

Les parents ont des façons très différentes de gérer la maladie et les crises de leurs enfants. Certains envoient leurs enfants à l'école malgré la fièvre comme s'ils rejetaient la maladie. D'autres dramatisent, surprotègent et les gardent à la maison à la première petite douleur ou fatigue. Souvent ces comportements sont liés à leur éducation, leur vision du monde, l'intensité des crises de l'enfant, son âge et la classe qu'il fréquente.

Si chaque parent gère la maladie de son enfant comme il le peut, il leur faut ensemble gérer également le regard de l'extérieur. Il n'est pas rare que les familles rencontrent étonnement, incompréhension, voire même méchanceté ou raillerie dans les cours d'école. Face à ces situations, une question se pose : faut-il en parler ? Jusqu'à quel niveau d'explication ? Quelles pourraient en être les conséquences sur un plan scolaire ? Sur un plan social ?

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

Afin d'accompagner les parents dans l'organisation de la scolarité de leur enfant, l'Education Nationale met à leur disposition des réponses, des

Témoignage

« Enseignants spécialisés, infirmières, médecins scolaires, psychologues : il existe une équipe qui peut nous accompagner sur notre demande lorsque nous sommes confrontés à un enfant en difficulté. Souvent les parents l'ignorent car ces professionnels ne sont pas présents dans le quotidien de leur enfant comme les professeurs des écoles. »

Madame B., directrice d'une école maternelle de l'Académie de Versailles

« Nous avons l'habitude de gérer des cas particuliers (asthme, allergies et même d'autres maladies provoquant des hospitalisations). C'est pourquoi j'encourage vivement les familles à venir me voir afin que nous puissions ensemble trouver la meilleure solution pour leur enfant. Ils doivent aussi savoir que tout comme le personnel médical, nous sommes tenus à la confidentialité. »

Explique Madame B.

solutions 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.

De la maternelle au CM2 : gérer la maladie chez les plus jeunes

Comme une crise peut arriver n'importe quand, il peut sembler pertinent de prévenir un membre de l'école des manifestations possibles et du comportement à adopter. D'autant que l'enfant peut se sentir rassuré de pouvoir s'adresser à un adulte au courant, en attendant ses parents.

Pour des situations d'absences fréquentes, un système particulier permet d'apporter un soutien scolaire venant d'un spécialiste dans les matières qui posent problème. Les parents, le professeur, voire le médecin traitant peuvent déposer une demande d'aide pédagogique pour un soutien scolaire qui pourra être organisé au sein de l'établissement. Ce sont des professeurs spécialisés formés à gérer ce type de situations qui étudient la pertinence de la demande grâce au dialogue instauré avec les parents.

Le psychologue scolaire peut également être un acteur intéressant. En s'entretenant avec les parents et les enfants (avec l'autorisation écrite des parents), il peut évaluer si l'enfant vit bien sa maladie à l'école ou si un suivi plus régulier en dehors du temps scolaire lui serait bénéfique.

« De nombreux dispositifs existent dans la Loi pour faciliter la prise en charge d'un enfant malade à l'école : parlez-en avec votre médecin pour activer le dispositif le plus adapté à votre enfant. »

Enfin, si les crises de l'enfant sont fréquentes et les absences répétées au point que cela nuise à sa scolarité, le dialogue peut également être instauré avec le médecin scolaire pour trouver ensemble des solutions.



Collège : place à l'autonomie

L'arrivée au collège constitue un bouleversement considérable dans l'univers de tout élève. Souvent la fierté d'avoir grandi s'accompagne d'un certain stress dû au changement de rythme. Or le stress est un facteur important de déclenchement des crises !

À partir des années collège, le jeune commence à mieux anticiper les crises et à mieux en reconnaître les prémices. Selon les établissements scolaires, il peut avoir ses médicaments antalgiques sur lui ou à l'infirmerie (avec un certificat médical), ce qui évite un appel systématique aux parents pour venir le chercher.

Les principaux de collège s'accordent à dire qu'établir une relation de confiance avec les professeurs et l'équipe administrative est primordial. En effet, les symptômes des FRH (fièvre, douleurs) sont difficilement objectivables et peuvent être confondus avec des crises d'angoisse ! Comment l'équipe éducative peut elle faire la différence si elle n'est pas au courant de la pathologie de l'un de ses élèves ?

Le premier interlocuteur est le professeur principal de la classe de l'enfant. Véritable lien entre les parents et l'équipe pédagogique, il est le premier relais, la personne que les parents ont intérêt à rencontrer

plusieurs fois par an. Lui donner quelques informations dès le départ permet d'éviter les questions sur les absences ou sur les coups de fatigue pendant les cours.

D'autres acteurs peuvent également aider les parents au sein du collège. À l'âge où les adolescents vivent en groupe, où les copains occupent une place prépondérante, l'absentéisme peut provoquer parfois un isolement mal vécu. Le Conseiller Pédagogique d'Education (CPE) et l'infirmière sont formés à la psychologie et doivent veiller à l'intégration de chacun.

Si professeurs, équipes médicales et administratives comprennent que le stress est un facteur essentiel du déclenchement des crises, si des relations régulières et confiantes existent entre les parents, le professeur principal et le CPE du collège, les enfants ont de meilleures chances de ressentir un confort moral nécessaire à leur réussite. Mais attention, certains enfants peuvent aussi en jouer ou se laisser déborder !

Témoignage

« Le problème de l'absentéisme me paraît être le plus important car non seulement il gêne l'évaluation mais en plus on se demande si l'adolescent ne sèche pas les cours. Il faut donc que nous ayons un minimum d'informations afin d'être sûrs que le travail est fait et que les absences sont justifiées. La confiance des parents motive les professeurs. Je conseille donc de mettre en place dès que possible une collaboration avec évaluation des besoins de l'élève. Cela peut passer par un PAI (Projet d'Accueil Individualisé) et l'équipe médicale mais ce n'est pas obligatoire. Ce peut être aussi l'organisation de relais pour récupérer les cours (camarades, professeurs volontaires, envoi de photocopies), une place prioritaire dans les groupes de soutien. Il faut aussi penser à l'intérêt d'internet. Aujourd'hui, nous mettons en ligne le cahier de textes de la classe, des cours et des exercices pour nos élèves en section sportive, pourquoi pas demain en faire profiter les enfants atteints de FRH ? »

Madame Davie, principale d'un collège de Savoie

« L'arrivée au collège est un bouleversement pour tous les élèves, et encore plus dans des contextes de maladies auto-inflammatoires. »

Les années lycée : objectif Bac

Pour les classes de seconde et de première, la problématique est la même qu'au collège.



En Terminale, d'autres questions peuvent se poser, en particulier pour certaines filières sélectives. Certains parents préfèrent ne rien dire tant que leur fils ou leur fille trouve des solutions pour se maintenir à niveau. Malgré tout, comment mesurer l'impact des absences sur des dossiers d'entrée en classe préparatoire par exemple ?

La situation est différente pour les études universitaires. En cas de besoin d'intervention, il n'y a plus de médecin scolaire mais la médecine du travail. Les démarches sont plus compliquées : il est obligatoire de passer par le service de scolarité ou d'autres services comme Handicap et études.

Évaluer, voilà bien le vrai problème de l'enseignement. Les normes des examens ne s'adaptent pas, sauf en ce qui concerne les activités physiques qui peuvent faire l'objet d'une dispense.

2. LES MOYENS MIS EN ŒUVRE PAR L'ÉDUCATION NATIONALE

Principe : dans tous les établissements scolaires publics, les parents ont la possibilité de rencontrer l'équipe pédagogique et administrative comme l'équipe médicale. Mais ils n'y sont obligés en aucun cas. Nulle décision ne peut être prise ni aucun aménagement scolaire fait sans l'accord des parents, comme le confirme la loi du 11 février 2005 sur l'adaptation scolaire et le handicap dans sa partie concernant « les dispositifs d'aide et de soutien pour la réussite des enfants à l'école ».

Bon à savoir

La circulaire n° 2003-135 du 8 septembre 2003, « Le secret professionnel est une obligation générale et absolue qui s'impose aux médecins, aux infirmières, aux autres professionnels paramédicaux et aux travailleurs sociaux. Il importe, par ailleurs, de rappeler l'obligation de discrétion professionnelle dont tous les personnels de la structure d'accueil doivent faire preuve pour tous les faits ou informations relatifs à la santé de l'enfant ou l'adolescent. »

Si la situation le nécessite, l'Education Nationale a prévu des protocoles qui peuvent répondre à des situations d'absence répétées depuis le CP jusqu'à la Terminale.

Le Projet d'Accueil Individualisé (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 : la famille, le corps médical, le corps enseignant.

Le Projet d'Accueil Individualisé, PAI, s'applique aux élèves aux besoins spécifiques (maladie signalée, pathologie chronique, dyslexie, ...).



❖ Un PAI peut parfois être utile dans le cadre d'une FRH. En revanche, la nécessité de mise en place d'un PPS (plan personnalisé de scolarisation) est exceptionnelle et réservée aux formes les plus sévères de ces maladies. ❖

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 lors d'une classe transplantée. Si un voyage d'étude (classe verte, classe de neige, séjour linguistique) est prévu, il peut donner une ligne de conduite claire aux accompagnants en cas de crise.

Il comporte également une partie médicale (traitement, attitude à adopter si une crise démarre, protocole d'urgence, contre-indications éventuelles) 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.

Témoignage

❖ Dans certaines conditions, notamment lorsque les crises de fièvre sont très fréquentes et/ou longues ou lorsque la pathologie entraîne un absentéisme scolaire important, il est indispensable de signaler à l'école que l'élève est atteint d'une FRH. Effectivement si les intervenants à l'école ne sont pas au courant de la pathologie de l'élève, les manifestations cliniques (fatigue, douleurs, absentéisme) peuvent être mal interprétées par les enseignants et conduire à des situations aberrantes voire dramatiques. Au cours de l'exercice de mon métier au CeRéMAI j'ai vu des heures de retenue, des redoublements infondés et même des exclusions de l'établissement scolaire jusqu'à un cas de signalement aux services sociaux pour absentéisme scolaire injustifié ! Le dialogue entre la famille, les enseignants et le médecin scolaire reste le meilleur garant pour que l'élève puisse poursuivre une scolarité la plus normale possible. Le type d'aide nécessaire (PAI ou PPS) sera ensuite discuté au cas par cas avec les différents protagonistes, mais a comme seul but une intégration scolaire réussie. ❖

Dr Hentgen : pédiatre du Centre de Référence des maladies auto-inflammatoires rares de l'enfant.

Le projet personnalisé de scolarisation (PPS)

Plus lourd à mettre en place et parfois plus conflictuel, 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 de son représentant légal mais aussi de l'équipe pédagogique. Dans le cadre des FRH, la nécessité de mise en place d'un PPS est exceptionnelle.



À l'université : Une structure Handicap-études pas adaptée

Au niveau des études supérieures, il n'y a pas de différence entre la notion de handicap et la notion de maladie.

Des aménagements aux examens et aux concours concernent les candidats qui présentent au moment des épreuves un handicap correspondant à la définition donnée dans la loi du 11 février 2005*.

Il appartient aux candidats de transmettre leur demande, accompagnée d'informations médicales permettant l'évaluation de leur situation, à un médecin désigné par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) par l'intermédiaire du médecin de l'Éducation nationale intervenant dans l'établissement fréquenté. Les directives officielles concernent exclusivement les examens ou concours organisés par le ministre chargé de l'éducation nationale et le ministre chargé de l'enseignement supérieur. Autant dire que dans le cas des FRH,

* Définition légale du handicap

La loi du 11 février 2005 définit le handicap dans toute sa diversité. L'article 2 stipule que « constitue un handicap, au sens de la présente loi, toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou trouble de santé invalidant ».

« Parfois et non systématiquement, on note une diminution de la fréquence des crises à l'âge adulte qui permet une activité professionnelle tout à fait normale. »

seules les conséquences importantes de la maladie (telle que la surdité dans les CAPS) peuvent être prises en compte.

3. LA MALADIE ET LE MILIEU PROFESSIONNEL

Parfois et non systématiquement, on note une diminution de la fréquence des crises à l'âge adulte qui permet une activité professionnelle tout à fait normale.

Dans la mesure du possible, réfléchir à son orientation professionnelle en fonction de ses difficultés est souhaitable. Par exemple, certains supportent mal la position debout de longues heures pouvant provoquer des douleurs aux jambes ; de même un travail en extérieur avec des températures trop chaudes ou trop froides peut se révéler compliqué. Enfin, réfléchir à un type de statut n'est pas neutre non plus : salarié qui peut permettre une meilleure couverture sociale, profession libérale qui permet un certain aménagement du temps, ...

Pour les salariés

La médecine du travail : une des missions fondamentales du médecin du travail est d'évaluer – compte tenu des caractéristiques du poste et de l'état de santé physique et mentale du patient – son aptitude à exercer les activités inhérentes au poste qu'il occupe sans danger pour lui-même ou la collectivité. Ce contrôle s'effectue à l'embauche puis périodiquement. Après toute absence supérieure à 21 jours ou à la suite d'absences répétées pour maladie, un examen médical est pratiqué.

Lors de cet examen, le médecin du travail peut constater une inaptitude partielle au poste et préconiser son aménagement ou sa transformation, voire la mutation du salarié en cas d'inaptitude totale.

L'inaptitude : si les crises changent de nature et que le salarié, du fait de sa maladie, est incapable d'exercer tout ou partie de ses anciennes fonctions, il peut être déclaré inapte. Cette inaptitude – qui peut être physique ou psychique, totale ou partielle, temporaire ou définitive – 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, en effet, 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.

En cas de désaccord, la décision est prise par l'inspecteur du travail après avis du médecin inspecteur régional du travail.

Dispositifs d'accompagnement des parents d'enfants malades

Les crises peuvent entraîner un absentéisme scolaire et donc professionnel si la présence de l'un des parents auprès d'un enfant malade est nécessaire.

Certains contrats de travail prévoient jusqu'à 10 jours pour « enfant malade ». Au moment de l'établissement du contrat, l'employeur est libre d'en prévoir ou pas. Il s'agit là de situations particulières qui peuvent s'organiser, en fonction de la souplesse de l'employeur, grâce à un système de compensation ou, au pire des cas, par la prise de journées de congé sans solde.

Dans ce cas de figure, la CAF prévoit une allocation journalière de présence parentale qui sera reversée à l'employé sur présentation d'un certificat médical. Son montant s'élève à 41,79 euros en 2011 par jour d'absence*.

* Tous les renseignements sur l'allocation de présence parentale

<http://www.caf.fr/catalogueajpp/bas.htm>

Bon à savoir

Quelques rappels de droit

L'arrêt de travail : Pour rappel, Il est strictement interdit à l'employeur de sanctionner ou de licencier un employé pour raison de santé, sous peine de poursuites judiciaires.

Le harcèlement et la discrimination : la loi de modernisation sociale (N° 2002-73) du 17 janvier 2002 reconnaît le harcèlement moral, défini comme « *des agissements répétés qui ont pour objet ou pour effet une dégradation des conditions de travail susceptible de porter atteinte (aux) droits et à (la) dignité, d'altérer (la) santé physique ou mentale ou de compromettre (l')avenir professionnel (de son employé)* » et la loi du 11 février 2005 « pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées » interdit strictement toute discrimination fondée sur l'état de santé.

Reconnus pour leur pouvoir néfaste sur le mental, le harcèlement et la discrimination sont aujourd'hui considérés comme des délits passibles de sanctions disciplinaires et pénales.

Une personne atteinte d'une FRH peut-elle être reconnue comme un travailleur handicapé ?

Proportionnellement peu de malades atteints de FRH sont déclarés handicapés. Néanmoins certains le demandent car se trouvent en situation de ne pas pouvoir travailler. Il s'agit de patients atteints d'une FRH avec crises très fréquentes ou avec séquelles (surdité, problèmes articulaires, cognitifs etc). Ce statut est obtenu après avoir déposé à la Maison départementale du handicap un dossier comprenant notamment un certificat médical circonstancié rédigé par le médecin. Le suivi se fait alors au cas par cas en suivant le cadre fixé par la loi sur le handicap 2005.

Bon à savoir

Statut de travailleur handicapé

Afin de bénéficier du statut de personne handicapée, il faut souffrir d'une incapacité d'au moins 50%. Déterminée par la MDPH, cette condition se définit selon la capacité de la personne à effectuer des gestes quotidiens (se nourrir, s'habiller, se déplacer...).

Dans chaque département, il existe une maison départementale des personnes handicapées. Elle seule est habilitée à donner l'aval pour un certain nombre d'aides.

➤ Les conséquences psychologiques

Les complications psycho-sociales et leur prise en charge :

Chez certaines personnes, les conséquences psychologiques et sociales de la maladie vont bien au-delà de la difficulté à gérer la douleur physique. Elles vont jusqu'à entraver leur vie quotidienne et celle de leur famille qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes.

Les conséquences psychologiques sont celles des crises à répétition qui entraînent douleurs, fatigue ou encore incompréhension. Mais cette fragilité psychologique naît aussi du profil de ces maladies : rares, mal connues, chroniques, génétiques, facteur d'errance diagnostique, d'incompréhension de l'entourage et parfois du corps médical.

La période de l'errance diagnostique

Beaucoup ont entendu pendant des années des phrases qui niaient leur douleur ou leurs symptômes. Pour certains, la douleur associée à la fièvre et à la fatigue ont pu être particulièrement difficiles à supporter physiquement et psychologiquement surtout si on l'a mise en doute. Il arrive alors que le malade se replie sur lui-même, s'éloigne du monde extérieur. Ce trop peu de compréhension porté 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.

L'aspect chronique

L'aspect chronique de la maladie peut provoquer une angoisse permanente du malade. Hanté par la crainte de voir la douleur ou la fièvre apparaître, il guette son arrivée et ainsi la favorise. Le quotidien peut devenir une suite d'épisodes d'attente anxieuse. Un cercle vicieux s'installe qui peut aller jusqu'à rendre difficile une projection dans le futur.

Des maladies rares, mal connues, chroniques, génétiques, facteur d'errance diagnostique, d'incompréhension de l'entourage et parfois du corps médical qui peuvent avoir un impact psychologique sur le malade et sa famille.

Le traitement au long cours, s'il est nécessaire, est également un aspect difficile à accepter. Ce traitement peut être perçu par le malade comme une preuve, une trace matérielle de cette dépendance à la souffrance. Le fait qu'une partie de ces médicaments se fasse par voie injectable diminue encore l'acceptation du traitement. C'est pourquoi il arrive que certains malades aient soudainement envie d'arrêter tous les médicaments, ce qu'il faut bien sûr, surtout ne pas faire.

Trucs et astuces

Prendre un médicament en continu est difficile, surtout lorsqu'on ne se sent pas malade. Il faut y penser, ne pas l'oublier lorsque l'on part en vacances, en week-end...

Avoir un traitement de fond rappelle constamment que l'on est malade même si on va bien.

Pourtant, si on veut « aller bien », prendre ce traitement est fondamental !

Chaque patient va alors trouver ses astuces pour ne pas oublier son traitement : réveil, heure fixe le matin au petit déjeuner, au coucher, au moment du brossage des dents... Un rituel doit s'instaurer autour de la prise du médicament pour ne pas l'oublier.



Les conséquences pour le quotidien des malades peuvent être difficiles : absentéisme scolaire ou professionnel, désinvestissement dans les amitiés, dans les activités (comme le sport par exemple), isolement. Dans le même temps la place du malade dans la famille peut être modifiée. La maladie provoque une compassion naturelle mais celle-ci peut se transformer en une anxiété latente qui pèse sur les patients et notamment sur les enfants.

Chez l'enfant, le développement psycho-affectif peut être perturbé puisqu'il se construit sur des bases fragilisées. L'évolution chronique provoque une fragilisation des liens de confiance avec ceux qui sont ses modèles et que l'on appelle les images référentes* : médecin ou enseignant. Le monde peut devenir un lieu inquiétant où les parents sont le seul refuge fiable. Par ailleurs, la maladie rend différent, met à part, ce qui est bien souvent très difficile à assumer pour des enfants ou des adolescents qui ne demandent qu'à se fondre dans le groupe.

Tout adolescent est confronté à la construction de nouvelles références, de nouveaux repères, à ses transformations physiques, psychiques et affectives. La maladie vient accentuer le trouble qui naît de tous ces changements. Ne pouvant trouver de réponse ni dans sa famille ni à l'extérieur auprès des soignants ou des enseignants, le climat de confiance peut être altéré. Il arrive donc qu'apparaissent des sentiments d'abandon difficiles à dépasser. Cet état psychologique correspond à un sentiment d'insécurité permanent.

Elle peut même générer des sentiments de culpabilité et d'échec. Des mécanismes de défense ou de compensation apparaissent parfois. Il peut s'agir de troubles de la conduite alimentaire, du sommeil ou encore d'un excès de perfectionnisme dans la vie scolaire et professionnelle.



À l'inverse, chez certains, ces mécanismes de défense peuvent également renforcer le caractère et la personnalité permettant de devenir plus fort face à la douleur et aux contrariétés de la vie courante.

L'aspect génétique

L'aspect génétique n'est pas facile à gérer dans notre société et au sein de la famille. Il arrive que les parents vivent mal cette cause génétique et en ressentent une culpabilité qui n'a pas lieu d'être. Les frères et sœurs quant à eux ont à gérer la menace que représente la maladie ou la culpabilité provoquée par le fait d'avoir été épargnés tandis que les autres souffrent et par l'inquiétude d'être un jour eux-mêmes concernés.

Au sein de la famille, même si elle ne concerne qu'une personne, la maladie est la souffrance de tous. Son impact est important et quelquefois insidieux.

Peur, déni, ou **empathie**, l'entourage du malade peut éprouver toutes sortes de sentiments excessifs ou contradictoires. Malgré l'amour des familles, les écueils sont nombreux.

La dépendance peut s'installer et des liens douloureux se développer notamment entre parents et enfants. Le malade peut devenir l'objet de toutes les attentions, de toutes les inquiétudes, au détriment des autres membres de la famille et notamment de la fratrie.

Empathie

Mécanisme psychologique par lequel un individu peut comprendre les sentiments et les émotions d'une autre personne, sans les ressentir lui-même. L'empathie désigne une attitude envers autrui caractérisée par un effort objectif et rationnel de compréhension intellectuelle des ressentis de l'autre.

Dans la fratrie, la place de chacun est délicate à maintenir et à respecter, les frères et les sœurs peuvent se sentir lésés ou envahis. Pourtant un enfant dont la maladie prend toute la place est un enfant qui n'a pas la place qui lui convient. Les parents impuissants face à la douleur de



leur enfant s'épuise à force de compassion qui ne peut rien pour soulager leur douleur.

Si une juste distance ne se met pas en place, il y a risque de déprime voire de dépression qui peut petit à petit toucher chaque membre de la famille.

Les traitements psychiatriques et psychothérapiques

La disparition ou l'atténuation de la douleur et des signes cliniques par une prise en charge adaptée de la maladie et un traitement de fond sont le meilleur garant de l'équilibre des malades.

Les médicaments antalgiques restent très utiles et parfois certains antidépresseurs qui ont eux aussi un effet antalgique.

Il peut être très intéressant d'y associer des méthodes de relaxation psycho corporelles (sophrologie, hypnose, yoga...). Laisser parler le corps autrement que par la douleur aide à renouer une relation de confiance avec lui et à mieux séparer la douleur physique de la douleur morale.

Dans certains cas, un suivi psychologique, axé sur l'acceptation de la souffrance physique et psychique peut être proposé pour accompagner et soulager le malade. Comment accepter la maladie sans qu'elle prenne toute la place ? Comment lutter contre la maladie sans trop de déni ? Comment ne pas en vouloir à un gène ? À un parent ? Comment faire ? Comment être ? Comment penser et panser ?

La douleur coupe le souffle, suspend la respiration et fige le temps. Douleur et souffrance renvoient à des questionnements existentiels, bien au-delà du questionnaire médical.

Psychiatre, psychologue, psychothérapeute ou **algologue** peuvent accompagner le patient, participer à un suivi multidisciplinaire pour l'aider à répondre à ses propres questionnements. Cet accompagnement vise à reconstruire et restaurer le sentiment d'intégrité physique et psychique du sujet qui peut retrouver ainsi une position propice à la

Algologue

L'algologie est une spécialité étudiant les douleurs et leurs effets sur l'organisme, et faisant l'objet d'un enseignement universitaire aboutissant à l'obtention d'un diplôme universitaire ou à une capacité.

Le médecin algologue est un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur (informations des patients sur le mécanisme neurophysiologique de la douleur, traitements, orientation spécialisée, etc.).

résilience. Progressivement, le patient se sépare de l'intensité de la douleur et apprend à cohabiter avec elle et à accepter sa maladie, sa différence.

Plusieurs types de psychothérapie peuvent être proposés. L'approche et le cadre thérapeutique doivent être adaptés à chaque sujet. Par ailleurs, il ne faut pas oublier que l'expérience vécue de la maladie, de sa douleur

Bon à savoir

Différence entre psychiatre, psychologue, psychothérapeute

Le **psychologue** a une formation universitaire d'au minimum cinq ans, et possède un diplôme de troisième cycle en psychologie. La psychologie est une science humaine ayant pour objet l'étude du fonctionnement psychique sous tous ses aspects. Le psychologue est seul à être habilité à faire des tests de personnalité et d'aptitudes intellectuelles.

Il ne pratique pas nécessairement la psychothérapie.

Le **psychiatre** se différencie des autres praticiens dans la mesure où il est médecin. À l'issue d'une formation médicale de base, il se spécialise en cours d'études, et doit alors effectuer plusieurs stages en milieu psychiatrique. Il possède une connaissance approfondie du cerveau, du système nerveux et des maladies mentales.

Le **psychothérapeute** est spécialisé dans l'accompagnement thérapeutique. Ce titre est réglementé depuis 2004. Toutefois, contrairement à de nombreux pays, il n'y a pas actuellement en France de formation universitaire de psychothérapie. Seuls des instituts privés appartenant à chacune des différentes écoles dispensent ces formations, qui ne sont d'ailleurs pas forcément reconnues par l'État. De ce fait, un grand nombre de psychothérapeutes en exercice sont à l'origine des psychiatres ou des psychologues.

À la différence du terme de « psychanalyste » qui se réfère à une pratique très précise, celui de « psychothérapeute » recouvre un grand nombre de pratiques très différentes les unes des autres. Cependant, quelle que soit son approche, un psychothérapeute digne de ce nom se doit nécessairement d'avoir une solide formation, complétée par un travail de plusieurs années sur lui-même.

La psychologie est souvent négligée dans la prise en charge des patients atteints d'une maladie chronique. C'est pourtant en se fondant sur cette discipline que le soignant va pouvoir accompagner au mieux le patient, en prenant en compte son ressenti.

❧ La plupart des maladies chroniques doivent être gérées au quotidien par le patient lui-même et contrôlées épisodiquement par le médecin. C'est dans cette perspective qu'une éducation thérapeutique des patients s'est peu à peu développée. ❧

et de sa souffrance est quelquefois ressentie comme la particularité de la personne et la trace de son préjudice.

Bien que ce soit une piètre reconnaissance : « Un je souffre donc je suis » ; même s'il n'a pas toujours les outils nécessaires à nommer ses sensations, à reconnaître l'inconnu ou le trop connu (mal, douleur), ... la première des positions du corps soignant doit être la disponibilité à l'écoute de tout type de paroles concernant le mal, l'âme ou le corps.

Une nouvelle alliance

L'outil médical classique n'a pas toujours une réponse et une adéquation suffisantes. Aujourd'hui, un nouveau type de relation soignante émerge dans laquelle le médecin n'est pas l'unique référent. Ce nouveau partenariat dynamique, créatif et toujours réactualisé correspond à notre mode de vie.

Il s'agit du corps social qui est apparu comme une nécessité pour construire un espace autour du malade. La famille, les amis, les associations permettent de partager les expériences comme les avancées scientifiques.

Chacun d'entre nous a un jour le rôle de malade et à ce titre la maladie nous concerne tous. À partir de son expérience, le sujet devient un des experts de « la maladie », particulièrement dans le cas d'une maladie chronique et rare.

Cette nouvelle alliance est connue sous le terme d'éducation thérapeutique.

Bon à savoir

Selon la définition de l'OMS de 1998, **l'éducation thérapeutique** du patient est un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, et les comportements de santé et de maladies du patient. Elle vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie.

L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquérir et de maintenir les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec la maladie. Ces deux activités d'éducation sont destinées à aider le patient et sa famille et/ou son entourage à comprendre la maladie et les traitements, collaborer aux soins, prendre en charge son état de santé et conserver et/ou améliorer sa qualité de vie.

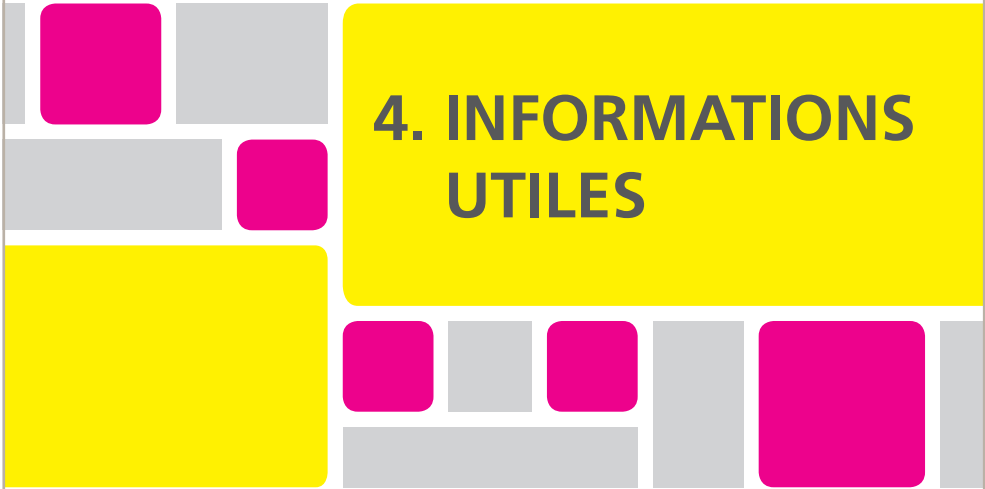
L'éducation thérapeutique est un processus continu, par étapes, intégré dans la **démarche de soins**, comprenant un ensemble d'activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'aide psychologique et sociale, concernant la maladie, les traitements, les soins, l'organisation et les procédures de soins, les comportements de santé et ceux liés à la maladie, et leurs facteurs d'influence (représentations de la santé et de la maladie, représentations de rôle, pouvoir sur la santé, sentiment d'efficacité, sens de la maladie et de la santé...). Ce **processus** est destiné à aider le patient et sa famille à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à prendre en charge son état de santé et à favoriser un retour aux activités normales et au projet de vie. Il s'effectue entre des acteurs (institution, soignants, patients et familles), il vise des objectifs de santé définis à partir d'**aspirations** et de **besoins** objectifs et subjectifs, il se réalise dans un contexte institutionnel et organisationnel impliquant des ressources et des contraintes, il utilise des méthodes et moyens éducatifs et nécessite des compétences et des structures de coordination.

L'éducation thérapeutique pour les FRH est organisée par les centres de référence et compétences. Pour rejoindre un programme d'éducation thérapeutique en tant que patient, se renseigner directement auprès des associations de malades, centres de compétences ou centre de référence*.

Cette partie a été rédigée avec l'aide du Docteur Benveniste, psychiatre.

* Pour les adresses : voir « Les informations utiles » page 71.





4. INFORMATIONS UTILES

- 72** ➤ Les consultations
- 85** ➤ Les laboratoires
- 86** ➤ Les organismes
- 89** ➤ Les associations
- 92** ➤ Glossaire

Les consultations

1. LES CENTRES DE RÉFÉRENCE

Le Centre de référence des maladies auto inflammatoires rares (CeRéMAI)

Coordonné par le Professeur Isabelle Koné-Paut (- pédiatrique)

Centre de Versailles

Consultation : Dr Véronique Hentgen, pédiatre

Infirmière référente pour le CeRéMAI : Catherine Priez

Hôpital Mignot

177, rue de Versailles - 78157 LE CHESNAY

(Accueil questions générales et consultations cliniques)

Horaires : lundi, mardi et mercredi après-midi de 13h30 à 17 heures

Tél. : 01 39 63 90 98

Mail : ceremai@ch-versailles.f

Centre de Bicêtre

Consultation : Pr Isabelle Koné-Paut, service de pédiatrie générale,

Dr Séverine Guillaume

Dr Linda Rossi

Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre

78, rue du général Leclerc - 94275 LE KREMLIN BICÊTRE

Secrétariat et consultations cliniques

Horaires : 9h-12h30 13h30-17h

Tél. : 01 45 21 32 47

Centre de Montpellier

Coordonnateur : Pr Isabelle Touitou
 Service : Unité médicale des maladies auto-inflammatoires
 Laboratoire de génétique
 Hôpital Arnaud de Villeneuve
 34295 MONTPELLIER Cedex 5
 Accueil diagnostic et consultations de génétique spécialisée
 Horaires: 9h-12h30 13h30-17h
 Tél. : 04 67 33 58 57

Le Centre de référence des amyloses d'origine auto inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale - adulte

Coordonnateur : Pr Gilles Grateau
 Consultation : Pr Gilles Grateau et Dr Katia Stankovic Stojanovic
 Service : Médecine interne
 Hôpital Tenon
 4, rue de la Chine - 75020 PARIS
 Tél. : 01 56 01 60 77

Le Centre de référence des arthrites juvéniles - pédiatrique

Coordonnateur : Dr Pierre Quartier-Dit-Marie
 Consultation : Dr Pierre Quartier-Dit-Marie et
 Dr Brigitte Bader-Meunier
 Service : Rhumatologie, immunologie et hématologie pédiatrique
 Hôpital Necker
 149, rue de Sèvres - 75015 PARIS
 Secrétariat : 01 44 49 43 32 ou 01 44 49 48 28

2. LES CENTRES DE COMPÉTENCES ADULTES**Colmar**

Coordonnateur : Dr Gilles Blason
 Service : Médecine Interne et Rhumatologie
 Hôpital Pasteur - Hôpitaux civils de Colmar
 39, Avenue Liberté - 68024 COLMAR
 Tél. : 33 (0)3 89 12 41 23

Bordeaux

Coordonnateur : Dr Patrick Blanco
 Service : Médecine Interne
 Hôpital Pellegrin – CHU de Bordeaux
 Place Amélie Raba Léon - 33076 BORDEAUX
 Tél. : 33 (0)5 56 79 56 45

Clermont Ferrand

Coordonnateur : Pr Olivier Aumaitre
Service : Médecine Interne
CHU de Clermont-Ferrand
58, rue Montalembert BP 69 - 63003 CLERMONT-FERRAND
Tél. : 33 (0) 4 73 75 14 35

Dijon

Coordonnateur : Pr Bernard Bonnotte
Service : Médecine Interne
CHU de Dijon - Hôpital du Bocage
2, boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny - 21079 DIJON
Tél. : 33 (0)3 80 29 34 32

Tours

Coordonnateur : Pr Patrice Diot
Service : Médecine Interne
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau
2, boulevard Tonnellé - 37044 TOURS
Tél. : 33 (0)2 47 47 98 15

Reims

Coordonnateur : Pr Jean Louis Pennaforte
Service : Médecine Interne
CHU de Reims - Hôpital Robert Debré
Avenue du Général Koenig - 51092 REIMS
Tél. : 33 (0)3 26 78 71 40

Besançon

Coordonnateur : Pr Nadine Magy
Service : Médecine Interne
CHRU Besançon - Hôpital Jean Minjoz
1, boulevard Fleming - 25030 BESANCON
Tél. : 33 (0)3 81 66 89 15

Montpellier

Coordonnateur : Pr Alain Le Quellec
Service : Maladies appareil digestif
CHU Montpellier - Hôpital Saint-Eloi
80, avenue Augustin Fliche - 34295 MONTPELLIER
Tél. : 33 (0)4 67 33 73 32

Limoges

Coordonnateur : Pr Elizabeth Vidal
Service : Médecine Interne
CHU Hôpital Dupuytren
2, avenue Martin Luther King - 87042 LIMOGES
Tél. : 33 (0)5 55 05 66 41 ou 33(0)5 55 05 66 50

Nancy

Coordonnateur : Pr Denis Wahl
Service : Gastro-entérologie Hépatologie et Médecine Interne
CHU de Nancy - Hôpital Brabois enfants
5, allée du Morvan - 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY
Tél. : 33 (0)3 83 15 36 14

Toulouse

Coordonnateur : Pr Jacques Pourrat
Service : Néphrologie Immunologie Clinique
CHU Toulouse - Hôpital Rangueil
1, avenue du Pr Jean Poulhès - 31059 TOULOUSE
Tél. : 33 (0)5 61 32 32 83 ou 33 (0)5 61 32 32 88

Caen

Coordonnateur : Dr Boris Bienvenu
Service : Médecine Interne
CHU Hôpital de la Côte de Nacre
Avenue de la Côte de Nacre - 14033 CAEN
Tél. : 33 (0)2 31 06 44 62 ou 33 (0)2 31 06 66 90

Rouen

Coordonnateur : Pr Hervé Levesque
Service : Médecine Interne
CHU Hôpital Charles Nicolle
1, rue de Germont - 76031 ROUEN
Tél. : 33 (0)2 32 88 90 03

Le Mans

Coordonnateur : Dr Xavier Puechal
Service : Rhumatologie
Centre hospitalier
194, avenue Rubillard - 72037 LE MANS
Tél. : 33 (0)2 43 43 26 56

Nantes

Coordonnateur : Dr Mohamed Hamidou
Service : Médecine Interne
CHU de Nantes - Hôtel Dieu
Place Alexis Ricordeau - 44093 NANTES
Tél. : 33 (0)2 40 08 33 52 ou 33 (0)2 40 08 33 41

Amiens

Coordonnateur : Pr Pierre Duhaut
Service : Médecine Interne
CHU Hôpital Nord
Place Victor Pauchet - 80054 AMIENS
Tél. : 33 (0)3 22 66 82 30 ou 33 (0)3 22 66 82 34

Poitiers

Coordonnateur : Pr Pascal Roblot
Service : Médecine Interne
CHU de Poitiers
2, rue de la Milétrie - BP 577 - 86021 POITIERS
Tél. : 33 (0)5 49 44 44 22

Nice

Coordonnateur : Pr Jean Gabriel Fuzibet
Service : Médecine Interne
CHU Hôpital l'Archet 1
151, route Saint-Antoine de Ginestière - 06202 NICE
Tél. : 33 (0)4 92 03 58 23

Marseille

Coordonnateur : Pr Jean Robert Harle
Service : Médecine Interne
Hôpital de la Conception - AP-HM
147, boulevard Baille - 13385 MARSEILLE
Tél. : 33 (0)4 91 38 35 01 ou 33 (0)4 91 38 37 63

Coordonnateur : Pr Brigitte Granel
Service : Médecine Interne
Hôpital Nord
Chemin des Bourrely - 13015 MARSEILLE
Tél. : 33 (0)4 91 96 87 11

Lyon

Coordonnateur : Pr Jacques Ninet
 Service : Médecine Interne
 CHRU Lyon - Hôpital Edouard Herriot
 5, place d'Arsonval - 69437 LYON
 Tél. : 33 (0)4 72 11 75 71

Martinique

Coordonnateur : Pr Serge Arfi
 Service : Médecine Interne
 CHU FORT DE FRANCE
 Route de Chateauboeuf La Meynard - 97261 FORT DE FRANCE
 Tél. : 33 (0)5 96 55 22 55

Réunion St Denis

Coordonnateur : Dr Jean Luc Yvin
 Service : Médecine interne, Maladies infectieuses et Dermatologie
 CHR de La Réunion - Félix Guyon
 Bellepierre - 97400 SAINT-DENIS-LA RÉUNION
 Tél. : 33 (0) 2 62 90 54 50 ou 33 (0) 2 62 90 54 56

3. LES CENTRES DE COMPÉTENCES PÉDIATRIQUES**CHU de Besançon**

Coordonnateur : Dr Emmanuel Plouvier
 Service : Pédiatrie
 Hôpital Saint-Jacques
 2, place Saint-Jacques - 25030 BESANÇON Cedex
 Tél. : 33(0)3 81 21 81 38

CHU de Bordeaux

Coordonnateur : Dr Pascal Pillet
 Service : Pédiatrie
 Hôpital Pellegrin enfants
 Place Amélie Raba Léon - 33076 BORDEAUX Cedex
 Tél. : 05.56.79.59.36

CHU de Caen

Coordonnateur : Dr Sylvie Gandon-Laloum
 Service : Pédiatrie
 Avenue de la Côte de Nacre - 14033 CAEN Cedex 9
 Tél. : 02 31 06 44 83

CHU de Dijon

Coordonnateur : G. Couillaud

Service : Pédiatrie

3, rue du Faubourg Raines - 21033 DIJON

Tél. : 03 80 29 33 59

CHU de Lille

Coordonnateur : Dr Françoise Mazingue

Service : Immunologie et Rhumatologie Pédiatrique

Hôpital Jeanne de Flandre - 59000 LILLE

Tél. : 33 (0)3 20 44 46 62

CHU de Lyon

Coordonnateur : Dr Agnès Duquesne

Service : Rhumatologie pédiatrique

Hôpital Femme Mère Enfant

59, boulevard Pinel - 69677 BRON

Tél. : 33 (0)4 27 85 61 26

CHU de Marseille

Coordonnateur : Dr Anne Laure Jurquet

Service du Pr Jean Marie Garnier

Service : Pédiatrie Hôpital Nord

15, rue des Bourrely - 13015 MARSEILLE

Tél. : 33(0)4 91 96 87 50

CHU de Montpellier

Coordonnateur : Dr Michel Rodière

Service : Pédiatrie

Hôpital Arnaud de Villeneuve

371, avenue du Doyen Giraud - 34295 MONTPELLIER

Tél. : 33 (0)4 67 33 66 03

CHU de Nancy

Coordonnateur : Dr Irène Lemelle

Service : Rhumatologie et Pédiatrie

Hôpital Brabois Enfants

5,allée du Morvan - 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY

Tél. : 33 (0)3 83 15 47 34

CHU de Nantes

Coordonnateur : Dr Georges Picherot, Pr Bernard Charbonnel
Service : Pédiatrie
Hôtel-Dieu
Place Alexis Ricordeau - 44093 NANTES
Tél. : 33 (0)2 40 08 33 33

CHU de Reims

Coordonnateur : Dr Christine Pietrement
Service : Pédiatrie
CHU American Memorial Hospital
49, rue Cognacq Jay - 51092 REIMS
Tél. : 33 (0)3 26 78 74 89

CHU de Rennes

Coordonnateurs : Pr Edouard Le Gall
Dr Véronique Despert
Service : Médecine de l'enfant et de l'adolescent
CHU de Rennes - Hôpital Sud
16, boulevard de Bulgarie - 35203 RENNES
Tél. : 33 (0)2 99 26 71 62 - Fax : 33 (0)2 99 26 71 95

CHU de Rouen

Coordonnateur : Dr Martine Grall-Lerosey
Service : Pédiatrie
CHU Hôpital Charles Nicolle
1, rue de Germont - 76030 ROUEN
Tél. : 33 (0)2 32 88 82 16

CHU de Strasbourg

Coordonnateur : Pr Michel Fischbach
Service : Pédiatrie
Hopital Hautepierre
1, avenue Molière - 67098 STRASBOURG
Tél. : 33 (0) 3 88 12 80 00

CHU de Toulouse

Coordonnateur : Dr Erick Grouteau
Service : Pédiatrie
Hôpital des enfants
330, avenue de Grande Bretagne - 31059 TOULOUSE
Tél. : 33 (0)5 34 55 84 20

CHU de Tours

Coordonnateur : Dr François Despert
 Service : Pédiatrie
 Hôpital Bretonneau
 2, boulevard Tonnellé - 37044 TOURS
 Tél. : 33 (0)2 47 47 38 68

CHU de Fort de France

Coordonnateur : Dr Y. Hadchouel
 Service : Pédiatrie
 Maison de la Femme de la Mère et de l'Enfant
 Centre Hospitalier La Meynard
 97200 FORT-DE-FRANCE
 Tél. : 0596 55 20 00

4. LES CONSULTATIONS À L'ÉTRANGER**Arménie**

Contact : Prof. Tamara Sarkisian
 Service : Departement of medical genetics of NIH of Armenia
 Center of Medical Genetics and Primary Health Care
 4 Tigran Mets Avenue,
 YEREVAN 375010, Armenia
 Tél. : 03741 54 43 65
 Fax : 03741 54 43 66
 tamsar@sci.am

Contact : Dr Shahsuvaryan Gohar
 Service : Pédiatre - Consultation pédiatrique
 Center of Medical Genetics
 5/1 Zakian str, YEREVAN 375091, Armenia
 Tél. : 03741 54 43 67

Canada

Contact : Dr Ronald M. Laxer
 Service : Rhumatologie - Consultation pédiatrique
 The Hospital for Sick Children
 555 University Avenue
 TORONTO, Ontario, M5G 1X8

Allemagne

Contact : Dr Elisabeth Weissbarth-Riedel
Service : Rhumatologie Enfants et Adolescents
Clinique Universitaire Martinistrasse
52 - 20246 HAMBOURG
Tél. : + 49 (0)40 42803 61 33
Tél. : + 49 (0)40 42803 65 27

Clinique Universitaire Im Neuenheimer - Feld 410
Contact : Dr Norbert Blank
Service : Rhumatologie, Médecine V
69120 HEIDELBERG
Tél. : +49 (0)6221 56 38030
Tél. : +49 (0)6221 56 38001

Contact : Dr Tilmann Kallinich
Service : Rhumatologie
Clinique Universitaire de Berlin, Campus Virchow
Augustenburger Platz 1 - 13353 BERLIN

Contact : Dr Arnd Giese
Service : Gastroentérologie
Marienhospital Herne
Hölkeskampring 40 - 44625 HERNE
Tél. : +49 (0)2323 499 51 75

République Tchèque

Contact : Dr Petra Krol
KDDL / Odd.vetsich deti
Ke Karlovu 2
PRAHA 2 - 121 00

Italie

Contact : Dr Silvia Magni Manzoni
 Service : Consultation FMF
 IRCCS Polyclinique San Matteo Piazzale Golgi
 27100 PAVIE
 Tél. : + 39 0382 502958
 Tél. : + 39 0382 527976

Contact : Pr. Raffaele Manna
 Service : Centre des Fièvres périodiques
 Polyclinique universitaire
 A. Gemelli Largo A. Gemelli 8 - 00168 ROME
 Tél. : + 39 0630 155173

IRCCS - Institut Clinique Via Manzoni 56
 20089 ROZZANO (Milan)
 Contact : Pr. Bianca Marasini, Dr Marco Massarotti
 Service : Rhumatologie
 Tél. : + 39 0282 246443
 Tél. : + 39 0282 242298

Royaume-Uni

Contact : Pr. Philip N. Hawkins, Dr Helen J. Lachmann
 Service : Centre national de l'Amylose
 Ecole de Médecine - University College Hampstead Campus
 Rowland Hill Street
 NW3 2PF - LONDRES
 Tél. : + 44 (0)207 433 2815
 Tél. : + 44 (0)207 433 2817

Grèce

Contact : Dr K. Konstantopoulos
 Faculté de Médecine
 75 Asias street - ATHÈNES
 kkonstan@med.uoa.gr

Maroc

Contact : Dr Z. Tazi Mezalek
 Service : Médecine Interne
 Hôpital Ibn Sina
 217 Hat Nahda - RABAT
 z.tazi@iam.ma

Tunisie

Contact : Dr Fatma Benmoussa
 Service : Médecine Interne A
 Hôpital Charles Nicolle
 Boulevard 9 avril - BS 1006 - TUNIS

Turquie

ISTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
 iç hastalıkları anabilim dalı

Contact : Dr. SERDAL UĞURLU
 Service : Rhumatologie
 Cerrahpaşa cad. fatih
 Koca Mustafa Pasa Street
 Tél. : 4143000 / Fax : 6321282

Contact : Pr. Huri Özdoğan
 Service : Rhumatologie
 Cerrahpas Medical Faculty - ISTANBUL
 huriozdogan@yahoo.com

Contact : Seza OZEN
 Service : Pediatric Rheumatology-Nephrology
 Hacettepe Üniversitesi
 ANKARA
 Tél. : +90 3123051863
 sezaozen@hacettepe.edu.tr

Israël

Contact : Pr. Avi Livneh
 Clinique de la FMF Sheba Medical Center Tel-Hashomer
 TEL AVIV - Israël 52621
 Tél. : + 972 3 5302454
 Tél. : + 972 52 6666160

Contact : Pr. BenChetrit
 Hôpital Hadassa
 JÉRUSALEM
 Tél. : ++972-2-6777111
 Fax : ++972-2-6777394

Liban

Contact : Dr André Mégarbané
 Service : Unité de Génétique Médicale
 Université Saint Joseph
 Rue de Damas - BP 11-5076 - BEYROUT
 Tél. : + 961 1 614 046
 Tél. : + 961 1 614 054
 megarbane@usj.edu.lb

États-Unis

Contact : Pr Peter D. Gorevic
 Service : Rheumatology, American Board of Internal Medicine
 Mount Sinai Medical Center
 325 Park Avenue Huntington - NEW YORK 11743
 Tél. : 631-351-3700
 peter.gorevic@mountsinai.org

Contact : Dr Raphaela / Goldbach-Mansky
 Service : National Institute of Arthritis
 NIH
 9000 Rockville Pike - Bethesda
 MARYLAND 20892
 Tél. : +1 301 435 62 43
 Tél. : +1 301 402 07 65

Contact : Terri Getzug, M.D.
 Service : Gastroenterology
 UCLA Medical Center in Los Angeles
 200 UCLA Medical Plaza, Suite 365A
 LOS ANGELES, California 90095
 Tél. : 310.825.1597

Contact : Pr. Philip Hashkes
 Chidren's Hospital
 3333 Burnett Ave - CINCINNATI, Ohio
 Tél. : + 1 513 636 4975

Belgique

Contact : Dr Chantal Lefebvre
 Médecin spécialiste en médecine interne
 Clinique Universitaire St-Luc U.C.L.
 Av. Hippocrate 10-1200
 BRUXELLES (Woluwe-Saint-Lambert)
 Tél. : 02/764.11.11

Les laboratoires

Laboratoires publics spécialisés

Laboratoire du Professeur Serge Amselem

Directeur de l'unité de recherche INSERM 654 sur les Bases moléculaires et cellulaires des maladies génétiques, Service de génétique et d'embryologie médicales, Hôpital Armand Trousseau, AP-HP, Paris 12^e.

Laboratoire des Professeurs Laurence Cuisset et Catherine Dodé

Chef de service du département de biochimie et génétique moléculaire, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris 14^e.

Laboratoire Professeur Isabelle Touitou

Généticienne, Chef de service de l'Unité médicale des maladies auto-inflammatoires au CHU de Montpellier, rattachée au centre de référence maladies auto-inflammatoires.

Les laboratoires privés

(récupèrent les échantillons des laboratoires de ville)

Laboratoire Pasteur-Cerba

Zone industrielle des Béthunes
7/11 rue de l'Equerre - 95310 SAINT OUEN L'AUMONE
Tél : 01.34.40.20.20

Laboratoire Biomnis

Secrétariat Cytogénétique

Lyon

Tél. : 04 72 80 10 07 - Fax : 04 72 80 10 08

Email : cytogenetique.lyon@biomnis.com

Paris

Tél. : 01 44 12 59 14 - Fax : 01 44 12 59 17

Email : cytogenetique.paris@biomnis.com

Les organismes

SITES INSTITUTIONNELS

Ministère de la Santé

www.sante.gouv.fr

Ministère de la Recherche

www.recherche.gouv.fr

Ministère de l'Éducation Nationale

www.education.gouv.fr

Handicap

www.handicap.gouv.fr

Union européenne

http://europa.eu/index_fr.htm

Orphanet

www.orpha.net

Institut des maladies rares

www.institutmaladiestares.net

Maladies rares Info service

www.maladiesraresinfo.org



RECHERCHE

INSERM

www.inserm.fr

Fondation pour la Recherche Médicale

www.frm.org

LES AUTRES SOURCES D'INFORMATION - SITES AUTOUR DES FRH

CeRéMAI

www.asso.orpha.net/CEREMAI

Alliance Maladies Rares

www.alliance-maladies-rares.org

Eurordis

www.eurordis.org

SOFREMIP

Société francophone pour la rhumatologie et les maladies inflammatoires en pédiatrie

<http://www.sofremip.org/>

ISSAID

International Society of systemic Auto-Inflammatory Diseases

<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID>

Collectif inter associatif sur la santé

www.leciss.org

Association espagnole

<http://fmf.portalsolidario.net/>

Site américain

<http://www.stopcaidnow.org/>

Association américaine

NOMIDALLIANCE

www.nomidalliance.net

Association italienne

<http://fmfpc.altervista.org/linkfmf.htm>



**NOMID
ALLIANCE**

Site d'information canadien

<http://www.fmfmontreal.org/home-f.htm>

Site en langue turque

<http://aileviakdenizatesi.com/>

PRINTO

Pediatric rheumatology international trials organisation

<http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/information/Francia/14.htm>

VIE QUOTIDIENNE**Integrascol**

www.integrascol.fr

Caisse d'allocations familiales

www.caf.fr



Dispositifs de prise en charge et d'aides : Cahier d'Orphanet « Vivre avec une maladie rare en France : Aides et Prestations » (téléchargeable) www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf

PRATIQUE**La maladie et la demande de crédit**

En fonction de leur projet et de l'assurance à laquelle ils ont souscrit, certains malades peuvent se voir refuser un crédit ou être soumis à une surprime tandis que d'autres l'obtiennent dans des conditions normales. La convention AERAS cadre ce type de situation et contribue à éviter les abus.

AERAS signifie s'assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé. Entrée en vigueur le 6 janvier 2007, elle a pour objectif de proposer le plus grand nombre de solutions pour permettre aux personnes ayant ou ayant eu un problème de santé d'emprunter. Elle concerne les prêts professionnels, les prêts immobiliers ainsi que les crédits à la consommation.

Pour en savoir plus sur la convention et sa mise en œuvre, vous pouvez consulter le site : www.aeras-infos.fr

Les associations en France

L'ASSOCIATION AFFMF

L'AFFMF est une association reconnue d'intérêt général, créée le 11 janvier 2006. Elle est membre des collectifs Alliance Maladies Rares et de la mission associations/INSERM.

Les objectifs prioritaires de l'AFFMF sont :

- L'information aux malades et la gestion au quotidien de ces maladies chroniques génétiques.
- L'aide au diagnostic pour les professionnels de santé.
- L'accompagnement de projets de recherche.
- La mise en œuvre d'un réseau international des associations.

Un conseil scientifique composé des spécialistes de la FMF soutient l'association.

- **Professeur Serge Amselem**
Directeur de l'unité de recherche INSERM 654 sur les Bases moléculaires et cellulaires des maladies génétiques, Service de génétique et d'embryologie médicales, Hôpital Trousseau.
- **Docteur Laurence Cuisset**
Généticienne au laboratoire de génétique moléculaire à l'hôpital Cochin.

- **Docteur Catherine Dodé**
Généticienne au laboratoire de génétique moléculaire à l'hôpital Cochin.
- **Professeur Gilles Grateau**
Chef de service de médecine interne à l'hôpital Tenon (Paris, 20^e),
coordonnateur du Centre de Référence sur les amyloses d'origine
inflammatoire et sur la Fièvre Méditerranéenne Familiale.
- **Docteur Véronique Hentgen**
Pédiatre, Centre Hospitalier de Versailles, rattachée au centre de
référence maladies auto-inflammatoires.
- **Docteur Pierre Khalifa**
Rhumatologue, ancien interne des hôpitaux de Paris, ancien chef de
clinique à l'hôpital Cochin.
- **Professeur Isabelle Koné-Paut**
Chef du service de pédiatrie générale, rhumatologie pédiatrique au
CHU du Kremlin-Bicêtre (94), coordonnatrice du centre de référence
maladies auto-inflammatoires.
- **Professeur Philippe Reinert**
Ex – chef de service de pédiatrie à l'hôpital intercommunal de Créteil
(94) et ex – vice-président du comité technique des vaccinations au
Ministère de la Santé.
- **Docteur Katia Stankovic Stojanovic**
Service de médecine interne, Centre de référence de l'amylose
inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale - Hôpital Tenon.
- **Professeur Isabelle Touitou**
Généticienne, chef de service de l'Unité médicale des maladies auto
– inflammatoires au CHU de Montpellier, rattachée au centre de
référence maladies auto-inflammatoires.

Pour joindre l'association

Adresse : 20, rue de Madrid - 75008 PARIS

Par téléphone : 01 48 74 41 71

Par mail : affmf@orange.fr

Site internet : www.affmf.org

L'ASSOCIATION AMWS-CINCA

L'AMWS-CINCA a été déclarée le 21 Juin 2006 à la Préfecture de Nantes, parution au journal officiel du 15 Juillet 2006, modification des statuts en date du 13 Septembre 2008, parution au J.O. du 6 Décembre 2008

L'AMWS-CINCA est référencée à AAS (Annuaire des Associations de Santé), EURORDIS Rarediseases Europe, et ORPHANET.

L'AMWS-CINCA est à la disposition des malades CAPS, maladies rares par excellence car 1 à 2 cas sur 1.000.000- soit entre 60 et 120 cas en France*.

Objectifs :

- rechercher et fournir une documentation aux malades atteints du :
 - FCAS Familial Cold Auto-inflammatory Syndrome ou Urticaire Familiale au Froid
 - MWS Muckle-Wells Syndrome
 - CINCA Chronique, Infantile, Neurologique, Cutané, Articulaire.
- servir de relais entre les structures médicales et les malades.
- liaisons avec les centres de référence, de compétences et les médecins traitants.
- entretenir entre les adhérents un esprit de solidarité et de convivialité tant en France qu'à l'étranger.

C'est ainsi que l'AMWS-CINCA entretient des relations étroites avec des familles Allemandes, Suisses et Américaines, ses statuts le lui permettant.

- faciliter l'accès aux thérapies nouvelles et efficaces.

L'AMWS-CINCA, en intervenant près des autorités médicales, a permis la prise en charge d'un médicament d'exception que certaines CPAM refusaient.

Pour joindre l'association

Adresse : 14, rue Panneton - 44470 CARQUEFOU

Par Téléphone. : 02 40 50 85 30

Par mail : amws@orange.fr

Site internet : www.amws-cinca.eu

* Source HAS Haute Autorité de Santé, avis de la commission transparence du 10 Février 2010.

Glossaire

A

Abandonnique	Personne qui souffre d'abandonnisme, c'est à dire un état psychologique de sentiment d'insécurité permanente lié à une peur irrationnelle d'être abandonné. Une demande d'affection pour combler un manque originel (une séparation traumatisante du passé), en même temps que l'impossibilité de l'accepter. Cette personne recrée alors les situations d'abandon, tout en n'en supportant pas la frustration.
Acide aminé	Molécule organique unité de base des protéines.
Amylose	Groupe de maladies tissulaires caractérisées par le dépôt de protéines insolubles dans un certain nombre de tissus humains. Ces protéines forment des agrégats moléculaires appelés « substance amyloïde ».
Arthralgie	Douleur au niveau des articulations.
Arthrite	Inflammation des articulations.
Articulations sacro-iliaques	Articulation du sacrum et des deux os iliaques en bas de la colonne vertébrale.
Atropinique	Médicament dont les effets sont proches de ceux de l'atropine. Les atropiniques luttent contre les spasmes et la diarrhée.
Auto-immune	Les maladies auto-immunes sont dues à une hyperactivité du système immunitaire à l'encontre de substances ou de tissus qui sont normalement présents dans l'organisme.

- Autosome** Tout chromosome non sexuel est autosome. Il y a 22 paires de chromosomes autosomes numérotés de 1 à 22 et une paire de chromosomes sexuels numérotée 23.
- Autosomique** Dont le gène est porté par un chromosome non sexuel.

C

- Céphalée** Douleur au niveau de la boîte crânienne, « mal de tête ».
- Colite** Inflammation du colon (souvent utilisé dans le langage commun pour parler de spasmes intestinaux pas forcément en rapport avec de l'inflammation).
- Conjonctivite** Inflammation de la conjonctive (surface de l'œil).

E

- Empathie** Mécanisme psychologique par lequel un individu peut comprendre les sentiments et les émotions d'une autre personne, sans les ressentir lui-même. L'empathie désigne une attitude envers autrui caractérisée par un effort objectif et rationnel de compréhension intellectuelle des ressentis de l'autre.
- Endogamie** Pratique qui consiste à choisir son partenaire à l'intérieur du groupe (social, géographique, professionnel, religieux, ...).
- Erysipèle** Infection de la peau (derme et hypoderme) souvent accompagnée d'un œdème (gonflement).
- Erythème** Rougeur sur la peau.

G

- Gamète** Cellule sexuelle qui n'a qu'un exemplaire de chaque chromosome. Chez l'homme, le gamète mâle est le spermatozoïde et le gamète femelle est l'ovule.
- Gène** Unité composée d'ADN localisée sur un chromosome et constituant le vecteur de l'hérédité.
- Mutation génétique** Région d'un chromosome qui porte une information déterminante, par exemple un trait morphologique (couleur des yeux), ou la fonction d'une protéine. Une mutation dans un gène apporte en général un changement visible dans la fonction par exemple d'une protéine.
- Gène récessif** Qui produit son effet seulement lorsqu'il existe sur les deux chromosomes.

I

Incidence	Nombre de nouveaux cas annuels de la maladie.
Inflammation	Réaction des défenses immunitaires du corps à une agression (infection, brûlure, allergie, défaut du système immunitaire...) Elle peut se manifester par des rougeurs, une tuméfaction.

O

Œdème	Gonflement.
--------------	-------------

P

Prurit	Sensation de vive démangeaison de la peau.
---------------	--

M

Maladie autosomique dominante	Maladie génétique issue de chromosomes autosomes qui peut être transmise par un seul parent.
Maladie autosomique récessive	Maladie génétique issue de chromosomes autosomes, pour laquelle il faut la transmission des deux parents.
Méninge	Membrane protectrice qui enveloppe le système nerveux central, une portion des nerfs crâniens et les racines des nerfs spinaux (ceux qui émergent de la moelle épinière et non du cerveau).
Méningite	Inflammation des méninges.
Molécule	Assemblage d'atomes dont la composition est donnée par la formule chimique (Ex : molécule de méthane CH ₄ est constituée d'un atome de Carbone et de 4 atomes d'Hydrogène). Groupe d'atomes liés les uns aux autres de manière stable (particule).
Morphinique	Se dit des médicaments apparentés à la morphine.
Myalgie	Douleur musculaire.

N

Néoplasique	Terme utilisé en médecine pour désigner une tumeur.
--------------------	---

P

Pathogénèse	Étude des facteurs qui provoquent la maladie (gène, environnement, conditionnement, ...).
Pénétrance	Proportion d'individus porteurs de la mutation génétique qui développent réellement la maladie.
Péricarde	Membrane séreuse enveloppant le cœur.
Péricardite	Inflammation du péricarde.
Péritoine	Membrane séreuse entourant certains organes pelviens et les organes abdominaux de l'appareil digestif sauf l'œsophage.
Péritonite	Inflammation du péritoine.
Plèvre	Membrane séreuse enveloppant les poumons.
Pleuro - péricardite	Inflammation simultanée de la plèvre et du péricarde.
Prévalence	Nombre de cas de malades présents à un moment donné dans une population.
Protéine	Chaîne contenant plus que 100 acides aminés ou Grosse molécule composée d'acides aminés dans tous les tissus de l'organisme.
Psychothérapie d'inspiration analytique	Pratique visant à donner du sens à soigner et, éventuellement, à résoudre les problèmes découlant d'une souffrance psychique rencontrée par les individus ou ayant des symptômes et pouvant se manifester par des symptômes. L'application des théories de la psychanalyse pure est conjuguée à un certain empirisme médical dans l'objectif de soulager plus rapidement. (Empirisme : Théorie selon laquelle la connaissance vient d'abord de l'expérience.).
Psychothérapie comportementale et cognitiviste	Application des principes issus de la psychologie scientifique à la pratique clinique ; elle travaille sur les symptômes et l'apprentissage de nouveaux comportements et systèmes de pensées (ou cognitions : faculté de connaître).
Psychothérapie psychocorporelle	Application des principes où le corps et l'esprit sont en interaction. Le corps est la mémoire de l'expérience vécue, les émotions peuvent être libérées et les messages de somatisation décryptés. Les différentes méthodes alternent verbalisation du ressenti et travail corporel (relaxation, sophrologie, hypnose...).

R

Rachis

Nom scientifique de la colonne vertébrale.

Résilience

Phénomène psychologique qui consiste, pour quelqu'un touché par un traumatisme, à prendre acte de son traumatisme pour ne plus vivre dans la dépression que ce traumatisme peut causer. Ce « vivre avec », dans le sens où cela fait partie de la vie de cet individu, ou l'acceptation de ce phénomène ne le diminue pas mais au contraire lui permet de revivre.

S

Sclérose

Durcissement pathologique d'un organe ou d'un tissu, dû au développement anormal d'éléments conjonctifs fibreux.

Séreuse ou membrane séreuse

Revêtement lisse des cavités du thorax et de l'abdomen qui contient une fine couche de liquide.

Synoviale

Tissu qui tapisse l'intérieur des articulations.

Splénomégalie

Augmentation de volume de la rate.

Syndrome

Ensemble des symptômes et des signes qui définit un état déterminé. On parle de syndrome quand on ne peut pas poser de diagnostic. Sinon, on parle de maladie.

T

Tiémonium

Molécule contenue dans le médicament « colchimax ».