

espoirs
Collection Maladies Rares

La Fièvre Méditerranéenne Familiale

ou maladie périodique



*fondation Groupama
pour la santé*

Vaincre les maladies rares

Association Française de la Fièvre
Méditerranéenne Familiale et des Autres
Fièvres Récurrentes Héritaires

Éditeur : Fondation d'entreprise Groupama pour la santé
Siège social : 8/10 rue d'Astorg - 75383 Paris cedex 08
Tél. : 01 44 56 32 18
info@fondation-groupama.com - www.fondation-groupama.com

espoirs
Collection Maladies Rares

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Avant-propos | 5 |
| La maladie | 7 |
| Nosologie - Pathogenèse - Génétique | 8 |
| La FMF, une maladie auto-inflammatoire héréditaire | 8 |
| La famille des fièvres récurrentes héréditaires | 10 |
| La génétique | 10 |
| Épidémiologie | 16 |
| Prévalence et incidence | 16 |
| Le rôle de l'histoire et de la géographie... | 17 |
| Histoire de la maladie et origines | 19 |
| Les éléments du diagnostic | 20 |
| Signes cliniques et symptômes | 20 |
| Méconnaissance et erreurs de diagnostic | 23 |
| Approche diagnostique devant une fièvre récurrente | 24 |
| Évolution et maladies associées | 28 |
| Le risque majeur : l'amylose rénale | 28 |
| Les autres complications possibles | 30 |
| Les maladies associées | 30 |
| Traitement et suivi | 32 |
| La colchicine : un traitement de fond | 32 |
| Crises et médecine d'urgence | 35 |
| Grossesse et allaitement | 38 |
| Les perspectives | 41 |
| Les avancées | 42 |
| La recherche fondamentale : de la FMF aux FRH | 42 |
| La recherche clinique autour de la FMF | 43 |
| Les congrès | 44 |
| L'organisation des soins | 45 |
| Le plan national maladies rares 2005-2008 | 45 |
| Les centres de référence | 49 |
| Les centres de compétence | 51 |

| | |
|---|-----------|
| Le quotidien | 53 |
| Gérer au quotidien | 54 |
| La vie en société | 56 |
| La maladie et l'école | 56 |
| La maladie et le milieu professionnel | 65 |
| Les conséquences psychologiques | 69 |
| La période de l'errance diagnostique | 69 |
| L'aspect chronique | 70 |
| L'aspect génétique | 72 |
| Informations utiles | 75 |
| Les consultations en France | 75 |
| Les centres de référence | 75 |
| Les centres de compétence adultes | 76 |
| Les centres de compétence pédiatriques | 78 |
| Les consultations à l'étranger | 79 |
| Les laboratoires | 81 |
| Les organismes | 81 |
| Les autres sources d'information | 82 |
| L'association | 83 |
| Pratique | 85 |
| Remerciements | 86 |

Avant-propos

La Fondation Groupama pour la santé, 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 le soutien aux jeunes chercheurs.

En créant « Espoirs, Collection Maladies Rares », 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 traitée, 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 d'en rédiger le contenu, la Fondation Groupama pour la santé propose aux lecteurs l'aide de femmes et d'hommes qui vivent le même quotidien, 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 phénomènes physio-pathologiques 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 au service d'une cause nationale de santé publique.

Fondation Groupama pour la santé

8 et 10, rue d'Astorg - 75383 Paris Cedex 08 - Tél. : 01 44 56 32 18
info@fondation-groupama.com - www.fondation-groupama.com

La Fièvre
Méditerranéenne
Familiale
ou maladie
périodique

la Maladie

Nosologie - Pathogenèse - Génétique

■ La FMF, une maladie auto-inflammatoire héréditaire

La Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF), également connue sous le nom de maladie périodique, est une fièvre récurrente héréditaire (FRH). Elle appartient à la famille des maladies auto-inflammatoires héréditaires dont elle est la plus fréquente.

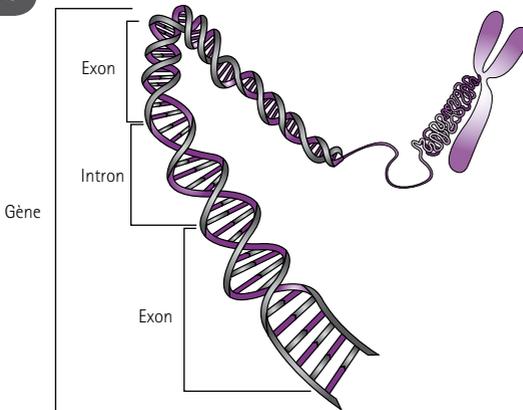
Faisant partie des maladies rares (moins de 1 cas sur 2000), les FRH sont à ce jour encore mal connues et pour certaines encore orphelines de traitement.

Les maladies auto-inflammatoires héréditaires constituent un ensemble de maladies rares transmises génétiquement sur un mode qu'on appelle « mendélien » : la transmission de ces maladies est due à une mutation dans un seul gène.

Nosologie :
étude des maladies dans la manière de les classer.

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

Gène



Le gène est un fragment d'ADN formant une unité fonctionnelle responsable de la réalisation d'un caractère héréditaire ou d'une fonction.

Séreuse:

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

Inflammation:

réaction des défenses immunitaires du corps à une agression (infection, brûlure, allergie, défaut du système immunitaire...).

Elle peut se manifester par:

- Érythème, rougeur sur la peau.
- Œdème, gonflement.

Molécule:

assemblage d'atomes dont la composition est donnée par la formule chimique, exemple: molécule de méthane CH_4 est constituée d'un atome de Carbone et de 4 atomes d'Hydrogène.

Macrophage:

organisme de défense cellulaire luttant contre les agents infectieux.

Les premiers signes de la maladie apparaissent avant l'âge de 10 ans dans plus de 30% des cas et avant 20 ans dans 90% des cas. Elle se révèle par de la fièvre associée à d'autres symptômes liés à l'inflammation de tissus appelés «**séreuses**», qui dure de 24 heures à plusieurs jours et qui réapparaissent à des intervalles de durée variable. Durant la crise, des signes cliniques et biologiques (visibles aux analyses du sang) d'une **inflammation** apparaissent subitement.

Ces maladies, essentiellement déterminées par une anomalie génétique, entraînent un dysfonctionnement du système immunitaire. Constitué d'un ensemble de cellules et de **molécules** (globules blancs, en particulier les polynucléaires et les **macrophages**, anticorps...), le système immunitaire a pour rôle de nous défendre contre les agressions extérieures (virus, bactéries, microbes, etc.). Chez les personnes atteintes de maladies auto-inflammatoires héréditaires, le système immunitaire de première ligne s'active sans facteur déclenchant entraînant habituellement une réaction inflammatoire semblable à celle des infections.

Les maladies auto-immunes, dans leur forme multi-systémique, sont beaucoup plus fréquentes (comme, par exemple, la polyarthrite rhumatoïde). Dans ces maladies, c'est le système immunitaire acquis «de deuxième ligne» qui est emballé contre l'organisme.

La Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) est la plus fréquente et la mieux connue des fièvres récurrentes héréditaires et l'on dispose d'un traitement: la colchicine. On estime entre 5000 et 15000, le nombre de malades en France.

■ La famille des fièvres récurrentes héréditaires

Les autres fièvres héréditaires récurrentes ne concernent que quelques centaines voire dizaines de malades. Les trois principales autres maladies également dues à des anomalies génétiques sont identifiées :

- la fièvre héréditaire périodique liée au récepteur du TNF (appelé TRAPS pour Tumor Necrosis Factor (TNF) receptor periodic syndrome),
- le syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D (HIDS pour Hyperimmunoglobulinemia D syndrome),
- et les fièvres périodiques héréditaires liées à des mutations du gène CIAS1 (Cold Induced Auto-inflammatory syndrome 1): le **syndrome** de Muckle-Wells, l'urticaire familiale au froid et le syndrome CINCA (Chronic infantile neurological cutaneous and articular) également appelé NOMID (Neonatal onset multisystemic inflammatory disease).

Comme la FMF, ces maladies se distinguent des maladies auto-immunes par l'absence d'auto-anticorps (anticorps dirigés contre les propres constituants d'un individu) et de cellules auto-réactives et s'intègrent ainsi dans le groupe des maladies auto-inflammatoires héréditaires.

Une quatrième et même une cinquième fièvre récurrente ont été découvertes en 2008.

■ La génétique

La FMF est une maladie résultant d'une mutation génétique.

Syndrome :
ensemble des symptômes et des signes qui définit un état déterminé.

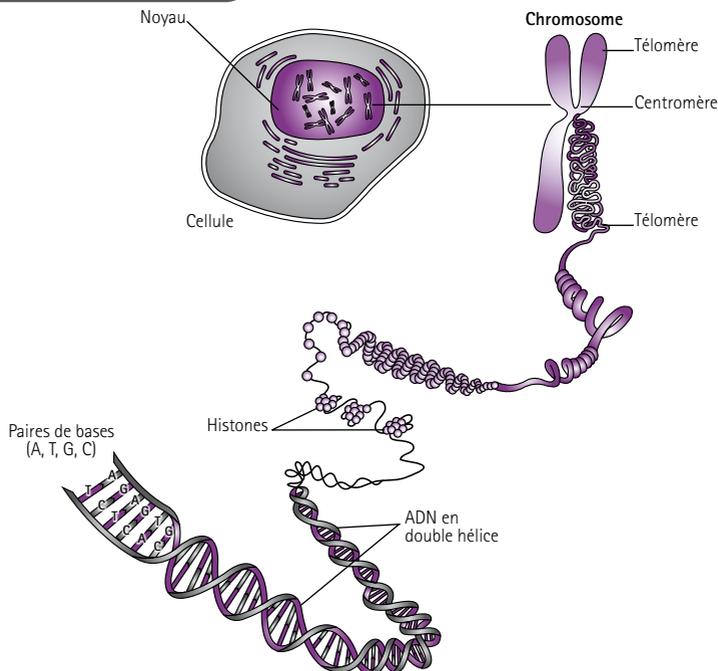
Autosome :
tout chromosome non sexuel est autosome.
Il y a 22 paires de chromosomes autosomes numérotés de 1 à 22 et une paire de chromosomes sexuels numérotée 23.

Protéine :
chaîne contenant plus de 100 acides aminés.

> Quelques précisions sur la notion de maladie génétique

Le corps humain est une usine qui fabrique tous les composants nécessaires à son fonctionnement à partir d'unités de base : les cellules. L'être humain est constitué de plusieurs milliards de cellules de formes et de caractères différents. Au centre de chaque cellule, se trouve le noyau cellulaire qui abrite 23 paires de chromosomes (22 paires d'**auto-somes** et 1 paire de chromosomes sexuels X ou Y) qui eux-mêmes protègent l'ADN. L'ADN est la molécule qui porte les gènes, soit toutes les informations concernant l'organisme. Un gène est une séquence d'ADN, c'est une unité fonctionnelle qui code une **protéine**. Chaque cellule contient l'ensemble de nos

De la cellule au gène



gènes, mais ne les utilise pas tous. À chaque type de cellule correspond une série de gènes qui sont utilisés, d'autres sont silencieux.

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 « la bibliothèque » qui renferme tout le patrimoine héréditaire de l'individu. Le chromosome est « un livre » de cette bibliothèque, le gène en est une « page », l'ADN en est les lettres. Nous disposons de chaque gène en double exemplaire : le premier vient de notre mère, le deuxième de notre père. Dans les maladies génétiques, des erreurs irréversibles se produisent lors de la copie de l'information génétique au niveau des lettres. Il peut s'agir alors d'une mutation génétique.

La FMF est considérée comme une **maladie génétique à transmission autosomique récessive**. Elle présente les caractéristiques suivantes :

- la présence de deux gènes mutés est indispensable pour que la maladie s'exprime,
- l'un des deux gènes mutés est transmis par le père, l'autre par la mère,
- le gène muté est sur un chromosome non sexuel (ni X, ni Y). Les chromosomes non sexuels s'appellent « autosomes », c'est pourquoi la **maladie est dite autosomique**,
- elle atteint autant les hommes que les femmes,
- une grande part des malades appartient à une population à risque,
- la consanguinité augmente le risque.

Le gène qui porte les mutations responsables de la Fièvre Méditerranéenne Familiale a été identifié en 1997 et a été appelé MEFV (pour MEditerranean FeVer).

Maladie autosomique récessive :

maladie génétique issue de chromosomes autosomes, pour laquelle il faut la transmission des deux parents.

Maladie autosomique dominante :

maladie génétique issue de chromosomes autosomes qui peut être transmise par un seul parent.

Gène récessif :

qui produit son effet lorsque les deux gènes homologues des deux chromosomes s'expriment.

Allèle :
différentes versions
possibles d'un
même gène.

Depuis cette découverte, une centaine de mutations a été identifiée dans le gène *MEFV*. Chaque mutation est codifiée. Quatre d'entre elles représentent au moins 80% des mutations trouvées chez des malades. La plus fréquente est la M694V. Viennent ensuite les V726A, M694I et M680I. Elles sont parfois nommées différemment en fonction de la nouvelle nomenclature.

Une personne qui est atteinte d'une seule mutation (transmise par un seul des deux parents) est appelée hétérozygote simple ou porteur sain : elle porte en elle une mutation couplée à un gène non muté. Cette appellation traduit le fait que, le plus souvent, ces personnes n'ont pas de symptôme de la maladie, elles ne sont pas malades mais peuvent transmettre la mutation à leurs enfants.

Génotype :
ensemble des allèles
d'un individu d'une
espèce donnée.

Il existe également des hétérozygotes composites, c'est-à-dire qu'ils sont porteurs de deux mutations différentes. Par exemple : M694V + V726A.

Une personne atteinte de deux mutations identiques est appelée homozygote. Par exemple : M694V + M694V.

Les mutations les plus courantes

| | | | |
|-------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| EXON 10 | M694V (nt 2080 ATG > GTG) | EXON 2 | E148Q (nt 442 GAG > CAG) |
| | V726A (nt 2177 GTT > GCT) | | E167D (nt 501 GAG > GAC) |
| | M680I (nt 2040 ATG > ATC) | | T267I (nt 442 ACA > ATA) |
| | M680I (nt 2040 ATG > ATA) | EXON 5 | F479L (nt 1437 TTC > TTG) |
| | M680L (nt 2038 ATG > CTG) | EXON 3 | F479L (nt 1437 TTC > TTG) |
| | M694I (nt 2038 ATG > CTG) | Allèles complexes | E148Q-V726Δ |
| | K695R (nt 2084 AAG > ATA) | | E148Q-M694V |
| | R761H (nt 2282 CGT > CAT) | | E148Q-P369S |
| | A744S (nt 2230 GCC > TCC) | | E148Q-Δ1692 |
| | S675N (nt 2024 AGC > AAC) | | E167D-F479L |
| Δ1692 (nt 2076-2080del) | P369S-R408Q (nt 1223 CGG > CAG) | | |
| ΔM694 (nt 2078-2080del) | E148Q P369S R408Q | | |
| T681I (nt 2042 ACT>ATT) | | | |

Source : Inserm, département de l'information scientifique et de la communication.

Exon : fragment du gène qui porte l'information du code génétique.

■ Si le ou les parents sont malades ou porteurs : que se passe-t-il ?

Nous rappelons qu'en génétique, ces probabilités ne sont que théoriques. En pratique, c'est la « loi du hasard » qui s'applique à chaque grossesse.

Dans les schémas, les pastilles en couleurs représentent les gamètes (cellules reproductrices, spermatozoïdes et ovules)

● Gamète porteur du gène normal

● Gamète porteur du gène muté

Personne malade

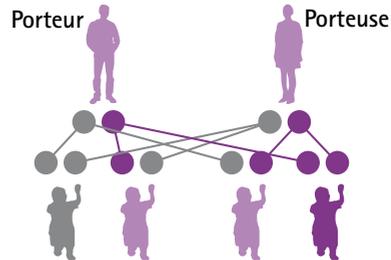
Personne non malade mais porteuse du gène muté

Personne non porteuse du gène muté

Cas N° 1 La situation la plus fréquente. Deux parents porteurs sains.

À chaque grossesse, ce couple peut :

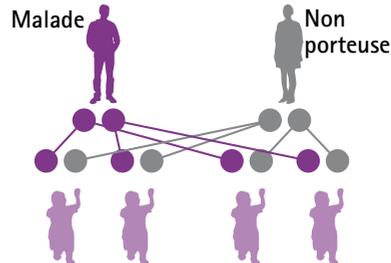
- avoir un enfant sur quatre qui ne portera aucune mutation,
- avoir un enfant sur deux porteur d'un gène muté,
- avoir un enfant sur quatre porteur des deux gènes mutés donc malade.



Synthèse : cette situation explique le fait que la FMF puisse sauter plusieurs générations, des parents porteurs non malades et un risque sur quatre d'avoir un enfant malade.

Cas N° 2 Un parent malade, un parent sain.

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

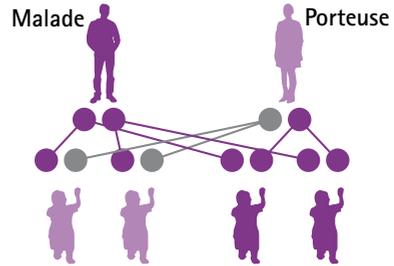


Synthèse : ce couple n'aura pas d'enfant malade. Cette situation explique également le fait que la FMF puisse sauter plusieurs générations. Tous les enfants étant porteurs, à l'âge d'avoir des enfants, ils peuvent se retrouver dans le cas n°1.

Cas N° 3 Un parent malade, un parent porteur.

À chaque grossesse, ce couple peut :

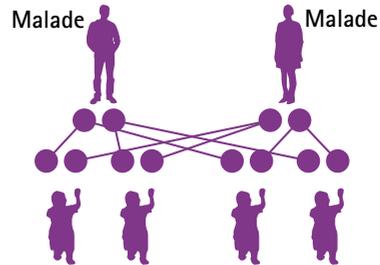
- avoir un enfant sur deux porteur d'un gène muté,
- avoir un enfant porteur de deux gènes mutés donc malade.



Synthèse: ce couple a un risque sur deux d'avoir un enfant malade.

Cas N° 4 Les deux parents malades.

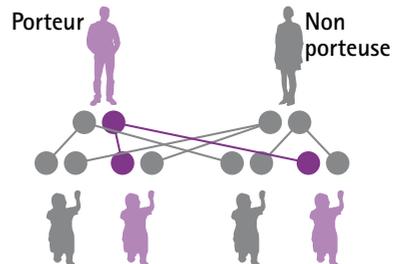
À chaque grossesse, ce couple a tous ses enfants malades.



Cas N° 5 Un parent porteur, un parent sain.

À chaque grossesse, ce couple peut :

- avoir un enfant sur deux sain,
- avoir un enfant sur deux porteur d'un gène muté.



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

Épidémiologie

En médecine, l'épidémiologie est l'étude de la répartition, de la fréquence et de la gravité des maladies. Elle détermine les modes de transmission des maladies et donc permet de les combattre. Elle est l'un des piliers de la santé publique.

■ Prévalence et incidence

Pour comprendre l'épidémiologie de la FMF, il est indispensable de connaître les termes « incidence », « prévalence » et « pénétrance ».

> Qu'est-ce que l'incidence ?

L'**incidence** est le nombre de nouveaux cas diagnostiqués annuellement. Il n'y a pas de données d'actualité sur le sujet. Comme on l'a vu statistiquement, un couple porteur a un risque théorique sur quatre d'avoir un enfant malade. Mais il ne s'agit là que de statistiques et on connaît dans des familles atteintes, des fratries indemnes comme des fratries où tous les enfants sont malades.

> Qu'est-ce que la prévalence ?

La **prévalence** est la fréquence observée de la maladie à un moment donné dans une population donnée. En résumé, l'incidence ne tient compte que des nouveaux cas par an alors que la prévalence correspond au nombre total de malades présents. Par conséquent, la prévalence est toujours supérieure à l'incidence. La prévalence distingue la fréquence clinique, c'est-à-dire le nombre de personnes dans une population qui présente des signes cliniques. Dans la FMF, le nombre réel de malades est sous-estimé car certaines formes peuvent passer inaperçues ou être mal identifiées, voire non identifiées dans les pays où la maladie est rare.

Incidence :

nombre de nouveaux cas annuels de la maladie.

Prévalence :

nombre de malades dans une population à un moment donné.



John Snow

est considéré comme l'un des fondateurs de l'épidémiologie.

Pénétrance:
*proportion d'individus
porteurs de la
mutation génétique qui
développent réellement
la maladie.*

E148Q,
*s'agit-il d'une
mutation ou d'un
variant de séquence?
C'est la question que
se pose la génétique
aujourd'hui.*

**Génétique des
populations:**
*science qui cherche à
expliquer l'adaptation
et la spécialisation
des populations sous
l'influence de la
sélection naturelle,
des mutations et des
migrations.*

La fréquence génétique est une donnée mathématique. Elle inclut tous les individus ayant au moins deux mutations dans le gène MEFV. Différentes sources indiquent pour les populations à risque que la prévalence est de 1 sur 150 à 1 sur 1 000. La fréquence génétique des hétérozygotes (porteurs sains) pour ces populations varie selon les études de 1 sur 4 à 1 sur 20.

Pour affiner cette approche, on tient compte de la **pénétrance** des mutations. C'est le rapport entre le nombre de personnes qui ont les symptômes de la maladie (fréquence clinique) et le nombre de personnes qui ont un test génétique positif montrant deux mutations (fréquence génétique). Ainsi, la double mutation M694V a une pénétrance comprise entre 95 et 98%, c'est-à-dire que dans presque tous les cas, les gens qui ont cette double mutation sont malades. Pour la mutation **E148Q**, moins de 20% des personnes ayant cette double mutation sont malades (à titre indicatif, au moins 2% de la population générale a une mutation hétérozygote E148Q). Ceci pose la question de l'impact de la mutation E148Q. On commence à parler davantage d'un «variant de séquence» (dans certaines situations, ce pourrait être un élément favorisant la maladie) plutôt qu'une mutation signant la maladie.

■ Le rôle de l'histoire et de la géographie...

Comme son nom l'indique, la FMF touche principalement les populations du pourtour méditerranéen. Elle semble être apparue il y a plusieurs milliers d'années dans le bassin de la Mésopotamie, dans la région où se situe de nos jours Israël. Les mutations génétiques se sont depuis perpétuées dans la région et se sont aussi répandues via les voies de commerce (route des Phéniciens faisant du commerce à l'époque

des romains et, plus tard, route de la soie à partir du XII^e siècle) ainsi qu'avec les invasions et les migrations de populations (comme les invasions arabes en Espagne).

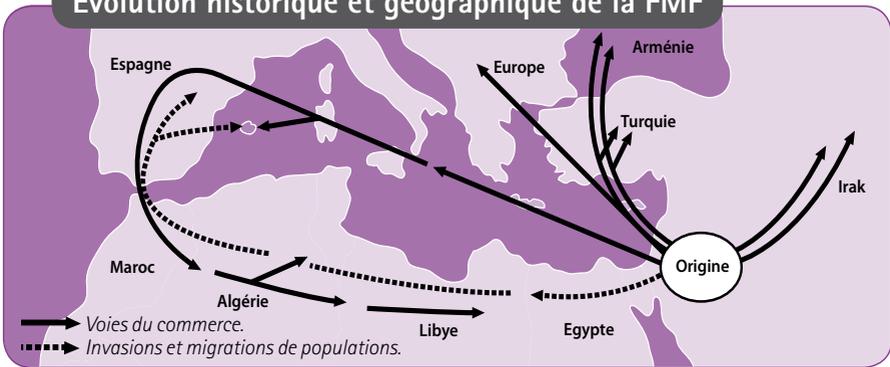
Le nombre de malades reste nettement plus important dans les populations arméniennes, juives séfarades et turques. Aujourd'hui, la Fièvre Méditerranéenne Familiale est retrouvée dans le monde entier mais chez des patients ayant des origines méditerranéennes même après plusieurs générations (voir la génétique en page 14).

L'Italie, par exemple, qui de tout temps a accueilli les populations immigrantes en transit, compte de nombreux cas de FMF.

Avantage sélectif:

caractère présent chez un individu qui lui permet de se reproduire plus que les autres êtres vivants. Ce caractère va donc se répandre dans la population et fera évoluer l'espèce.

Évolution historique et géographique de la FMF



> Comment expliquer ces différences de prévalence ?

Les hypothèses avancées des généticiens de population s'orientent vers deux explications : l'**avantage sélectif** et l'**endogamie**.

On suppose que dans l'histoire ancienne, par besoin d'adaptation à un environnement, des individus sont nés avec des mutations génétiques leur permettant de mieux répondre à des agressions extérieures. L'avantage sélectif se maintient à travers

Endogamie :

pratique qui consiste à choisir son partenaire à l'intérieur du groupe (social, géographique, professionnel, religieux...).

Mendel,
père fondateur de
la génétique en 1865.

les générations confortées par le lien communautaire. On pense encore aujourd'hui que les porteurs sains (hétérozygotes simples) seraient mieux armés pour combattre certaines maladies infectieuses.

■ Histoire de la maladie et origines

La Fièvre Méditerranéenne Familiale est connue depuis plusieurs siècles.

| | |
|------|---|
| 1908 | Janeway et Mosenthal publient le cas d'une adolescente atteinte depuis l'enfance de crises répétées (douleurs abdominales et fièvre) sous le titre de syndrome paroxystique peu commun. |
| 1930 | Alt et Barker publient l'observation d'un jeune homme atteint de fièvre, douleurs articulaires et abdominales sous le nom de fièvre d'origine inconnue. |
| 1937 | Althausen remarque le caractère familial de la maladie et note l'existence d'une albuminurie transitoire. |
| 1945 | Un allergologue nommé Siegal , lui-même malade, décrit la maladie sous le nom de péritonite paroxystique bénigne. |
| 1948 | Introduction du terme de maladie périodique qui regroupe des affections hétérogènes et cycliques ayant pour point commun le caractère aigu et régressif des symptômes. |
| 1950 | C'est dans le courant des années 50 que la principale complication de la FMF est nommée. Il s'agit de l'amylose rénale. Non spécifique à la FMF, cette complication est commune à toutes les inflammations chroniques. |
| 1951 | La maladie est complètement décrite par Cattan et Mamou . |
| 1957 | Siguiet signe un livre intitulé « Maladies vedettes ». Celui-ci comporte un chapitre sur la maladie périodique. |
| 1970 | C'est dans les années 70 que les premières transplantations sont réalisées dans la FMF (publication de Cohen et Alen 1971 dans le Lancet). |
| 1972 | L'efficacité sur les symptômes de la Colchicine est observée pour traiter la FMF . |

| | |
|--------------------|--|
| 1975-1980 | La colchicine est prescrite de manière courante aux patients. |
| 1970-1980 | La recherche évolue et avec elle les méthodes de dépistage. C'est à cette époque qu'apparaît le test à l' aramine . Utilisée en anesthésie, cette molécule est susceptible de déclencher des poussées de FMF et donc de permettre d'établir un diagnostic. Trop dangereux car il augmente la pression artérielle, il sera supprimé dans les années 1980. |
| 1986 | Les premiers vrais travaux sur l'efficacité de la colchicine à la fois sur les crises et sur la prévention de l'amylose rénale sont publiés par une équipe israélienne. |
| 1992 | Le gène de l'affection, appelé MEFV pour MEditerranean FeVer, est localisé sur le bras court du chromosome 16. |
| 1997 | Le gène MEFV est identifié par deux équipes en parallèle. Le gène code une protéine nommée marénostrine par l'équipe française (du latin à mare nostrum, mer Méditerranée) et pyrine par l'équipe israélo-américaine (nom grec de la fièvre). Le premier test génétique qui permet de dépister la FMF est mis au point en même temps. |
| depuis 1997 | La recherche génétique autour de la FMF met en évidence d'autres maladies avec des symptômes communs regroupées sous le nom de fièvres récurrentes héréditaires. |

Les éléments du diagnostic

■ Signes cliniques et symptômes

Beaucoup de personnes atteintes de FMF reconnaissent leur maladie lorsqu'on parle de maladie capricieuse! En effet, les crises de FMF peuvent survenir à chaque instant, sans raison apparente et changer de forme à travers les années.

Les premiers symptômes de la maladie apparaissent généralement très tôt: avant 5 ans dans 75% et avant 20 ans dans 90% des cas. Ils se traduisent

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.*

Péricarde:
*membrane séreuse
enveloppant le cœur.*

par des accès de fièvre répétitifs accompagnés de douleurs liées à l'inflammation d'une ou plusieurs séreuses.

Les crises s'annoncent souvent par une grande fatigue et un manque d'appétit. Les malades reconnaissent aisément l'état qui les précède, la sensation de gêne à l'endroit où s'installe l'inflammation, la fatigue. Ils peuvent dans certains cas devenir irritables, avoir des sensations de vertige, faire preuve de boulimie ou au contraire ne pas avoir faim. Puis la fièvre apparaît de manière plus ou moins fulgurante en fonction des crises. Elle se situe en général entre 38,5° et 39 °C mais peut aller jusqu'à 40 °C. Elle s'accompagne de douleurs intermittentes aiguës qui touchent l'abdomen, les articulations, le thorax ou la peau.

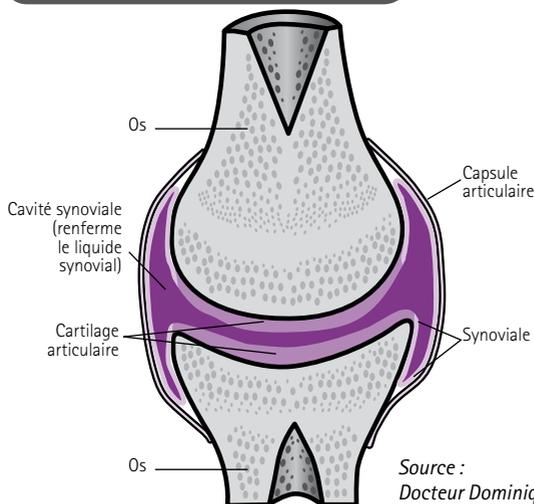
Les crises douloureuses abdominales (par inflammation du **péritoine**, membrane qui recouvre tous les organes de l'abdomen) accompagnées de nausées et de vomissements sont les plus fréquentes. Elles accompagnent 90% des crises chez l'enfant (elles diminuent chez l'adulte) et peuvent être prises à tort pour une affection chirurgicale telle qu'une appendicite ou une **péritonite**.

Viennent ensuite les douleurs thoraciques (par inflammation de la **plèvre** qui recouvre les poumons et/ou **péricarde** qui recouvre le cœur) qui touchent 50% des cas. Elles sont généralement localisées d'un seul côté et peuvent être intenses au point que le patient ait du mal à respirer profondément.

Pour 30% des cas, les douleurs articulaires (par inflammation des membranes synoviales qui tapissent l'intérieur des articulations) apparaissent, touchant en général une seule articulation à la fois : hanches, genoux, chevilles, plus rarement l'épaule, et sont

parfois accompagnées de plaques rouges (érythémateuses). Elles peuvent être très enflées, douloureuses et même empêcher le malade de marcher. Ces douleurs peuvent facilement durer jusqu'à deux semaines avant leur disparition complète.

Gaine synoviale d'un genou



Moins fréquentes, les douleurs testiculaires unilatérales (orchite) représentent 10% des cas.

Des signes cutanés peuvent également accompagner les crises dans 7 à 40% des cas. Le plus fréquent d'entre eux est une **plaque érythémateuse** et très douloureuse au niveau de la cheville que l'on appelle «pseudo-érysipèle» (par comparaison à l'érysipèle qui est une infection de la peau qui donne les mêmes signes et qui est due à une infection due à une bactérie).

Exceptionnellement, il peut même survenir une péricardite récidivante (inflammation de l'enveloppe externe du cœur), une myosite (inflammation du muscle) ou une méningite (inflammation des **méninges** qui enveloppent le cerveau).

Orchite :
inflammation des testicules.

Plaque érythémateuse :
plaque rouge ou rose.



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
épière et non du
cerveau).*

Arthralgie :
*douleur au niveau
des articulations.*

Myalgie :
douleur musculaire.

**Phrase entendue
par des parents avant
le diagnostic :**

« Madame, c'est vous
qui devriez consulter,
votre enfant n'a rien. »

Les cas les plus fréquemment rapportés décrivent des épisodes de forte fièvre accompagnés d'un ou plusieurs symptômes à la fois. Ces accès s'arrêtent spontanément au bout de quelques jours en laissant le patient fatigué mais en bonne santé jusqu'à la prochaine crise.

La fréquence et l'intensité des crises de FMF sont très variables d'un patient à l'autre et d'un épisode à l'autre. Elles peuvent se manifester de manière très diverse et évoluent différemment chez la même personne selon les époques de sa vie. On constate le plus souvent, par exemple, que les crises sont moins fréquentes pendant la grossesse. En revanche, l'adolescence correspond à une période où les crises sont plus rapprochées.

Même si on a constaté qu'elles durent généralement entre 24 et 72 heures, certains symptômes, comme la fatigue ou parfois les atteintes articulaires, peuvent immobiliser le malade durant des périodes pouvant s'étirer sur plusieurs semaines. Entre les crises, il n'y a habituellement pas de symptômes, parfois des douleurs articulaires (**arthralgies**) et musculaires (**myalgies**) à l'effort.

Des facteurs déclenchants comme l'émotion, le stress (peur d'un examen, par exemple), l'activité physique inhabituelle, le manque de sommeil, un examen paraclinique invasif, les menstruations chez 17% des patientes, le froid, le chaud... sont identifiés.

■ Méconnaissance et erreurs de diagnostic

Beaucoup de patients errent pendant des années avant que le diagnostic ne soit posé. Chaque symptôme peut faire penser à toute une série d'affections : virose, maladie infectieuse, appendicite, péritonite, rhumatisme articulaire, douleur intercostale...

Lors de crises violentes, des examens pénibles (scintigraphie, biopsie, etc.) voire des opérations chirurgicales (appendicectomie) peuvent être réalisés à mauvais escient.

À l'inverse, chez certains patients, les malaises répétitifs ne débouchant sur aucune constatation clinique peuvent être confondus avec des douleurs d'origine psychosomatique (surtout si les crises surviennent avant un contrôle en classe, par exemple) d'autant que ces symptômes reviennent à intervalles plus ou moins réguliers, et qu'entre les crises, le patient n'est pas malade.

**Autre phrase
prononcée durant
la consultation et
devant l'enfant âgée
de 10 ans :**

« Votre enfant ne mourra pas avant 20 ans et ne finira pas dans un fauteuil roulant alors, son cas ne nous intéresse pas. »

Témoignage

On m'a dit que c'était psychosomatique

Moi, c'est Pascale, 40 ans. Enfant, on disait que j'étais toujours malade. Ça n'a pas beaucoup changé en grandissant, au contraire.

Puis, il y a 7 ou 8 ans, j'ai commencé à déclencher des crises « bizarres » qui duraient une semaine : fièvre, douleur thoracique, articulaires, musculaires, diarrhée, sensation d'ébriété (tête qui tourne, manque d'équilibre).

Comme j'étais dépressive à ce moment-là, on m'a dit que c'était psychosomatique sans chercher à me soigner.

■ Approche diagnostique devant une fièvre récurrente

Aujourd'hui, la FMF ne devrait plus être un diagnostic d'élimination compte tenu de la mise à disposition d'un outil diagnostique (le test génétique). Mais comme toutes les maladies, on ne la recherche que quand on y pense !

> **Première étape du diagnostic :** éliminer les autres causes plus fréquentes de fièvres récurrentes.

Il existe des fièvres qui peuvent apparaître avec des

Néoplasique :
terme utilisé en médecine pour désigner une tumeur.

Auto-immune :
les maladies auto-immunes sont dues à une hyperactivité du système immunitaire dirigé contre des substances ou des tissus de l'organisme.



Lorsqu'une personne souffre de douleurs et de fièvre, on commence par vérifier par une **prise de sang**, la présence d'une inflammation.

Image et texte tirés de www.sparadrap.org

causes infectieuses, **néoplasiques** ou **auto-immunes**. Les épisodes fiévreux de la FMF peuvent également ressembler à des viroses banales à répétition, à ceux de la maladie de Still, de Behçet ou de Crohn.

> Deuxième étape : l'analyse clinique.

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

> Les examens associés :

- Recherche d'un syndrome inflammatoire : lorsqu'une personne souffre de douleurs et de fièvre, on commence par vérifier par une prise de sang, la présence d'une inflammation. Certains tests comme la CRP (protéine C réactive) doivent être réalisés pendant la crise. Si les résultats de ces tests ne sont pas normaux avec le tableau clinique dépeint ci-dessus, la suspicion d'une FMF peut alors être posée. Dans des cas isolés, il a été constaté une augmentation des transaminases qui sont des substances produites dans le foie (le lien avec la FMF reste à expliquer).

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

Si la SAA est négative (résultat normal), le risque d'amylose secondaire est quasi nul (voir page 28). Le test est réalisé dans très peu d'endroits en France (3 laboratoires hospitaliers actuellement). Quand il est utilisé par les spécialistes de ces maladies en phase de diagnostic, certains peuvent juger inutiles le test génétique.

- Le test génétique : l'expertise génétique est envisagée comme confirmation de la suspicion clinique. L'analyse clinique détermine le choix des gènes à tester. C'est pourquoi le médecin prescripteur remplit une fiche clinique indiquant le tableau clinique et précisant le type de fièvre récurrente recherché.

Le test génétique consiste pour le patient à effectuer une prise de sang dans un laboratoire de ville ou dans un laboratoire hospitalier. On lui demandera de signer un consentement éclairé obligatoire pour tout test génétique. En outre, dans certains laboratoires, les échantillons peuvent être conservés pendant plusieurs années (avec l'accord du patient) et utilisés dans le cadre de recherche (toujours avec le consentement du patient).

Actuellement, ce test non obligatoire a une prise en charge différente selon le circuit suivi par le patient. En ville, des laboratoires privés utilisent les kits diagnostiques pour les mutations les plus fréquentes. En cas de doute de la part du laboratoire, l'analyse sera envoyée à l'hôpital pour confirmation ou analyses complémentaires. Ces tests sont à la charge du patient. Si à l'hôpital la prescription est demandée par un des médecins référents de la maladie après une consultation spécialisée, le test est réalisé dans les laboratoires hospitaliers spécialisés. Actuellement, la prise en charge est totale et le patient n'a donc rien à déboursier.

Les résultats sont délivrés selon les centres d'analyse et les techniques utilisés au bout de deux à plusieurs semaines, voire quelques mois.



Exemple d'une fiche clinique à remplir par le médecin demandeur d'un test génétique

| DIAGNOSTIC GENETIQUE MALADIE AUTO-INFLAMMATOIRE | | | | | | | | | |
|---|-------------------|----------------------|------------------------|---------------------|--|--------------|----------------------|-----------------------------|------------------------|
| Cocher le ou les test(s) demandé(s) ET l'exhaustivité de la recherche de mutations FMF <input type="checkbox"/> TRAPS <input type="checkbox"/> MKD <input type="checkbox"/> CAPS <input type="checkbox"/> NAPS12 <input type="checkbox"/> Majeed <input type="checkbox"/> Blau <input type="checkbox"/> PAPA <input type="checkbox"/> Mutations fréquentes seulement <input type="checkbox"/> Mutations fréquentes et rares <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | |
| MEDECIN | NOM | Prénom | | Tel | | Fax | | Email | |
| +++ Adresse où envoyer les résultats : | | | | | | | | | |
| PATIENT | NOM | Prénom | | Sexe | | F | M | Email | |
| | Date De Naissance | --/--/---- | | | | | | | |
| | Tel | Fax | | | | | | | |
| | Adresse | | | | | | | | |
| | Consanguinité | Non | ND | Oui | Degré | | | | |
| | Ethnie | Origine Géographique | | | | | | | |
| +++ Dessiner l'arbre genealogique au verso | | | | | | | | | |
| CLINIQUE | | | | | | | | | |
| | | | Différencier NON et ND | | Symptômes AVANT le début du traitement | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Fièvre | Non | ND | 38 | 39 | 40 | >40 | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Abdomen | Non | ND | Douleurs | | Vomissements | | Diarrhée | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Locomoteur | Non | ND | Arthrite | | Arthralgie | | Localisation | | |
| | | | | | Myalgie | | Atteinte chronique | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Thorax | Non | ND | | | Douleurs | | Dyspnée | | Péricardite |
| <input checked="" type="checkbox"/> Peau | Non | ND | Erysipèle | | Maculo-Papules | | Urticaire | | |
| | Pathergie | Edème | | | Vascularite | | Autre | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Reins | Non | ND | | | Hématurie | | Protéinurie | | Amylose |
| <input checked="" type="checkbox"/> Splénomégalie | Non | ND | Oui | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Yeux | Non | ND | Conjonctivite | | Uvécite | | Edème péri-orbitaire | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> ORL | Non | ND | Surdité | | Pharyngite | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Autres | Aphtes | Méningite | Orchite | | Hépatomégalie | | Adénopathies | | Céphalée |
| <input checked="" type="checkbox"/> Premiers symptômes | | | Age: | | -- ans | | Localisation: | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Périodicité des crises | | | ≤ 1/m | | 1 à 2 /m | | > 2/m | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Durée des crises | | | -- jours | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Date dernière crise | | | --/--/---- | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Autre signe ou maladie chez le patient? | Non | ND | | | si oui préciser : | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Autre maladie inflammatoire dans la famille? | | | OUI | | NON | | | | |
| | Si oui: | FMF | Crohn | RCH | Behcet | Vascularite | Autre | | Quel lien de parenté ? |
| BIOLOGIE à renseigner si connue | | | | | | | | | |
| VS | CRP | IgD | TNFRSF1A | Mévalonate urinaire | | Autres | | | |
| TRAITEMENT | | | | | | | | | |
| | Non | ND | Si Oui lequel ? | | Dose | Age de début | Effet (- / + / ++) | Compliance (non / ND / Oui) | |
| COLCHICINE | | | | | | | | | |
| CORTICOIDES | | | | | | | | | |
| BIOThERAPIE | | | | | | | | | |

Source: unité médicale des maladies auto-inflammatoires, laboratoire de génétique, hôpital Arnaud de Villeneuve à Montpellier.

- Interprétation des résultats génétiques : la découverte d'une double mutation confirme le diagnostic, qu'il s'agisse de deux fois la même mutation ou de deux mutations différentes (ce sont les cas les plus fréquents). Il est alors conseillé de pratiquer le même examen sur les membres de la famille qui se plaignent de douleurs ou de fièvre.

Lorsqu'une seule mutation voire aucune (dans de rares cas) n'est trouvée, le médecin peut décider, devant les manifestations cliniques, de mettre le malade sous traitement. En effet, l'hypothèse retenue est que toutes les mutations ne sont pas connues à ce jour (et donc un test génétique négatif n'exclut pas la maladie), et/ou que les mécanismes exacts à l'origine de la maladie ne sont pas connus non plus (il peut y avoir d'autres facteurs génétiques ou liés à l'environnement).

Évolution et maladies associées

Les complications décrites ici correspondent aux évolutions hors traitement.

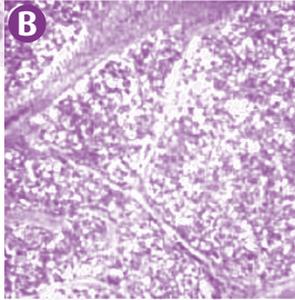
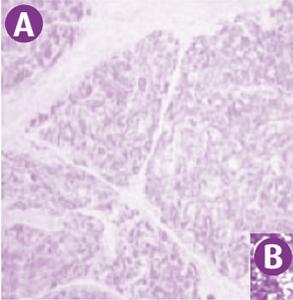
■ Le risque majeur : l'amylose rénale

La FMF, comme les autres fièvres héréditaires, peut comporter dans son évolution une complication que l'on appelle l'**amylose** inflammatoire ou AA (encore parfois appelée « amylose secondaire »). L'inflammation, qui est constamment présente dans le sang, entraîne un risque d'amylose. L'amylose résulte du dépôt dans certains organes de protéines anormales de l'inflammation, comme la SAA.

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 ».

L'amylose rénale



Goitre amyloïde au cours d'une amylose AA.

A Dépôts amyloïdes massifs colorés en rouge brique (conophilie).

B (x250) et biréfringence jaune-vert caractéristique en lumière polarisée.

Il existe de nombreuses formes d'amylose et celle qui complique les maladies inflammatoires chroniques, n'est pas la forme la plus fréquente.

Elle touche essentiellement les reins, le tube digestif, le foie, la rate, la thyroïde et, très rarement, le cœur et le système nerveux autonome (qui ne dépend pas de notre volonté et qui régule, par exemple, la pression artérielle). La détection de l'amylose repose essentiellement sur la surveillance du fonctionnement des reins et notamment du dosage des protéines dans les urines et de la créatinine dans le sang.

L'amylose étant la conséquence d'une inflammation prolongée, un traitement efficace contre le syndrome inflammatoire rend la probabilité de sa survenue très faible voire nulle. En ce qui concerne la Fièvre Méditerranéenne Familiale, le traitement au long cours par la colchicine empêche la survenue d'une amylose.

■ Les autres complications possibles

- L'arthropathie chronique : rarement (concerne 5% des malades), il arrive que certaines inflammations essentiellement au niveau du genou ou de la hanche ne régressent pas et évoluent vers une atteinte permanente.
- La stérilité : pour les hommes, la répétition de l'inflammation des bourses peut entraîner une **sclérose** testiculaire qui, elle-même, peut entraîner une altération de la production des spermatozoïdes. Pour les femmes, la répétition de crises de type péritonite peut entraîner à terme une occlusion des trompes menant à une infertilité (stérilité tubaire).

■ Les maladies associées

Globalement, la survenue d'une autre maladie associée à la FMF est rare.

Les maladies associées à la FMF sont de trois types :

> Les vascularites

Il s'agit d'une inflammation des vaisseaux sanguins (artères). Elles sont de deux formes :

- *Le purpura rhumatoïde*. Il concerne essentiellement les enfants et peut précéder l'apparition des symptômes de la FMF. La maladie s'exprime par des petites taches rouges sur le corps, des lésions cutanées sur le bas du corps, des douleurs articulaires surtout au niveau des genoux et des chevilles, des douleurs abdominales, une atteinte rénale et une grande fatigue. Les corticoïdes et le repos sont les traitements le plus souvent préconisés. La guérison est totale au bout de quelques semaines. On estime à 5 à 7% le nombre de malades atteints de FMF ayant eu un purpura rhumatoïde.

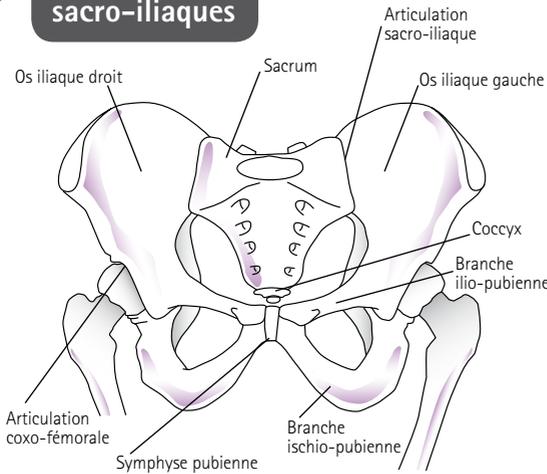
Sclérose :

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

Immunosuppresseur :
médicament utilisé pour empêcher le système immunitaire d'attaquer des parties saines du corps.

Rachis :
nom scientifique de la colonne vertébrale.

Articulations sacro-iliaques



Articulations du sacrum et des deux os iliaques en bas de la colonne vertébrale.

- **La périartérite noueuse.** Il s'agit là aussi d'une maladie rare. Plus fréquente chez l'adulte, elle se caractérise par l'atteinte de différents organes mal irrigués : peau (éruptions, nodules), rein (œdèmes, hypertension artérielle), système nerveux (maux de tête, accidents vasculaires cérébraux), tube digestif, et cœur (insuffisance cardiaque). Elle évolue par poussées et est traitée par des corticoïdes et des **immunosuppresseurs**. On estime que 1% des malades ayant une FMF sont également atteints de périartérite noueuse.

> Les spondylarthropathies

Il s'agit d'une inflammation chronique de la colonne vertébrale (**rachis**) et des articulations du bas du dos (sacro-iliaques) qui touche le plus souvent les jeunes adultes entre 20 et 40 ans, dans sa forme isolée et qui se manifeste par des douleurs du bas du dos ou des fesses. Quand elle est associée à la maladie

périodique, la maladie arrive souvent sur des personnes plus jeunes.

Elle évolue par poussées et bloque progressivement les articulations touchées. Son traitement associe le repos et la rééducation fonctionnelle aux médicaments anti-inflammatoires, infiltrations, voire immunosuppresseurs.

On estime à moins de 5% les malades ayant une FMF développant également une spondylarthropathie.

> Les maladies inflammatoires du tube digestif

La plus connue est la **maladie de Crohn**. Elle provoque des diarrhées, des douleurs abdominales, une perte de poids, une grande fatigue, de la fièvre, etc. Elle bénéficie aujourd'hui de traitements de plus en plus performants.

Traitement et suivi

■ La colchicine : un traitement de fond

> Histoire et géographie

La colchicine fait partie de ces médicaments « vieux comme le monde », issus d'une tradition empirique immémoriale, et est surtout connue pour traiter les crises aiguës de goutte.

La colchicine est issue d'une fleur : la colchique d'automne, plante bulbeuse que l'on trouve en Europe. Elle serait originaire du Colchide, ancien pays d'Asie au sud du Caucase. On la trouve surtout dans les prairies humides et les plaines.

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

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

Les premières utilisations de la colchicine dans la FMF remontent au moins aux années 50, et c'est de 1972 que datent les premières publications d'essais thérapeutiques montrant l'efficacité de ce traitement dans la prévention des accès aigus de FMF. En 1986, des études ont montré son efficacité non seulement sur la prévention des crises mais également sur la prévention de l'amylose rénale.

Maladie de Crohn :

AFA, Association
François Aupetit
0 826 625 220

(0,15 €/min depuis un poste fixe).

Padanius Dioscoride,

médecin,
pharmacologue et
botaniste grec qui
a vécu au I^{er} siècle
de notre ère, décrit
l'utilisation d'extraits
de colchique comme
traitement de la goutte
dans « De Materia
Medica ».

> Action

La colchicine est le seul médicament qui ait une véritable action de fond sur la FME. Il doit donc être pris quotidiennement en prévention de la survenue des complications. Ce n'est pas un médicament de la crise elle-même. Une fois le diagnostic établi, la colchicine est prise tous les jours et à vie.

La colchicine diminue l'inflammation, réduisant ainsi la fréquence et l'intensité des crises jusqu'à les faire disparaître complètement pour environ 60% des malades. Pour les autres, les symptômes (fièvre et douleurs) persistent mais sont en général atténués.

Dans tous les cas, elle fait disparaître le risque d'amylose rénale. Si l'amylose est déjà présente, la colchicine peut être prescrite afin d'en stopper ou d'en freiner l'évolution. Son mode d'action exact n'est pas vraiment connu à ce jour.

> Posologie

Il n'existe qu'une forme de colchicine : le comprimé de 1 mg présenté en boîte de 20. Dans d'autres pays, comme aux États-Unis et en Israël, un cachet correspond à 0,6 mg. Il existait précédemment une forme injectable qui est interdite depuis plusieurs années en Europe et, depuis 2007, aux États-Unis.

La colchicine est un médicament qui fait peur, qui a mauvaise réputation car il existe un risque de surdosage qui peut être mortel. Certains pharmaciens et médecins peuvent être réticents à distribuer le médicament à des doses supérieures à 1 mg/j. Il ne faut avoir aucun doute : en France, les doses prescrites sont inférieures aux doses toxiques et adaptées à chaque personne. La dose maximale prescrite en France est de 2,5 mg/j y compris chez l'enfant (l'innocuité de la colchicine et le fait qu'elle n'interfère pas avec la croissance a été démontré, il n'y a pas d'impact lié au poids).

De longues périodes d'essai sont parfois nécessaires



*Boîte française
dosée à 1 mg.*

avant de trouver un bon dosage qui réduit les crises et n'entraîne pas d'effet secondaire.

> Les effets secondaires

En début de traitement, la diarrhée est difficile à éviter pendant un ou deux mois et fait partie de l'adaptation au traitement.

En revanche, des signes permettent de prévenir le surdosage :

- une diarrhée en continu qui réapparaît après une longue période normale,
- une baisse de force musculaire sans douleur (par exemple, impossibilité de passer de la position accroupie à la position debout). Dans ce cas, une consultation s'impose rapidement.

> Le Colchimax®

Le Colchimax® correspond à un mélange de colchicine, d'opium (**morphinique**) et de **tiémonium** (**atropinique**) ; donc si après les deux premiers mois d'utilisation de colchicine, la diarrhée persiste, les médecins peuvent proposer le Colchimax®.

> Interactions médicamenteuses

Il est fortement déconseillé d'administrer certains antibiotiques (**macrolides** sauf spiramycine) chez une personne prenant de la colchicine car ils augmentent la toxicité de celle-ci. Les macrolides sont des antibiotiques qui peuvent être utiles selon le type d'infection. Les statines utilisées pour lutter contre l'hypercholestérolémie ou après certaines complications cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde), justifient une surveillance renforcée en association à la colchicine en raison de la majoration du risque de toxicité notamment musculaire.

La co-prescription d'un traitement anticoagulant de type anti-vitamine K (exemple : Previscan®, Coumadine®, Sintrom®) avec la colchicine impose une surveillance

Morphinique :

se dit des médicaments apparentés à la morphine.

Tiémonium :

molécule contenue dans le médicament Colchimax®.

Atropinique :

médicament dont les effets sont proches de ceux de l'atropine. Les atropiniques luttent contre les spasmes et la diarrhée.

Macrolides :

noms commerciaux les plus courants : Josacine®, Zeclar®, Rulid®.

Statines :

noms commerciaux les plus courants : Tahor®, Crestor®, Zocor®.

accrue du degré d'anticoagulation par l'INR (prise de sang) car la colchicine augmente la concentration de l'antivitamine K, augmentant ainsi le risque de saignement. L'association du Colchimax® aux opiacés doit être évitée (risque de somnolence).

> Les « formes résistantes » à la colchicine

On désigne par ce terme les patients qui n'ont pas d'amélioration sous traitement. La cause la plus fréquente est une irrégularité de la prise du médicament (observance) ou une dose insuffisante. Si l'observance et la dose sont cependant optimales et en l'absence de facteurs déclenchant qui pourraient être évités ou traités, il faut alors envisager des traitements plus lourds. Des cas ont été améliorés avec un inhibiteur de l'Interleukine 1 β (Anakinra et avec des inhibiteurs du TNF etanercept et infliximab) mais des études complémentaires sont nécessaires afin de valider l'utilisation de ces médicaments dans la FMF.

■ Crises et médecine d'urgence

Si la colchicine a prouvé son efficacité dans la réduction de la fréquence et de l'intensité des crises, elle n'est pas le médicament de la crise elle-même. Il existe aujourd'hui un panel de traitements très large antidouleurs (les antalgiques) et anti-inflammatoires qui peuvent aider les malades.

> Quel comportement avoir quand une crise démarre ?

Si le patient se connaît et est certain qu'il s'agit d'une crise, il connaît en général son « cocktail » qui lui fait maîtriser la crise.

En cas de signes inhabituels et chez les enfants, il peut être souhaitable de consulter afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une infection ou toute autre maladie.



> Quel traitement ?

La pratique dans certains pays consiste à augmenter ponctuellement la dose de colchicine quand les patients ressentent des signes annonciateurs d'une crise (de l'ordre d'un demi-comprimé supplémentaire par jour). En France, les avis divergent : pour certains spécialistes, cette démarche n'est pas conseillée car l'action de la colchicine est lente et l'effet de l'augmentation de la dose ne serait réel que bien après la fin de la crise, d'autres la proposent.

Une fois la crise installée, certains médicaments –comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène, par exemple– diminuent les symptômes. Chez certains patients, ce sont les corticoïdes qui sont plus efficaces mais ils ne sont pas conseillés du fait du risque de dépendance (cf. suite du paragraphe). Le paracétamol peut aider à faire baisser la fièvre. Pour atténuer les douleurs, la codéine ou d'autres antalgiques peuvent également agir. À chaque patient de trouver sa recette avec l'aide de son médecin.

Il peut être conseillé de prendre un protecteur gastrique en cas de prise d'AINS fréquente.

> Noms commerciaux les plus fréquents par famille de médicaments

- L'ibuprofène : Advil®, Nureflex®, Nurofen®...
- L'aspirine : Aspro®, Aspegic®...
- Le paracétamol : Efferalgan®, Doliprane®, Dafalgan®...
- La codéine et autres antalgiques : Efferalgan codéiné®, Codoliprane®, Dafalgan codéine®...
- Les Corticoïdes : Solupred®, Celestene®, Cortancyl®... avec avis médical.
- Pour les douleurs abdominales : Spasfon®, Viscéralgine®, Debridat®...

Cela a été une vraie délivrance

La colchicine a rapidement fait de l'effet en évitant la répétition trop rapprochée des crises. Je prends désormais un cachet le soir. Les crises surviennent aujourd'hui à raison de 2 par mois au lieu de 4 à 5 auparavant. Elles durent rarement plus de 24 heures. Les gros facteurs déclencheurs sont probablement le stress et la fatigue.

J'ai eu la chance il y a un an et demi de rencontrer un médecin qui me permet un traitement et un régime adapté pour combattre les effets secondaires de la maladie et pour renforcer mon organisme afin que chaque crise soit moins douloureuse et moins redoutable à surmonter. Cela a été une vraie délivrance car je récupère mieux après une crise ou entre deux...

Jean-Baptiste

> Quelques conseils dans l'usage de certains médicaments

Pour les anti-inflammatoires, prendre celui qui marche le mieux mais attention, ne jamais prendre l'ibuprofène et l'aspirine en même temps. Les AINS et le paracétamol peuvent être pris en alternance pour une meilleure efficacité sur la fièvre.

La Viscéralgine forte® et les médicaments comprenant de la noramidopyrine ont été retirés du marché depuis quelques années en France. Ils n'ont pas été interdits en Israël, par exemple. Attention, cette molécule peut provoquer une baisse profonde des globules blancs entraînant un risque mortel.

Les corticoïdes (cortisone) ont souvent une bonne action sur les crises bien que rien ne soit prouvé scientifiquement. Quand ils sont utilisés trop fréquemment, ils induisent au fur et à mesure du

temps une accoutumance, c'est-à-dire qu'il faut augmenter les doses pour obtenir une même efficacité. Les effets secondaires sont connus : diabète, hypertension artérielle, fragilité osseuse, retard de croissance chez l'enfant. Les corticoïdes ne doivent jamais être supprimés subitement et sans avis médical.

L'expérience et les « trucs » de chacun sont également intéressants à partager, chacun pouvant y trouver des moyens de mieux supporter les crises :

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

■ Stérilité, grossesse et allaitement

> La stérilité

Pour les femmes : il n'y a aucun risque de stérilité lié à la prise de colchicine.

Pour les hommes, il a été suspecté que la colchicine entraînerait une stérilité qui serait réversible à l'arrêt du traitement. Cette information n'a jamais été prouvée scientifiquement. La seule expérience scientifique réalisée en laboratoire a montré que les

spermatozoïdes humains se comportent anormalement en contact avec la colchicine à des concentrations 3 000 fois supérieures à celles obtenues aux doses prescrites dans la FMF ! Et les expériences animales montrent que la diminution de production de spermatozoïdes ne survient que pour des doses 30 à 50 fois supérieures aux doses utilisées dans le traitement de la FMF...

> La grossesse

Aux doses utilisées dans le traitement de la FMF, il a été prouvé que la colchicine ne provoque pas de malformations chez le fœtus. En revanche, la récurrence de crises de FMF peut mettre en danger la grossesse (risque de fausse couche). Le consensus international est donc de poursuivre la colchicine pendant la conception et la grossesse, et la FMF ne constitue pas en soi une indication pour réaliser une amniocentèse en l'absence d'autres facteurs. Il est recommandé de remplacer le Colchimax® par la colchicine pendant la grossesse. Pour assurer le meilleur suivi possible pendant la grossesse, il est recommandé de planifier une visite chez le spécialiste de la FMF pour créer un lien avec le gynécologue-obstétricien.

Témoignage

J'attends mon troisième enfant

Je suis une femme de 34 ans, mariée, 2 enfants (4 ans et demi et 7 ans) et enceinte de 6 mois de mon troisième. Je suis atteinte de FMF, homozygote (porteuse des deux gènes celui de mon père et ma mère). J'ai toujours souffert depuis mon enfance, mais ma maladie n'a été découverte qu'après la naissance de mon premier enfant en 1999, soit il y a 7 ans seulement.

Louisa

> L'allaitement

Rien n'empêche une femme sous colchicine d'allaiter son enfant. Sachant que le pic de colchicine dans le lait se situe une à deux heures après la prise du médicament et diminue entre sept et onze heures après la prise, il est conseillé de prendre le traitement juste avant la tétée du soir. Ainsi, la quantité de colchicine absorbée par l'enfant est la plus faible, et disparaîtra une fois que les tétées de la nuit seront arrêtées.

Il est également recommandé d'éviter l'utilisation de la spécialité Colchimax® qui correspond à un mélange de colchicine, un anti-diarrhéique (morphinique) et de tiémonium (atropinique). Étant un dérivé d'opiacé, ce médicament peut provoquer une somnolence chez le bébé et un risque d'accoutumance avec syndrome de sevrage.

Les contre-indications présentées dans le chapitre sur la colchicine sont également valables pour la maman et pour le bébé : il est fortement déconseillé d'administrer des macrolides aux enfants allaités dont la mère reçoit de la colchicine.

> Le diagnostic prénatal

Cette question est définie par la loi Éthique en France. Le comité d'éthique a répondu précisément sur la FMF : aucun dépistage anténatal de la FMF n'est accepté car la maladie n'est pas assez grave et, par ailleurs, il existe un traitement. Par conséquent, depuis 2007, le diagnostic anténatal pour la FMF est interdit en France.



Diagnostic prénatal ou anténatal :

c'est l'ensemble des examens mis en œuvre pour un dépistage précoce des maladies ou des malformations du fœtus en vue d'une interruption de grossesse.

La Fièvre
Méditerranéenne
Familiale
ou maladie
périodique

les Perspectives

Les avancées

La Fièvre Méditerranéenne Familiale a fait l'objet de recherches continues au cours de la deuxième partie du XX^e siècle. Bien que d'importantes découvertes aient été réalisées, de nombreuses inconnues persistent et le champ de la recherche est encore vaste.

■ La recherche fondamentale : de la FMF aux FRH

La **recherche fondamentale** cherche à expliquer 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. 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.

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 et la protéine qu'il code : la marénostrine/pyrine. Cette découverte a permis de mettre au point un outil diagnostique spécifique. Elle a également transformé les perspectives de recherche. À partir de là, toute une famille de protéines impliquées dans l'inflammation a été découverte. C'est de là qu'on est passé d'une maladie, la FMF à une famille de maladies, les fièvres récurrentes héréditaires (FRH).

Recherche fondamentale :
elle regroupe les travaux de recherche scientifique n'ayant pas de finalité d'application déterminée au moment des travaux.



Phénotype:
ensemble des caractères individuels correspondant à une réalisation du génotype, en fonction de certaines conditions du milieu.

Plus précisément, les résultats récents mettent en évidence que toutes les fièvres récurrentes héréditaires utilisent des voies de l'inflammation communes et que des mutations peuvent concerner différentes protéines intervenant dans cette « cascade inflammatoire ». Les recherches permettant de trouver les substances intervenant dans ces voies communes, permettent de trouver les gènes potentiellement impliqués dans les FRH. La découverte de nouvelles FRH s'accélère et, de ce fait, laissera à terme de moins en moins de malades écartés, sans diagnostic.

En 2008, l'équipe de l'unité Inserm 654 de l'hôpital Trousseau à Paris a identifié un nouveau gène : NLRP 12, identifié dans des familles originaires de Guadeloupe présentant des caractéristiques des fièvres récurrentes.

La recherche n'a pas encore répondu à la conséquence de ces mutations : pourquoi l'action sur telle protéine déclenche-t-elle un dérèglement du fonctionnement immunitaire et les manifestations de la maladie ? Et quelle est l'action spécifique de la colchicine dans la FMF ?

■ La recherche clinique autour de la FMF

La recherche clinique se développe dans tous les pays concernés par la FMF. Elle porte sur plusieurs domaines. Les aspects les plus cliniques sont la mesure de la qualité de vie des patients et les essais thérapeutiques avec les nouveaux médicaments anti-inflammatoires. Une recherche plus génétique s'attache à découvrir les gènes qui pourraient être impliqués chez les malades ayant toutes les caractéristiques de la FMF mais pas de mutation du gène MEFV et les gènes qui modifient le **phénotype** de la FMF en particulier, qui donnent les formes les plus graves (gènes appelés modificateurs).

La recherche clinique s'organise au plan international (source : <http://asso.orpha.net/CEREMAI>).

> **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, Genoa, Italy.

> **L'ISSAID: société internationale des maladies auto-inflammatoires**

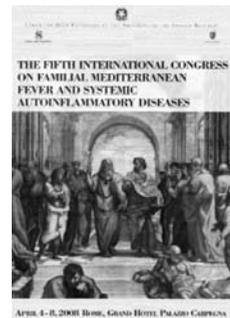
Objectif: faciliter les contacts entre les médecins, les biologistes et les chercheurs, partager et diffuser rapidement les informations, les réflexions, les expériences pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de maladies auto-inflammatoires, promouvoir les progrès dans la recherche, informer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

■ **Les congrès**

Beaucoup de rencontres professionnelles internationales traitent des FRH et contribuent à la coordination des travaux. Les spécialités les plus concernées sont la gastro-entérologie, la rhumatologie, les urgentistes, les pédiatres, les internistes.

La plus importante est le congrès de la FMF et des maladies auto-inflammatoires qui se réunit tous les

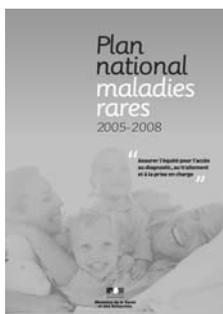


V^e congrès international de la Fièvre Méditerranéenne Familiale et des maladies auto-inflammatoires du 4 au 8 avril 2008 à Rome, Italie.



Annnonce du VI^e congrès international de la Fièvre Méditerranéenne Familiale et des maladies auto-inflammatoires du 2 au 6 septembre 2010 à Amsterdam, Hollande.

MAI:
maladies auto-inflammatoires.



deux ans. Le dernier a eu lieu à Rome du 4 au 8 avril 2008 et a réuni plus de 300 spécialistes du monde entier sur le sujet qui ont présenté les résultats de leurs travaux.

Parmi les nouveautés à noter :

- La découverte de 3 nouveaux gènes dont un est publié (NLRP12), et deux autres en cours de confirmation (ICE/Caspase 1, et la chérubine).
- La possible implication de plus d'un gène dans les fièvres récurrentes héréditaires (oligogénisme) et l'expression de la FMF chez des individus ne portant qu'une seule mutation, dans certaines circonstances particulières restant à caractériser.
- Le développement de nouveaux modèles animaux pour l'étude des mécanismes impliqués dans les MAI.
- Mais surtout la généralisation de l'utilisation des anti-interleukine 1 pour beaucoup de MAI, ou pour les formes résistantes aux thérapeutiques habituelles, et le développement d'essais cliniques pour de nouvelles molécules (cf ci-dessus nouvelles thérapeutiques).

Source : site Internet du CeRéMAI :

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

L'organisation des soins

■ Le plan national maladies rares 2005-2008

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).

Qu'est-ce qu'une maladie dite « Rare » ?

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 dont 80 % sont d'origine génétique. Cinq nouvelles maladies sont décrites chaque semaine dans le monde.

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 touche chacune quelques milliers de personnes en France (exemple : 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).

Ce plan a été présenté le samedi 20 novembre 2004 par Philippe Douste-Blazy, alors ministre de la Santé et de la protection sociale. Il a donc expiré le 31 décembre 2008. Le Président de la République a annoncé un nouveau plan national maladies rares au plus tard pour 2010. Entre-temps, le plan vient d'obtenir des financements pérennes jusqu'en 2011.

Il nous semble important de présenter les grandes lignes des dix axes stratégiques du plan car les fièvres récurrentes héréditaires en ont directement profité via les centres de référence et les centres de compétence.

Axe 1 - Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares.

Axe 2 - Reconnaître la spécificité des maladies rares pour développer leur prise en charge par l'assurance maladie (médicaments prescrits hors des indications d'autorisation de mise sur le marché ou non remboursables, frais de transport, etc.).



Les maladies rares c'est...

*5200 maladies
répertoriées,
1739 associations
de patients,
20000 visiteurs
par jour sur le site
orphanet de 170 pays.*

Axe 3 - Développer une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares notamment sur Internet en faisant d'Orphanet un portail de référence et en développant «Intégrascal». Serveur d'information multilingue créé en 1997, Orphanet est financé par la DGS, l'Inserm, la DGSanco, la Fondation Groupama pour la santé et l'Association française contre les myopathies (AFM). Intégrascal est, quant à lui, destiné à informer les enseignants sur les maladies chroniques et rares de l'enfant.

L'axe n°3 du plan visait également à améliorer et à labelliser l'information disponible par téléphone sur les maladies rares en lien avec l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et les associations de malades.

Axe 4 - Former les professionnels à mieux identifier les maladies rares en développant les informations médicales mises à leur disposition dans l'encyclopédie médicale Orphanet. Introduire et développer le thème des maladies rares dans les formations des professionnels de santé en l'incorporant dans les programmes, en élaborant des modules de formation continue et en mettant en ligne des programmes de formation sur Orphanet.

Axe 5 - Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques et surtout en augmenter la disponibilité.

Axe 6 - Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades.

Axe 7 - Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins: le gouvernement s'engage à suivre avec vigilance l'ensemble du processus de désignation des médicaments orphelins, afin d'éviter tout risque de remise en cause de ce régime particulier.

La procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) sera maintenue.

Les médicaments orphelins seront inscrits sur la liste des molécules innovantes et coûteuses dans le cadre de la réforme de la tarification.

Axe 8 - Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes et développer le soutien aux associations de malades. Structurer les liens entre les maisons départementales des personnes handicapées, les centres de référence et les réseaux de prise en charge des personnes atteintes d'une maladie rare en organisant notamment un dispositif permettant la prise en charge des frais d'hébergement et de transport des malades et des proches lors de consultations au centre de référence, lorsque celui-ci est éloigné du domicile du malade.

Intégrer la spécificité des maladies rares et les besoins personnels des malades dans l'élaboration de projets d'aide et d'accompagnement en organisant, à partir des structures hospitalières qui effectuent et annoncent le diagnostic, une prise en charge psychologique des malades et de leur famille.

Axe 9 - Promouvoir la recherche sur les maladies rares, notamment pour les traitements. Depuis 2005, les maladies rares apparaissent comme une des thématiques prioritaires et spécifiques du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), permettant le financement d'études d'impact des stratégies diagnostiques et thérapeutiques ou de pratiques de prise en charge des patients sur l'état de santé ou la qualité de vie. Les projets de recherche sur les maladies rares promus par les établissements hospitaliers devraient ainsi augmenter sensiblement.

Assurer la coordination des travaux de recherche sur les maladies rares au sein d'un programme pluriannuel de recherche, financé par l'Agence nationale pour la recherche, en lien avec l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et en partenariat avec les acteurs institutionnels, associatifs et industriels.





Axe 10 - Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine. Pérenniser et développer les missions de la Plateforme Maladies rares, notamment en hébergeant dans un lieu unique l'ensemble des partenaires. Cette plateforme, créée en octobre 2001 à l'initiative de l'Association française contre les myopathies (AFM) qui en est le financeur majoritaire, est cofinancée par la DGS (Direction générale de la santé), la CNAMTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés) et l'Inserm.

Pour en savoir plus sur
le plan national maladies rares

www.sante.gouv.fr/htm/actu/maladie_rare/plan.pdf

■ Les centres de référence

Une des mesures les plus significatives du plan national maladies rares est la labellisation de centres de référence.

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) prise en charge et du faible nombre des équipes spécialistes dans le domaine.

> Le centre de référence a plusieurs missions

- Il permet au malade et à 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.

Dans le cadre du plan national maladies rares, 132 centres de référence, qui couvrent 4500 maladies rares, ont été labellisés sur trois ans par appel d'offres pour une durée de trois ans. Ils peuvent être remis en cause à l'issue de cette échéance.

> Les FRH bénéficient de deux 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 s'occupe des enfants.

Il est constitué de trois pôles géographiques :

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

Coordonnatrice : Pr. Isabelle Koné-Paut.



Dr Véronique Hentgen



Pr. Isabelle Touitou

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.

D'autres actions concrètes sont déjà mises en œuvre : un site Internet, un secrétariat spécifique, une infirmière à mi-temps, des ateliers de travail entre les centres de référence et l'association AFFMF, des rencontres centre de référence/centre de compétence.

Des actions concrètes

- Un site Internet



www.asso.orpha.net/CEREMAI/

- Un secrétariat spécifique

Catherine Priez

joignable les lundi, mardi et mercredi après-midi de 13 h 30 à 17 h

Tél. : + 33 1 39 63 90 98 - ceremai@ch-versailles.fr

- Premier atelier de travail, le 13 janvier 2009
« Fièvre et école : la gestion au quotidien »
- Deuxième atelier de travail en septembre : « La colchicine au long cours » ou « Partage d'expériences entre parents et jeunes adultes »

■ Les centres de compétence

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

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 peuvent 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 est 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.

La Fièvre
Méditerranéenne
Familiale
ou maladie
périodique

le Quotidien

Gérer au quotidien

Une très grande diversité existe dans le quotidien des malades de la FMF.

Plus de 50 % des malades traités vivent sans crise donc parfaitement normalement jusqu'à oublier leur maladie. Et c'est, au total, plus de 80 % des malades dont la qualité de vie est améliorée avec la prise de la colchicine. Mais, pour beaucoup, l'âge, la période de l'année, le stress, d'autres petits soucis de santé, peuvent engendrer des crises qui peuvent avoir 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 FMF. Cependant, certains d'entre eux sont régulièrement cités comme étant mal tolérés. Il s'agit notamment du chocolat, des oignons ou des choux. Par ailleurs, il a été observé que certains malades sont rapidement rassasiés et trouvent un plus grand confort à manger souvent en petites quantités.

Pour certaines équipes médicales, le lait et ses dérivés seraient des facteurs aggravant la maladie. Cependant, en l'absence d'études scientifiquement validées, un régime privé de ces aliments ne doit pas être conseillé, voire même proscrit compte tenu des risques de carence que cela pourrait induire.

> 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 FMF aient au moins une 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 ?

Les sports d'endurance sont souvent mal supportés par les malades atteints de FMF. Il ne faut pas pour autant supprimer tout sport mais l'effort doit être de courte durée. Là aussi comme pour beaucoup d'autres aspects de la vie quotidienne, le malade apprend à se connaître et peut anticiper l'arrivée d'une crise.

> Comment gérer les voyages en avion ?

Les voyages en avion peuvent déclencher des crises particulièrement pénibles. Il faut savoir reconnaître ce facteur déclenchant et le préparer au mieux avec l'aide du médecin.

> Comment gérer le décalage horaire dans la prise de colchicine ?

Il faut décaler la prise de la colchicine progressivement sur un ou deux jours afin d'éviter de sauter une prise ou au contraire de trop rapprocher deux prises ce qui pourrait entraîner des effets secondaires, notamment digestifs.

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

Certains événements importants pouvant 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 déclenchant et les préparer avec l'aide du médecin. Dans certains pays, il est proposé une augmentation ponctuelle de colchicine.

> Peut-on éviter les crises déclenchées par les menstruations ?

En cas de crises déclenchées par les menstruations, la prise d'un traitement hormonal (« la pilule ») est souvent très efficace, en association avec la colchicine.

La vie en société

Nous rappelons que bon nombre d'enfants mène une vie normale grâce à la colchicine. Pour les autres ou à certains moments, les crises peuvent encore arriver et le quotidien peut être difficile à gérer. Face à la fièvre, à la douleur d'un enfant, chaque parent réagit à sa manière, comme il le peut, et se pose mille questions...

■ 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. 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, la forme et 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 multitude de questions se posent. 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'Éducation nationale met à leur disposition des réponses, des 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 est 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.

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.

Témoignage

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

« Enseignants spécialisés, infirmières, médecins scolaires, psychologues : à notre demande, une équipe peut nous accompagner 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. »

« 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. »

> 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 de 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'infirmierie (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 de la FMF (état fébrile, maux de ventre...) peuvent ressembler aux crises d'angoisse des élèves avant un contrôle de maths ! 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 ?

Témoignage

Martin, 16 ans

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

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 et surtout pendant les séances de sport.

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'éducation (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

Madame Davie, principale d'un collège de Savoie

«Le problème de l'absentéisme me paraît être le plus important. Non seulement il gêne l'évaluation mais en plus on se demande si l'adolescent ne sêche pas les cours. Il faut donc que nous ayons un minimum d'informations afin d'être sûrs que le travail est fait et les absences 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 FMF? »

> 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.

Témoignage

Monsieur Goiffon, proviseur d'un lycée en Auvergne

«Il existe une nécessaire relation de confiance entre les familles et l'équipe éducative et administrative de l'établissement, en premier lieu avec le professeur principal, le conseiller principal d'éducation, sans oublier l'infirmière. Cette confiance favorise les échanges d'information entre les familles et l'établissement afin que l'image et la réputation de l'enfant n'aient pas à souffrir de ses absences. Les solutions pour pallier les conséquences des absences répétées commencent par la collecte des devoirs pour maintenir un lien institutionnel et amical avec quelques camarades de la classe et créer ainsi une situation d'entraide et de solidarité. Le recours à Internet et aux Espaces numériques de travail que nous sommes en train de mettre en place au lycée me paraît intéressant. Nous avons utilisé ce moyen de diffusion des devoirs au profit d'élèves qui viennent de passer trois mois au Canada dans le cadre d'un échange linguistique. Et puis, il y a ces projets personnalisés qui peuvent accompagner favorablement la scolarité de l'élève. J'ai personnellement l'expérience de plusieurs PPS (Projet personnalisé de scolarisation) élaborés au profit d'élèves handicapés : handicapés auditifs, dyslexiques ou soumis à des absences répétées par suite de lourdes affections récurrentes. →

→ Ces projets élaborés à l'initiative de l'équipe éducative et de l'enseignant référent handicap (il y en a un par bassin de formation) sont construits à partir d'une rencontre réunissant la famille et les principaux responsables de l'équipe éducative. L'enseignant référent rédige un compte rendu contenant la synthèse des constats, corroborés par les conclusions du médecin scolaire, et propose des aménagements de la scolarité à la Maison départementale du handicap ainsi que la mise en place d'enveloppes financières (Heures supplémentaires enseignants). Ce peut être des aménagements d'emploi du temps en fonction de l'orientation envisagée (par exemple, on a pu dispenser un élève se destinant à des études littéraires des enseignements de sciences physiques). Ce peut être la mise en place d'une assistance pédagogique à domicile, grâce à une institution précieuse, le SAPAD, le Service d'assistance pédagogique à domicile. Enfin, ces élèves peuvent bénéficier d'un tiers-temps lors des examens après avis favorable du médecin scolaire. Les champs d'application des bénéficiaires de cette mesure se sont singulièrement développés depuis quelques années, au point que les chefs de centre d'examens doivent souvent faire face à une inflation de bénéficiaires. Ce qui n'est pas sans poser de délicats problèmes de surveillance en cas d'épreuve de longue durée.»

> Les protocoles de 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 ».

Par ailleurs, il faut savoir que, comme cela est défini dans la circulaire n° 2003-135 du 8 septembre 2003,

SAPAD :

service d'assistance pédagogique à domicile qui propose un soutien pédagogique à domicile gratuit, aux enfants ou adolescents malades ou accidentés.

Tél. : 01 47 34 48 24

Fax : 01 47 34 06 36

«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'Éducation 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.

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 telles que les efforts soutenus en éducation sportive) ainsi que les personnes à contacter (comme le service hospitalier où l'enfant est suivi).

Le PAI est valable une année scolaire et est éventuellement renouvelable. Il est supprimé du

dossier de l'élève lorsque celui-ci est amené à changer d'établissement.

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 de la FMF, nous ne connaissons aucune famille ayant eu besoin de mettre en place un PPS.

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 ministère



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.»

chargé de l'Éducation nationale et celui chargé de l'Enseignement supérieur. Autant dire que dans le cas de la FMF, ce n'est pas gagné !

■ La maladie et le milieu professionnel

Souvent (mais non systématiquement), la fréquence des crises diminue à l'âge adulte ce 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...

Témoignage

Faire en sorte que la maladie ne soit jamais un frein

La maladie périodique s'est déclarée depuis mon plus jeune âge et dans les différentes « mutations » j'ai tiré le gros lot ! J'ai toujours eu un principe : rester raisonnable dans tout ce que je déciderai d'entreprendre mais faire en sorte que la maladie ne soit jamais un frein. J'ai choisi d'être opticienne, études courtes, un métier en pleine croissance, et donner la vue j'y trouvais du sens.

Très vite je me suis rendu compte que ce commerce consistait en une activité avec de longues plages horaires debout.

J'aimais chaque jour un peu plus mon métier mais mes jambes ne suivaient pas. J'ai compris très vite qu'il me fallait trouver un compromis. J'étudiais la profession et un poste au siège dans les bureaux me semblait être la bonne solution. J'en ai parlé à ma direction et nous avons trouvé ensemble une évolution qui aurait →

Témoignage

→ du sens par rapport à mon expérience du terrain et compatible avec les besoins de l'entreprise.

La solution a été mise en place un an plus tard. Je suis aujourd'hui directrice de la formation et très épanouie dans mon expérience professionnelle. J'ai eu de la chance : la maladie m'a appris patience, ténacité, et empathie.

Sandra

> 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. Une évaluation d'autant plus difficile que la maladie est souvent méconnue. 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 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 40 euros par jour d'absence.

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.

Un malade peut-il être considéré comme un travailleur handicapé ?

Très peu de malades atteints de FMF sont déclarés handicapés. Peu le demandent car peu de personnes se trouvent en situation de ne pas pouvoir travailler. Et si c'est le cas, il faut déclarer une crise au bon moment ! 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.

Pour bénéficier du statut de personne handicapée, il faut souffrir d'une incapacité d'au moins 80%. Déterminée par la Caf, cette condition se définit selon la capacité de la personne à effectuer des gestes quotidiens (se nourrir, s'habiller, se déplacer...). Elle ne concerne donc pas les patients atteints de FMF. Dans chaque département, il existe une maison départementale des personnes handicapées. Elle seule est habilitée à donner l'aval pour certaines aides.

Les conséquences psychologiques

Chez certaines personnes, les conséquences psychologiques 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 la maladie rare, mal connue, chronique, liée à une population, génétique, 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. 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.

Témoignage

On vous considère un peu comme un malade imaginaire

Je suis une femme de 34 ans, mariée, 3 enfants. Je suis atteinte de FMF. J'ai toujours souffert depuis mon enfance, mais ma maladie n'a été découverte qu'après la naissance de mon premier enfant en 1999.



→ *J'ai toujours souffert et je peux vous dire qu'étant enfant et adolescente, j'ai connu tous les symptômes de cette maladie. Mes parents s'en veulent de ne pas avoir pu déceler plus tôt cette maladie. Mais ils ont fait confiance à la médecine qui n'a pas pu poser de diagnostic plus tôt. Enfant, ne pas finir son assiette était synonyme de caprice, alors que les douleurs me tordaient le ventre. Arrivée à l'âge de la puberté, on associe certains maux à des problèmes gynécologiques.*

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

Puis, à l'âge adulte, dans le monde du travail, on vous considère un peu comme un malade imaginaire, à partir du moment où aucun diagnostic n'a été posé.

■ L'aspect chronique

L'aspect chronique de la maladie peut provoquer une angoisse permanente du malade. Hanté par la crainte de sentir la douleur réapparaître, il guette son arrivée 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. Le traitement au long cours est également un aspect difficile à accepter. La colchicine peut être perçue par le malade comme une preuve, une trace matérielle de cette dépendance à la souffrance. C'est pourquoi il arrive que certains malades aient soudainement envie d'arrêter la prise de colchicine. Ce qu'il faut, bien sûr, surtout ne pas faire.

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 psychoaffectif 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.

■ 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 épargné 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.

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'épuisent à force de compassion, ils ne peuvent prendre 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.

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.

> Les traitements psychiatriques et psychothérapeutiques

La disparition ou l'atténuation de la douleur par une prise en charge adaptée de la maladie et un traitement de fond, notamment par la colchicine, 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? 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 **algologie** 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 **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.

Algologie:
branche de la médecine qui se consacre au traitement de la douleur.



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, ne le diminue pas mais au contraire lui permet de revivre.

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

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 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.*

Psychothérapie comportementale et cognitive : *application des principes issus de la psychologie scientifique à la pratique clinique ; travail sur les symptômes et l'apprentissage de nouveaux comportements et systèmes de pensées ou cognitions.*

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...).*

Informations utiles

Les consultations en France

Les centres de référence

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

Coordonné par le Professeur Isabelle Koné-Paut

Centre de Versailles

Hôpital Mignot

Accueil questions générales et consultations cliniques

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

177, rue de Versailles - 78157 Le Chesnay

Tél. : 01 39 63 90 98

ceremai@ch-versailles.fr

Centre de Bicêtre

Professeur Isabelle Koné-Paut

Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre

Service de pédiatrie générale

Secrétariat et consultations cliniques

Horaires : 9h-12h30 et 13 h 30-17h

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

Tél. : 01 45 21 32 47

Centre de Montpellier

Professeur Isabelle Touitou

Hôpital Arnaud de Villeneuve

Unité médicale des maladies auto-inflammatoires

Laboratoire de génétique

Accueil diagnostic et consultations de génétique spécialisée

Horaires : 9h-12h30 et 13 h 30-17h

34295 Montpellier Cedex 5

Tél. : 04 67 33 58 57

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

Coordonné par le Professeur Gilles Grateau

Hôpital Tenon

Service de médecine interne

4, rue de la Chine - 75020 Paris

Tél. : 01 56 01 60 77

Les centres de compétence adultes

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

Les centres de compétence adultes

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

Les centres de compétence pédiatriques

| Établissement | Adresse | Coordinateur | Service | Téléphone |
|------------------------------|--|---------------------|---|---|
| CHU de Besançon | Hôpital Saint-Jacques 2, place Saint-Jacques 25030 Besançon Cedex | Dr E. Plouvier | Pédiatrie | 03 81 21 81 46 |
| CHU de Bordeaux | Hôpital Pellegrin enfants Place Amélie Raba Leon 33076 Bordeaux Cedex | Dr P. Pillet | Pédiatrie | 05.56.79.59.36 |
| CHU de Caen | Service de chirurgie infantile Avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen Cedex 9 | Dr S. Gandon-Laloum | Pédiatrie | 02 31 06 44 83 |
| CHU de Dijon | 3, rue du Faubourg Raines 21033 Dijon | Dr G. Couillaud | Pédiatrie | 03 80 29 33 59 |
| CHU de Lille | Hôpital Jeanne de Flandre 59000 Lille | Dr F. Mazingue | Pédiatrie | 03 20 44 42 63 |
| CHU de Limoges | Hopital Dupuytren 2, avenue M. Luther King 87000 Limoges | Pr. L. de Lumley | Pédiatrie | 05 55 05 68 07 Accueil : 05 55 05 60 00 |
| CHU de Lyon | Hôpital E. Herriot 5, place Arson Val 69437 Lyon 03 | Dr A. Duquesne | Rhumatologie pédiatrique | 04 72 11 03 66 |
| CHU de Marseille | Hôpital NORD 264, rue Saint-Pierre 13385 Marseille | Pr. J.M. Garnier | Pédiatrie | 04 91 96 87 49 Accueil : 04 91 96 87 50 |
| CHU de Montpellier | Hôpital A. de Villeneuve 371, avenue du Doyen Giraud 34295 Montpellier | Dr M. Rodière | Pédiatrie générale et infectieuse | 04 67 33 66 34 Accueil : 04 67 33 67 33 |
| CHU de Nancy | Hôpital de Brabois Rue du Morvan 54511 Vandœuvre-les-Nancy | Dr I. Lemelle | Rhumatologie/ pédiatrie générale | 03 83 15 47 36 Accueil : 03 83 15 30 30 |
| CHU de Nantes | 38, boulevard Jean-Monnet 44093 Nantes Cedex 1 | Dr G. Picherot | Pédiatrie | 02 40 08 34 90 Accueil : 02 40 08 33 33 |
| CHU de Reims | Hôpital Maison Blanche 45, rue Cognacq-Jay 51092 Reims Cedex | Dr C. Pietrement | Pédiatrie | 03 26 78 74 89 Accueil : 03 26 78 78 78 |
| CHU de Rennes | 16, boulevard de Bulgarie 35203 Rennes Cedex 2 | Pr. E. Legall | Pédiatrie | 02 99 26 71 62 Accueil : 02 99 28 43 21 |
| CHU de Rouen | 1, rue de Germont 76 031 Rouen Cedex | Dr M. Grall | Pédiatrie | 02 32 88 80 29 Accueil : 02 32 88 89 90 |
| CHU de Strasbourg | Hôpital Hautepierre 1, avenue Molière 67098 Strasbourg Cedex | Dr M. Fischbach | Pédiatrie | 03 88 12 80 00 |
| CHU de Toulouse | Hôpital des enfants 330, avenue de Grande-Bretagne 31059 Toulouse Cedex | Dr E. Grouteau | Pédiatrie | 05 34 55 84 20 ou 05 34 55 84 21 Accueil : 05 34 55 86 33 |
| CHU de Tours | 49, boulevard Béranger 37044 Tours Cedex 9 | Dr F. Despert | Pédiatrie | 02 47 47 38 68 |
| CHU de Fort-de-France | La maison de la femme de la mère et de l'enfant ex-hôpital de la Redoute | Dr Y. Hadchouel | Pédiatrie | 05 96 59 25 40 Accueil : 05 96 55 20 00 |

Les consultations à l'étranger

| Allemagne | | |
|---|--|--|
| Établissement | Coordinateur | Service |
| Clinique Universitaire Martinistrasse 52 - 20246 Hambourg Tél.: + 49 (0)40 42803 61 33 Tél.: + 49 (0)40 42803 65 27 | Dr Élisabeth Weissbarth-Riedel | Rhumatologie enfants et adolescents |
| Clinique Universitaire Im Neuenheimer - Feld 410 69120 Heidelberg Tél.: + 49 (0)6221 56 38030 Tél.: + 49 (0)6221 56 8001 Tél.: + 49 (0)6221 56 4920 | Dr Norbert Blank | Rhumatologie Médecine V |
| Espagne | | |
| Hôpital San Jorge de Huesca Ave Martinez de Velasco n° 36 22004 Huesca Tél.: + 34 974 247 000 Postes 24423 et 24369 | Dr Miguel Angel Berdun Cheliz | Médecine interne |
| Hôpital Villaroel 170 08036 Barcelona 30864jagcomb.es | Dr Juan I Arostegui | Immunologie |
| Italie | | |
| IRCCS Polyclinique San Matteo Piazzale Golgi 27100 Pavie Tél.: + 39 0382 502958 Tél.: + 39 0382 527976 | Dr Silvia Magni Manzoni | Consultation FMF |
| Polyclinique universitaire A. Gemelli Largo A. Gemelli 8 00168 Rome Tél.: + 39 0630 155173 | Pr. Raffaele Manna | Centre des fièvres périodiques |
| IRCCS - Institut Clinique Via Manzoni 56 20089 Rozzano (Milan) Tél.: + 39 0282 246443 Tél.: + 39 0282 242298 | Pr. Bianca Marasini Dr Marco Massarotti | Rhumatologie |
| Royaume-Uni | | |
| 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 | Pr. Philip N. Hawkins Dr Helen J.Lachmann | Centre national de l'amylose |

| Grèce | | |
|--|--------------------------------|------------------------------------|
| Établissement | Coordinateur | Service |
| Faculté de Médecine 75 Asias street Athènes kkonstan@med.uoa.gr | Dr K. Konstantopoulos | |
| Maroc | | |
| Hôpital Ibn Sina 217 Hat Nahda - Rabat z.tazi@iam.ma | Dr Z. Tazi Mezalek | Médecine interne |
| Tunisie | | |
| Hôpital Charles Nicolle Boulevard 9 avril - BS 1006 - Tunis | Dr Fatma Benmoussa | Médecine interne A |
| Turquie | | |
| Cerrahpas Medical Faculty Istanbul huriozdogan@yahoo.com | Pr. Huri Özdoğan | Rhumatologie |
| Israël | | |
| Clinique de la FMF Sheba Medical Center Tel-Hashomer Tel Aviv - Israël 52621 Tél.: + 972 3 5302454 Tél.: + 972 52 6666160 | Pr. Avi Livneh | - |
| Hôpital Hadassa Jérusalem | Pr. BenChetrit | |
| Liban | | |
| Université Saint Joseph Rue de Damas - BP 11-5076 - Beyrouth Tél.: + 961 1 614 046 Tél.: + 961 1 614 054 megarbane@usj.edu.lb | Dr André Mégarbané | Unité de génétique médicale |
| États-Unis | | |
| NIH 9000 Rockville Pike - Bethesda Maryland 20892 Tél.: + 1 301 435 62 43 Tél.: +1 301402 07 65 goldbacr@mail@nih.gov | Dr Raphaëla Goldbach-Mansky | National Institute of Arthritis |
| Children's Hospital 3333 Burnett Ave - Cincinnati Ohio Tél.: + 1 513 636 4975 | Pr. Philip Hashkes | - |

Les laboratoires

■ 3 laboratoires publics spécialisés

Laboratoire du Pr. 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 du Pr. Marc Delpech

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

Laboratoire du Pr. Isabelle Toutou

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'Aumône
Tél : 01 34 40 20 20

Laboratoire Biomnis

Secrétariat Cytogénétique

Lyon

Tél. : 04 72 80 10 07

Fax : 04 72 80 10 08

cytogenetique.lyon@biomnis.com

Paris

Tél. : 01 44 12 59 14

Fax : 01 44 12 59 17

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

Handicap

www.handicap.gouv.fr

Union européenne

http://europa.eu/index_fr.htm

Orphanet

www.orpha.net

Institut des maladies rares

www.institutmaladiesrares.net

Maladies Rares Info Services

www.maladiesraresinfo.org

Maladies Rares Info Services

0 810 63 19 20

N° Azur, prix appel local

■ Recherche

Inserm

www.inserm.fr

Fondation pour la Recherche Médicale

www.frm.org

Les autres sources d'information

Sites autour de la FMF

- CeRéMAI www.asso.orpha.net/CEREMAI
- Alliance Maladies Rares www.alliance-maladies-rares.org
- Fédération des Maladies Orphelines www.maladies-orphelines.fr
- Eurordis www.eurordis.org
- SOFREMIP: Société francophone pour la rhumatologie et les maladies inflammatoires en pédiatrie 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.fmfcommunity.org/index.html>
- Association italienne <http://fmfpc.altervista.org/linkfmf.htm>
- 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>

orphanet

The screenshot shows the Orphanet search interface. At the top, there are two search options: 'RECHERCHE SIMPLE' (selected) and 'AUTRE(S) METHODE(S) DE RECHERCHE'. Below this, a search box contains the text 'Fièvre méditerranéenne familiale'. The results section shows a single entry for 'Fièvre méditerranéenne familiale' (Orphanet ID: ORPHA342). The entry includes fields for 'Orphanet', 'Prévalence dans les maladies rares', 'Métadonnées', 'Age', 'D'origine', 'Code CIM-10', and 'MMS'. A 'RÉSUMÉ' section provides a brief description of the disease, and an 'Informations complémentaires' section lists related terms like 'Classification', 'Génétique', and 'Publications dans PubMed'.

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_Fance.pdf

L'association

L'AFFMF est une association reconnue d'intérêt général, créée le 11 janvier 2006.

Elle est membre des collectifs Alliance Maladies Rares, Fédération des maladies orphelines et de la mission associations/Inserm.

Les objectifs prioritaires de l'AFFMF sont :

- *L'information aux malades et la gestion au quotidien* d'une maladie chronique génétique avec un traitement quotidien à vie qui commence le plus souvent chez l'enfant.
- *L'aide au diagnostic pour les professionnels de santé*. Maladie encore mal connue des médecins avec des symptômes dits « banals » : le temps moyen de diagnostic en France est de 7 ans (certains ont même erré 30 ans) malgré l'existence d'un test génétique. Cible : 60000 médecins généralistes et 20000 spécialistes.
- *L'accompagnement de projets de recherche*.
- *La mise en œuvre d'un réseau international des associations* luttant contre la FMF.

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 Michel Dervichian** : gastro-entérologue à la clinique Allera-Labrouste (Paris 15^e) et à la clinique de l'Yvette (Longjumeau).
- **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.

- **Professeuse Isabelle Koné-Paut** : chef du service en 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** : service de médecine interne, centre de référence de l'amylose inflammatoire et de la Fièvre Méditerranéenne Familiale - hôpital Tenon.
- **Professeuse 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 AFFMF :

20, rue de Madrid - 75008 Paris

Tél. : 0 820 820 116 - affmf@free.fr

www.affmf.org

Association Française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale
et des Fièvres Récurrentes Hérititaires

Ce n'est pas
parce qu'une maladie est rare
qu'on doit se sentir seul.

Rassemblons-nous !

Informations et adhésions : www.affmf.org
AFFMF, 20 rue de Madrid, 75008 Paris - 035061550RE
Tél. : 0820 820 116 www.affmf.org

Logo de l'association et logo de la région Ile-de-France.

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

Remerciements

Merci aux Pr. Gilles Grateau, Pr. Isabelle Koné-Paut, Pr. Isabelle Touitou et aux Dr Véronique Hentgen et Katia Stankovic, médecins du conseil scientifique, pour leur aimable participation.

Merci également au Dr Régine Benveniste et au Dr Ana Rath d'Orphanet, à Claire Lalung et Aude Bertino, à nos relecteurs et à tous ceux qui nous ont fait partager leurs témoignages.

Ce livret a été réalisé par l'Association Française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale
et des Autres Fièvres Récurrentes Héritaires
20, rue de Madrid - 75008 Paris
Tél. : 0 820 820 116
affmf@free.fr - www.affmf.org

La Fondation Groupama pour la santé participe à la protection de l'environnement
en utilisant un site «imprim'vert» et des papiers issus de forêts gérées durablement
et en finançant le recyclage des imprimés par la taxe Ecofolio - Photos : © Fotolia.com
Réf.: 218 221 - Impression : ??????- Dépot légal : Septembre 2009 - ISBN : en cours



**Dois-je modifier mon traitement quand je suis enceinte ?
Pourquoi mes enfants sont-ils malades alors que je ne le suis pas ? Comment gérer les absences scolaires ?
Qu'est-ce qui déclenche les crises ? Où trouver les spécialistes quand je voyage ?...**

La Fièvre Méditerranéenne Familiale ou maladie périodique fait partie des maladies génétiques rares. Tenir cet ouvrage dans nos mains quand, pendant des années, on nous a parlé de maladie mystérieuse, de douleurs parfois psychosomatiques, est, nous l'espérons, pour chaque malade et pour sa famille, une vraie avancée pour une meilleure qualité de vie, une aide pour une meilleure prise en charge pour les médecins qui la connaissent peu.

Réaliser ce livre a été une véritable aventure. Il est le résultat d'un formidable travail d'équipe entre les médecins des centres de référence, l'association de malades, de nombreux interviewés et la Fondation Groupama pour la santé.

Patricia Sebbag,
Présidente de l'Association Française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale et des Autres Fièvres Récurrentes Héritaires

Professeur Isabelle Koné-Paut

Coordonnatrice du CeRéMAI,
Centre de Référence
des Maladies Auto-Inflammatoires rares



La Fièvre Méditerranéenne Familiale a longtemps trompé les médecins de par ses signes

apparaissant brutalement et ne présentant pas de spécificité particulière.

La première révolution fut la découverte, en 1972, de l'efficacité de la colchicine sur la survenue des crises et aussi dans la prévention d'une complication redoutable, l'insuffisance rénale.

La deuxième fut, en 1997, la découverte du gène responsable qui a permis pour la première fois d'apporter la possibilité d'un diagnostic de certitude. Les progrès réalisés dans la compréhension de la FMF ont permis aussi de percer le mystère d'autres fièvres récurrentes et le développement de nouveaux traitements plus spécifiques. Comprendre la FMF et vivre au quotidien avec elle sont deux défis de taille pour des centaines de patients et de familles.

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.

Association Française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale et des Autres Fièvres Récurrentes Héritaires

20, rue de Madrid - 75008 Paris

Tél. : 0 820 820 116

affmf@free.fr - www.affmf.org

espoirs
Collection Maladies Rares