

# Protocole National de Diagnostic et de Soins

## Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF)



2022

Ce PNDS a été rédigé sous l'égide du :

**Centre de référence des maladies rares auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire (CeReMAIA)**

Et de la

**Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI²R**

## Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Fièvre Méditerranéenne Familiale »

Ce PNDS a été coordonné par le Pr Sophie GEORGIN-LAVIALLE et le Dr Véronique HENTGEN.

Sophie GEORGIN-LAVIALLE<sup>1</sup>, Jean-Jacques BOFFA<sup>2</sup>, Laurence CUISSET<sup>3</sup>, Gilles GRATEAU<sup>1</sup>, Jean-Benoît MONFORT<sup>4</sup>, Léa SAVEY<sup>1</sup>, Isabelle TOUITOU<sup>5</sup>, Véronique HENTGEN<sup>6</sup> et collaborateurs\*.

1. Médecine interne, Tenon, Paris
2. Néphrologie, Tenon, Paris
3. Génétique, Cochin, Paris
4. Dermatologie, Tenon, Paris
5. Génétique, Montpellier
6. Rhumatologie pédiatrique, Versailles

\*Collaborateurs :

Achille AOUBA, Médecine Interne, Caen ; Samuel ARDOIS, Médecine Interne, Rennes ; Maya BEN TOLILA-PANCER, Association Française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale et des autres Fièvres Récurrentes Héritaires ; Gaëlle BENDAVID, Médecine Générale, Paris ; Déborah BOUJENAH, Association Française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale et des autres Fièvres Récurrentes Héritaires ; Rim BOURGUIBA, Médecine Interne, Tenon, Paris ; Guislaine BOURSIER, Génétique, Montpellier ; Marion DELPLANQUE, Médecine interne, Tenon, Paris ; Yvan JAMILLOUX, Médecine interne, Lyon ; Isabelle KONE-PAUT, Rhumatologie pédiatrique, Kremlin Bicêtre ; Bertrand KNEBELMANN, Néphrologie, Necker, Paris ; Carole LACOUT, Médecine Interne, Angers ; Isabelle MELKI, Rhumatologie pédiatrique, Robert Debré, Paris ; Pierre QUARTIER-DIT-MAIRE, Rhumatologie pédiatrique, Necker, Paris ; Jérémie SELLAM, Rhumatologie, Pitié-Salpêtrière, Paris ; Daphné SOFFER, Association Française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale et des autres Fièvres Récurrentes Héritaires ; Harry SOKOL, Gastroentérologie, Saint Antoine, Paris.

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du (des) centre(s) de référence.

## Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

### Informations destinées aux professionnels de santé



Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et Amylose Inflammatoire et <https://ceremaia.fr/>



Filière de santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares [www.fai2r.org](http://www.fai2r.org)







Portail Européen d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre <https://www.orpha.net/>

### Informations destinées aux patients

	<p>Association Française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale et des autres Fièvres Récurrentes Héritaires</p>	<p><a href="https://www.affmf.com/">https://www.affmf.com/</a></p>
	<p>Alliance maladies rares</p>	<p><a href="http://www.alliance-maladies-rares.org">www.alliance-maladies-rares.org</a></p>
	<p>EURORDIS – Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares</p>	<p><a href="http://www.eurordis.org">www.eurordis.org</a></p>
	<p>FAI<sup>2</sup>R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares</p>	<p><a href="http://www.fai2r.org">www.fai2r.org</a></p>
	<p>FMO – Fédération des maladies orphelines</p>	<p><a href="http://www.maladies-orphelines.fr">www.maladies-orphelines.fr</a></p>

## PNDS Fièvre Méditerranéenne Familiale

 <p>MALADIES RARES INFO SERVICES</p>	Maladies Rares Info Services	<a href="http://www.maladiesraresinfo.org">www.maladiesraresinfo.org</a>
 <p>Votre annuaire ETP Maladies Rares</p>	Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient)	<a href="https://etp.maladiesrares.com/">https://etp.maladiesrares.com/</a>
 <p>Santé Info Droits</p> <p>01 53 62 40 30</p> <p>La ligne de France Assos Santé</p>	Ligne Santé Infos Droits	01 53 62 40 30
 <p>AFVD</p> <p>ASSOCIATION FRANCOPHONE POUR VAINCRE LES DOULEURS</p>	AFVD Association Francophone pour vaincre les douleurs,	<a href="http://www.association-afvd.com">www.association-afvd.com</a>

## Sommaire

Liste des abréviations .....	1
Synthèse à destination du médecin traitant .....	2
1. Introduction .....	4
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	5
3. Diagnostic et bilan initial.....	6
3.1 Objectifs principaux .....	6
3.2 Professionnels impliqués .....	6
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic .....	6
3.3.1 Chez l'enfant .....	7
3.3.2 Chez l'adulte.....	10
3.4 Confirmation / Génétique .....	11
3.5 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/annonce du diagnostic et information du patient.....	13
3.5.1 Sévérité de la maladie.....	13
3.5.2 La recherche de comorbidités.....	14
3.6 Aspect dermatologiques.....	14
3.7 Aspects rhumatologiques .....	15
3.8 Atteintes diverses pouvant révéler la FMF .....	15
3.9 Annonce du diagnostic et information du patient .....	16
4. Prise en charge thérapeutique.....	17
4.1 Objectifs.....	17
4.1.1 Court et moyen termes .....	17
4.1.2 À long terme.....	17
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	17
4.3 Traitements pharmacologiques.....	18
4.3.1 Traitement de la crise .....	18
4.3.2 Traitement de fond .....	19
4.3.2.1 Colchicine.....	19
4.3.2.2 Anti-IL-1 .....	20
4.3.3 Cas particulier des patients avec Amylose AA.....	20
4.3.3.1 Le traitement de l'inflammation systémique en présence d'une amylose AA installée .....	20
4.3.3.2 La néphroprotection.....	21
4.3.3.3 La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale .....	22
4.4 Traitements non pharmacologiques.....	22
4.4.1 Prise en charge psychologique.....	23
4.4.2 Rééducation, kinésithérapie.....	23
4.5 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie.....	23
4.6 Recours aux associations de patients.....	25
5. Suivi .....	26
5.1 Objectifs principaux .....	26
5.2 Professionnels impliqués, rythme et contenu des consultations .....	26
5.3 Suivi et modifications thérapeutiques.....	27
5.3.1 Modifications thérapeutiques .....	28
5.3.1.1 FMF bien équilibrée .....	28

## PNDS Fièvre Méditerranéenne Familiale

5.3.1.2	FMF insuffisamment contrôlée .....	29
5.4	Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités .....	30
5.5	Transition .....	30
5.6	Fertilité, grossesse et allaitement .....	31
5.7	Suivi du patient avec des complications rares.....	33
5.7.1	Amylose AA.....	33
5.7.2	Hépatopathies chroniques.....	33
5.7.3	Rhumatismes inflammatoires chroniques.....	33
5.8	FMF et infection.....	34
5.8.1	Virus SARS-CoV-2.....	34
5.8.2	Bactéries flagellées.....	34
ANNEXE 1 – LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE DE LA FILIERE FAI <sup>2</sup> R POUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES ET POUR LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES.....		35
ANNEXE 2 – Critères cliniques de Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF).....		43
ANNEXE 3 – Interprétation des résultats génétiques.....		45
ANNEXE 4 – Principaux diagnostics différentiels de la FMF .....		46
ANNEXE 5 – Ordonnances type de Colchicine.....		47
ANNEXE 6 – Association médicamenteuse avec la colchicine.....		49
ANNEXE 7 – La protéine SAA.....		51
ANNEXE 8 – Vaccination et immunodépression médicamenteuse.....		52
ANNEXE 9 – Checklist à vérifier avant mise sous biothérapie.....		53
BIBLIOGRAPHIE.....		54

## Liste des abréviations

AIDAI	Auto-inflammatory Disease Activity Index
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ARA2	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
CeReMAIA	Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares et de l'amylose inflammatoire
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration
CPK	Creatinine phospho-kinase
CRP	Protéine C réactive
DFG	Débit de filtration glomérulaire
ETP	Education thérapeutique du patient
FAI <sup>2</sup> R	Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares
FMF	Fièvre Méditerranéenne Familiale
HAS	Haute autorité de santé
IDE	Infirmière diplômée d'état
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IL-1	Interleukine 1
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRM	Imagerie par résonance médicale
ISSAID	International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases
MDPH	Maison Départementale pour les Personnes Handicapées
MEFV	MEditerranean FeVer
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NASH	Stéatohépatite non alcoolique
PAN	Panartérite noueuse
PFAPA	Fièvre périodique - stomatite aphteuse - pharyngite - adénopathie
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
SAA	Sérum amyloïde A
SpA	Spondylarthropathie

## Synthèse à destination du médecin traitant

La fièvre méditerranéenne familiale est une maladie génétique rare qui touche principalement les patients originaires du pourtour méditerranéen, en particulier les Turcs, les Arméniens, les Juifs sépharades et les Maghrébins. Il s'agit d'une maladie héréditaire, autosomique récessive et anciennement appelée maladie périodique. Sa prévalence est estimée à 5 à 10 000 personnes en France et 100 000 dans le Monde. S'agissant d'une maladie récessive, pour être symptomatiques, les patients doivent avoir 2 variants pathogènes de *MEFV*.

### ► Étiologie et physiopathologie

Le gène muté (*MEFV pour MEditerranean FeVer*) code une protéine appelée pyrine qui participe à l'inflammasome pyrine : une structure protéique entraînant la synthèse d'interleukine 1 par certains globules blancs comme les monocytes et les macrophages, des acteurs majeurs de l'immunité innée. Les cytokines pro-inflammatoires vont ensuite induire la synthèse des protéines de l'inflammation (CRP notamment) par le foie. On parle de maladie auto-inflammatoire car il y a de l'inflammation en crise.

### ► Manifestations cliniques

La FMF touche à la fois les enfants et les adultes car elle débute habituellement tôt dans la vie. Elle évolue par crises qui durent en moyenne de 24 à 72 heures, de début et de fin brutaux. Le patient est asymptomatique entre les crises. L'intervalle entre les crises est variable. La FMF réalise typiquement une inflammation des séreuses synoviales, péritonéale, pleurale, voire péricardique. La fièvre et les douleurs abdominales intenses pouvant parfois ressembler à une péritonite sont les symptômes les plus souvent décrits au cours des crises de FMF. D'autres symptômes sont possibles, notamment des douleurs dans la poitrine, des genoux et des œdèmes inflammatoires des chevilles (pseudo-érysipèles). Les crises sont favorisées par le stress et la fatigue et également les menstruations chez les femmes. En cas d'évolution de la FMF sans traitement durant plusieurs années, du fait de l'inflammation chronique non maîtrisée, il existe un risque d'apparition d'une amylose inflammatoire (AA) dont l'expression est surtout rénale. Son expression est un syndrome néphrotique, qui peut conduire à une insuffisance rénale pouvant nécessiter une dialyse.

### ► Diagnostic positif

Le diagnostic est basé sur des critères cliniques (répétition de poussées inflammatoires et stéréotypées avec CRP élevée) et confirmé par une étude génétique à la recherche de variants siégeant presque exclusivement dans l'exon 10 du gène *MEFV*.

### ► Traitement de fond

Le traitement de fond repose sur la colchicine à débiter à 1 mg/j (0,5 mg/j chez l'enfant de moins de 5 ans) et est adapté à la persistance ou non des crises et à la CRP intercritique qui doit être inférieure à la norme du laboratoire. La dose maximale quotidienne est de 2,5 mg/j chez l'adulte. Ce traitement à vie est efficace dans plus de 95% des cas pour prévenir ou à défaut, diminuer la fréquence et l'intensité des crises. Il s'agit du seul traitement qui a démontré la



prévention de l'amylose AA. Le respect strict de l'ordonnance est impératif et doit être expliqué au patient. L'effet préventif de la colchicine sur la survenue des crises ne sera observé que si le traitement est pris tous les jours, si possible à heures régulières et à une posologie suffisante basée sur la seule réponse clinique et biologique.

Précautions en lien avec la prise de colchicine au long cours :

Le patient doit dûment informer son médecin traitant de la prise de colchicine pour éviter les interactions médicamenteuses lors de prescriptions associées. La colchicine n'a pas d'impact négatif sur la croissance staturale chez l'enfant, la puberté, la fertilité. Elle doit être continuée avec sécurité au cours de la grossesse et de l'allaitement contrairement à ce qui est écrit sur les boîtes de médicament. Une décision d'arrêt de la colchicine doit se prendre en concertation avec le médecin expert.

En cas de réponse insuffisante et/ou de toxicité ou d'intolérance à la colchicine, d'autres molécules telles que des biothérapies peuvent être proposées par des centres experts.

#### ► Traitement de la crise

Des patients même bien équilibrés peuvent présenter de rares poussées de leur maladie. Une prise en charge spécifique de la crise inflammatoire est alors indiquée (cf vidéo courte «[6 minutes de la filière](#)») :

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

- Enfant : paracétamol : 15 mg/kg (possibilité de dose de charge lors de la 1<sup>ère</sup> prise = 30 mg/kg) toutes les 6 h sans dépasser les posologies maximales adultes en association aux AINS, par exemple ibuprofène 8 mg/kg/6 h sans dépasser les doses maximales adultes.
- Adulte : paracétamol (1g / 6h) en alternance avec un AINS de type de kétoprofène 100 mg, 1 cp x 2/j. En cas d'atteinte rénale, le recours aux AINS doit rester prudent.
- La voie parentérale est parfois nécessaire surtout s'il existe des nausées ou des vomissements.

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

- Enfant :
  - Tramadol : 1 mg/kg x 4/jour sans dépasser 400mg/j
  - En cas de nécessité d'administration de morphine (à adapter en fonction des antécédents) :
    - voie IV : dose de charge, faire un bolus de 50 microgrammes/kg puis des bolus de 25 microgrammes/kg à administrer en fonction de la douleur au maximum 8 bolus toutes les 4 h
    - voie intra-rectale : 0,3 mg/kg toutes les 3 à 6 h
- Adulte : tramadol ou association tramadol-paracétamol ou association paracétamol-codéine, voire morphine en injections discontinues par voie IV ou SC en fonction de l'évolution de la douleur<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> L'utilisation répétée et prolongée de ces molécules peut être responsable d'addiction.

## 1. Introduction

La fièvre méditerranéenne familiale est la plus fréquente des maladies auto-inflammatoires monogénique s'exprimant par des fièvres récurrentes. Elle affecte essentiellement les patients originaires du Moyen-Orient et du pourtour méditerranéen : Arméniens, Turcs, Juifs sépharades, Arabes de l'Est et de l'Ouest. La FMF est une pathologie autosomique récessive fréquente dans ces populations, notamment chez les Juifs sépharades et les Arméniens, où la fréquence des porteurs à l'état hétérozygote d'un variant du gène *MEFV* (pour *MEditerranean FeVer*), responsable de la FMF, peut atteindre 1/5 de la population. D'autres populations sont aussi concernées, mais dans une moindre mesure : populations kurdes, druzes, libanaises, italiennes, grecques, juives ashkénazes, et même japonaises. La FMF est plus rarement observée en dehors des populations à risque précitées : ainsi, sa fréquence globale sur le territoire français est estimée à 1/5000 individus, soit entre 5000 et 10 000 patients environ.

Les poussées de FMF commencent avant l'âge de 20 ans chez la majorité des patients et le plus souvent dans les 10 premières années de la vie. La FMF est la maladie prototypique des maladies auto-inflammatoires monogéniques : les variants du gène *MEFV* entraînent un dérèglement du système immunitaire inné, l'immunité immédiate et non spécifique. Ce gène est principalement exprimé dans les monocytes et polynucléaires neutrophiles et sa dérégulation va entraîner une sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, l'IL18 et le TNF $\alpha$  ayant pour conséquence une synthèse par le foie des protéines de la phase aigüe de l'inflammation (CRP, SAA, fibrinogène...) et des signes cliniques inflammatoires systémiques (fièvre, douleurs musculaires et inflammation des séreuses).

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

## **2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins**

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de fièvre méditerranéenne familiale. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de FMF. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## 3. Diagnostic et bilan initial

### 3.1 Objectifs principaux

- Rechercher les arguments anamnestiques, cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir le diagnostic.
- Indiquer le test génétique, annoncer le diagnostic et les conséquences pour les apparentés.
- Proposer au patient une prise en charge adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage.

### 3.2 Professionnels impliqués

Avant l'établissement d'un diagnostic, le patient atteint de FMF va consulter en premier recours son médecin traitant, son pédiatre et les urgences hospitalières quand les crises sont intenses. En deuxième recours, il pourra consulter un interniste ou un pédiatre hospitalier mais aussi d'autres spécialistes en fonction des organes cibles touchés par l'inflammation : gastro-entérologue, cardiologue, réanimateur, rhumatologue, néphrologue et dermatologue.

Liste des autres spécialistes pouvant être impliqués :

- Chirurgien viscéral devant une péritonite aseptique.
- Pneumologue pour les douleurs thoraciques inflammatoires récurrentes.
- Gynécologue devant des douleurs abdominales fébriles chez une femme jeune en rapport avec les règles.
- Hépatologue (complications de la FMF : stéatose, cirrhose non alcoolique cryptogénique).
- Urologue devant des orchites (complication rare).
- Endocrinologue devant un retard de croissance en raison de l'inflammation chronique.

Le suivi d'un patient avec une FMF va impliquer également d'autres professionnels dont le rôle va être de permettre un meilleur contrôle des facteurs contribuant au déclenchement des crises et une amélioration de la qualité de vie.

- Psychologue.
- Psychiatre.
- Hypnothérapeute.
- Kinésithérapeute (en particulier dans le cadre d'un syndrome douloureux chronique ou d'un rhumatisme inflammatoire associés).
- Algologue.

### 3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

C'est un faisceau d'arguments cliniques essentiellement anamnestiques, renforcés par des signes biologiques inflammatoires et une analyse génétique confirmatoire du diagnostic de FMF.

En pratique, sauf recours aux urgences où le diagnostic est rarement évoqué d'emblée, le patient est vu en consultation en dehors d'une poussée inflammatoire, d'où le caractère essentiel de l'interrogatoire et de la revue d'éléments de « preuve » comme des comptes-rendus d'hospitalisation, des analyses en crise et la lecture du carnet de santé.

Cette maladie dont l'expression est le plus souvent à début pédiatrique reste cependant souvent diagnostiquée à l'âge adulte, dans des contextes variés.

En présence de signes typiques dont le début a été pédiatrique, précoce ou au cours de l'adolescence, ou à l'âge de jeune adulte, l'entretien avec le patient et l'analyse du carnet de santé, le dessin de l'arbre généalogique, la collecte des pièces du dossier permettent d'affirmer la présence d'accès douloureux inflammatoires récurrents, abdominaux, thoraciques et articulaires. La description précise des crises et des facteurs précipitants est aussi un temps important de l'interrogatoire.

### 3.3.1 Chez l'enfant

La FMF se manifeste à un âge médian de 4 ans, mais 10 % des patients ont un début avant l'âge de 1 an. On doit évoquer une FMF uniquement chez les enfants ayant des ascendants originaires du bassin méditerranéen (au moins un grand-parent de chaque côté).

Les poussées évoluent sur une durée médiane de 48 à 72h mais elles peuvent être beaucoup plus courtes (quelques heures) ou un peu plus longues (4 jours) chez les patients atteints de forme sévère. Elles sont séparées par des intervalles libres de durée variable.

Les poussées comportant fièvre et autres signes inflammatoires se reproduisent pendant des mois voire années de manière stéréotypée. La présence d'au moins 3 épisodes est nécessaire avant d'évoquer la possibilité d'une fièvre méditerranéenne familiale.

La fréquence des poussées varie d'un patient à un autre ; elles sont parfois très fréquentes, au rythme d'une par semaine et parfois beaucoup plus rares (1-2/an voire moins).

#### ► Présentation typique

La **fièvre** est « le maître symptôme » et elle est généralement élevée. Elle s'accompagne d'un cortège de symptômes, assez répétitifs chez un même patient qui traduisent l'inflammation des séreuses au niveau de différents organes. Chez l'enfant de moins d'1 an, la fièvre peut être apparemment isolée, ce qui est une source de retard du diagnostic. Certains adultes ne ressentent pas la fièvre ou présentent juste une fébricule, même si la CRP est élevée.

Signes accompagnant la fièvre :

- La poussée commence assez brutalement précédée dans 50 % des cas de prodromes : une sensation de fatigue générale, une irritabilité, parfois des céphalées, des myalgies et des frissons.
- Les douleurs abdominales débutent à l'épigastre, migrent ensuite en fosse iliaque droite puis à tout l'abdomen. La douleur est intense se traduisant chez l'enfant par un

abdomen dur et l'enfant reste couché en chien de fusil ou adopte une attitude voûtée caractéristique, traduisant l'inflammation du péritoine.

- La douleur thoracique se traduit par une polypnée et/ou une sensation de pesanteur ou de coup de poing dans la région basithoracique et l'épaule, le plus souvent du côté gauche.
- Des arthralgies des grosses articulations (chevilles > genoux > hanches) accompagnent les crises et disparaissent avec elles. Elles peuvent durer au-delà de la crise quand il s'agit d'arthrites vraies.
- Sur le plan cutané, un pseudo-érysipèle (Figure 1) : la cheville qui est la plus touchée peut être le siège d'un œdème inflammatoire important avec un aspect érythémateux et luisant de la peau en regard ; ce signe, relativement peu fréquent cependant (7-10 % des cas) (Kone Paut et al., 2000), est quasi pathognomonique de la FMF chez un enfant appartenant à une ethnie à risque et peut être confondu avec un érysipèle. Le purpura vasculaire déclive est aussi une atteinte classique de la FMF, il est favorisé par la chaleur, la fatigue, la position assise prolongée.

Figure 1 : pseudo-érysipèle de cheville

A- Chez l'adulte



## B- Chez l'enfant



- Une **orchite**, en réalité une inflammation de la vaginale testiculaire, peut être présente mais elle est également assez rare (5-10 % des garçons) ; elle est considérée comme un élément de sévérité de la crise.

### Entre les crises :

- L'enfant peut garder un certain degré de fatigue après la crise, surtout si elle a été intense ou que les intervalles sont rapprochés.
- Environ 50 % des enfants ne sont pas totalement asymptomatiques mais présentent des myalgies d'effort (très localisées aux mollets, des plantalgies d'effort et des œdèmes transitoires des chevilles remontant parfois jusqu'aux mollets).

Devant une clinique dont le caractère typique peut être appuyé par la présence de critères internationaux de diagnostic (Yalcinkaya et Tel Hashomer chez l'enfant), le diagnostic de FMF peut être évoqué.

### ► Présentations atypiques

- Formes chroniquement inflammatoires :

Quelques patients (ayant au moins un variant M694V) ne vont jamais présenter de crises très apparentes mais plutôt un tableau de syndrome douloureux chronique avec inconfort digestif et myalgies. C'est la découverte du syndrome inflammatoire biologique présent en permanence dans ce cas qui orientera le diagnostic (CRP > 15 mg/L).

- **Formes rhumatologiques :**

Ces formes ne sont pas exceptionnelles et se présentent sous formes d'arthralgies des membres inférieurs, plus rarement d'arthrite, alors que les tableaux fébriles et abdominaux sont moins marqués. Dans ce cas, c'est aussi le niveau significatif d'inflammation biologique qui fera penser à la FMF. Ces patients doivent être surveillés car l'association à un authentique rhumatisme inflammatoire de type spondyloarthrite est alors plus fréquente.

- **Formes révélées par une vascularite :**

Un purpura vasculaire localisé ou un authentique purpura rhumatoïde (souvent compliqué) peuvent être révélateurs d'une FMF. Dans cette situation, l'inflammation biologique est souvent intense. Il faut dans ce cas revoir l'histoire antérieure du patient et penser à demander un test génétique. Beaucoup plus rarement d'autres vascularites peuvent révéler la FMF (périartérite noueuse - PAN, Behçet)

- **Formes révélées par des myalgies fébriles prolongées :**

Dans ce cas le patient est rarement connu comme ayant au préalable une FMF. Il présente un tableau de fièvre prolongée inexplicée associée à des myalgies très intenses empêchant toute mobilité et un purpura vasculaire faisant évoquer d'emblée une PAN. Dans ce contexte, il peut également présenter des douleurs abdominales et une orchite. La biopsie cutanée/musculaire n'est pas contributive et c'est donc uniquement l'intuition clinique qui ramènera à la FMF.

► **Les signes biologiques de la crise**

L'élévation des biomarqueurs sériques d'inflammation en crise (CRP) est obligatoire et s'accompagne volontiers d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

En crise, les patients présentent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (Ducharme-Bénard et al., 2020), généralement modérée, une élévation de la CRP et une élévation de protéine SAA. Ces signes sont quasi constants mais leur constatation va dépendre du moment auquel ils ont été réalisés par rapport à la crise. D'autres anomalies biologiques sont parfois constatées, élévation modérée des transaminases et de la bilirubine.

En dehors de la crise ces marqueurs biologiques se normalisent, mais chez 50 % des patients non traités ils peuvent simplement diminuer sans normalisation complète. On parle alors d'inflammation occulte et cela peut constituer un objectif de traitement à part entière.

### **3.3.2 Chez l'adulte**

► **En présence d'une forme plus rare de la FMF ou d'une maladie associée**

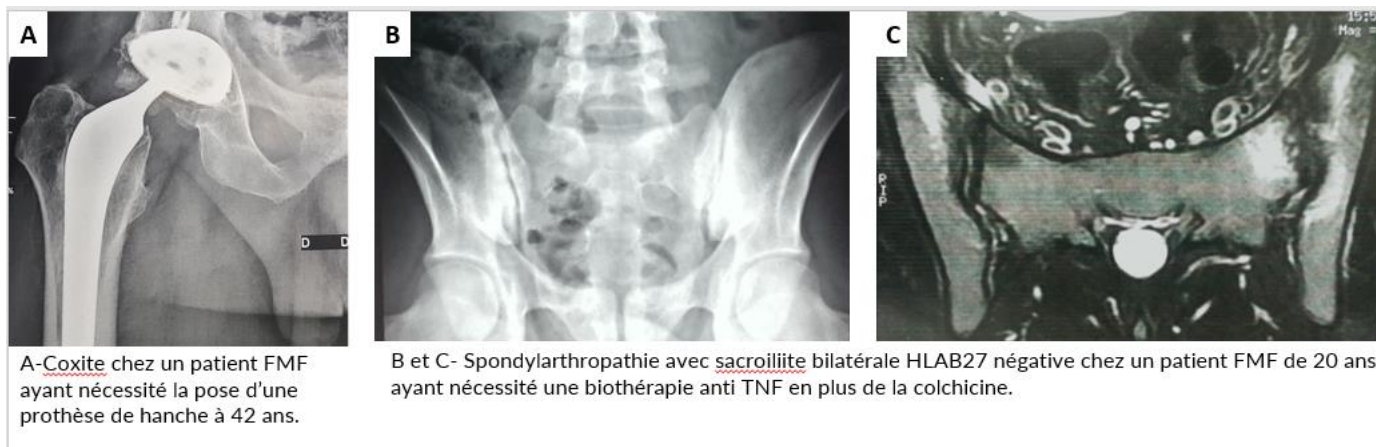
Le diagnostic peut être plus difficile lorsque les premiers symptômes bien que typiques surviennent à l'âge adulte et que les accès sont très espacés. En particulier les accès thoraciques (à type de « points de côté ») où une CRP peut ne pas avoir été prélevée ; et les oligoarthrites sans douleur abdominale peuvent ne pas avoir été considérées. Dans ce cas, seule une forte suspicion permet d'évoquer le diagnostic.

C'est parfois une manifestation inhabituelle de la maladie qui est révélatrice :



- Spondyloarthrite se manifestant essentiellement par une sacro-iliite, en l'absence de l'antigène HLAB27 (Figure 2).
- Troubles digestifs liés à une iléite, sans argument défini (notamment histologique) pour une maladie de Crohn.
- Un syndrome inflammatoire inexpliqué (prolongé ou récurrent) accompagné ou non de fièvre récurrente.

Figure 2 : Coxite et spondylarthropathie



► **En présence d'une complication, essentiellement l'amylose AA**

L'amylose AA peut encore révéler la FMF, si le diagnostic n'a pas été fait en présence des atteintes cliniques directes et spécifiques de la maladie inflammatoire. Il s'agit d'une complication retardée s'installant à bas bruit puisqu'elle s'exprime quasi exclusivement sous la forme d'une néphropathie glomérulaire chronique initialement silencieuse. Ainsi dans ce contexte, l'amylose est rarement diagnostiquée par la découverte d'une protéinurie isolée, mais plutôt à un stade plus avancé par des œdèmes révélateurs d'un syndrome néphrotique, ou par la découverte d'une élévation de la créatininémie. L'insuffisance rénale peut être d'emblée très avancée ou terminale, nécessitant une prise en charge immédiate par dialyse.

Le diagnostic de FMF au stade d'amylose secondaire, est évoqué lorsqu'il existe une histoire clinique évocatrice, ou qu'il y a d'autres cas d'amylose ou de FMF dans la famille.

De façon exceptionnelle, il arrive que le diagnostic de FMF soit fait à un temps encore plus tardif, chez un patient transplanté rénal pour une néphropathie de cause indéterminée et qui développe des signes cliniques évocateurs.

### 3.4 Confirmation / Génétique

Si la démarche clinique et biologique a permis de suspecter le diagnostic de FMF, les examens génétiques sont nécessaires pour confirmer le diagnostic. S'agissant d'une maladie autosomique récessive, la confirmation génétique de la FMF repose sur l'identification de deux allèles mutés du gène *MEFV* : soit d'un même variant génétique de classification pathogène présent sur les deux chromosomes (statut d'homozygote), soit de deux variants différents de classification

pathogène (statut d'hétérozygote composite)<sup>2</sup>. La très grande majorité des variants connus de *MEFV* sont des variants faux-sens (changement d'un acide aminé) avec des effets pathogènes très variables. Les variants localisés dans l'exon 10 du gène *MEFV*, p.Met694Val (M694V), p.Met694Ile (M694I), p.Met680Ile (M680I) et p.Val726Ala (V726A), très fréquents dans les populations à risque de FMF, sont aussi ceux associés aux phénotypes les plus typiques. Les génotypes incluant ces 4 variants à l'état homozygote ou hétérozygote composite confirment clairement le diagnostic de FMF (génotype confirmatoire).

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

- Les laboratoires de référence n'étudient en première intention que la partie du gène qui contient les mutations non ambiguës les plus fréquentes (exon 10 du gène *MEFV*). De fait, les variants de fréquence très rare situés dans d'autres exons que l'exon 10 ne sont généralement pas recherchés lors des analyses moléculaires de routine (analyse Sanger). Un séquençage complet du gène ne peut être prescrit que par un centre expert.
- Chez un certain nombre de patients, un seul variant pathogène (p.Met694Val notamment) est identifié après analyse de l'exon 10. Ces hétérozygotes peuvent pourtant présenter un phénotype clinique évocateur de FMF, avec une évolution proche des patients homozygotes ou hétérozygotes composites. Chez la quasi-totalité d'entre eux, un séquençage complet du gène *MEFV* ne permet pas l'identification d'un second variant. Ces génotypes sont dits « non conclusifs » et un avis en centre expert est vivement conseillé.
- La pathogénicité de certains variants de séquence observés dans le gène *MEFV* a été discutée au sein d'un groupe d'experts qui ne les considère plus comme pathogènes mais comme des polymorphismes. Ces variants autrefois rapportés dans les comptes-rendus dans des familles ne devraient plus l'être aujourd'hui selon les recommandations internationales (Shinar et al., 2020). Le plus fréquent d'entre eux est le variant de séquence p.Glu148Gln (E148Q).
- Enfin, les nouvelles approches de séquençage à haut débit peuvent mettre en évidence des variations de séquence pour la première fois, dont la pathogénicité restera à démontrer.

Pour toutes ces raisons, l'analyse génétique doit absolument être confrontée à la clinique pour retenir le diagnostic d'une FMF. Une analyse génétique non conclusive nécessite un avis d'expert afin de déterminer si le diagnostic de FMF peut être retenu. [L'annexe 3](#) propose une conduite à tenir clinico-génétique afin de retenir le diagnostic de FMF et reconnaître et identifier au mieux les patients qui nécessitent un traitement et une surveillance au long cours.

En conclusion, les examens génétiques sont donc actuellement nécessaires pour confirmer le diagnostic de la FMF. Des recommandations ont été proposées par la société internationale des maladies auto-inflammatoires ISSAID (Shinar et al., 2020). A noter que chez les sujets ne descendant pas des populations à risque, un variant pathogène du gène *MEFV* n'est (quasi)ment

<sup>2</sup> En théorie, comme pour toutes les maladies récessives, un phasage, c'est-à-dire l'analyse génétique de chacun des parents, est nécessaire pour confirmer que chaque mutation est sur un chromosome différent. En pratique, l'expérience montre dans la FMF que la probabilité de trouver 2 variants pathogènes de l'exon 10 sur le même chromosome est quasi-nulle.

jamais retrouvé malgré un phénotype évocateur de FMF, d'où l'importance de toujours rechercher l'origine des grands-parents.

Chez les jeunes enfants avec un génotype non confirmatoire ou non conclusif, le diagnostic de FMF doit être remis en question et des diagnostics différentiels tels que le syndrome PFAPA et la susceptibilité physiologique aux infections liée à l'âge doivent être envisagés ([cf Annexe 4](#)). Dans le cas de fièvre récurrente à début très précoce (en particulier avant l'âge de 1 an) et / ou atypique, un avis en centre expert est nécessaire pour envisager d'autres causes de syndrome auto-inflammatoire.

### 3.5 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/annonce du diagnostic et information du patient

#### 3.5.1 Sévérité de la maladie

L'évaluation de la sévérité de la maladie porte sur la caractérisation des accès intermittents et la recherche de complication(s) persistante(s) de la maladie.

##### ► Les accès intermittents

Leur évaluation est d'abord clinique par la mesure de la fréquence des accès, de leur durée et de leur intensité. Cette évaluation est d'abord rétrospective, avec l'imprécision qui accompagne ce type d'évaluation. Au cours du suivi, elle est réalisée de façon prospective, purement déclarative, ou avec l'aide si besoin d'une échelle (de type score AIDAI) (Piram et al., 2014). Une période de 6 mois minimum est nécessaire pour une évaluation plus précise.

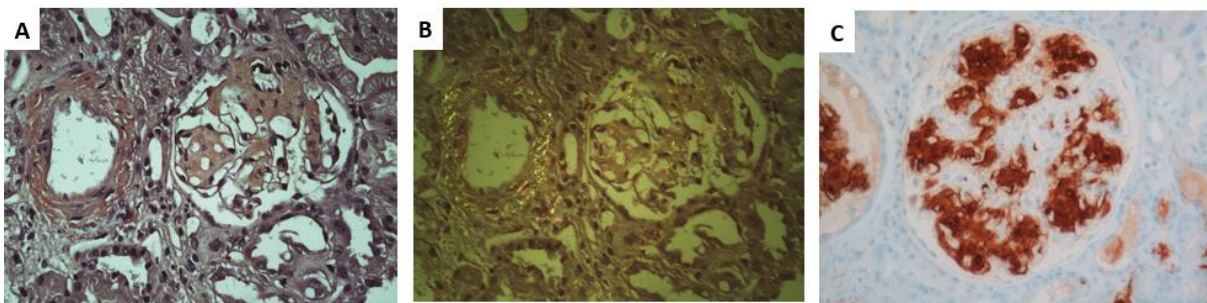
La recherche d'une inflammation infraclinique par la mesure de la CRP en dehors d'une crise est indispensable pour détecter soit une FMF insuffisamment maîtrisée par la colchicine, soit une autre cause d'inflammation associée.

##### ► La recherche d'une complication persistante de la maladie

En premier lieu, une amylose AA rénale, par la détection d'une protéinurie et la mesure de la créatininémie (Figure 3).

Mais aussi une complication articulaire, en premier lieu une coxite, une sacroillite et une atteinte hépatique (stéatose ou cirrhose par la mesure des transaminases).

Figure 3 : Amylose au cours de la FMF (biopsie rénale)



Histologie d'une biopsie rénale chez un patient FMF montrant des dépôts d'amylose après coloration par le rouge Congo (A) biréfringents en lumière polarisée (B) avec un marquage positif par l'anticorps anti SAA en immunohistochimie (photographies du Pr David Buob).

### 3.5.2 La recherche de comorbidités

Les facteurs de risque cardiovasculaires usuels notamment l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'hypercholestérolémie et leur dimension familiale.

Chez les femmes, on recherche une carence martiale qui pourrait entraîner une fatigue voire des arthromyalgies, pourvoyeuses elle-même de crises de la maladie.

## 3.6 Aspect dermatologiques

### ► Signes cutanés de la FMF

Le seul signe cutané pathognomonique de la FMF est le pseudo-érysipèle de cheville ([Figure 1](#)). Il se voit essentiellement chez l'enfant et l'adolescent, avec un pic de fréquence aux alentours de 13-14 ans. Il se manifeste par un placard inflammatoire douloureux de la jambe (dermo-hypodermite), surtout au niveau des malléoles et du dos du pied. Il apparaît fréquemment 24h-48h après une station debout prolongée. Il est unilatéral dans la grande majorité des cas, mais les 2 jambes sont généralement atteintes lors de l'évolution de la maladie. Il peut s'accompagner d'une poussée de FMF (douleurs abdominales...) ou être isolé, avec ou sans fièvre. Une hyperleucocytose est parfois visible, la CRP peut être élevée. La biopsie cutanée n'est pas nécessaire. Si elle est effectuée, elle est évocatrice d'une dermatose neutrophilique. L'évolution est spontanément favorable en quelques jours.

Une aphtose, uni ou bipolaire, peut s'observer lors de la FMF (7 %) (Monfort et al., 2022), accompagnant ou non une poussée de la maladie. Cette manifestation n'est pas spécifique. L'aphte est une érosion arrondie, très bien limitée, de couleur jaune « beurre frais », avec une bordure légèrement surélevée et un halo inflammatoire érythémateux. La muqueuse buccale est préférentiellement atteinte, l'atteinte génitale est moins fréquente. Les localisations cutanées périnéales doivent faire évoquer des diagnostics différentiels, notamment l'hidradénite suppurée (Abbara et al., 2017; Vural et al., 2017) ([cf Annexe 4](#)). L'histologie n'a aucun intérêt.

### ► Vascularites associées

Les patients avec une FMF pourraient présenter plus fréquemment une vascularite à IgA (~3-7 % des patients avec FMF) ou une PAN (~1-1,5 % des patients avec FMF), en comparaison avec la population générale. Un éventuel lien épidémiologique entre la FMF et la maladie de Behçet a été évoqué mais reste incertain. La vascularite à IgA est une vascularite systémique des petits vaisseaux. Quand elle touche des enfants atteints de FMF, elle semble se compliquer plus souvent d'invaginations intestinales aiguës (~9 %).

La PAN est une vascularite systémique nécrosante des moyens vaisseaux. Quand elle s'associe à la FMF, elle est le plus souvent non liée à l'hépatite B (Abbara et al., 2019). Elle touche surtout des personnes de sexe masculin, dans la tranche d'âge 20-40 ans. La PAN est fréquemment révélée par un infarctus parenchymateux et un hématome périrénal, qui semble compliquer la maladie chez la moitié des patients avec une FMF et une PAN. Le diagnostic de PAN doit ainsi être évoqué chez des patients atteints de FMF montrant des signes rénaux, une hypertension artérielle, des signes neurologiques centraux ou cutanés non-typiques (nodules sous cutanés ([Figure 4](#)), purpura vasculaire...).

Figure 4 : nodule sous-cutané au cours de la PAN



### 3.7 Aspects rhumatologiques (Figure 2)

#### ► Spondylarthropathies

L'association entre spondyloarthrite (SpA) et FMF est connue depuis les années 1960 et son spectre épidémio-clinique s'enrichit au fur et à mesure des progrès techniques réalisés dans les deux maladies. Les patients FMF avec manifestation rhumatismale ont une sacro-iliite dans 5 à 12 % des cas (Kaşifoğlu et al., 2009; Turan et al., 2015).

Quand la SpA est associée à la FMF, cette première montre certaines caractéristiques : l'allèle HLA B27 est absent, l'atteinte vertébrale est moins marquée que l'atteinte périphérique, il n'y a pas d'uvéïte, le *sex ratio* est équilibré, et les atteintes périphériques à type d'enthésite sont plus fréquentes. Le traitement de cette forme de SpA n'est pas codifié, mais les anti-TNF sont l'option la plus fréquemment employée dans la littérature. Pour la prise en charge de ces malades, un avis en centre expert est nécessaire.

#### ► Coxites

L'atteinte symptomatique de la hanche est plus rare mais contrairement aux autres atteintes articulaires, le risque de développer une douleur persistante ou une impotence chronique par destruction de l'articulation est élevée. Même si seulement moins de 2 % des patients développent une coxite (Rodrigues et al., 2017), dans 73 % des cas, elle est sévère et peut nécessiter la pose d'une ou deux prothèses.

Cette atteinte touche uniquement des patients homozygotes M694V et peut être recherchée par scanner, IRM ou échographie. Si une coxite est prouvée, un suivi rhumatologique spécialisé et rapproché est nécessaire, et l'administration d'un traitement spécifique en plus de la colchicine devra être discutée avec le centre expert.

### 3.8 Atteintes diverses pouvant révéler la FMF

La FMF peut dans de rares cas être révélée par des complications avec des manifestations non classiques. En particulier, une amylose AA révélée par un goître thyroïdien ou une diarrhée

chronique. Enfin, une hépatomégalie ou une hépatopathie compliquée de cirrhose peut révéler une FMF chez les adultes.

### **3.9 Annonce du diagnostic et information du patient**

En dehors des situations génétiques confirmatoires, la complexité de l'interprétation des autres résultats nécessite que l'annonce diagnostique soit réalisée dans un centre expert ([cf Annexe 1](#)). L'envoi systématique au patient et aux correspondants désignés par le patient d'un compte-rendu de cette consultation d'annonce (précisant l'information délivrée et le résultat des analyses) est essentiel. Sauf phénotype très sévère, il est recommandé d'attendre le résultat de la génétique avant de débiter un traitement ([cf Annexe 3](#)).

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

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

## 4. Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

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

#### 4.1.1 Court et moyen termes

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

Chez l'enfant et l'adolescent d'autres objectifs se rajoutent aux précédents :

- Préserver l'insertion scolaire.
- Préserver le développement psychosocial et affectif.
- Surveiller le développement statural et pubertaire et discuter de traitements spécifiques en cas d'anomalies.
- Assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte.

#### 4.1.2 À long terme

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

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

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

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

Si nécessaire :

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

## 4.3 Traitements pharmacologiques

### 4.3.1 Traitement de la crise

Le traitement de la crise de FMF repose sur un traitement symptomatique exclusivement. Les accès inflammatoires nécessitent le repos et justifient un arrêt de travail ou des activités scolaires pendant la durée des symptômes. Les principales molécules pour soulager les crises sont les antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antalgiques :

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

- Enfant : paracétamol : 15 mg/kg (possibilité de dose de charge lors de la 1<sup>ère</sup> prise = 30 mg/kg) toutes les 6 h sans dépasser les posologies maximales adultes en association aux AINS, par exemple ibuprofène 8 mg/kg/6 h sans dépasser les doses maximales adultes.
- Adulte : paracétamol (1g / 6h) en alternance avec un AINS de type de kétoprofène 100 mg, 1 cp x 2/j. En cas d'atteinte rénale, le recours aux AINS doit rester prudent.
- La voie parentérale est parfois nécessaire surtout s'il existe des nausées ou des vomissements.

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

- Enfant :
  - Tramadol : 1 mg/kg x 4/jour sans dépasser 400mg/j.
  - En cas de nécessité d'administration de morphine (à adapter en fonction des antécédents) :
    - voie IV : dose de charge faire un bolus de 50 microgrammes/kg puis des bolus de 25 microgrammes/kg à administrer en fonction de la douleur au maximum 8 bolus toutes les 4 h.
    - voie intra-rectale : 0,3 mg/kg toutes les 3 à 6 h.
- Adulte : tramadol ou association tramadol-paracétamol ou association paracétamol-codéine, voire morphine en injections discontinues par voie IV ou SC en fonction de l'évolution de la douleur<sup>3</sup>.

L'utilisation « à la demande » d'une biothérapie à type d'anti-Interleukine 1 de courte durée d'action, en l'occurrence l'anakinra, en cas de crise non soulagée par les antalgiques, bien que réalisée dans certains centres experts, n'a pas encore été validée par des essais randomisés. Seuls des cas rapportés font mention de son utilisation dans la FMF. Il convient de rester prudent en l'absence de publication avec un essai bien mené, car ce traitement est plus coûteux que les antalgiques simples, nécessite une injection sous cutanée et d'être conservé au frais à +4°C. Son utilisation non encadrée pourrait nuire à la bonne adhésion à la colchicine par les patients.

Les autres mesures préconisées dans la littérature ont des effets et bénéfices limités et ne peuvent être recommandées :

- La corticothérapie par voie générale n'est pas recommandée en 2022.
- L'augmentation transitoire de la dose de colchicine ne peut être recommandée en raison de l'absence de preuve scientifique de son efficacité dans cette indication, l'effet

<sup>3</sup> L'utilisation répétée et prolongée de ces molécules peut être responsable d'addiction



inconnu de ce traitement à court terme sur l'accès inflammatoire et l'augmentation du risque d'effets secondaires. En effet, la colchicine n'est pas un traitement de la crise de FMF.

- La colchicine intraveineuse ne doit pas être utilisée en raison du risque de surdosage mortel. Cette galénique n'est plus disponible en France.

### 4.3.2 Traitement de fond

La FMF est une des seules maladies héréditaires disposant d'un traitement de fond - la colchicine - permettant de prévenir les poussées (réduire leur fréquence et leur intensité) et d'éviter ainsi les principales complications de la maladie. Chaque patient doit donc pouvoir bénéficier de ce traitement de fond dès le diagnostic posé.

#### 4.3.2.1 Colchicine

La colchicine a l'AMM dans la FMF sous le terme de « traitement de la maladie périodique ». La colchicine (non associée au tiémonium et à l'opium) doit être prescrite au long cours à tout patient atteint de FMF (sauf contre-indication, par ailleurs exceptionnelle) :

- Afin d'éviter les poussées de la maladie.
- Afin d'éviter l'apparition d'une amylose secondaire.

##### ► Pour l'adulte :

La dose de départ est de 1 mg/jour par voie orale. Cette dose peut nécessiter une réadaptation chez les patients non répondeurs cliniquement afin de trouver la dose minimale efficace, par des paliers de 0,5 mg tous les 3 mois minimum jusqu'à une dose maximale de 2,5 mg/jour.

Pour les patients ayant une amylose AA, des doses plus élevées sont utilisées d'emblée, indépendamment de la réponse clinique (1,5 mg/jour).

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

##### ► Pour l'enfant :

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

Pour l'enfant de moins de 5 ans, la dose de départ devrait être de 0,5 mg/jour et pour l'enfant de plus de 5 ans de 1 mg par jour. Pour l'enfant de moins de 10 ans, cette dose doit être adaptée par palier de 0,25 mg sans dépasser la dose journalière de 2 mg/m<sup>2</sup>. Pour l'enfant de plus de 10 ans, l'adaptation des doses se fait comme chez l'adulte par palier de 0,5 mg selon la tolérance digestive, sans dépasser, pour les grands enfants et les adolescents, la dose maximale adulte.

##### ► Précautions lors de la prescription de colchicine

La colchicine est un médicament potentiellement toxique et son index thérapeutique est faible (doses thérapeutiques proches des doses toxiques). Par ailleurs, l'insuffisance rénale et dans une moindre mesure l'insuffisance hépatique, majorent le risque d'effets secondaires et

nécessitent une adaptation des doses. Les précautions suivantes s'appliquent donc à la prescription de la colchicine :

- L'utilisation concomitante de la colchicine et de médicaments inhibiteurs du transporteur ABCB1 et/ou du cytochrome CYP3A4 peut entraîner des interactions médicamenteuses aux conséquences potentiellement graves, voire mortelles. L'utilisation de ces molécules doit donc être prudente, et la balance bénéfice-risque de chaque prescription doit être évaluée au cas par cas, avec adaptation des doses de colchicine le cas échéant. Les principaux médicaments interférant avec le transporteur ABCB1 et le cytochrome CYP3A4 sont détaillés dans [l'annexe 6](#).
- Évaluation régulière (1 à 2 fois / an) de la fonction rénale et hépatique et adaptation des doses de colchicine le cas échéant. Adaptation des doses chez les malades âgés.
- Contre-indication formelle des associations médicamenteuses interagissant avec le transporteur ABCB1 ou le cytochrome CYP3A4 en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Boîtes de colchicine à conserver hors de vue et de portée des jeunes enfants.
- Éducation thérapeutique du patient afin de vérifier avec un médecin la compatibilité d'une éventuelle association médicamenteuse.
- En cas d'ingestion massive (accidentelle ou volontaire), il n'existe pas d'antidote et pas de possibilité d'épuration. Des précautions particulières sont donc de mise en cas de patient avec un risque suicidaire élevé.

En pratique, nous préconisons d'écrire sur chaque ordonnance de colchicine la phrase suivante : « ne pas associer à certains traitements ou antibiotiques en particulier : macrolides et pristinamycine. Signaler ce traitement à votre médecin ou votre pharmacien » ([cf Annexe 5](#)).

#### **4.3.2.2 Anti-IL-1**

Les anti-IL-1 n'ont pas l'AMM en première intention mais doivent être envisagés chez des patients avec une contre-indication ou une intolérance vraie à la colchicine. Ces contre-indications sont l'insuffisance hépato-cellulaire et l'insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 mL/min). La place des différentes molécules anti-IL-1 dans le traitement est détaillée dans le chapitre 5.3.1.2.

#### **4.3.3 Cas particulier des patients avec Amylose AA**

La prise en charge thérapeutique de l'Amylose AA comporte plusieurs volets : le premier concerne l'inflammation systémique et le second concerne le rein, organe cible principal de cette complication du contexte inflammatoire prolongé de la FMF non contrôlée dans le long cours. Le volet rénal de cette prise en charge se décline lui-même en deux parties : la néphroprotection et la gestion de l'insuffisance rénale terminale (Cf [PNDS amylose AA](#)).

##### **4.3.3.1 Le traitement de l'inflammation systémique en présence d'une amylose AA installée**

La colchicine est le seul médicament qui ait fait la preuve de son efficacité pour prévenir l'amylose secondaire à la FMF dont il reste le traitement au long cours de première intention. La colchicine seule, à dose maximale (2,5 mg par jour sous réserve de la normalité de la fonction

rénale), peut faire régresser, voire disparaître un syndrome néphrotique. En cas de résistance du syndrome néphrotique à la colchicine, une biothérapie anti-IL-1 peut être ajoutée, en gardant 1 mg de colchicine par jour.

En cas d'insuffisance rénale avancée (DFG < 30 mL/min), la colchicine doit être arrêtée (ou conservée à la posologie maximale de 0,5 mg/j) et remplacée par un inhibiteur de l'IL-1, habituellement l'anakinra au stade d'hémodialyse, à la dose de 100 mg en sous cutané les jours de dialyse. Lorsqu'une transplantation rénale est effectuée, nous recommandons de maintenir l'anakinra quelques mois après la transplantation, de reprendre la colchicine habituellement à la dose de 1 mg/j dès que la fonction rénale le permet en arrêtant progressivement l'anakinra sur 3 mois.

Toute autre source d'inflammation même minime doit être activement recherchée et traitée, car elle concourrait à la persistance d'une situation amyloïdogène :

- Infections intercurrentes / chroniques (en particulier la tuberculose).
- Maladies inflammatoires associées amenant à discuter d'autres molécules anti-inflammatoires : SpA et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui requerront des anti-TNF-alpha ou d'autres traitements pour un contrôle complet.
- Obésité (par une prise en charge nutritionnelle adaptée et une activité physique régulière).

#### 4.3.3.2 La néphroprotection

Des mesures de néphroprotection non spécifiques sont proposées dans la majorité des néphropathies avec insuffisance rénale et/ou protéinurie, afin de préserver le capital néphronique à long terme. Ces interventions thérapeutiques n'ont jamais été réellement évaluées dans le cadre spécifique de l'amylose AA secondaire à la FMF.

##### ► Le traitement anti-protéinurique

L'utilisation d'un traitement anti-hypertenseur de type inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA2) est classiquement proposée dans les néphropathies glomérulaires s'accompagnant d'une albuminurie > 300 mg/24h.

Cependant, le clinicien doit être très prudent lors de la prescription de ces molécules dans un contexte d'amylose, car il s'agit souvent de patients ayant une hypotension artérielle multifactorielle due à l'amylose elle-même ou aux comorbidités (état général dégradé, insuffisance surrénale, hypovolémie par fuite capillaire, autres antihypertenseurs...), que ces traitements peuvent aggraver.

Par ailleurs, il faut prévenir le patient sous IEC ou ARA2, que ce traitement doit être suspendu en cas d'évènement intercurrent, tel une diarrhée ou une autre cause de déshydratation. En effet, la survenue d'une hypovolémie chez un patient dont le système rénine/angiotensine est inhibé peut exposer au risque d'insuffisance rénale aiguë sévère, le plus souvent transitoire mais parfois définitive, notamment si le patient reçoit un traitement diurétique pour le syndrome œdémateux induit par le syndrome néphrotique.

► **L'ajustement du régime alimentaire**

La restriction protidique habituellement proposée dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) ne doit pas être systématique dans l'amylose rénale. En effet, les patients néphrotiques présentent une hypoprotidémie qui nécessite le maintien d'apports protidiques alimentaires conséquents supérieurs à 1,2 g/kg/j. Quant aux apports sodés, ils doivent être limités lorsqu'il existe des œdèmes importants, mais ils doivent être ajustés aux pertes quotidiennes lorsqu'il existe une diarrhée chronique ou une insuffisance surrénale secondaires à l'amylose. La restriction hydrique ne doit être imposée que lorsqu'il existe une hyponatrémie.

► **L'éviction des médicaments néphrotoxiques**

Dans la mesure du possible, il faut éviter d'administrer à un patient ayant une IRC tout médicament néphrotoxique (tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les aminosides, les chimiothérapies néphrotoxiques comme les sels de platine...). Par ailleurs, les examens radiologiques avec injection de produits de contraste iodés doivent être proposés avec prudence et précédés d'une hydratation préalable pour limiter la tubulopathie secondaire à ces molécules potentiellement néphrotoxiques lorsqu'elles sont prescrites chez un patient insuffisant rénal et/ou en hypovolémie.

► **Le contrôle des autres facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires**

Le contrôle de l'équilibre glycémique en cas de diabète sucré, l'arrêt du tabac, la prise en charge d'une dyslipidémie (souvent aggravée par le syndrome néphrotique) sont des éléments indispensables pour ralentir la progression de la néphropathie, mais aussi pour limiter le risque cardiovasculaire, première cause de mortalité chez le patient insuffisant rénal.

#### **4.3.3.3 La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale**

Les patients ayant une insuffisance rénale terminale peuvent être traités par dialyse péritonéale ou hémodialyse mais la dialyse péritonéale risque d'aggraver l'hypoalbuminémie. Le pronostic des patients dialysés ayant une amylose AA est sévère avec une survie moyenne de 20 à 50 mois selon les cohortes. Une seule étude rapporte l'absence de bénéfice des biothérapies sur la survie des patients hémodialysés. La transplantation rénale améliore le pronostic et la survie globale des patients, mais celle-ci est moindre que celle des patients transplantés pour une IRC terminale d'autre cause. Par contre, la survie des greffons est similaire aux autres causes d'insuffisance rénale terminale.

En cas d'IRC sévère (DFG < 30 mL/min), en accord avec le néphrologue, on diminuera la colchicine à 0,5 mg/jour maximum et si la CRP reste élevée, on rajoutera une biothérapie anti-IL-1 de courte durée d'action (anakinra 100 mg/j si patient non dialysé et 100 mg/ jour de dialyse chez les patients dialysés). Chez le patient greffé rénal qui recouvre une fonction rénale normale, la colchicine pourra être reprise en vérifiant l'absence d'inflammation.

## **4.4 Traitements non pharmacologiques**

#### 4.4.1 Prise en charge psychologique

Les patients en difficulté sociale et en conflit familial ou professionnel sont susceptibles de faire un plus grand nombre de crises même si le lien de causalité n'est parfois pas évident. Par ailleurs l'adolescence est une période délicate dans le développement psychologique de chaque enfant et la maladie chronique est un élément perturbateur de ce développement. L'adhésion peut être un point plus problématique à cette période charnière de la vie. Ainsi une prise en charge psychologique devrait être proposée à chaque patient :

- Au moment de l'adolescence afin d'aider l'adolescent à s'appropriier et à investir son corps différent, à accepter la comparaison à ses pairs et à renoncer aux bénéfices secondaires créés par la force des liens du soin et ainsi faciliter la découverte du monde et l'autonomisation.
- Pour optimiser l'adhésion.
- En cas de FMF avec un fort retentissement social et familial et/ou de manière générale en cas de FMF déséquilibrée.
- A chaque fois qu'il existe des éléments orientant vers une participation psychologique des manifestations somatiques de la FMF.
- Par ailleurs une consultation auprès d'un psychologue clinicien peut être proposée par le médecin référent de la FMF au moment de l'annonce diagnostique.

#### 4.4.2 Rééducation, kinésithérapie

Une rééducation articulaire peut être nécessaire en cas d'atteinte articulaire chronique. Des drainages lymphatiques manuels des membres inférieurs peuvent être proposés afin de prévenir les myalgies d'effort des membres inférieurs et les pseudo-érysipèles de cheville.

### 4.5 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) comprend des activités (sensibilisation, information, apprentissage et accompagnement psychosocial) destinées à aider le patient (et ses proches) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, améliorer l'adhésion, maintenir ou améliorer la qualité de vie et ainsi maintenir les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec la maladie. Les patients doivent être rassurés vis-à-vis de leurs craintes, exprimées ou non. La présentation objective de données médicales récentes permet souvent d'atténuer la connotation péjorative qui reste attachée à la FMF dans les populations à risque, via une histoire familiale douloureuse ou la lecture d'informations obsolètes ou de données indûment alarmistes disponibles sur Internet. Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider leur projet d'ETP. Les centres de référence et de compétence ont en particulier des missions d'information et les associations de malades peuvent avoir un rôle de conseil important (voir infra).

#### ► Chez l'adulte

L'ETP portera essentiellement sur les points ci-dessous. Le programme dédié à la FMF est disponible à partir de 2022 via le centre de référence adulte de la FMF.

- Connaître et apprendre à gérer les facteurs déclenchant des crises (manque de sommeil, stress, effort physique violent...).

- Connaître des prodromes et des symptômes de la maladie, en précisant les signes d'alerte qui doivent conduire à une consultation urgente.
- Connaître le profil évolutif de la FMF et les objectifs thérapeutiques qui en découlent.
- Savoir reconnaître seul les signes cliniques d'une FMF déséquilibrée et demander une consultation en conséquence.
- Connaître le risque d'amylose rénale et la surveillance rénale à cet effet (protéinurie/24h tous 6 à 12 mois).
- Connaître l'importance de l'observance du traitement.
- Connaître la planification des consultations et examens de routine.
- Savoir identifier les facteurs déclenchant les crises et savoir y adapter son hygiène de vie quotidienne, afin de limiter ces premiers (manque de sommeil, stress important, exercice physique violent...).
- Savoir adapter ses traitements en fonction des situations cliniques.
- Garder une motivation et un encouragement permanents quant à l'activité physique d'entretien.
- Répertorier les dates de son calendrier vaccinal.
- Connaître les effets indésirables possibles des traitements prescrits et moyens d'y faire face, et risques liés à l'arrêt de ces traitements.
- Préciser les risques liés au surdosage en colchicine et la nécessité que le patient ne majore pas seul ce traitement durant les crises.
- Connaître les règles majeures d'associations médicamenteuses avec la colchicine (macrolides, statines, ciclosporine) ainsi que certaines associations de médecine douce (extrait de millepertuis) et habitudes alimentaires (jus de pamplemousse) ([voir annexe 6](#)).
- Connaître les principes de gestion d'une éventuelle grossesse avec nécessité de poursuivre le traitement par colchicine et nécessité d'un suivi obstétrical en lien étroit avec les spécialistes hospitaliers du centre de référence/compétence.
- Connaître l'innocuité de la colchicine sur la fertilité, sur la grossesse et sur l'allaitement.
- Connaître l'innocuité de la colchicine sur la fertilité masculine.

#### ► Chez l'enfant

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

- Connaître la nécessité et les possibilités d'aménagement des activités scolaires en fonction des manifestations de la maladie, avec l'établissement d'un Projet d'Accueil Individualisé (PAI).
- Connaître la nécessité et les possibilités d'aménagement des activités sportives en fonction des manifestations de la maladie : équilibre à trouver entre une activité physique d'entretien et l'effort physique déclenchant les accès de FMF.
- Connaître l'importance de l'observance du traitement.
- Connaître l'importance et le calendrier des consultations de transition dans le cadre de l'adolescence, pour une autonomisation et l'abord des points spécifiques tels que la

fertilité, puberté, la contraception, la grossesse, le conseil génétique, les droits de l'enfant et le secret médical, les risques des abus d'antalgiques ou l'observance thérapeutique.

► **Adaptation du mode de vie :**

On peut proposer aux patients de télétravailler un ou deux jours par semaine, surtout en période de chaleur afin de prévenir l'apparition des pseudo-érysipèles de chevilles et des myalgies d'effort ou dus à la station debout prolongée.

## **4.6 Recours aux associations de patients**

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

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

Il existe une association de patients FMF en France appelée AFFMF qui dispose d'un compte Facebook et Instagram.

## 5. Suivi

### 5.1 Objectifs principaux

Les principaux objectifs du suivi sont :

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

### 5.2 Professionnels impliqués, rythme et contenu des consultations

Les consultations nécessaires dans le parcours de soin sont fonction de l'équilibre global de la maladie. De manière générale, les patients atteints de FMF non compliquée et bien équilibrée devraient être reçus en consultation une à deux fois par an pour examen clinique et dépistage de complications et d'effets indésirables liés au traitement. Ce suivi peut être assuré par le médecin traitant, le pédiatre traitant ou les consultations spécialisées des centres de référence ou compétence, mais un contact avec un centre de référence ou de compétence au minimum tous les 2 ans pour les adultes et tous les ans pour les enfants est recommandé. Le rythme des consultations au centre de référence/compétence peut se révéler plus important pour les patients instables ou avec une forme sévère de FMF. Les autres spécialistes n'interviennent généralement qu'à la demande des médecins sus-cités.

Les consultations annuelles doivent contenir au minimum :

- un examen clinique (incluant l'appareil locomoteur) complet.
- des examens biologiques à la recherche d'une FMF mal équilibrée et/ou compliquée :
  - recherche de syndrome inflammatoire biologique. Le choix du marqueur de l'inflammation résiduelle dépend de l'âge :
    - chez l'enfant un dosage annuel de CRP semble nécessaire (et une fois au début, doser conjointement CRP et SAA pour vérifier l'absence de dissociation, notamment hors crise) (Çakan et al., 2021; Stankovic Stojanovic et al., 2017).
    - chez l'adulte, le suivi peut se faire sur la CRP seule, s'il y a eu au moins un contrôle qu'il n'existe pas une dissociation SAA/CRP (CRP basse alors que la SAA est élevée). Dans ce dernier cas, comme chez l'enfant le suivi de l'inflammation résiduelle devra se faire sur la CRP et la SAA.
    - En cas d'amylose AA authentifiée, on recommande de vérifier au moins une fois que la CRP et la protéine SAA sont normales ([cf annexe 7](#)).
  - bilan rénal avec créatininémie et recherche d'une protéinurie sur échantillon urinaire avec créatinine urinaire pour calculer le ratio protéine/créatinine.
  - bilan hépatique.



- des examens biologiques à la recherche d'effets secondaires du traitement par colchicine :
  - Numération formule sanguine, créatininémie.
  - Bilan hépatique.
  - CPK.
- Un suivi plus soutenu et des examens complémentaires supplémentaires peuvent s'avérer nécessaire pour des patients atteints d'une forme sévère ou compliquée de FMF.

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

En cas de protéinurie permanente ou d'insuffisance rénale inexplicée, il faut rechercher une amylose par un prélèvement histologique. Ce prélèvement peut être fixé puis porté au laboratoire pour permettre l'analyse précise des dépôts amyloïdes par le rouge Congo et l'examen immunohistochimique ([Figure 3](#)).

Les sites de la biopsie sont en première intention (pratiques qui peuvent varier selon les habitudes des centres) :

- Les glandes salivaires accessoires labiales.
- La graisse abdominale.
- La muqueuse et sous-muqueuse digestive haute et basse.

La biopsie rénale se discute en seconde intention.

Rarement, l'amylose AA se révèle par des troubles digestifs à type de diarrhée ou un goitre thyroïdien.

### 5.3 Suivi et modifications thérapeutiques

L'objectif ultime du traitement de la FMF est de parvenir à une disparition complète des crises sans facteur déclenchant, à négativer l'inflammation infraclinique entre les crises (objectivée par une CRP inférieure aux limites du laboratoire, mesurée hors crise) afin de prévenir les complications à long-terme, notamment l'amylose AA.

La réponse au traitement doit être évaluée tous les 6 à 12 mois. L'efficacité du traitement doit être évaluée par l'ensemble de paramètres suivants :

- Fréquence des crises résiduelles par 12 mois.
- Sévérité des crises résiduelles : une crise sévère est définie par une crise qui concerne plus de deux sites et/ou d'une durée de > 72 heures et/ou douleur avec une EVA > 5 et/ou douleurs non soulagés par les antalgiques de niveau 1 et 2.
- Nombre de jours d'absences scolaires ou d'absences au travail (liées à la maladie) dans les 12 derniers mois.
- Retentissement sur les activités de la vie quotidienne.
- Apparition ou aggravation de complications chroniques (retard de croissance, anémie, splénomégalie symptomatique, arthrite persistante, destruction articulaire, hépatopathie chronique /cirrhose hépatique, amylose AA).
- L'état des paramètres inflammatoires sanguins en dehors d'une crise (au minimum 10 jours après la fin de la dernière crise) : CRP.

L'évaluation du médecin et du patient doit être prise en compte pour évaluer l'activité et la sévérité de la maladie.

Lors de la surveillance (tous les 6 à 12 mois) d'un traitement par colchicine (en dehors de la réponse au traitement), il est essentiel d'évaluer par l'anamnèse et une prise de sang :

- Les effets indésirables du traitement et son éventuelle toxicité :
  - Selles quotidiennes : nombre et consistance.
  - Nausées, inconfort digestif.
  - CPK et bilan hépatique (à confronter à la CRP).
- L'adhésion au traitement (observance) mesurée par le nombre d'oubli(s) par semaine et la gestion des stocks de colchicine.
- Le point de vue du patient : connaissance et croyance sur la colchicine, son utilité, ses effets indésirables potentiels et comment remédier à l'inconfort digestif et aux selles éventuellement molles à l'initiation du traitement ou lors d'un changement de posologie.

Un effet insuffisant de la colchicine doit être déterminé par un médecin spécialisé dans la prise en charge de la FMF (cf contacts des centres de référence et de compétence en [Annexe 1](#)) ou lors d'une RCP nationale ([RCP FAI<sup>2</sup>R](#) ou [RCP CeReMAIA](#)) (cf check list en [annexe 9](#)).

Avant de considérer une réponse insuffisante ou une résistance à la colchicine, l'adhésion (l'observance) au traitement doit être confirmée. En cas d'intolérance ou de réponse insuffisante à des doses maximales tolérées de colchicine (pouvant aller jusqu'à 2.5 mg/j chez l'adulte/adolescent et 2 mg/j chez l'enfant prépubère), existant au moins sur une période de 3 à 6 mois, la décision d'intensifier le traitement doit être prise, justifiée et documentée par un médecin spécialisé dans la prise en charge de la FMF ou lors d'une RCP nationale ([RCP FAI<sup>2</sup>R](#) ou [RCP CeReMAIA](#)).

En cas d'arthrite persistante ou de rhumatisme inflammatoire chronique chez les patients atteints de FMF, l'administration supplémentaire d'AINS, de glucocorticoïdes locaux selon l'activité de la maladie, d'inhibiteurs du TNF doit être envisagée avec la recherche des maladies, en particulier celles statistiquement décrites comme associées à la FMF (SpA, MICI ; cf chapitre 3.7). Les patients dans cette situation pourront bénéficier d'une présentation en RCP nationale, et d'un avis auprès d'un rhumatologue ou d'un gastro-entérologue adulte ou pédiatrique selon l'âge du patient afin de trancher sur la biothérapie à privilégier.

Au cours d'un traitement par inhibiteurs de l'IL-1, le traitement au long cours par la colchicine doit être maintenu à 1 mg/j (0,5 mg/j chez l'enfant de moins de 5 ans), sauf si le passage au traitement par anti-IL-1 a été motivé par une toxicité, intolérance complète ou contre-indication de la colchicine qui doit alors être arrêtée, ce qui est une situation exceptionnelle.

### 5.3.1 Modifications thérapeutiques

#### 5.3.1.1 FMF bien équilibrée

Tous les critères doivent être remplis pour répondre à la définition d'une FMF bien équilibrée :

- ≤ 3 crises en 12 mois.
- Aucune crise sans facteur déclenchant.
- ≤ 1 crise sévère en 12 mois.
- ≤ 5 jours (en une ou plusieurs fois) d'absence scolaire / travail en 12 mois (lié à la maladie).

- CRP en dehors d'une crise (minimum 10 jours après la fin de la crise) ≤ limite supérieure normale du laboratoire.
- Aucune apparition de complication (ou absence d'aggravation d'une complication préexistante).

► **Présence d'un génotype confirmatoire : poursuite du traitement à l'identique**

Si un patient remplit l'intégralité de ces critères pendant une période d'au moins 3 ans, une réduction de la thérapeutique (diminution des doses de colchicine/ réduction de la dose ou augmentation des intervalles d'administration des biothérapies) peut être discutée après consultation d'un expert. Cet allègement thérapeutique doit se faire sous surveillance clinique et biologique (CRP tous les 2 mois pendant 6 mois).

La dose minimale de colchicine à poursuivre au long cours est de 1 mg/jour, chez l'adulte.

► **En présence d'un génotype non conclusif (patients « FMF-like »)**

Si un patient avec un génotype non conclusif remplit l'intégralité de ces critères pour une période d'au moins 3 ans, la colchicine peut être arrêtée progressivement après avis d'un centre expert et sous surveillance clinique et biologique renforcée (CRP tous les 2 mois pendant 6 mois, puis tous les 6 mois pendant 12 mois supplémentaires et clinique biannuelle pendant la première année), puis annuelle pendant plusieurs années avant de déclarer le patient indemne de la maladie.

En cas de rechute de la maladie à l'arrêt de la colchicine ou plus tard au cours du suivi, le traitement doit être repris et le patient considéré comme étant atteint d'une FMF-like, nécessitant un suivi à vie.

### 5.3.1.2 FMF insuffisamment contrôlée

Patient remplissant un ou plusieurs des critères suivants :

- ≥ 4 crises en 12 mois.
- Présence de crises sans facteur déclenchant.
- ≥ 2 crises sévères en 12 mois.
- ≥ 6 jours d'absence scolaire/ travail en 12 mois (lié à la maladie).
- Dosage de la CRP en dehors d'une crise > à la limite supérieure normale du laboratoire à 2 reprises à au moins 1 mois d'intervalle.
- Apparition ou aggravation d'une complication.

1/ Si un patient remplit un ou plusieurs de ces critères, en premier lieu doit être évaluée l'adhésion au traitement (l'observance thérapeutique).

On peut discuter de doser la colchicine dans les cheveux ([Encadré 1](#)) (Georgin-Lavialle et al., 2021).

2/ Ecarter une cause d'inflammation indépendante de la FMF : rechercher des infections (notamment *Helicobacter pylori*, *Clostridioides difficile*) et des causes d'inflammation systémique (néoplasie...).

3/ En cas de bonne observance, une intensification de la thérapeutique (augmentation des doses de colchicine) doit être envisagée.

4/ En cas de prise de doses maximales de colchicine (2,5 mg/jour chez l'adolescent et l'adulte, 2 mg/jour chez l'enfant prépubère) ou en cas de toxicité de la colchicine (situation exceptionnelle), un traitement par une biothérapie anti-IL-1 doit être envisagé.

=> Cette décision d'intensifier le traitement par biothérapie doit être prise, justifiée et documentée par un spécialiste expert de la FMF ou via une RCP nationale ([RCP FAI<sup>2</sup>R](#) ou [RCP CeReMAIA](#)) après avoir éliminé les autres causes d'une réponse insuffisante à la colchicine (cf check list en [annexe 9](#)).

#### Encadré 1 : dosage de la colchicine dans les cheveux

Sélectionner une mèche du diamètre d'un crayon de papier, en haut et à l'arrière du crâne. Nouer un fil épais à environ 1 cm de la racine pour distinguer celle-ci de l'autre l'extrémité, les analyses étant effectuées sur les segments de cheveux partant de la racine. Couper au ras du cuir chevelu à l'aide d'une paire de ciseaux fins. Laisser la ficelle en place et mettre, si possible, une pince à clamper pour éviter le glissement des cheveux.

Surtout ne pas mettre de papier collant ou autre adhésif. Stocker et transporter à une température comprise entre 15°C et 25°C. A envoyer dans une enveloppe au laboratoire de pharmacologie-toxicologie du Site Raymond Poincaré – 92380 Garches

## 5.4 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités

Le suivi d'un adulte atteint de FMF doit porter sur les éléments pris en compte au diagnostic :

- Évaluation du nombre d'accès et de leur intensité. En cas de fréquence élevée des accès, il est nécessaire de chercher des facteurs déclenchants reconnus (notamment les menstruations, le stress, la fatigue et les températures élevées).
- La recherche d'une inflammation infraclinique doit faire suspecter soit une autre cause d'inflammation associée soit un traitement insuffisant de la FMF.
- Toute infection subaiguë doit être cherchée dans ce contexte, mais il faut insister sur deux causes dont les symptômes sont digestifs et dont le diagnostic peut être difficile dans le contexte de la FMF : l'infection à *Clostridioides difficile* et l'infection à *Helicobacter pylori*. L'inflammation sanguine est réévaluée après un traitement antibiotique adapté (sans macrolides).
- Toute douleur du rachis lombaire, des sacro-iliaques et de l'articulation de la hanche doit mener à réaliser des explorations morphologiques pour éliminer une atteinte ostéoarticulaire.
- Une cytolysé hépatique persistante doit faire évoquer, après avoir écarté les causes virales usuelles, une stéato-hépatite dans ce contexte. Le surpoids doit être combattu à chaque consultation.

## 5.5 Transition

Les adolescents doivent faire l'objet d'une attention particulière au moment de la transition afin de ne pas être perdus de vue. Une présentation du patient par l'équipe de pédiatrie lors d'une consultation de transition impliquant les pédiatres et les médecins de l'adulte (internistes ou rhumatologues) doit être réalisée avec histoire clinique, biologique et thérapeutique détaillée ainsi qu'un état des lieux des complications de la maladie lors du passage chez les adultes et des correspondants habituels éventuels. Le plus souvent, le patient vient avec un ou des membres de sa famille et son carnet de santé. Une session d'ETP s'avère souvent très utile avant la

transition et dans les années suivantes pour que le jeune connaisse bien sa maladie et son traitement.

Un suivi rapproché est proposé au patient tous les 6 mois avec consultation clinique, prise de sang pour vérifier l'absence d'inflammation.

Il convient d'aborder les points suivants lors des premières consultations :

- consommation de tabac, cannabis, drogues, alcool,
- sexualité, moyen de contraception,
- état vaccinal,
- statut scolaire, souhait professionnel.

Des recommandations sur la transition dans les maladies auto-inflammatoires ont été rédigées par le groupe d'experts de [la filière FAI<sup>2</sup>R](#) en 2021 et peuvent être consultée pour plus de détails sur les phases de la transition dans la FMF (Georgin-Lavialle et al., 2021).

Un point très important est de rassurer les jeunes sur le fait que la prise chronique de colchicine n'est pas susceptible d'altérer leur fertilité.

## 5.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La fertilité est une question importante au cours de la FMF puisqu'elle atteint des patients jeunes qui sont ou vont être en âge de procréer. Il s'agit de questions très fréquemment posées en consultation par les jeunes hommes et femmes. Les données disponibles sont limitées et pour la plupart anciennes.

Chez la femme, il a longtemps été considéré que la maladie avait un impact négatif sur la fertilité en raison du risque d'adhérences tubo-ovariennes liées à la fibrose péritonéale séquellaire des accès inflammatoires. Avant l'ère de la colchicine, le taux de fausse couche était évalué à 25-30 % et le taux d'infertilité féminine était considéré à 30 %. Depuis son utilisation en traitement de fond, ces chiffres ont probablement nettement diminué mais il existe actuellement peu de données fiables dans la littérature. Des modèles murins ont pu montrer une diminution de la formation des adhésions péritonéales sous colchicine (Granat et al., 1983) ; à signaler qu'il n'y a pas eu de publications sur ce sujet depuis 1983. Une étude Turque a récemment rapporté une prévalence d'infertilité plus élevée dans la population de patients atteints de FMF (14,6 %) par rapport aux taux d'infertilité féminine en population générale (8,6 %) ; le recours à la procréation médicalement assistée était plus élevé chez les patients avec FMF par rapport à des patients atteints de maladie de Behçet dans l'étude d'Uzunaslán et al. Les facteurs associés à l'infertilité sont un nombre de crises significativement plus élevé, un début plus précoce de la maladie, les génotypes homozygotes ou hétérozygotes composites M694V et M680I et des patientes diagnostiquées et traitées tardivement, inobservantes ou non répondeuses à la colchicine (Sotskiy et al., 2021; Uzunaslán et al., 2014).

Les causes de l'infertilité sont discordantes. L'étude de Nabil et al. n'identifiait pas de différence par rapport aux causes décrites dans la population générale. D'autres études identifiaient une cause tubaire en lien probablement avec l'inflammation locorégionale ou une insuffisance ovarienne dont le mécanisme reste mal compris (Atas et al., 2020; Nabil et al., 2012; Oner and Muderris, 2013; Sotskiy et al., 2021; Zayed et al., 2012).

L'effet de la grossesse sur la maladie est variable d'une patiente à l'autre. Certaines patientes n'ont plus de crises, notamment celles qui décrivent les règles comme un facteur déclenchant. D'autres patientes ont en revanche une exacerbation de leurs accès inflammatoires. Enfin certaines n'observent pas de modification de l'activité de leur maladie.

Les crises abdominales peuvent augmenter le risque de fausses couches. Dans une étude comparant l'évolution des grossesses de patientes avec et sans FMF, Ofir et al. avaient mis en évidence un risque significativement plus important d'accouchement prématuré (Ofir et al., 2008). Il n'y avait en revanche pas de différences significatives pour les résultats périnataux (Score APGAR, malformations, et mortalité). Dans l'étude récente de Sotskiy et al., les grossesses obtenues après traitement de l'infertilité se déroulaient pour la majorité sans complication, sans différence significative par rapport à la population contrôle (Sotskiy et al., 2021).

La colchicine doit être poursuivie aux doses habituelles pendant toute la grossesse. Il a été montré que son utilisation au cours de la grossesse n'était pas associée à un risque accru de fausse-couche ou de malformation fœtale. Il n'y a plus d'indication à la réalisation systématique d'une amniocentèse. L'incidence des fausses-couches était à l'inverse significativement moins élevée en comparaison aux patientes non traitées. Les recommandations européennes approuvent et recommandent son utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement. Le CRAT ([www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)) indique ne pas être en accord avec le sigle « attention grossesse et médicament = danger » écrit sur les boîtes de colchicine. Pour l'allaitement, on préconise de prendre la colchicine au moment d'une tétée car son pic de concentration dans le lait maternel survient environ 2h après la prise orale. La prise du traitement est également conseillée le soir car progressivement, les tétées nocturnes s'espacent et l'enfant est moins exposé. Il faut rappeler également que le colchimax qui contient du tiemonium méthylsulfate et de la poudre d'opium est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

Concernant le suivi de la grossesse, sur le plan obstétrical, il n'est pas différent des patientes sans FMF. Nous préconisons une surveillance plus rapprochée en consultation, tous les deux mois avec hémogramme et surtout CRP à chaque fois. La FMF n'est pas associée à un surrisque de thrombose. Il n'existe pas d'indication à renforcer le contrôle anténatal. Le risque de prééclampsie n'est pas augmenté en cas de fonction rénale normale.

En cas d'amylose rénale, la grossesse est à risque et nécessite un suivi pluridisciplinaire avec le néphrologue, le médecin référent de la FMF et les obstétriciens. En cas d'insuffisance rénale, il y a un risque d'aggravation de la fonction rénale, de prééclampsie, de retard de croissance intra utérin et d'accouchement prématuré.

Chez l'homme, la fertilité est préservée chez la grande majorité des patients. Des cas de stérilité séminifère ont été rapportés dont il est difficile d'établir un lien de causalité. Ont été incriminés le rôle potentiel des scrotites, ou vaginalites testiculaires et dans certains cas de localisation testiculaire d'amylose AA.

L'effet potentiellement délétère de la colchicine sur la spermatogénèse via son action sur les microtubules a été suggéré. Diverses études ont montré que la qualité spermatique des hommes traités par colchicine n'était pas altérée. En cas d'infertilité sous colchicine, il peut parfois être proposé d'arrêter transitoirement la colchicine pendant au moins trois mois et de réévaluer le spermogramme. Les patients peuvent être alors traités pendant cette période sans colchicine par anti-IL-1.

Concernant les biothérapies anti-IL-1, la poursuite du traitement au cours de la grossesse se discute avec la patiente. Les données concernant l'utilisation des anti-IL-1 au cours de la grossesse restent peu nombreuses mais sont rassurantes. Deux cas d'agénésie rénale ont été rapportés chez deux patientes traitées par anakinra qui avaient d'autres potentiels facteurs de

risque de malformation rénale mais un lien de causalité ne peut être formellement exclu. Les données sur les complications infectieuses sont en revanche rassurantes (Smith and Chambers, 2018; Youngstein et al., 2017). Compte tenu du potentiel transport transplacentaire des anticorps de classe IgG à partir de la trentième semaine de grossesse, il est suggéré de ne pas administrer le canakinumab à partir de la 22<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Les données étant moins nombreuses et sa demi-vie plus longue nous font préférer l'utilisation de l'anakinra en première intention. Les données sur l'allaitement de nouveau-nés de patientes sous anti-IL-1 sont également favorables à sa poursuite si la patiente le souhaite (Youngstein et al., 2017).

## **5.7 Suivi du patient avec des complications rares**

### **5.7.1 Amylose AA**

En cas d'amylose AA, il est recommandé d'alterner 2 consultations par an chez le néphrologue et 2 chez l'interniste. Les examens de surveillance, soit 4 fois par an, portent sur l'inflammation et sur l'évaluation de l'état rénal : CRP, hémogramme, fonction rénale (mesure de la créatininémie et estimation du DFG par la formule CKD-EPI) et protéinurie (mesure du rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire), associée à un dosage d'albuminémie en cas de protéinurie glomérulaire.

### **5.7.2 Hépatopathies chroniques**

L'atteinte hépatique est rapportée au cours de la FMF depuis de nombreuses années. Des cas d'élévation transitoire des enzymes hépatiques peuvent se voir notamment au cours des accès inflammatoires. Des séries de patients avec atteinte hépatique de type NASH (Non Alcoholic Steatose Hepatitis) pouvant évoluer jusqu'à la cirrhose ont été rapportées, de même que des cirrhoses dites cryptogéniques. D'un point de vue physiopathologique, l'implication de l'interleukine 1 dans la lipogénèse hépatique a été montrée dans la NASH (Negrin et al., 2014). La mutation M694V à l'état homozygote était plus représentée chez ces patients. Une quinzaine de patients du centre de référence adulte français ont développé une hépatopathie sévère dont une majorité au stade de cirrhose. Il est donc préconisé de mesurer au moins une fois par an les transaminases et en cas de cytolysse confirmée à deux reprises, de demander une échographie abdominale, un bilan pour éliminer les causes classiques d'hépatopathies chroniques et un fibroscan puis une consultation en hépatologie. En cas de fibrose sur le fibroscan, une ponction biopsie hépatique sera organisée puis en cas de cirrhose, un bilan adapté avec fibroscopie gastriques. Le suivi chez l'hépatologue sera ensuite biennuel en alternance avec l'interniste et la mesure des paramètres du bilan hépatique tous les 3 mois.

### **5.7.3 Rhumatismes inflammatoires chroniques**

En cas de SpA associée à la FMF, il est recommandé d'alterner 1 consultation par an chez le rhumatologue et 1 chez l'interniste.

Il sera notamment discuté avec le rhumatologue de l'intérêt de réaliser de nouvelles imageries ostéoarticulaires et de modifier le traitement de fond rhumatologique. Le suivi fera appel aux outils de mesures d'activité des spondyloarthrites (BASDAI, ASDAS).

En cas de coxite ou de Spa associée à la FMF, un suivi par le rhumatologue est à proposer en plus du suivi par l'interniste.

## 5.8 FMF et infection

De façon générale, la FMF n'est pas associée à un sur-risque infectieux.

### 5.8.1 Virus SARS-CoV-2

Les patients FMF ne sont pas sujets à développer une infection sévère par le SARS-CoV-2 en l'absence de facteurs de risque d'infection sévère COVID 19 comme l'hypertension artérielle, l'obésité, l'âge avancé, l'insuffisance cardiaque ou respiratoire sous-jacente, l'IRC et la prise de médicaments immunosuppresseurs au long cours (Bourguiba et al., 2021, 2022). La FMF en elle seule ne constitue pas un facteur de risque de développement de forme sévère de COVID-19. Les patients FMF à risque de forme sévère de COVID-19 sont ceux souffrant d'amylose AA, en particulier les transplantés rénaux recevant un traitement immunosuppresseur chez qui dans notre expérience, il existe une surmortalité (Bourguiba et al., 2021). Chez les enfants, l'infection est le plus souvent asymptomatique. Il n'y a pas de contre-indication à la vaccination anti SARS-CoV-2 et elle est habituellement bien tolérée quel que soit le type de vaccin, comme dans la population générale (Bourguiba et al., 2022). La vaccination anti-COVID19 ne constitue pas un facteur de risque établi de développer une poussée de la FMF.

### 5.8.2 Bactéries flagellées

L'*Helicobacter pylori* et le *Clostridioides difficile* peuvent activer l'inflammasome pyrine et ainsi, en cas d'infection, faire décompenser la FMF.



## ANNEXE 1 – LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE DE LA FILIERE FAI<sup>2</sup>R POUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES ET POUR LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs ADULTES			
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site coordonnateur)	Lille, CHU	HACHULLA	Éric
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site constitutif)	Brest, CHU	DEVAUCHELLE-PENSEC	Valérie
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps anti-phospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	AMOURA	Zahir
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site constitutif)	Martinique, CHU	DELIGNY	Christophe
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	MOUTHON	Luc
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP	MARIETTE	Xavier
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	CACOUB	Patrice
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	FARGE-BANCEL	Dominique
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site coordonnateur)	Strasbourg, CHRU	MARTIN	Thierry
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site constitutif)	Bordeaux, CHU	RICHEZ	Christophe

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	GEORGIN-LAVIALLE	Sophie
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	SAADOUN	David
<b>Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs PEDIATRIQUES</b>			
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site coordonnateur)	Le Kremlin Bicêtre	KONÉ-PAUT	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Montpellier, CHU	TOUITOU	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Versailles, CH	HENTGEN	Véronique
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	QUARTIER-DIT-MAIRE	Pierre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)	Paris, AP-HP	MEINZER	Ulrich
<b>Centres de compétence pour les maladies auto-immunes et systémiques rares ADULTES</b>			
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Angers, CHU	LAVIGNE	Christian
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Amiens, CHU	DUHAUT	Pierre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Annecy-Genevois, CH	BEREZNE	Alice
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Besançon, CHRU	MAGY-BERTRAND	Nadine

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Boulogne-sur-Mer, CH	MESBAH	Rafik
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Caen, CHU	AOUBA	Achille
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Clermont-Ferrand, CHU	ANDRE	Marc
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Colmar, CH	BLAISON	Gilles
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Créteil, AP-HP	GODEAU	Bertrand
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Dijon, CHU	SAMSON	Maxime
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Tours, CHU	DIOT	Élisabeth
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Grenoble, CHU	BOUILLET	Laurence
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Guadeloupe, CHU	CORDEL	Nadège
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Ile de la Réunion, CHU	RAFFRAY	Loïc
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Limoges, CHU	FAUCHAIS	Anne-Laure
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Lyon, CHU	HOT	Arnaud
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Marseille, AP-HM	GRANEL	Brigitte
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Montpellier, CHU	MOREL	Jacques

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nancy, CHRU	WAHL	Denis
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nantes, CHU	AGARD	Christian
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nice, CHU	QUEYREL	Viviane
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	UZUNHAN	Yurdagul
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	PAPO	Thomas
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, GHDCSS	LIDOVE	Olivier
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	KARRAS	Georges-Alexandre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	FAIN	Olivier
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	HERVIER	Baptiste
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Denis, CH	LHOTE	François
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Poitiers, CHU	ROBLOT	Pascal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Reims, CHU	SERVETTAZ	Amélie
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rennes, CHU	LESCOAT	Alain
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rouen, CHU	BENHAMOU	Ygal

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Étienne, CHU	CATHEBRAS	Pascal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Toulouse, CHU	CHAUVEAU	Dominique
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Valenciennes, CH	QUEMENEUR	Thomas
<b>Centres de compétence PEDIATRIQUES</b>			
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Amiens	DJEDDI	Djamal
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Angers	PELLIER	Isabelle
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Belfort	LOHSE	Anne
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Besançon	BALLOT-SCHMIT	Claire
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Brest	DEVAUCHELLE	Valérie
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Grenoble	BARBIER	Catherine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marne-la-Vallée	AGBO-KPATI	Placide
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marseille	JURQUET	Anne-Laure

Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Montpellier	JEZIORSKI	Éric
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Nantes	LACROIX	Sylvie
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Orléans	TALMUD	Déborah
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Poitiers	SOLAU-GERVAIS	Élisabeth
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Rouen	GRALL-LEROSEY	Martine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Toulouse	PAJOT	Christine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Villefranche-sur-Saône	REMY-PICCOLO	Vanessa
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Martinique	HATCHUEL	Yves
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Paris, AP-HP	ALLANORE	Yannick
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Grenoble	PAGNIER	Anne

Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Marseille	RETORNAZ	Karine
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Toulouse	DECRAMER	Stéphane
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Bordeaux	PILLET	Pascal
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Caen	DESDOITS	Alexandra
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Clermont-Ferrand	MERLIN	Étienne
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Dijon	HUET	Frédéric
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Lille	REUMAUX	Héloïse

Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nancy	LEMELLE	Irène
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nîmes	TRAN	Tu-Anh
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Reims	PIETREMENT	Christine
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Rennes	DESPERT	Véronique
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Saint-Étienne	STEPHAN	Jean-Louis
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Strasbourg	TERZIC	Joëlle
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Tours	HOARAU	Cyrille



## **ANNEXE 2 – Critères cliniques de Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF)**

### **Critères de Tel Hashomer (Livneh et al., 1997)**

#### Critères majeurs :

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

#### Critères mineurs :

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

#### *Diagnostic positif de FMF si*

- Présence de 2 critères majeurs
- Ou présence de 1 critère majeur et 2 critères mineurs

#### *Diagnostic de FMF probable si*

- Présence de 1 critère majeur + 1 critère mineur

### **Critères simplifiés de Livneh (Livneh et al., 1997)**

#### Critères majeurs :

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

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

#### Critères mineurs :

Accès incomplet touchant un ou plus des sites suivants :

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

#### *Diagnostic positif de FMF si :*

- Présence de 1 critère majeur
- Ou présence de 2 critères mineurs

### **Critères pédiatriques de Yalcinkaya (Yalçinkaya et al., 2009)**

#### Critères

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

- Arthrite d'une durée 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes d'arthrite ;
- Histoire familiale de FMF.

*Diagnostic positif de FMF si*

- *Présence d'au moins 2 critères pour les populations avec une haute endémicité de FMF*
- *Dans une population mixte (d'origine non obligatoire méditerranéenne telle qu'en France), la présence de 3 critères permettra de retenir le diagnostic de FMF avec une spécificité 95% de et une sensibilité de 77%.*

**Critères de classification de Gattorno (Gattorno et al., 2019)**

Présence d'un génotype *MEFV confirmant* + au moins 1 parmi :

- Durée d'épisodes 1-3 jours ;
- Arthrites ;
- Douleurs thoraciques ;
- Douleur abdominale.

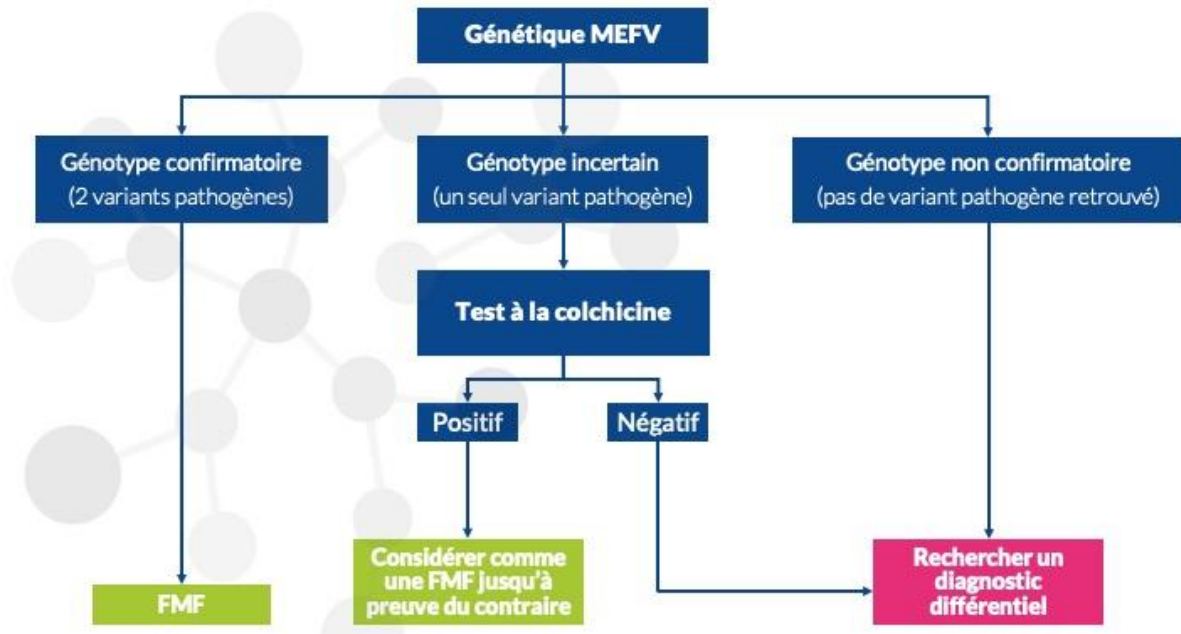
OU

Présence d'un génotype *MEFV non confirmant\** et au moins 2 parmi :

- Durée d'épisodes 1-3 jours ;
- Arthrites ;
- Douleur thoracique ;
- Douleur abdominale.

*\*hétérozygotes, hétérozygoties composites avec 1 VUS 1 variant pathogène, VUS bialléliques.*

## ANNEXE 3 – Interprétation des résultats génétiques



## ANNEXE 4 – Principaux diagnostics différentiels de la FMF

Clinique	Diagnostics différentiels
<b>1/ Crises abdominales aiguës (péritonite récurrente)</b>	Appendicite Diverticulite Cholécystite Pyélonéphrite Inflammation du péritoine Pancréatite Salpingite
<b>2/ Douleurs abdominales récurrentes (sans péritonite)</b>	Ulcère gastrique Colique néphrétique Endométriose Dysménorrhée Syndrome du côlon irritable Porphyries aiguës intermittentes Syndrome cannabinoïde Syndrome d'activation mastocytaire
<b>3/Douleurs thoraciques (douleurs récurrentes de pleurésie)</b>	Embolie pulmonaire Pleurésie (idiopathique, infectieuse, auto-immune) Péricardite (idiopathique, infectieuse, auto-immune)
<b>4/Arthrites récurrentes (poussées de synovites)</b>	Arthrites microcristallines : goutte, chondrocalcinose Spondyloarthrites Arthrite juvénile idiopathique
<b>5/Poussées fébriles récurrentes</b>	Lymphome Infections (paludisme, fièvre Q) Syndrome PFAPA (fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite et adénopathies)
<b>6/Maladies inflammatoires (crises fébriles récurrentes impliquant au moins 2 systèmes)</b>	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Autres maladies auto-inflammatoires monogéniques (MKD, TRAPS, PAPA, PAAND) Maladie de Behcet Panartérite noueuse Maladie de Castleman Connectivites de type lupus Maladie de Still de l'adulte

## ANNEXE 5 – Ordonnances type de Colchicine

► Pour adulte

IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR	IDENTIFICATION DU MALADE
--------------------------------	--------------------------

Le :

**COLCHICINE** : 1 mg/j tous les jours

Ne pas associer aux antibiotiques suivants : macrolides et pristinamycine

**En cas de crise douloureuse** prendre pendant 3 jours

- Paracétamol : 2 cp x3/j

- Ibuprofen 400 : 1 cp x3 par jour

QSP 1 mois

Renouvelable 5 fois

► Pour enfant

**ORDONNANCE**

« Substitution souhaitée au meilleur coût  
sauf mention contraire »

**Nom :**

**Prénom :**

**Date de naissance :**

**Poids :        kg**

Traitement de fond :

1) Colchicine : \_\_\_\_ mg par jour

Traitement des accès/poussées de la maladie (fièvre et/ou douleurs) :

2) Paracétamol (15 mg/kg/prise x 4 par jour) :

Soit mg x 4 par jour

en alternance avec

3) Ibuprofène (10 mg/kg/prise x 3 par jour) :

Soit mg x 3 par jour

4) Si douleurs intenses, possibilité de donner ponctuellement

~~Tramadol~~ Tramadol (gouttes) : (1-2 mg/kg/prise x 4 par jour sans dépasser la dose cumulée  
de 400 mg/jour)

Soit \_\_\_\_\_ mg x 4 par jour

QSP 12 mois

Ordonnance renouvelable

A                    le   /  /20

Dr

Nombre de médicaments prescrits :

## **ANNEXE 6 – Association médicamenteuse avec la colchicine**

La colchicine est essentiellement éliminée par excrétion biliaire et fécale. Le transporteur médicamenteux « multidrug resistance transporter » ABCB1 joue un rôle prépondérant dans l'élimination de la colchicine. Les cytochromes P450 jouent un rôle moindre mais significatif dans le métabolisme de la colchicine et doivent être pris en compte pour la prescription des associations médicamenteuses, d'autant plus qu'un certain nombre de médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 inhibent aussi le transporteur ABCB1.

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

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

Principaux inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 (liste non exhaustive)

- jus de pamplemousse
- anti vitamine K
- amiodarone
- diltiazem, vérapamil
- kétoconazole, itraconazole
- voriconazole, posaconazole
- fluconazole, miconazole
- ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir...
- érythromycine, clarithromycine, josamycine
- telithromycine

Si pour des raisons médicales l'association médicamenteuse ne peut être évitée, il est conseillé de réduire autant que faire se peut la durée de l'association médicamenteuse et/ou la dose de colchicine, et de surveiller attentivement la survenue de signes éventuels de surdosage (diarrhée, vomissements, faiblesse musculaire, fourmillements dans les doigts et orteils, pâleur des lèvres et des paumes de mains, perte récente ou plus importante de cheveux).

Selon la FDA les recommandations suivantes pourraient être appliquées :

Classification selon FDA	Médicaments concernés (liste non exhaustive)	Adaptation doses de colchicine dans la FMF chez l'adulte	Adaptation des doses de colchicine dans la FMF chez l'enfant
<b>Inhibiteurs forts du transporteur P-gp</b>	Cyclosporine, Ranolazine Tacrolimus	Dose maximale 0,5 mg par jour	25% de la dose habituelle (sans dépasser 0,5 mg/m <sup>2</sup> )
<b>Inhibiteurs forts de CYP3A4</b>	Ketoconazole, Atazanavir, Clarithromycin Darunavir/Ritonavir, Indinavir, Itraconazole, Lopinavi/Ritonavir, Nefazodone, Nelfinavir, Ritonavir Saquinavir, Telithromycin, Tipranavir/Ritonavir	Dose maximale 0,5 mg par jour	25% de la dose habituelle (sans dépasser 0,5 mg/m <sup>2</sup> )
<b>Inhibiteurs modérés de CYP3A4</b>	Diltiazem, Verapamil Amprenavir, Aprepitant, Erythromycin, Fluconazole, Fosamprenavir, Jus de pamplemousse	Dose maximale 1.25 mg par jour	50% de la dose habituelle (sans dépasser 1 mg/m <sup>2</sup> )
<b>Inhibiteurs faibles de CYP3A4</b>	Azitromycine, cimétidine	Pas d'adaptation de dose nécessaire	Pas d'adaptation de dose nécessaire



## ANNEXE 7 – La protéine SAA

Annexe reprenant l'encadré 2 du [PNDS Amylose AA](#)

La protéine SAA est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation dont l'évolution cinétique est comparable à celle de la CRP mais avec une amplitude d'augmentation qui peut être plus élevée que celle de la CRP. Ainsi la concentration initiale de SAA peut être multipliée par 1000 au cours de la phase aiguë inflammatoire. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 10 heures, un peu plus courte que celle de la CRP ( $\approx 19$  heures), et comme pour la CRP sa concentration est faible chez les sujets sains. Le dosage de la SAA est réalisé par des techniques d'immuno-précipitation en milieu liquide : néphélométrie ou turbidimétrie. Elle est réalisée actuellement dans plusieurs CHU tels que celui de Poitiers, de Lyon ou l'APHP sur le site de Tenon, ainsi que sur des plateformes privées telles que CERBA ou BIOMNIS par exemple. Le dosage est réalisé sur sérum et les résultats sont disponibles dans un délai d'une semaine en général. En pratique clinique habituelle, l'information apportée par le dosage de la SAA est similaire à celui de la CRP. Ces deux marqueurs de l'inflammation ne sont donc pas dosés simultanément, notamment en cas de maladie aiguë. En présence d'une amylose AA diagnostiquée ou d'une maladie potentiellement amyloïdogène, ce propos peut être nuancé, puisque la protéine SAA est le précurseur direct des fibrilles amyloïdes et qu'on peut penser que sa concentration sérique reflète mieux le risque amylogène. La prévalence d'une dissociation entre la concentration sérique de ces protéines n'est pas toutefois pas connue de façon précise dans les maladies inflammatoires chroniques et les travaux peuvent montrer des résultats discordants.

En pratique il faut retenir :

- 1/ La SAA est un simple marqueur de l'inflammation, son élévation n'est pas synonyme d'amylose AA.
- 2/ Un dosage normal de CRP/SAA n'élimine pas le diagnostic d'amylose AA car l'inflammation a pu être marquée dans le passé et s'être normalisée.
- 3/ Ce qui est important en termes de risque amylogène est d'étayer un syndrome inflammatoire prolongé et de le quantifier.
- 4/ Nous recommandons de vérifier si possible au moins une fois que lorsque la CRP est normale, la SAA l'est aussi.

## ANNEXE 8 – Vaccination et immunodépression médicamenteuse

### ► Vaccination des patients FMF traités par colchicine

Les patients FMF traités par colchicine n'ont aucun risque particulier par rapport aux vaccins vivants et vaccins inertes par rapport à la population générale.

De même ils n'ont pas de facteur de risque en raison de la FMF pour des infections particulières. Les recommandations vaccinales des patients FMF sous colchicine sont identiques à celles de la population générale.

### ► Vaccination des patients FMF traités par biothérapies (anti-IL-1, anti TNF)

Un traitement par biothérapie, augmente le risque d'infection et nécessite donc une adaptation du calendrier vaccinal.

### ► Avant la mise en route du traitement par biothérapie

La mise en route d'une biothérapie dans le cadre de la FMF n'est qu'exceptionnellement une urgence. Son initiation devra donc être dans la mesure du possible être différée jusqu'à ce que les vaccinations soient complètes.

1/ Vérifier avant la mise en place du traitement que **tous** les vaccins (obligatoires et recommandés, inclusivement le vaccin contre le papillomavirus chez le garçon et la fille) du calendrier vaccinal de la population générale sont à jour.

- En cas de calendrier vaccinal non à jour, mettre en place un rattrapage vaccinal selon les règles habituelles de rattrapage.

2/ En plus des vaccins recommandés en population générale, des vaccins spécifiques sont recommandés.

- Vaccination contre le pneumocoque :
  - vaccin polysidique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge pour l'enfant, ou 1 dose vaccinale pour les patients n'ayant pas eu de schéma complet avec le vaccin polysidique conjugué, suivi dans tous les cas de l'administration d'une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent.
- Vaccination contre la varicelle pour les patients naïfs vis-à-vis de cette maladie :
  - Primovaccination varicelle : 2 doses espacées de 4 à 8 semaines.
- Vaccination annuelle contre la grippe.

### ► Vaccinations au cours d'un traitement par biothérapie

En raison d'une immunogénicité un peu moindre et d'une perte un peu plus rapide de l'immunité post-vaccinale chez des patients traités par biothérapie l'adaptation du calendrier vaccinal se fait comme suit :

- Vaccination annuelle grippe.
- Vaccination diphtérie-tétanos-poliomyélite tous les 10 ans.
- Schéma vaccinal à 3 doses pour le vaccin contre l'HPV (même chez l'enfant de moins de 14 ans) et rattrapage possible de la vaccination contre le HPV jusqu'à 26 ans.
- Vaccination contre le pneumocoque polysaccharidique tous les 5 ans.

## ANNEXE 9 – Checklist à vérifier avant mise sous biothérapie

Check-list à vérifier avant de considérer un patient résistant à la colchicine (Hentgen et al., 2020)

1- Vérifier que le diagnostic de la FMF est correct (génétique notamment)	☑
2- Vérifier que les symptômes signalés sont liés à l'inflammation (Doser les biomarqueurs inflammatoires pendant les crises)	☑
3- Éliminer les causes courantes de fièvre et de douleur (infections notamment avec une attention particulière pour <i>H pylori</i> et <i>C difficile</i> ...)	☑
4- Interroger le patient sur les problèmes personnels, sociaux ou psychologiques qui peuvent déclencher des crises inflammatoires ⇒ Proposer si besoin des approches comportementales pour la gestion du stress	☑
5- S'assurer de la bonne observance de la dose complète pendant 3 à 6 mois minimum => Si la dose maximale n'est pas atteinte, augmenter progressivement la dose par paliers de colchicine de 0,5 mg (0,25 mg avant l'âge de 5 ans) tous les 3 mois	☑
6- Assurer la tolérance à la colchicine avec les mesures suivantes : - Modifications du régime alimentaire (limiter l'apport en lactose) - Fractionnement de la dose journalière totale - Associer des antidiarrhéiques et antispasmodiques à la colchicine	☑
7- Chez les patients présentant une aggravation soudaine de leur FMF malgré une compliance complète à la colchicine, recherchez d'autres causes d'inflammation : - Rhumatisme inflammatoire, vascularite - Hémopathie myéloïde légère (chez les plus de 50 ans) - Péritonite chronique ou mésothéliome péritonéal (chez les plus de 50 ans)	☑
8- Documenter de manière prospective la récurrence des crises pendant 3 à 6 mois afin de confirmer le nombre d'épisodes inflammatoires signalés	☑

## BIBLIOGRAPHIE

1. Abbara S, Georgin-Lavialle S, Stankovic Stojanovic K, Bachmeyer C, Senet P, Buob D. Association of hidradenitis suppurativa and familial Mediterranean fever: A case series of 6 patients. *Joint Bone Spine* mars. 2017;84(2):62.
2. Abbara S, Gateau G, Ducharme-Bénard S, Saadoun D, Georgin-Lavialle S. Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever. *Front Immunol*. 2019;10(763).
3. Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Bilge NSY. Familial Mediterranean fever-associated infertility and underlying factors. *Clin Rheumatol* janv. 2020;39(1):61.
4. Bourguiba R, Delplanque M, Caroline V, Savey L, Gateau G, Hentgen V. La fièvre méditerranéenne familiale est-elle une situation à risque de développer une forme grave d'infection par la COVID19 ? Résultat d'une étude rétrospective sur 627 patients en période et zone endémique en France. *Rev Med Interne* juin. 2021;42:A60:1.
5. Bourguiba R, Delplanque M, Vinit C, Ackermann F, Savey L, Gateau G. Clinical course of COVID-19 in a cohort of 342 familial Mediterranean fever patients with a long-term treatment by colchicine in a French endemic area. *Ann Rheum Dis* avr. 2021;80(4):40.
6. Bourguiba R, Kyheng M, Koné-Paut I, Rouzaud D, Avouac J, Devaux M. COVID-19 infection among patients with autoinflammatory diseases: a study on 117 French patients compared with 1545 from the French RMD COVID-19 cohort: COVIMAI - the French cohort study of SARS-CoV-2 infection in patient with systemic autoinflammatory diseases. *RMD Open* mai. 2022;8(1).
7. Bourguiba R, Delplanque M, Savey L, Hentgen V, Gateau G, Georgin-Lavialle S, et al. Correspondence on « Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry » by Machado et al. *Ann Rheum Dis*. 11 juill 2022;annrheumdis-2022-222118.
8. Çakan M, Karadağ ŞG, Tanatar A, Sönmez HE, Ayaz NA. The Value of Serum Amyloid A Levels in Familial Mediterranean Fever to Identify Occult Inflammation During Asymptomatic Periods. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(1):4.
9. Ducharme-Bénard S, Steichen O, Savey L, Hentgen V, Aouba A, Gateau G. Attacks of TNF-receptor associated periodic syndrome are associated with higher inflammatory markers than familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;127(5).
10. Fraisse T, Savey L, Hentgen V, Rossi-Semerano L, Koné-Paut I, Gateau G. Non-amyloid liver involvement in familial Mediterranean fever: A systematic literature review. *Liver Int* juin. 2020;40(6):77.
11. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. août 2019;78(8):1025-32.
12. Georgin-Lavialle S, Abe E, Larabi A, Savey L, Ducharme-Bénard S, Hentgen V. Could we measure hair colchicine to assess colchicine observance in familial Mediterranean fever? *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):4.

13. Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Truchetet ME, Romier M, Hérasse M, Maillard H. Transition from pediatric to adult care: Recommendations of the French network for autoimmune and autoinflammatory diseases (FAI2R. *Rev Med Interne* sept. 2021;42(9):8.
14. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertil Steril.* 1983;40(3):72.
15. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. *Front Immunol.* 2020;11:971.
16. Kaşifoğlu T, Calişir C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* janv. 2009;28(1):6.
17. Koné Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology (Oxford).* nov 2000;39(11):1275-9.
18. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* oct 1997;40(10):1879-85.
19. Monfort JB, Deshayes S, Dusser P, Bourguiba R, Savey L, Vinit C. Cutaneous manifestations of monogenic auto-inflammatory diseases: An international cohort study from the Juvenile Inflammatory Rheumatism cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2022;12 août S0190-9622(22)02527-0.
20. Nabil H, Zayed A, State O, Badawy A. Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(8):9.
21. Negrin KA, Roth Flach RJ, DiStefano MT, Matevossian A, Friedline RH, Jung D. IL-1 signaling in obesity-induced hepatic lipogenesis and steatosis. *PLoS One.* 2014;9(9).
22. Ofir D, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* déc. 2008;141(2):8.
23. Oner G, Muderris I. Assessment of ovarian reserve based on hormonal parameters, ovarian volume, and antral follicle count in women with familial Mediterranean fever. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(2):51.
24. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* déc. 2014;73(12):73.
25. Rodrigues F, Sellam J, M'bappe P, Stankovic K, Ziza JM, Gâteau G. Coxites au cours de la fièvre méditerranéenne familiale : à propos de 82 hanches pathologiques incluant la revue de la littérature et 5 nouveaux cas français. *La Revue de Médecine Interne.* 2017;1 juin 38:A103.
26. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentijevich I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, et al. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. *Clin Chem.* 1 avr 2020;66(4):525-36.

27. Smith CJF, Chambers CD. Five successful pregnancies with antenatal anakinra exposure. *Rheumatology (Oxford)*. 1 juill 2018;57(7):1271-5.
28. Sohar E, Gafni J, Pras M, fever HHFM. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* août. 1967;43(2):53.
29. Sotskiy PO, Sotskaya OL, Hayrapetyan HS, Sarkisian TF, Yeghiazaryan AR, Atoyan SA. Infertility Causes and Pregnancy Outcome in Patients With Familial Mediterranean Fever and Controls. *J Rheumatol* avr. 2021;48(4):14.
30. Stankovic Stojanovic K, Hentgen V, Fellahi S, Georgin-Lavialle S, Amselem S, Grateau G, et al. Concordance between CRP and SAA in familial Mediterranean fever during attack-free period: A study of 218 patients. *Clin Biochem*. mars 2017;50(4-5):206-9.
31. Turan A, Mercan R, Bitik B, Kucuk H, Ozturk M, Tufan A. Magnetic resonance imaging features of Familial Mediterranean Fever associated spondyloarthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13(Suppl 1).
32. Uzunaslán D, Saygin C, Hatemi G, Tascilar K, Yazici H. No appreciable decrease in fertility in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. mai 2014;53(5):828-33.
33. Vural S, Gundogdu M, Kundakci N, Ruzicka T. Familial Mediterranean fever patients with hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. juin 2017;56(6):660-3.
34. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* avr. 2009;48(4):8.
35. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, Lane T, Williams R, Rowczenio DM. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):8.
36. Zayed A, Nabil H, State O, Badawy A. Subfertility in women with familial Mediterranean fever. *J Obstet Gynaecol Res* oct. 2012;38(10):4.