



Le vrai-faux de la fièvre méditerranéenne familiale

Véronique Hentgen
Tu-Anh Tran
CeRéMAI

Quelques questions générales

- Pour se réveiller
- Pour tester notre système de vote
- Toutes les questions sont à **choix simple**
(1 seule réponse possible par question)




Quel est le site le plus touché par la crise douloureuse de FMF chez l'enfant ?

- A. Douleurs abdominales
- B. Douleurs thoraciques
- C. Douleurs articulaires
- D. Douleurs musculaires
- E. Zut, je me suis trompé de touche !

Quel est le site le plus touché par la crise douloureuse de FMF chez l'enfant ?

- A. Douleurs abdominales (90%)
- B. Douleurs thoraciques (20 à 40%)
- C. Douleurs articulaires (40 à 60%)
- D. Douleurs musculaires
- E. Zut, je me suis trompé de touche



Vrai/faux : au cours d'une crise de FMF, le patient présente souvent une débâcle diarrhéique

- A. Vrai
- B. Faux
- C. Je sens que je vais m'amuser

Vrai/faux : au cours d'une crise de FMF, le patient présente souvent une débâcle diarrhéique

A. Vrai

B. Faux

- Au cours des crises abdominales, le patient est généralement constipé, mais lorsqu'il va mieux, il présente des selles molles transitoires.

C'est parti pour le cas clinique !

Claire, originaire du Liban

- Depuis l'âge de 10 mois :
 - Épisodes de fièvre à répétition
 - Durée 2 à 3 jours
 - Douloureuse pendant les poussées
 - Refus d'appui d'une jambe à répétition
 - Syndrome inflammatoire pendant les poussées (CRP > 50mg/l)
- Génétique FMF demandée à l'âge de 3 ans : M694V/M694I

Pour débuter le traitement vous prescrivez, pour cette fillette :

- A. Colchicine 1 mg/jour
- B. Colchimax® ½ comprimé par jour
- C. Colchicine ½ mg par jour
- D. Colchimax® 1 mg/jour
- E. Toutes les options ci-dessus sont correctes

Pour débuter le traitement vous prescrivez, pour cette fillette :

- A. Colchicine 1 mg/jour
- B. Colchimax® ½ comprimé par jour
- C. **Colchicine ½ mg par jour**
- D. Colchimax® 1 mg/jour
- E. Toutes les options ci-dessus sont correctes

Consensus international 2007

Kallinich

Pediatrics Vol. 119 No. 2 February 1, 2007 pp. e474 -e483

- Éviter si possible la spécialité Colchimax®
 - Comprimés non sécables
 - Contient des substances masquant la diarrhée, 1^{er} signe d'intoxication
- Dose de début :
 - < 5 ans : 0,5 mg/jour
 - > 5 ans : 1 mg/jour
- Adaptation des doses :
 - Pallier de 0,25 mg avant 5 ans,
 - Pallier de 0,5 mg après 5 ans

Vrai/faux : Prise correctement la colchicine permet de faire disparaître les crises dans 90% des cas

- A. Vrai
- B. Faux
- C. Moi et les chiffres, ça fait deux !

Vrai/faux : Prise correctement la colchicine permet de faire disparaître les crises dans 90% des cas

A. Vrai

B. Faux

- A ce jour, la colchicine est le seul médicament ayant l'AMM dans le traitement de la FMF
- Si elle est prise correctement, les crises
 - Disparaissent dans environ 60% des cas,
 - Diminuent ou s'atténuent dans 30 % des cas,
- Résistance à la colchicine chez 5 à 10% des patients

Les parents de Claire souhaitent avoir une CAT en cas de crise.

Quelle est votre recommandation ?

- A. Corticothérapie courte en début de crise
- B. Traitement symptomatique (anti-inflammatoires et antalgiques I, II voire III)
- C. Augmentation des doses de colchicine pendant la durée de la crise
- D. Consultation systématique pour prescription médicamenteuse individualisée au coup par coup
- E. A+B+C

Les parents de Claire souhaitent avoir une CAT en cas de crise. Quelle est votre recommandation ?

- A. Corticothérapie courte en début de crise
- B. Traitement symptomatique (anti-inflammatoires et antalgiques I, II voire III)
- C. Augmentation des doses de colchicine pendant la durée de la crise
- D. Consultation systématique pour prescription médicamenteuse individualisée au coup par coup
- E. A+B+C

Gestion de la crise de FMF

- S'assurer de l'absence d'une urgence chirurgicale ou médicale autre
- Associer antalgiques + AINS
 - Voie IV parfois nécessaire
 - Si nécessité d'administration de morphine :
 - IV : dose de charge 50 gamma/kg
 - puis bolus de 25 gamma/kg à administrer en fonction de la douleur au maximum 8 bolus toutes les 4 h
- Pas d'augmentation des doses de colchicine
 - inefficacité à court terme
 - risque surdosage

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Emergency.php?lng=FR&stapage=FICHE_URGENCE_F1

Place des corticoïdes dans la crise de FMF

- Aucune étude ne montre leur efficacité en terme de rapidité de résolution des symptômes
- Certains patients rapportent un bénéfice clinique
 - Doses élevées nécessaires
 - Risque d'accoutumance +++

→ A éviter donc dans la mesure du possible

Claire va mieux, mais ...

- Les parents ont entendu dire que la colchicine pouvait affecter la fertilité des jeunes femmes
- Ils sont très réticents de poursuivre le traitement pour cette raison

Que leur répondez-vous ?

- A. La colchicine est un médicament abortif, il faudra l'arrêter avant de débuter une grossesse
- B. La colchicine est un médicament tératogène, une éventuelle grossesse nécessite une amniocentèse à la recherche d'anomalies chromosomiques
- C. Une FMF non traitée peut être à l'origine d'une infertilité : la colchicine au contraire préserve la fertilité
- D. Les parents de Claire ont raison de s'inquiéter, la colchicine au long cours diminue les chances de devenir maman. Néanmoins pour l'instant la balance bénéfice-risque de ce médicament plaide en faveur du maintien du traitement.
- E. Vraiment je ne vois pas pourquoi ils s'embêtent. On a bien le temps de se préoccuper de cette question plus tard

Que leur répondez-vous ?

- A. La colchicine est un médicament abortif, il faudra l'arrêter avant de débuter une grossesse
- B. La colchicine est un médicament tératogène, une éventuelle grossesse nécessite une amniocentèse à la recherche d'anomalies chromosomiques
- C. Une FMF non traitée peut être à l'origine d'une infertilité : la colchicine au contraire préserve la fertilité**
- D. Les parents de Claire ont raison de s'inquiéter, la colchicine au long cours diminue les chances de devenir maman. Néanmoins pour l'instant la balance bénéfice-risque de ce médicament plaide en faveur du maintien du traitement.
- E. Vraiment je ne vois pas pourquoi ils s'embêtent. On a bien le temps de se préoccuper de cette question plus tard

Colchicine et fertilité

- Colchicine est un cytotoxique in vitro :
 - Doses 3000x supérieures aux doses thérapeutiques !
- Grossesses sous colchicine (179 traitées vs 197 non traitées vs 312 normales) :
 - Probablement moins de fausses couches
 - Moins de prématurité
 - Pas de sur risque de malformations foétales

Ben Chetrit , Arthritis Care & Research
Vol. 62, No. 2, February 2010, pp 143–148

Vrai/faux : au cours du suivi il apparaît que Claire continue à avoir 3 crises de FMF par an. Vous lui augmentez immédiatement les doses de colchicine.

- A. Vrai
- B. Faux
- C. J'en parlerai à mon cheval

Vrai/faux : au cours du suivi il apparaît que Claire continue à avoir 3 crises de FMF par an. Vous lui augmentez immédiatement les doses de colchicine.

- A. Vrai
- B. Faux
- C. J'en parlerai à mon cheval

Ajustement des doses de colchicine

- But du traitement par colchicine :
 - Éviter l'amylose secondaire
 - Améliorer la qualité de vie des patients
- Les doses de colchicine devraient être adaptées en présence de signes cliniques liés à la FMF :
 - Non déclenchés par l'oubli d'une dose ou une mauvaise observance
 - Plus fréquent que tous les 3 mois
 - Avec un impact significatif sur la qualité de vie

Ajustement des doses (suite)

- Chez l'enfant :
 - Fièvre isolée et douleurs abdominales isolées peuvent être dues à de nombreuses pathologies bénignes de l'enfant
 - L'augmentation de marqueurs d'inflammation est obligatoire avant d'ajuster les doses de colchicine
- La persistance de symptômes associées à des marqueurs d'inflammation élevés de manière chronique, nécessite un ajustement des doses quel que soit le rythme des crises

Ajustement des doses (suite)

- Une durée d'observation de 3 mois est nécessaire avant de juger la réponse clinique d'un ajustement de doses
 - Cette durée peut être diminuée au cas de crises très fréquentes
- Les signes cliniques résiduels devraient être marqués par le patient dans un cahier de surveillance

La suite de l'histoire de Claire

- Au fil du temps les doses de colchicine sont adaptées à l'état clinique et biologique
 - Persistance de crises tous les 3 mois ~
 - À 9 ans Claire reçoit 1,5 mg colchicine par jour
 - Dose maximale supportée
- Au cours de l'été de ses 9 ans :
 - Toux fébrile traînante
 - Pneumopathie atypique à la radiographie pulmonaire
 - PCR mycoplasme positive

Claire est traitée par clarithromycine (Zéclar® ou Naxy®)

- La fièvre et la toux disparaissent
- Apparition d'une diarrhée
 - Traitement par probiotiques et antisécrétoires (antibiotiques ?)
- Claire tombe régulièrement
- Claire se plaint de douleurs dans les jambes à type de picotements

Quel est votre diagnostic ?

- A. Une crise de FMF déclenchée par l'infection à mycoplasme pneumoniae
- B. Une intoxication à la colchicine
- C. Un syndrome de Guillain et Barré débutant suite à l'infection à mycoplasme pneumoniae
- D. Une fatigue passagère bien explicable par l'infection intercurrente à mycoplasme pneumoniae
- E. Bonne question, mais c'est pas moi qui vais y répondre !

Quel est votre diagnostic ?

- A. Une crise de FMF déclenchée par l'infection à mycoplasme pneumoniae
- B. Une intoxication à la colchicine**
- C. Un syndrome de Guillain et Barré débutant suite à l'infection à mycoplasme pneumoniae
- D. Une fatigue passagère bien explicable par l'infection intercurrente à mycoplasme pneumoniae
- E. Bonne question, mais c'est pas moi qui vais y répondre !

Parmi les antibiotiques suivants, lequel auriez-vous pu prescrire pour traiter Claire et lui éviter cette infortune ?

- A. Josamycine (Josacine®)
- B. Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin® ou Ciblor®)
- C. Roxithromycine (Rulid®)
- D. Azithromycine (Zithromax®)
- E. C'est encore long avant la pause ?

Parmi les antibiotiques suivants, lequel auriez-vous pu prescrire pour traiter Claire et lui éviter cette infortune ?

- A. Josamycine (Josacine®)
- B. Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin® ou Ciblor®)
- C. Roxithromycine (Rulid®)
- D. Azithromycine (Zithromax®)**
- E. C'est encore long avant la pause?

Toxicité colchicine

- Index thérapeutique colchicine très faible
 - doses thérapeutiques proches des doses toxiques
 - Insuffisance rénale (+/-insuffisance hépatique) majore le risque d'effets secondaires
- Colchicine métabolisée par cytochrome CYP3A4
- Interactions médicamenteuses +++
 - Diminution de l'élimination de la colchicine
 - Risque d'intoxication à la colchicine jusque là bien supportée

Colchicine et interactions médicamenteuses

- Inhibiteurs du cytochrome Cyp3A4
 - Macrolides à l'exception de l'azithromycine
 - Antiprotéases
 - Antifongiques (fluconazole, itraconazole)
 - ...
- Si la co prescription ne peut être évitée, diminution de la dose de croisière de colchicine (25 à 75% de la dose habituelle)

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

Signes d'intoxication à la colchicine

■ Intoxication aiguë :

- Signes digestifs (diarrhée, douleurs abdo)
- Défaillance polyviscérale avec IR, myo cardiopathie et insuffisance hépato-cellulaire

■ Intoxication chronique

- Phase digestive
- Neuromyopathie à CPK élevés
 - Déficit musculaire proximal
 - Troubles de la sensibilité distale
 - Atteinte myocardique et insuffisance rénale

Avec le traitement Claire va mieux mais elle se plaint très souvent (1x/semaine) de douleur abdominale qu'elle cote à 3/10 sans fièvre. Sa mère dit que ce sont des crises d'angoisse mais Claire dit qu'elle n'est pas angoissée.



La douleur de FMF peut être modérée et confondue avec des douleurs d'angoisse

A. Vrai

B. Faux

C. Et si on arrêta de se prendre la tête ?

A. Vrai.

- Certains accès, chez le même patient, peuvent être suffisamment modérés pour être confondus avec des douleurs d'angoisse.
- C'est l'une des raisons pour lesquelles il est parfois difficile de reconnaître les crises
 - La présence d'un syndrome inflammatoire au cours des symptômes oriente le diagnostic

Après ajustement des doses de colchicine, les crises persistent, sans fièvre. Il y a une accalmie pendant les vacances et recrudescence depuis la rentrée des classes. Sur quels critères évoquez-vous le diagnostic de « douleur abdominale fonctionnelle »?

Sur quels critères évoquez-vous le diagnostic de « douleur abdominale fonctionnelle »?

1. Plus de 3 crises en 3 mois
2. Durée et intensité variable
3. Siège péri-ombilical
4. Troubles fonctionnels digestifs et pâleur, asthénie
5. Croissance normale

A. 1 + 3 + 5

B. 3 + 5

C. 2 + 4

D. Tous les critères ci-dessus

E. J'ai faim !

Sur quels critères évoquez-vous le diagnostic de « douleur abdominale fonctionnelle »?

1. Plus de 3 crises en 3 mois
2. Durée et intensité variable
3. Siège péri-ombilical
4. Troubles fonctionnels digestifs et pâleur, asthénie
5. Croissance normale

A. 1 + 3 + 5

B. 3 + 5

C. 2 + 4

D. Tous les critères ci-dessus

E. J'ai faim !

Douleur abdominale fonctionnelle : critères

- Plus de 3 crises en 3 mois
- Durée variable de 1 à 48 heures
- Siège péri-ombilical sans irradiation
- Horaire prévisible ou non
- Intensité variable, parfois violente
- Troubles fonctionnels digestifs et pâleur possible
- **Croissance et examen clinique normal**
- **État général conservé**

Les douleurs abdominales fonctionnelles sont d'origine psychologique et demandent un recours au psy dans 80% des cas

- A. Vrai
- B. Faux
- C. Il reste combien de diapositives avant la pause?

Les douleurs abdominales fonctionnelles sont d'origine psychologique et demandent un recours au psy dans 80% des cas

A. Vrai

B. Faux

C. Il reste quand bien de diapositives avant la pause ?

Un peu de patience, c'est presque fini !

- 95% des cas : action thérapeutique obtenue par le traitement «médical» avec la prise en compte des problèmes familiaux ou scolaires
- 5% des cas : recours au « psy », aux consultations douleur

L'objectif de la prise en charge des DAF doit être

- A. Chercher la cause de la douleur
- B. Faire disparaître la douleur
- C. Faire accepter l'origine psychologique à la douleur
- D. Tous les 3
- E. Rien de tout cela

L'objectif de la prise en charge des DAF doit être

- A. Chercher la cause de la douleur
- B. Faire disparaître la douleur
- C. Faire accepter l'origine psychologique à la douleur
- D. Tous les 3
- E. Rien de tout cela

Le traitement des DAF repose essentiellement sur :

- A. Les antalgiques et AINS
- B. Les anti-spasmodiques
- C. Les antidépresseurs
- D. Les thérapies cognitivo-comportementales et l'hypnose
- E. Tous les traitement ci-dessus

Le traitement des DAF repose essentiellement sur :

- A. Les antalgiques et AINS
- B. Les anti-spasmodiques
- C. Les antidépresseurs
- D. Les thérapies cognitivo-comportementales et l'hypnose**
- E. Tous les traitements ci-dessus

Les objectifs de prise en charge :

- Ce n'est plus de chercher la cause
- Ni de faire disparaître la douleur
- Mais de sortir quelque peu de la situation
- Rester réaliste : adaptation et non guérison
- Se mettre en route pour changer et non subir
- Compétences pour faire face
- « acceptance »

- Dans les DAF rebelles et intenses, aucun antalgique n'a fait la preuve de son efficacité
- Amitryptiline à petites doses (5 à 10 mg/j) le soir sous forme de goutte peut permettre une amélioration partielle des symptômes (mais peu d'études!)
- La seule approche thérapeutique ayant fait la preuve de son efficacité dans les DAF c'est l'hypnose (Vlieger AL 2012)

La prise en charge des DAF doit:

- Inclure d'emblée l'investigation psychologique
 - Éviter la dichotomie psy/soma ne pas trancher
 - Rechercher la signification de la douleur dans son contexte
 - Stress
 - Réactions des parents, renforcement ?

■ **Claar (Pain 2008)**

- 327 enfants 8-17 ans suivis pour douleur chronique (DAR 12%)
- critiquer, ne pas tenir compte de la douleur,
- porter attention à la douleur, donner des privilèges sont associés à un handicap fonctionnel augmenté et des symptômes somatiques

■ **Walker (Pain 2006)**

- 104 enfants 119 témoins, 8-16 ans et leurs parents
consigne d'attention: les plaintes doublent
- consigne de distraction: les plaintes sont divisées par 2
- par rapport au groupe témoin (pas de consigne)
- Les enfants apprécient la distraction pour «se sentir mieux»

La prise en charge des DAF doit

- Evaluer la douleur et son retentissement
- Évaluer la situation globalement
 - Conflits
 - Soucis
 - Séparations, deuils, conflits parentaux
 - Échec scolaire
 - Maladie, handicap
 - Spécificités de l'adolescence : conflits, prise de risque, addictions...



Pour arriver à ces objectifs, le principal allié thérapeutique doit être

- A. L'enfant lui-même
- B. La famille
- C. L'école
- D. L'équipe soignante
- E. De toute façon on ne peut faire confiance à personne !!

Pour arriver à ces objectifs, le principal allié thérapeutique doit être

- A. L'enfant lui-même
- B. La famille**
- C. L'école
- D. L'équipe soignante
- E. De toute façon on ne peut faire confiance à personne !!

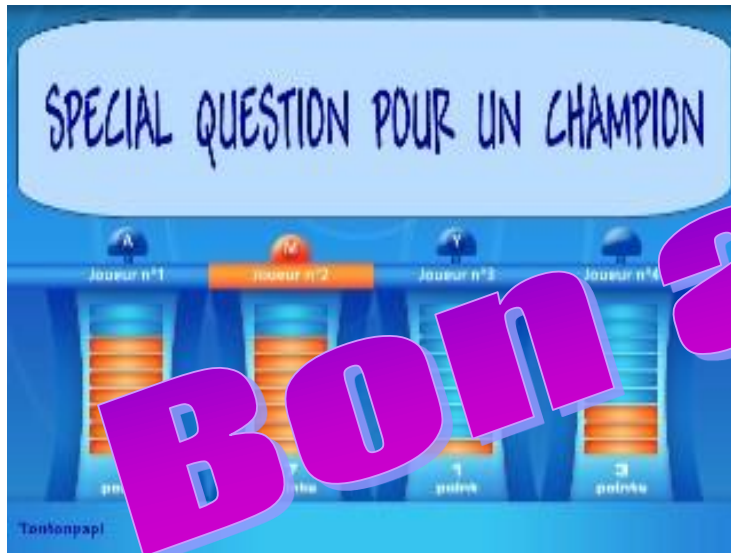
- S'appuyer sur les forces de la famille
- Ne pas critiquer ni culpabiliser l'enfant ou sa famille
- Manifester de l'intérêt, de la compréhension, pas de la pitié
- « Mobiliser » quelque chose : encourager une activité, art martial, yoga...
- Stratégie multi modale

*(TCC ± biofeedback ± soutien des parents / diète
(Humphreys 2000)*

DAF et FMF

- Problème fréquent lié en partie
 - À l'errance médicale longue avant de faire le diagnostic
 - Difficulté de construction de la personnalité avec une maladie chronique
 - Interprétation des symptômes par le patient lui-même
 - ...

Pour parfaire votre entraînement



- Prochains rendez-vous
 - *Année internationale de la cuisine 2013*
du 20 au 26 avril 2013,
Lausanne : journée pour
les francophones
 - *MAI pratiques dans 3
ans !*
 - ...