



www.pediatric-rheumatology.printo.it

LA FIEVRE MEDITERRANEENNE FAMILIALE (FMF) OU MALADIE PERIODIQUE

Qu'est-ce que c'est ?

La fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) est une maladie génétique caractérisée par des accès récurrents de fièvre, accompagnés de douleurs abdominales et/ou de douleurs thoraciques, et/ou de douleurs et gonflements articulaires. La maladie affecte en général les populations d'origine Méditerranéenne et du Moyen – Orient, notamment les Juifs (surtout Sépharades) Turcs, Arabes, et Arméniens. En France, elle est surtout connue sous le nom de « Maladie Périodique »

Est-ce fréquent ?

La fréquence de la maladie dans les populations à haut risque est d'environ 1 à 3 pour mille. Elle est rare dans les autres parties du monde. Cependant, depuis la découverte du gène, elle est diagnostiquée plus fréquemment même au sein de populations chez lesquelles elle était considérée comme rare, telles que les Italiens, les Grecs et les Américains.

Les poussées de FMF commencent avant l'âge de 20 ans chez approximativement 90% des patients. Chez plus de la moitié d'entre eux, la maladie apparaît dans les 10 premières années de la vie. Les garçons sont un peu plus souvent atteints que les filles (13 pour 10).

Quelles sont les causes de la maladie ?

La FMF est une maladie génétique. Le gène responsable est appelé gène MEFV. Il code pour une protéine qui joue un rôle dans la régulation de l'inflammation. Si ce gène porte une mutation (modification) , comme dans la FMF, cette régulation ne peut pas se faire correctement et les patients éprouvent des accès fébriles.

Des recherches sont menées principalement sur les autres gènes qui pourraient être impliqués dans la maladie et le traitement.

Est-ce héréditaire ?

C'est une maladie héréditaire autosomique récessive (non liée au sexe). Ce type de transmission signifie que pour avoir une FMF, il faut avoir deux gènes mutés, un provenant de la mère et un du père. Ainsi les deux parents sont porteurs (un porteur a seulement un gène muté mais pas la maladie) et ne sont pas malades. Au sein d'une grande famille, par exemple, la maladie est souvent détectée chez un jumeau, un cousin, un oncle ou un parent éloigné. Cependant, comme on le constate dans une faible proportion de cas, si l'un des parents a une FMF et que l'autre est porteur, il y a 50% de risques pour qu'un enfant sur deux soit atteint de la maladie.

Pourquoi mon enfant a t'il cette maladie ? Peut - elle être évitée?

L'enfant présente la maladie à cause des gènes qui la provoquent. Il est important de savoir que les mariages consanguins (entre cousins) augmentent le risque pour deux porteurs de se rencontrer. Dans environ un quart des cas les parents sont apparentés (descendants d'un même ancêtre). Les sujets issus de populations à haut risque devraient être tout particulièrement encouragés à ne pas avoir de mariages consanguins.

Est-ce contagieux ?

Non, ça ne l'est pas.

Quels sont les principaux symptômes ?

Les principaux symptômes de la maladie sont la fièvre récurrente, associée à des douleurs abdominales, thoraciques ou des douleurs articulaires.

1- Les douleurs : les crises douloureuses abdominales sont les plus fréquentes, observées chez environ 90% des patients. Les douleurs thoraciques surviennent dans 20 à 40 % des cas, et les douleurs articulaires chez 50 à 60 % des patients. Chaque enfant présente souvent un type particulier de crise, soit des douleurs abdominales récurrentes et de la fièvre. soit un signe à la fois, soit plusieurs signes ensemble comme douleurs abdominales et thoraciques, ou douleurs thoraciques et articulaires. Ces crises douloureuses se terminent d'elles mêmes en 1 à 4 jours. Les patients guérissent complètement à la fin de la crise et sont tout à fait normaux entre les accès.

Certaines de ces crises peuvent être si douloureuses que le patient ou la famille ont besoin d'un avis médical. En particulier les crises douloureuses abdominales sévères peuvent simuler une appendicite aiguë et certains patients peuvent ainsi subir des interventions chirurgicales inutiles, telles qu'une appendicectomie.

En revanche, certains accès, chez ce même patient, peuvent être suffisamment modérés pour être confondus avec des douleurs d'angoisse. C'est l'une des raisons pour lesquelles il est difficile parfois de reconnaître qu'un patient a vraiment une crise. Au cours des douleurs abdominales, l'enfant est généralement constipé, mais lorsqu'il va mieux, il présente des selles molles transitoires.

2- L'enfant peut avoir une très forte fièvre au cours d'une crise, ou une fièvre modérée lors d'une autre crise. Les douleurs thoraciques sont en général localisées d'un seul côté. Elles peuvent être intenses au point que l'enfant ne peut pas respirer profondément. Elles disparaissent en quelques jours sans séquelles.

3- Les signes articulaires : en général, une seule articulation est concernée à la fois (monoarthrite). Il s'agit le plus souvent de la cheville ou du genou. Elle peut être enflée et douloureuse au point d'empêcher l'enfant de marcher. Chez environ un tiers des patients il existe une éruption érythémateuse (plaque rouge) autour de l'articulation concernée. Les atteintes articulaires peuvent durer un peu plus longtemps que les autres signes présents lors d'une crise. Il peut s'écouler entre 4 jours et 2 semaines avant leur disparition complète. Chez certains enfants, le seul signe de la maladie peut être des douleurs et gonflements articulaires récurrents pouvant faire porter à tort le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu ou d'arthrite juvénile idiopathique. Dans 5 à 10 % des cas environ, l'atteinte articulaire peut devenir chronique et créer des lésions irréversibles.

4- Il existe une éruption cutanée caractéristique de la FMF appelée pseudo érysipèle, habituellement observée sur les membres inférieurs et les articulations. Certains enfants se plaignent de douleurs des membres inférieurs qui peuvent être préoccupantes.

5- Plus rarement, il peut survenir des péricardites récidivantes (inflammation de l'enveloppe externe du cœur), des myosites (inflammation du muscle), des méningites et des orchites (inflammation testiculaire).

6- Certaines autres affections caractérisées par une inflammation des vaisseaux (vascularite) sont observées plus fréquemment chez les enfants atteints de FMF, notamment le purpura rhumatoïde et la périartérite noueuse.

7- La complication la plus importante chez les sujets non-traités est le développement d'une amylose. La substance amyloïde est une protéine spéciale qui se dépose dans certains organes tels que les reins, l'intestin, la peau, le cœur et provoque une altération progressive de leur fonction, notamment au niveau des reins. Elle n'est pas observée uniquement dans la FMF et peut compliquer d'autres maladies inflammatoires chroniques qui ne sont pas traitées correctement, telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, ou la tuberculose. La découverte d'une amylose intestinale ou rénale peut être un élément de diagnostic de FMF. Les enfants qui reçoivent des doses appropriées de colchicine (voir traitement) sont à l'abri de développer cette complication très grave.

La maladie est-elle la même chez tous les enfants ?

Ce n'est pas la même chez chaque enfant. De plus, le type, la durée et la sévérité des crises peuvent être différents chez un même enfant.

La maladie est-elle différente chez l'enfant par rapport à l'adulte ?

En général, la FMF de l'enfant ressemble à celle de l'adulte. Cependant certains signes de la maladie tels que les arthrites (inflammation articulaire) et les myosites sont plus fréquentes dans l'enfance et leur fréquence diminue avec l'âge. L'orchite est retrouvée plus souvent chez les jeunes garçons que chez les hommes adultes. L'âge de début de la FMF est également important. Le risque d'amylose est plus élevé chez les patients qui ont débuté tôt la maladie et ne sont pas bien traités.

Comment fait-on le diagnostic ?

Il n'y a pas de règle spécifique pour le diagnostic de FMF. En général la démarche diagnostique est la suivante :

a) Suspicion clinique : il est possible d'évoquer le diagnostic de FMF après un minimum de 3 crises fébriles chez l'enfant. Une recherche détaillée des origines ethniques ainsi que des symptômes similaires ou une insuffisance rénale dans la famille doivent être pris en compte. On doit demander aux parents de fournir une description détaillée des précédentes crises.

b) Suivi :

Un enfant suspect de FMF doit être suivi de près jusqu'à ce qu'un diagnostic précis soit fait. Durant cette période de suivi, le patient doit être vu si possible lors d'une crise pour un examen physique minutieux et pour certains examens sanguins à la recherche d'une inflammation. En général ces tests sont positifs durant la crise et redeviennent normaux ou presque normaux entre les crises.

Il n'est pas toujours possible de voir un enfant en crise pour différentes raisons. On conseille alors aux parents de noter au jour le jour et de décrire ce qui se passe au cours de ces accès. Ils peuvent aussi se rendre dans un laboratoire d'analyses pour les examens sanguins.

c) Réponse au traitement par colchicine :

Les enfants ayant des éléments cliniques et biologiques rendant le diagnostic de FMF hautement probable, reçoivent de la colchicine pendant environ 6 mois pour évaluer la réponse au traitement. Si le patient a une FMF, soit il n'y aura plus de crises, soit le nombre, la sévérité et la durée des crises seront largement inférieurs à ce qui était attendu.

C'est seulement lorsque les étapes ci-dessus sont achevées, que le patient est considéré comme ayant une FMF et reçoit un traitement de colchicine à vie.

Comme la FMF affecte plusieurs organes dans le corps, plusieurs spécialités médicales sont concernées par le diagnostic et la prise en charge de la FMF. Ce sont en général les pédiatres, rhumatologues pédiatres ou d'adultes prenant en charge des enfants ayant des rhumatismes, néphrologues (spécialistes des reins) et des gastro-entérologues.

d) Analyse génétique :

Au cours de ces dernières années l'analyse génétique des patients peut être réalisée par la recherche des mutations considérées comme étant responsables de la FMF. Le diagnostic de FMF est confirmé lorsque le patient est porteur des 2 mutations, une héritée de chaque parent. Cependant, les mutations qui ont été décrites jusqu'à ce jour ne sont retrouvées que chez environ 70 à 80% des patients atteints de FMF. Cela signifie qu'il existe des patients atteints de FMF qui n'ont pas de mutation. C'est pourquoi le diagnostic de FMF reste essentiellement clinique. En France, plusieurs laboratoires spécialisés peuvent rechercher les mutations. Il faut vous renseigner de votre médecin qui saura où demander cette recherche.

e) La fièvre et les douleurs abdominales sont des symptômes très communs dans l'enfance. C'est pourquoi le diagnostic de FMF n'est pas facile même dans les populations à risque. Il faut parfois plusieurs années avant de la reconnaître. Le délai avant le diagnostic est très important à cause du risque accru d'amylose chez les patients non traités.

Il existe un grand nombre d'autres maladies comportant des épisodes récurrents de fièvre, douleurs abdominales et articulaires. Certaines de ces maladies peuvent être génétiques. Pour en citer quelques-unes, HIDS, TRAPS, PFAPA, maladie de Behçet, syndrome de Muckle-Wells, CINCA peuvent avoir des signes cliniques voisins de la FMF, cependant chacune possède ses propres caractéristiques cliniques et biologiques.

Quelle est l'importance des tests ?

a) Tests sanguins

Les examens biologiques, comme mentionné plus haut, sont importants pour le diagnostic de FMF. Les examens tels que la vitesse de sédimentation (VS), CRP, numération globulaire, fibrinogène sont demandés pendant les crises pour évaluer l'importance de l'inflammation. Ils sont répétés lorsque l'enfant n'a plus de symptômes pour observer si les résultats redeviennent normaux ou proches de la normale. Chez environ un tiers des patients les examens se normalisent, cependant chez les deux tiers restant, les taux diminuent significativement mais restent toujours au-dessus de la limite supérieure de la normale. Une petite quantité de sang est également nécessaire pour l'analyse génétique. Les enfants qui sont sous traitement au long cours de colchicine doivent faire des analyses de sang et d'urines deux fois par an pour le suivi.

b) Analyses d'urine: un échantillon d'urines est également prélevé à la recherche de protéines et de globules rouges. Il peut y avoir des anomalies transitoires pendant les crises. Cependant chez les patients atteints d'amylose, la protéinurie persiste. Cela conduit le médecin à pratiquer d'autres examens pour voir si elle est secondaire à l'amylose. Ces examens complémentaires incluent la quantification des protéines dans les urines, et la réalisation d'une biopsie rectale (partie terminale du gros intestin) ou rénale.

c) Biopsie rénale ou rectale : la biopsie rectale est un petit prélèvement de tissu du rectum. Elle est très facile à réaliser. Si la biopsie rectale ne montre pas d'amylose, une biopsie rénale est alors nécessaire pour confirmer le diagnostic. Pour la biopsie rénale, l'enfant doit passer une nuit à l'hôpital. Les tissus prélevés lors de la biopsie sont analysés puis examinés sous microscope pour rechercher les dépôts de substance amyloïde.

Peut-on traiter / la guérir la FMF?

Oui, elle peut être traitée par la colchicine à vie. Actuellement ce médicament n'est pas destiné à traiter mais au moins à prévenir les crises récurrentes chez l'enfant et le développement d'une amylose. Cependant, si le patient arrête de prendre son traitement, les crises et le risque d'amylose réapparaissent.

Quels sont les traitements ?

Le traitement de la FMF est simple, bon marché et sans effets secondaires majeurs. A ce jour, la colchicine est le seul médicament utilisé dans le traitement de la FMF. Une fois le diagnostic fait, l'enfant doit prendre ce médicament à vie. S'il est pris correctement, les crises disparaissent dans environ 60% des cas, une réponse partielle est obtenue dans 30 % des cas, et il reste inefficace chez 5 à 10% des patients.

Ce traitement ne contrôle pas seulement les accès, il élimine aussi le risque d'amylose. Il est donc fondamental que les médecins répètent sans cesse aux parents et au patient qu'il est vital de prendre le médicament chaque jour à la dose prescrite. La prise régulière du traitement est très importante. Si elle est correcte, alors l'enfant pourra mener une vie normale avec une espérance de vie normale. La dose ne doit pas être modifiée par les parents sans l'avis d'un médecin.

Les doses de colchicine ne doivent pas être augmentées durant une crise aiguë, car l'augmentation est inefficace. L'élément important est de prévenir la survenue des crises. Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse notable avec la colchicine.

Il existe peu d'études sur d'autres possibilités de traitement telles que l'interféron gamma, le traitement par anti-TNF et par la thalidomide. On manque de données sur l'efficacité et l'innocuité de ces traitements.

Quels sont les effets secondaires du traitement ?

Il n'est pas facile pour les parents d'accepter que leur enfant prenne ce médicament à vie. Ils sont en général inquiets vis-à-vis des effets secondaires de la colchicine. C'est un médicament sûr avec des effets secondaires mineurs qui disparaissent habituellement lorsqu'on diminue la dose. L'effet secondaire le plus fréquent est la diarrhée.

Certains enfants ne tolèrent pas bien la dose donnée en raison de selles liquides fréquentes. Chez ces enfants, la dose doit être diminuée jusqu'au seuil de tolérance, puis ré augmentée très progressivement jusqu'à la bonne dose.

D'autres effets secondaires sont les nausées, vomissements, et douleurs abdominales. Chez de rares patients il peut entraîner une faiblesse musculaire. Le nombre de cellules sanguines périphériques (globules rouges et blancs, plaquettes) peut diminuer de temps en temps mais se normalise avec la réduction de la dose.

La baisse du nombre de spermatozoïdes est très rare aux doses thérapeutiques. Les femmes n'ont pas à arrêter leur traitement pendant la grossesse et l'allaitement.

Combien de temps dure le traitement ?

C'est un traitement préventif à vie.

Existe t'il des traitements non conventionnels ou complémentaires ?

Il n'y en a pas.

Quels type de contrôles périodiques sont nécessaires ?

Les enfants sous traitement doivent avoir des examens sanguins et des analyses d' urine au moins deux fois par an.

Combien de temps dure la maladie ?

Toute la vie.

Quel est l'évolution / le pronostic à long terme de la maladie ?

S'ils sont traités correctement par la colchicine à vie, les enfants atteints de FMF mènent une vie normale. Cependant s'il y a un délai avant le diagnostic ou si le traitement n'est pas strictement suivi, alors le risque de développer une amylose augmente, ce qui entraîne un mauvais pronostic. Les enfants qui développent une amylose peuvent nécessiter une transplantation rénale.

Le retard de croissance n'est pas un problème important au cours de la FMF. Cependant, chez certains enfants la croissance au moment de la puberté(pic pubertaire) n'est normale qu'après traitement par colchicine.

Est-il possible de guérir complètement ?

Non, parce qu'il s'agit d'une maladie génétique. Cependant le traitement à vie par la colchicine donne au patient la possibilité d'avoir une vie normale, sans restrictions et sans risque de développer une amylose.

Vie quotidienne

En quoi la maladie affecte t'elle la vie quotidienne de l'enfant et de sa famille ?

L'enfant et ses parents rencontrent les problèmes les plus importants avant que la maladie ne soit diagnostiquée. Ils doivent conduire souvent l'enfant à l'hôpital en raison de douleurs abdominales, thoraciques ou articulaires. Certains enfants subissent des interventions chirurgicales inutiles dues à un mauvais diagnostic. Une fois le diagnostic établi, les parents tout comme l'enfant mènent une vie quasi-normale. Certains oublient même qu'ils ont une FMF. Cela peut être dangereux pour l'assiduité au traitement.

Le seul problème peut concerner le retentissement psychologique du traitement à vie. Cela peut être surmonté par des programmes d'éducation des patients et des parents.

Qu'en est-il pour l'école ?

Les crises fréquentes posent le problème de l'assiduité à l'école. Cependant après la mise en route du traitement par colchicine, ce n'est plus un problème important.

Les professeurs doivent être informés de la maladie et de ce qu'il faut faire en cas de début de crise à l'école.

Qu'en est-il pour les sports ?

Les patients atteints de FMF traités par colchicine, peuvent faire tous les sports qu'ils souhaitent. Le seul problème peut être une inflammation articulaire prolongée qui peut entraîner une limitation de la mobilité des articulations concernées.

Qu'en est-il pour l'alimentation ?

Il n'y a pas de régime alimentaire spécifique.

Le climat peut-il influencer l'évolution de la maladie ?

Non, il ne le peut pas.

L'enfant peut-il être vacciné ?

Oui, l'enfant peut être vacciné.

Qu'en est-il de la vie sexuelle, la grossesse, la contraception ?

Les patients atteints de FMF avaient des problèmes de fertilité avant la colchicine, mais ce problème a disparu depuis son avènement. Le traitement doit être poursuivi pendant la grossesse .