



Année 2022

Thèse N° 170/22

# FIEVRE MEDITERRANNEENE FAMILIALE : DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES ET PRISE EN CHARGE

(à propos de 9 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/04/2022

PAR

M. Abdelmounim Arraka  
Né le 05/07/1996 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Fièvre méditerranéenne familiale- diagnostic- diagnostics différentiels-traitement

JURY

**M. HIDA MOUSTAPHA**..... PRÉSIDENT

Professeur de Pédiatrie

**Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA**..... RAPPORTEUR

Professeur de Pédiatrie

**Mme. SOUILMI FATIMA-ZOHRRA** ..... } JUGES

Professeur de Pédiatrie

**Mme. BOUGUENOUCHE LAILA** ..... }

Professeur agrégée de Génétique

## ABREVIATIONS :

<b>AAN</b>	: anticorps anti-nucléaire
<b>Ac anti-DNA</b>	: anticorps anti-acide-desoxy-ribonucléique
<b>AINS</b>	: anti inflammatoire non stéroïdien
<b>ASLO</b>	: anti streptolysine O
<b>CPK</b>	: Créatine PhosphoKinase
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>EMG</b>	: électromyogramme
<b>Fc</b>	: fréquence cardiaque
<b>FMF</b>	: fièvre méditerranéenne familiale
<b>Fr</b>	: fréquence respiratoire
<b>Ig</b>	: immunoglobuline
<b>LDH</b>	: Lactate Deshydrogénase
<b>MICA</b>	: Major histocompatibility complex class 1 chain-related A
<b>NFS</b>	: numération formule sanguine
<b>PMN</b>	: polymorphonucléaires
<b>PCR</b>	: Protéine C réactive
<b>TDM</b>	: tomodensitométrie
<b>VGM</b>	: volume globulaire moyen
<b>VS</b>	: vitesse de sédimentation
<b>IL1</b>	: interleukine 1
<b>ATG</b>	: anticorps antitransglutaminase
<b>ACCP</b>	: Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés

## LISTE DES FIGURES

Fig 1 : Gène MEFV sur le chromosome 16 avec ses 10 exons.

Fig 2 : Les différentes mutations du gène MEFV

Fig 3 : les Deux théories pouvant expliquer le mode d'action de la protéine Pyrine.

Fig 4 : phénotypes cliniques en rapport avec deux allèles mutants (3a) et un seul allèle mutant (3b).

Fig 5 : Spectrophotomètre NANODROP (UGMO)

Fig 6 : Analyse de biologie moléculaire du patient A.G

Fig 7 : Analyse de biologie moléculaire du patient B.F

Fig 8 : Analyse de biologie moléculaire du patient C.H

Fig 9 : Analyse de biologie moléculaire du patient T.Y

Fig 10 : Répartition selon l'âge de début des symptômes

Fig 11 : La répartition selon l'âge au moment du diagnostic des patients de notre étude

Fig 12 : Répartition selon le sexe des patients de notre série

Fig 13 : Répartition selon la consanguinité des patients de notre série

Fig 14 : Evolution historique et géographique de la FMF

Fig 15: répartition géographique de la FMF

Fig 16 : aspect de pseudo érysipèle

Fig 17 : biopsie rénale : montrant des signes d'amylose

Fig 18 : Les fièvres récurrentes héréditaires

Fig 19 : mise en évidence des mutations du codon 694 par séquençage de l'exon 10 du gène MEFV.

**Fig 20** : Évolution de la protéine C-réactive plasmatique (trait noir et cercles) et de la vitesse de sédimentation (trait gris et triangles)

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1:** Données épidémiologiques sur la prévalence, la fréquence des hétérozygotes et les mutations les plus fréquentes de FMF dans différentes populations.

**Tableau 2:** Corrélation entre les résultats cliniques chez les patients turcs atteints de la FMF avec deux allèles mutants.

**Tableau 3:** Corrélation entre les résultats cliniques chez les patients turcs atteints de FMF avec un allèle mutant.

**Tableau 4:** tableau récapitulatif des observations

**Tableau 5:** Incidence hospitalière annuelle de la FMF durant la période d'étude.

**Tableau 6:** tableau récapitulatif des différents signes cliniques chez nos patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale.

**Tableau 7:** Tableau récapitulatif des différents signes biologiques chez nos patients atteints de la FMF

**Tableau 8:** Tableau récapitulatif des données épidémiologiques de différentes études marocaines et autres

**Tableau 9:** Les principales manifestations de FMF dans différentes populations.

**Tableau 10:** critères de diagnostic de Tel Hashomer.

**Tableau 11:** critères de Livneh

**Tableau 12:** critères de diagnostic de YALCINKAYA dans la population pédiatrique

**Tableau 13:** la sensibilité et la spécificité des critères proposés de Yalcinkaya par rapport aux critères de Tel Hashomer chez l'enfant

**Tableau 14:** la sensibilité, la spécificité, et la valeur prédictive positive des critères proposés de Yalcinkaya par rapport aux critères de Tel Hashomer chez l'enfant

**Tableau 15:** Principaux diagnostics différentiels de la FMF

**Tableau 16:** Critères de classification du LED proposés par l'ACR

**Tableau 17:** la fréquence des mutations du MEFV chez les 120 patients marocains.

**Tableau 18 :** spectre des mutations MEFV au sein de la population arabe du Maghreb

**Tableau 19 :** la fréquence des mutations du MEFV chez les 120 patients marocains

# PLAN

ABREVIATIONS .....	1
LISTE DES FIGURES .....	2
LISTE DES TABLEAUX .....	4
PLAN .....	6
INTRODUCTION .....	11
GENERALITES .....	14
A. Historique .....	15
B. Physiopathologie et étiopathogénie .....	16
I. Sur le plan génétique .....	16
1. Mode de transmission.....	16
2. Le gène MEFV .....	16
3. Le rôle de la protéine pyrine-marénostrine .....	22
4. Corrélation génotype/phénotype .....	24
II. Sur le plan immuno-cellulaire .....	28
1. Rôle de récepteur soluble de type I du facteur de croissance endothéliale et vasculaire (sVEGFR-1) .....	28
2. Rôle de d'interféron gamma .....	30
PATIENTS ET METHODES.....	33
A. Type et durée de l'étude .....	34
B. Population d'étude .....	34
C. Procédure d'étude .....	34
1. Collecte des données .....	34
2. L'analyse des données .....	34
D. Les méthodes diagnostiques des mutations au laboratoire de génétique médicale du CHU HASSAN II de FES :.....	35
1. Prélèvements .....	35
2. Techniques de préparation et de purification des acides nucléiques .....	35
3. Séquençage des exons du gène MEFV .....	36
LES OBSERVATIONS DES PATIENTS.....	42
RESULTATS .....	70



<b>I. Données épidémiologiques</b>	71
1. Incidence et prévalence	71
2. Répartition selon l'âge	72
a. L'âge de début des symptômes	72
b. L'âge au moment du diagnostic	73
3. Répartition selon le sexe	74
4. La consanguinité	74
<b>II. Données cliniques</b>	75
1. Les signes de début	75
2. Les signes systémiques au moment du diagnostic	75
a. Les signes généraux	75
b. Les douleurs abdominales	75
c. L'atteinte ostéo-articulaire	76
d. L'atteinte musculaire	76
e. Les Atteintes pleuro-pulmonaire, cutanées , rénale , neurologique ,cardio-vasculaire	76
<b>III. Les données biologiques</b>	77
1. Anomalies des protéines de l'inflammation	77
2. Bilan hématologique	77
3. Bilan rénal	78
4. Perturbations immunologiques	78
5. Bilan infectieux	79
6. Etude génétique	79
<b>IV. Données radiologiques</b>	81
1. Echographie abdominale	81
2. Radiographie thoracique :	81
3. Radiographie des articulations	81
4. ASP	81
5. TDM abdominale	81
6. Entéro-IRM	81
<b>V. Données endoscopiques</b>	82
1. Coloscopie et biopsie	82
<b>VI. Traitement</b>	82

1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	82
2. Mésalazine (Pentasa) .....	82
3. Colchicine .....	82
<b>VII. Evolution .....</b>	<b>83</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>84</b>
<b>I. Sur le plan épidémiologique .....</b>	<b>85</b>
1. Fréquence .....	85
2. Age .....	87
3. Sexe .....	88
4. La consanguinité .....	88
<b>II. Sur le plan clinique .....</b>	<b>90</b>
1. Tableau clinique initial .....	90
2. Les signes généraux .....	93
3. Les signes digestifs .....	93
4. L'atteinte articulaire .....	95
5. L'atteinte cardio-respiratoire .....	96
6. L'atteinte musculaire .....	96
7. L'atteinte cutanée .....	98
8. L'atteinte rénale .....	99
<b>III. Les critères diagnostiques .....</b>	<b>101</b>
1. Description des critères .....	101
2. Etude comparative des critères .....	103
<b>IV. Les diagnostics différentiels.....</b>	<b>106</b>
1. Les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin .....	109
2. Les connectivites .....	111
3. L'arthrite juvénile idiopathique .....	115
4. Les fièvres récurrentes .....	120
<b>V. Sur le plan paraclinique .....</b>	<b>125</b>
1. La biologie .....	125
2. Bilan génétique .....	127
3. Bilan radiologique .....	133
4. Bilan endoscopique.....	134

VI. Sur le plan thérapeutique .....	135
1. But .....	135
2. Moyens et indications .....	135
VII. Evolution et pronostic .....	141
CONCLUSION .....	145
RÉSUMÉS .....	148
BIBLIOGRAPHIE.....	156

# INTRODUCTION

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est considérée comme le prototype des maladies auto inflammatoires. Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive répandue dans certaines populations, particulièrement chez les Arméniens, les Turcs, les arabes et les juifs du Nord.

La première description de la FMF est apparue dans la littérature médicale dès le début du siècle. Le nom actuel de fièvre méditerranéenne familiale est plus répandu que celui de maladie périodique, utilisé plutôt en France. C'est la plus ancienne fièvre récurrente héréditaire connue et la plus fréquente des maladies de cette famille.

Les manifestations cliniques sont paroxystiques et apparemment sans cause apparente. La fièvre, maître symptôme, dure environ 48 heures et s'accompagne de douleurs abdominales et thoraciques traduisant l'inflammation des séreuses.

Les crises sont suivies d'une période de latence de durée variable pendant laquelle le patient reste le plus souvent asymptomatique.

La FMF de l'enfant diffère peu du tableau clinique observé chez l'adulte, même s'il s'agit d'une maladie à début pédiatrique en général.

Chez le nourrisson et le très jeune enfant, elle peut se présenter sous forme d'accès fébriles apparemment isolés, ce qui rend le diagnostic très difficile à cet âge. Chez l'enfant un peu plus grand, les accès aigus typiques de la maladie sont caractérisés par une fièvre associée comme chez l'adulte à l'inflammation des séreuses impliquant classiquement le péritoine, la plèvre ou les articulations. Les poussées cèdent spontanément en 1 à 3 jours.

C'est l'amylose secondaire qui domine le pronostic du fait de la gravité de la néphropathie.

La colchicine reste toujours le traitement de référence de la FMF. En prise orale continue, elle prévient la survenue des crises chez la majorité des patients ainsi que le développement de l'amylose secondaire.

L'identification du gène MEFV en 1997, a permis la mise au point du premier diagnostic de certitude en révélant des mutations chez 70% des patients présentant une FMF typique.

Notre travail effectué au centre hospitalier universitaire de Fès (CHU de Fès) consiste en une étude rétrospective des cas de la FMF colligés durant la période allant de décembre 2010 à décembre 2021.

**Les objectifs de cette étude sont les suivants :**

1. Faire une approche épidémiologique de cette affection.
2. Décrire les aspects cliniques et mettre l'accent sur les difficultés diagnostiques de la maladie.
3. Faire le point sur les moyens thérapeutiques utilisés, leur tolérance et leur efficacité
4. Etudier le profil évolutif de la fièvre méditerranéenne familiale.

# GENERALITES

## A. Historique

La fièvre méditerranéenne familiale a été proposée comme le prototype des syndromes autoinflammatoires. Le premier cas a été rapporté en 1908 par Janeway et Mosenthal, mais la première série de patients a été publiée en 1945 par Siegel, médecin d'origine juive, allergologue à New York et lui-même atteint des symptômes de la maladie [1].

Elle fut décrite en 1945 sous le nom de péritonite paroxystique bénigne, elle fut aussi surnommée maladie périodique et péritonite périodique [2 ; 3 ; 4], le terme de fièvre méditerranéenne familiale a été proposé par Heller en 1955 [5].

Le gène MEFV a été identifié en 1997 sur le bras court du chromosome 16 et la protéine correspondante, appelée pyrine- marénostrine a été identifiée la même année [6 ; 7].



## B. Physiopathologie et étiopathogénie

### I. Sur le plan génétique :

#### 1. Mode de transmission

La FMF est considérée comme une maladie génétique autosomique récessive [17]. Le risque pour un couple porteur d'avoir un enfant atteint est donc d'un quart. Ce risque est à moduler en fonction de la pénétrance des mutations, définie comme la probabilité d'être affecté si on possède une mutation dans le cas des maladies à transmission dominante, ou deux mutations pour une maladie récessive.

Il n'est pas rare cependant de constater un aspect de pseudo-dominance, c'est-à-dire une transmission d'aspect vertical. Il faut alors penser à rechercher une consanguinité ou une forte endogamie, union préférentielle au sein d'une même population à risque, ces deux causes augmentant considérablement la probabilité de coexistence de deux allèles mutés chez les individus issus de telles familles.

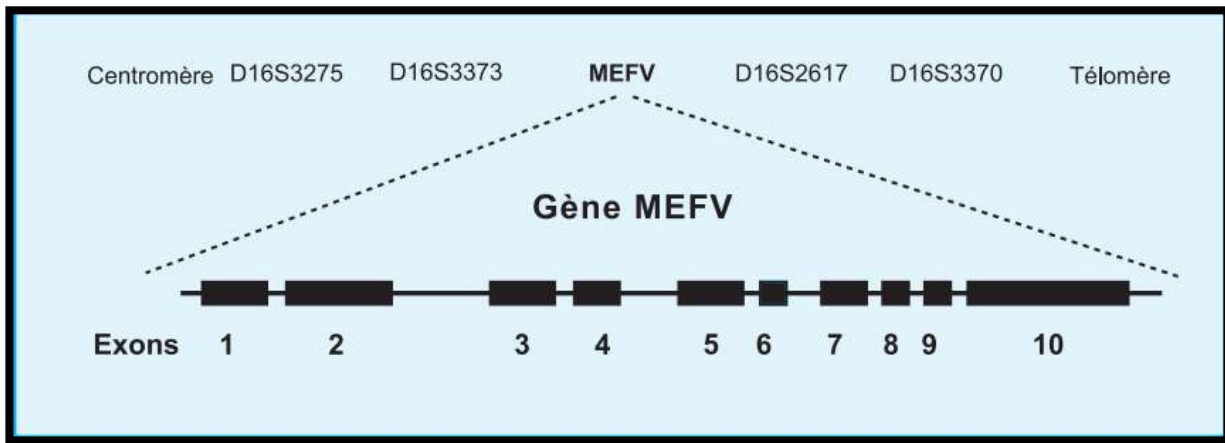
A l'inverse, dans les petites familles, il n'est pas rare de ne retrouver aucune notion familiale, et la notion de cas sporadique ne doit pas faire éliminer la possibilité d'une FMF [17].

#### 2. Le gène MEFV :

La découverte du gène de la FMF est l'événement primordial de ces dernières années. Elle a permis de mieux comprendre les mécanismes de cette maladie.

C'est la stratégie du clonage positionnel qui a permis l'identification du gène MEFV en 1997.

Le MEFV est un gène de moyenne, d'environ 14 kb, siégeant dans la région 16p13.3 et comportant 10 exons. (Figure 1).



**Figure 1** : Gène MEFV sur le chromosome 16 avec ses 10 exons.

[https://www.researchgate.net/publication/335021807\\_The\\_Pyrrin\\_Inflammasome\\_in\\_Health\\_and\\_Disease/figures?lo=1](https://www.researchgate.net/publication/335021807_The_Pyrrin_Inflammasome_in_Health_and_Disease/figures?lo=1)

Il exprime un ARN messager de 3,7 kb codant une protéine de 781 acides aminés qui a été dénommée pyrine (du nom grec de la fièvre : pyros), par le consortium international et marénostrine (du nom latin de la mer Méditerranée : mare nostrum) par le consortium français [18 ; 19].

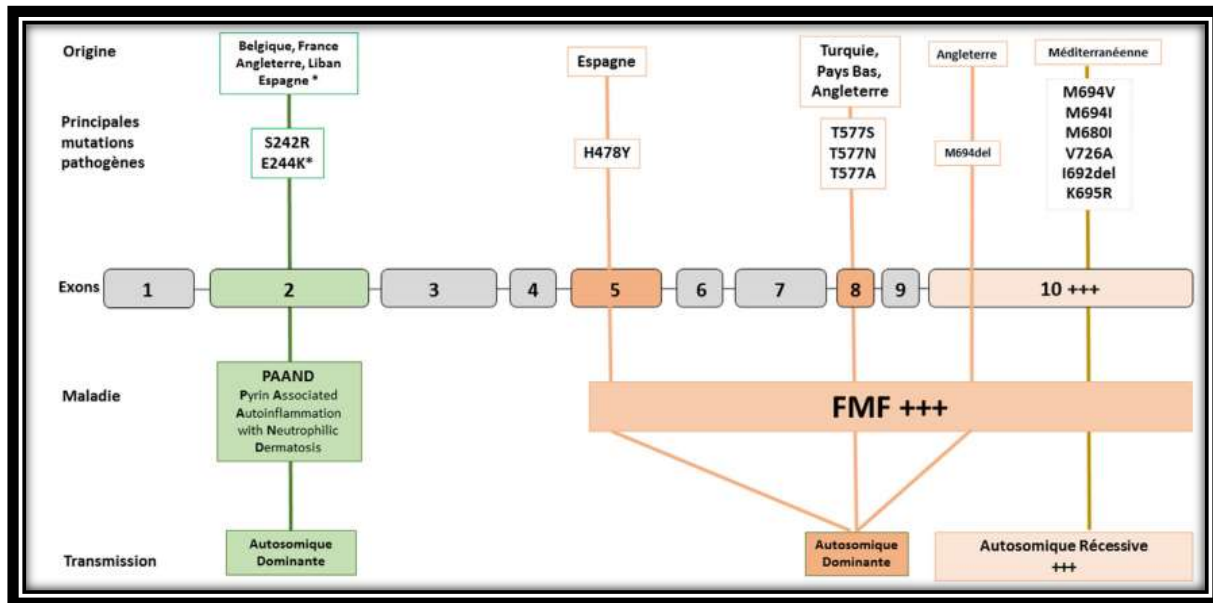
Le gène MEFV est exprimé principalement dans les cellules sanguines inflammatoires, polynucléaires et monocytes activés

Le gène MEFV code la protéine pyrine qui, activée entraîne le clivage de la pro interleukine (IL)-1 et pro-IL-18 via la caspase 1 vers les IL-1 et 18.

#### Les différentes mutations du gène MEFV :

L'investigation du gène a permis l'identification de plus de 80 mutations [20]. (Figure 2).

La plupart de ces mutations, sont situées dans l'exon 10 et entraînent la substitution ou la délétion d'un acide aminé hydrophobe à l'extrémité carboxyterminale de la protéine, les autres mutations sont réparties dans l'exon 2 et à un moindre degré dans les exons 3 et 4.



**Figure 2** : Les différentes mutations du gène MEFV :

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866318300419>

Toutes les mutations ne sont pas pathogènes. Les mutations considérées comme pathogènes sont situées dans l'exon 10 et sont les suivantes : M680I, M694V, M694I, V726A, I692del, K695R, R761H.

La mutation M694V est la plus fréquente et les patients homozygotes pour cette mutation ainsi que tous ceux porteurs de 2 mutations siégeant entre les positions 680 et 694 de l'exon 10 sont plus à risque de développer une forme grave de la maladie [20]

Une étude publiée en 2012 rapporte que 56 patients/120 (47%) étaient porteurs d'une ou deux mutations, et chez 64 patients aucune mutation n'avait été identifiée. Parmi les 56 patients mutés, 24 étaient homozygotes (44%), 13 hétérozygotes composites (24%) et 19 étaient hétérozygotes (32%).

La mutation M694V est la plus fréquente (47%), suivie par M694I (32%), A744S (6.5%), E148Q (6.5%), M680L (4%) et M694del (2%). Les mutations R761H, K695R et I692del étaient rares (<1%).

A la différence des populations arabes du moyen orient, les mutations V726A et M680I n'ont pas été détectées dans cette série [21]. Hama et al. ont également rapporté les observations de deux patients marocains non apparentés, atteints de FMF diagnostiquée au stade d'insuffisance rénale sur amylose de type AA. L'un des deux était homozygote pour la M694V, et le deuxième était hétérozygote composite pour les mutations V726A et A744S.

La mutation A744S est commune dans notre population et avait déjà été rapportée par Belamhi et al.

La mutation V726A, est l'une des plus fréquentes chez les populations arabes du Moyen-Orient, les arméniens et les turcs. Elle avait été identifiée pour la première fois chez un patient d'origine marocaine confirmée sur trois générations par Hama et al [22]. Ce profil mutationnel de FMF au Maroc reflète les origines multiples de sa population à travers l'histoire : population berbère, juive locale, arabe et juifs Sépharades de l'Espagne [21]...

La fréquence des unions consanguines au Maroc estimée à 15.25% par Cherkaoui et al. favorise l'expression des maladies autosomiques récessives dans notre population. Concernant la FMF, 60% des cas confirmés de FMF dans la série de Belmahi et al. étaient issus de mariages consanguins [23]

**Tableau 1 : Données épidémiologiques sur la prévalence, la fréquence des hétérozygotes et les mutations les plus fréquentes de FMF dans différentes populations.**

Groupe ethnique/ Pays	Prévalence	Fréquence des hétérozygotes	Mutations les plus fréquentes	Référence
Arménie	1 / 500	1 / 5	M694V	[24] [25]
Turquie	1 / 1000	1 / 5	M694V M680I	[26] [27]
les juifs Sépharades	entre 1 / 250 et 1 / 1000	1 / 5	M694V	[28] [29]
les juifs Ashkénazes*	1 / 73000	21%	V726A	[30] [31]
Maroc	ND	1%	M694V M694I	[32] [21]
Algérie	ND	1 / 5	M694I M694V	[33]
Tunisie	ND	1 %	M680I M694V	[32] [34]
Jordanie	ND	ND	M694V E148Q	[35]
Syrie	ND	ND	M694V V627A	[36]
Liban	ND	ND	E148Q	[37]
Egypte**	ND	ND	V726A	[38]

			M694V	
	ND	ND	M694I E148Q	[39]
	ND	ND	M694I V726A	[40]
les Druzes	ND	ND	E148Q	[41]
Italie	ND	ND	M694V E148Q	[42]
France	1 / 5000	ND	E148Q M694I- M694V	[43]
Espagne	ND	ND	M694V E148Q	[31]
Grèce	ND	0.70 %	M694V M680I	[44]
Chypre	ND	ND	V726A M694V	[45]
Géorgie	ND	15,30%	E148Q M680I	[46]
Europe centrale et du sud-est	ND	9.3%	M694V K695R	[47]
Japon	ND	0,26	E148Q	[48]
		<0,001%	M694I	
		0.039	L110P	
Corée du Sud***	ND	ND	L110P/E148Q	[49]

- \* La pénétrance de FMF semble réduite chez les Juifs Ashkénazes malgré la fréquence élevée des hétérozygotes [50].
- \*\* trois universités ont publié des résultats différents. Ceci peut être expliqué par l'hétérogénéité de la population égyptienne, influencée depuis l'antiquité par plusieurs civilisations [51].
- \*\*\* un seul cas a été publié en Corée du Sud, un jeune homme de 35 ans, chez qui une double mutation a été trouvée L110P et E148Q [49]

### 3. Le rôle de la protéine pyrine-marénostrine :

Le véritable mécanisme physiopathologique n'a été que partiellement élucidé et c'est après l'identification de la protéine pyrine-marénostrine. Cette protéine basique qui contient 781 acides aminés est exprimée exclusivement sur les polynucléaires neutrophiles matures, est composée de quatre domaines (pyrine N-terminal, B-Box zinc finger, motif coiled-coil, B30.2 C-terminal), les deux plus importants étant le domaine pyrine et le domaine B30.2 [52].

Le premier est structuré par un arrangement de six hélices alpha antiparallèles, par lequel il se lie avec des domaines similaires grâce à des interactions électrostatiques ce qui est utile dans l'assemblage du complexe macromoléculaire appelé inflammasome [53]. Alors que le domaine Cterminal B30.2 se situe sur l'exon 10 où ses mutations sont habituellement associées à un phénotype sévère de maladie périodique (M694V, M694I, M680I) [54].

La mutation V726A concerne aussi le domaine B30.2, mais elle est responsable d'un phénotype plus atténué de la maladie.

Toutefois, la présence de V726A en association avec M694V ou M680I a pour conséquence une augmentation de la gravité de la maladie [55].

La pyrine est présente aussi bien dans le cytoplasme que dans le noyau [56]. Après la synthèse, le signal nucléaire autorise sa migration du cytoplasme vers le noyau à travers les pores de la membrane nucléaire.

Cazeneuve et al. [57] ont montré que les cinq mutations les plus fréquentes du gène MEFV ne touchent pas le site intracellulaire de la pyrine. À l'heure actuelle, la fonction de la pyrine ainsi que les conséquences de ses mutations restent débattues.

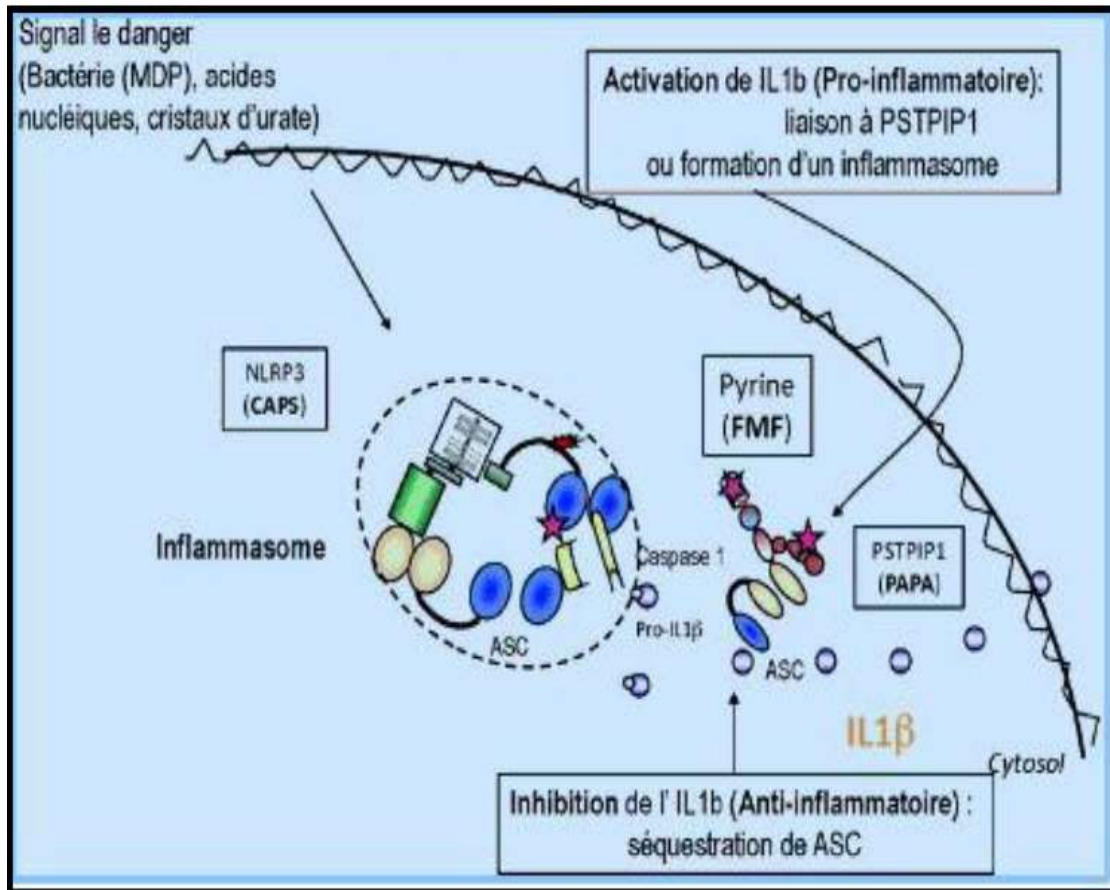
En 2002, Notarnicolac et al.[58] avaient montré que les patients atteints de la maladie périodique avaient une diminution de la transcription du gène MEFV en comparaison avec des sujets sains.

Le niveau d'expression du domaine B30.2 est débattu, Stojanov et Kastner [59] ont démontré que ce domaine, dans des conditions normales, inhibait la production de la forme active d'IL-1 $\beta$ . Les mutations touchant le domaine B30.2 semblent avoir pour conséquence une augmentation de la production d'IL1 $\beta$ .

Récemment, Papin et al. [60] ont mis en évidence une interaction entre le domaine B30.2 de la pyrine et les protéines suivantes : NALP-3 (aussi appelé cryopyrine qui est la protéine où siège les mutations dans les cryopyrinopathies), caspase-1 et son substrat, la pro-interleukine(IL)-1  $\beta$ .

Ils ont observé que la surexpression du domaine B30.2 bloque l'activation de la caspase-1 et la production d'IL-1 $\beta$ , alors que les mutations de la pyrine ont l'effet inverse. Ils en ont conclu que la pyrine module l'activité de plusieurs protéines impliquées dans l'inflammasome, en se fixant à elles ; tout en entraînant une production excessive d'IL-1 $\beta$  en réponse à un stimulus banal [59]. (Figure 3)





**Figure 3 :** les Deux théories pouvant expliquer le mode d'action de la protéine Pyrine.

[https://www.researchgate.net/publication/323649974\\_La\\_fievre\\_mediterranneene\\_familiale](https://www.researchgate.net/publication/323649974_La_fievre_mediterranneene_familiale)

#### 4. Corrélation génotype/phénotype :

La FMF est caractérisée par une hétérogénéité clinique due à une hétérogénéité génétique.

Le spectre clinique associé aux mutations du gène varie de l'absence totale de symptômes aux complications sévères telles que le développement de l'amylose. En effet, les mutations qui causent la FMF peuvent avoir une pénétrance incomplète et une expressivité très variable.

La M694V a été, à plusieurs reprises, corrélée à des phénotypes sévères, notamment à l'état homozygote. En effet, l'arthrite et la pleurite sont en général plus fréquentes chez les patients homozygotes pour la M694V qui, de plus, ont un âge de début de la maladie plus précoce [20].

Le développement de l'amylose a été notamment associé avec la mutation M694V, surtout à l'état homozygote, alors que certaines études l'ont associé avec les mutations du codon 694, notamment M694V et M694I [61].

Cependant, la mutation M694V n'est pas la seule mutation qui présente un risque d'amylose et sa présence à l'état homozygote ne constitue pas le seul risque de régression de la fonction rénale [62].

Une étude menée a montré une association des taux d'IgD Plasmatiques élevés avec la mutation M694V, notamment à l'état homozygote ainsi qu'avec les douleurs articulaires, ce qui pourrait suggérer une relation, non encore précisée, entre ces taux, d'une part, et la sévérité de la maladie, d'autre part [63]

Les patients homozygotes pour M694I ou M680I ou Hétérozygotes composites pour deux mutations affectant les codons 694 et 680 ont un phénotype aussi sévère que celui des homozygotes pour M694V.

Quant à la V726A, identifiée chez des patients au phénotype relativement peu sévère, est aussi retrouvée chez des malades ayant développé une amylose rénale [13].

La mutation E148Q est, quant à elle, considérée comme étant la mutation la moins pénétrante. L'hypothèse qu'elle puisse n'être qu'un polymorphisme a même été faite, vu sa fréquence dans la population générale. Il a, en effet, été proposé qu'elle puisse être pathologique lorsqu'elle est présente chez un hétérozygote composite qui a une autre mutation « sévère », ou lorsqu'elle est en cis avec une

autre mutation sur le même allèle, puisqu'elle est retrouvée dans la plupart des allèles complexes identifiés à ce jour [13].

L'effet d'un ou de plusieurs gène(s) modificateur(s) sur les phénotypes associés à ces mutations est un facteur à prendre en considération aussi [64].

Une récente étude menée en Turquie par Ozturk C et al [65] , qui a porté sur 452 enfants dont 364 confirmés génétiquement atteints de la FMF , avait montré que les mutations M694V et E148Q sont les plus fréquentes.

Cette étude a montré que les patients avec la mutation M694V homozygote ou hétérozygote composite peuvent avoir une évolution clinique sévère de la FMF, ce qui a été également souligné dans des études antérieures [66, 67].

La fièvre et les douleurs abdominales étaient les signes cliniques les plus courants dans le groupe d'étude, surtout chez les patients avec deux allèles mutants (respectivement 90,8%, 89,9%). (Tableaux 2 et 3).

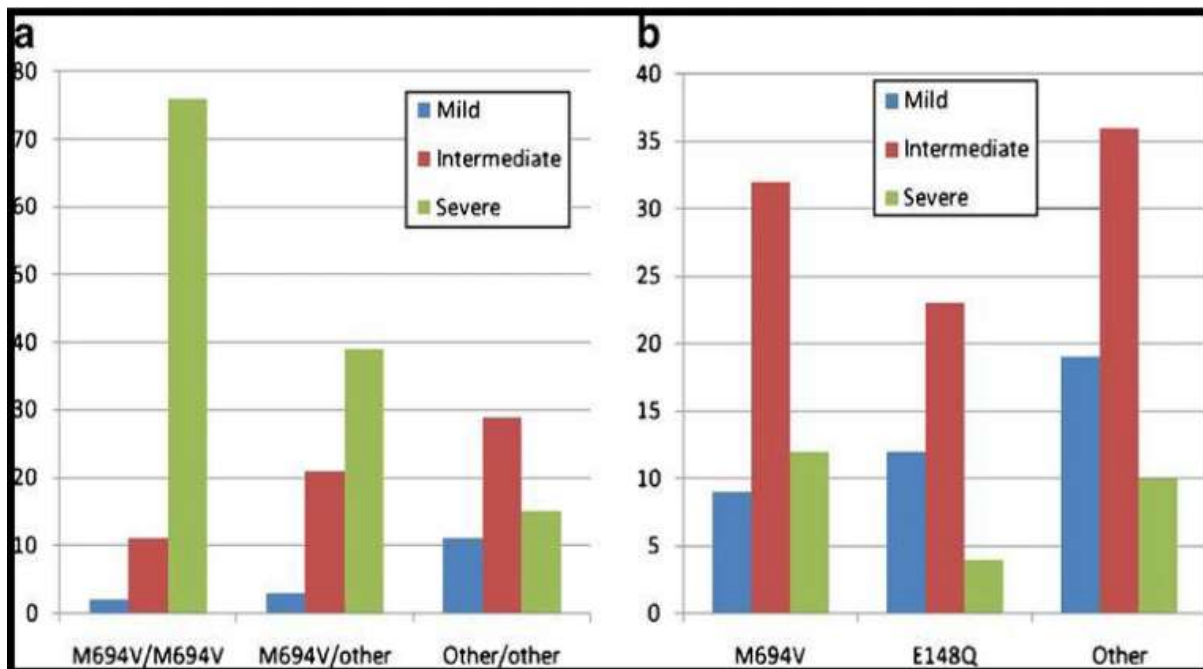
**Tableau 2 : Corrélation entre les résultats cliniques chez les patients turcs atteints de la FMF avec deux allèles mutants.**

<b>(Groupe; n) (F/M)</b>	<b>M694V/M694V (group 1; 89) (54/35)</b>	<b>M694V/Autre (group 2; 63) (26/37)</b>	<b>Autre/Autre (group 3; 55) (30/25)</b>
Fièvre	87 (97.8)	58 (92.1)	43 (78.2)
Douleur Abdominale	80 (89.9)	57 (90.5)	49 (89.1)
Arthralgie	68 (76.4)	30 (47.6)	20 (36.4)
Douleur Thoracique	49 (55.1)	32 (50.8)	20 (36.4)
Myalgie	65 (73.0)	44 (69.8)	31 (56.4)
Erythème	24 (27.0)	15 (23.8)	5 (9.1)

**Tableau 3 : Corrélation entre les résultats cliniques chez les patients turcs atteints de FMF avec un allèle mutant.**

(Groupe; n) (F/M)	M694V (group 4; 53) (28/25)	E148Q (group 5; 39) (27/12)	Autre (group 6; 65) (41/12)
Fièvre	39(73.6)	32 (82.1)	43 (66.2)
Douleur Abdominale	40 (75.5)	34 (87.2)	56(86.2)
Arthralgie	22 (41.5)	14 (35.9)	26 (40.0)
Douleur Thoracique	18 (34.0)	7(17.9)	17 (26.2)
Myalgie	30 (56.6)	18(46.2)	29 (44.6)
Erythème	9 (17.0)	4(10.3)	8 (12.3)

Dans cette même étude [65], L'évaluation des symptômes cliniques à chaque type de mutation pour les enfants ayant un allèle mutant a été réalisée pour la première fois, et aucune association significative n'a été trouvée. Et les signes cliniques dominant pour deux allèles mutants ont été surtout la présence de fièvre, douleurs abdominales et arthralgies (figure 4).



**Figure 4 : phénotypes cliniques en rapport avec deux allèles mutants (3a) et un seul allèle mutant (3b).**

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-011-1876-1>

mutations E148Q et M694V ont été les plus fréquentes, ce résultats vient confirmer celui de nombreuses études antérieures [70, 71, 72, 73]. La symptomatologie clinique a été sévère avec ces deux types de mutations, ce qui rejoint les résultats de la récente étude turque [65].

## II. Sur le plan immuno-cellulaire :

### 1. Rôle de récepteur soluble de type I du facteur de croissance endothéliale et vasculaire (sVEGFR-1) :

Le facteur de croissance endothéliale et vasculaire (VEGF), membre de la famille des facteurs de croissance plaquettaire, est un mitogène puissant et spécifique des cellules endothéliales [74, 75]. Initialement identifié comme un facteur autocrine dérivé de l'endothélium, le VEGF a ensuite été considéré comme le produit de nombreux types cellulaires, dont les macrophages [76, 77] et les neutrophiles.

Les récepteurs de types I et II du VEGF (VEGFR-1 et VEGFR-2) sont des récepteurs tyrosine kinase de haute affinité.

Le VEGFR-1 code deux poly-peptides : une forme soluble (sVEGFR-1) et une forme membranaire (VEGFR-1) [78].

Le sVEGFR -1 est un antagoniste physiologique du VEGF qui inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales in vitro [79, 80]. Le sVEGFR-1 sérique et plasmatique est détecté chez les individus sains, mais ses fonctions biologiques et physiologiques in vivo ne sont pas clairement identifiées [79].

Une augmentation des taux de sVEGFR- 1 a été montrée chez les patients en pédiatrie atteints de maladie périodique en phase aiguë ou en dehors d'une période de crise. Ces taux sont comparables quelle que soit la phase de la maladie, et sont indépendants du traitement par la colchicine.

La maladie périodique est caractérisée par des épisodes répétés aigus de fièvre et de polysérite.

Les concentrations sériques de protéines de la phase aiguë de l'inflammation et des cytokines pro-inflammatoires sont élevées chez les patients atteints de maladie périodique au cours des épisodes aigus.

De plus, les concentrations de certaines cytokines de l'inflammation restent élevées même en dehors d'une période de crise, suggérant une inflammation infra clinique même au cours de ces périodes [81, 82].

L'endothélium vasculaire est activé au cours des phénomènes d'inflammation systémique. Les cellules endothéliales jouent un rôle clé dans l'initiation et l'entretien de la réponse inflammatoire en exprimant des molécules d'adhérence et en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires. La migration des neutrophiles vers le tissu inflammatoire induit sans doute des lésions des cellules endothéliales bordant ces tissus [83].

Certains travaux montrent de plus que l'activation des cellules endothéliales et/ou les lésions de l'endothélium peuvent être une complication de la cascade inflammatoire au cours de la maladie périodique.

Au cours d'épisodes aigus et en dehors de période de crise, une augmentation de l'expression de la molécule d'adhérence intercellulaire 1 (ICAM-1), une glycoprotéine de surface de la superfamille des immunoglobulines, a été mise en évidence [84].

Une étude faite récemment par Omer B , Mehmet Aet al [85] , avait montrée récemment que les taux de thrombomoduline, un marqueur de lésions endothéliales, étaient élevés chez les patients atteints de maladie périodique en dehors d'une période de crise.

Les cellules endothéliales vasculaires peuvent sécréter aussi bien le VEGF que son inhibiteur physiologique le sVEGFR-1.

Cette étude [85] apporte ainsi des éléments de compréhension sur les lésions endothéliales et l'inflammation au cours de la maladie périodique. Cependant, les taux de sVEGFR-1 n'étaient pas différents chez les patients atteints de maladie périodique en phase aiguë ou en dehors d'une période de crise.

Le sVEGFR-1 inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales induite par le VEGF in vitro. Ce récepteur soluble est donc un antagoniste naturel du VEGF et semble exercer une action anti-inflammatoire.

L'ensemble de ces résultats suggère que le sVEGFR-1 pourrait aussi avoir un rôle régulateur sur l'inflammation au cours de la maladie périodique, en agissant sur les neutrophiles et les monocytes [85].

Bien que le VEGFR-1 soit principalement présent sur les cellules endothéliales, on le détecte aussi à la surface des neutrophiles et des monocytes.

L'endothélium, les PMNs et les monocytes seraient donc une source cellulaire de VEGFR-1 chez les patients atteints de maladie périodique [86, 87, 88].

## 2. Rôle de d'interféron gamma :

L'interféron-  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) endogène est une cytokine Th1 pro-inflammatoire qui joue un rôle clé dans la régulation de la réponse immune. Cette cytokine module les fonctions de certains polynucléaires (PMNs) [89, 90].

De plus, l'IFN-  $\gamma$  induit directement et rapidement l'expression de MEFV par les neutrophiles, les monocytes et les fibroblastes [91, 92].

Le rôle éventuel de cette cytokine pro-inflammatoire dans la maladie périodique n'a cependant pas été étudié in vivo.

La maladie périodique se caractérise par une alternance d'attaques répétées se résorbant d'elles-mêmes et de périodes asymptomatiques.

Cependant, plusieurs équipes ont démontré une inflammation soutenue caractérisée par des niveaux élevés de certaines cytokines pro-inflammatoires lors des périodes asymptomatiques [93, 94].

Une étude faite par Ozturk M , Seyfettin K et al [95] , ayant comme but de déterminer les taux d'interferon- $\gamma$  chez les patients atteints de maladie périodique, en crise ou non, avait montré que ces patients ont des taux d'IFN- $\gamma$  plus élevés que les sujets sains.

Les taux d'IFN- $\gamma$  sont plus élevés pendant les crises et, de plus, le traitement par colchicine n'affecte pas les taux circulants d'IFN- $\gamma$ . Cette étude apporte des éléments supplémentaires sur les paramètres biologiques de l'inflammation chez les patients atteints de maladie périodique.

L'IFN- $\gamma$  est une cytokine immuno-modulatrice de type Th1. En plus d'être un puissant activateur des macrophages, l'IFN- $\gamma$  exerce des effets régulateurs variés sur les neutrophiles. Les activités de phagocytose cytotoxique de cette cytokine sur les leucocytes sont déjà connues [96, 97]. L'IFN- $\gamma$  protège les polynucléaires neutrophiles (PMNs) des effets délétères du stockage [98, 99].

La production de cytokines par les PMNs est modulée en réponse à une stimulation par l'IFN- $\gamma$  [100, 101]. De plus, les PMNs eux-mêmes produisent de l'IFN- $\gamma$  [102].

Cependant, l'IFN- $\gamma$  diminue la migration des PMNs induite par l'IL-1b.

Les neutrophiles constituent la principale population cellulaire impliquée dans l'inflammation liée à la maladie périodique, et les crises sont caractérisées par une inflammation riche en PMNs [103, 104]. L'ensemble de ces données suggère une



contribution de l'IFN- $\gamma$  dans la perpétuation de l'inflammation par stimulation des PMNs au cours de la maladie périodique.

Des études récentes réalisées *in vitro* démontrent que l'IFN- $\gamma$  et d'autres cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  induisent une augmentation de l'expression de MEFV, alors que des cytokines anti inflammatoires comme l'IL-4, l'IL-10 ou le TGF- $\beta$  diminuent l'expression de ce gène dans des monocytes ou des fibroblastes en culture [105, 106].

Le gène MEFV pourrait ainsi fonctionner dans un système de rétrocontrôle négatif spécifique des médiateurs Th1 et pro-inflammatoires [105]. Dans ce contexte, comme l'IFN- $\gamma$  augmente l'expression du gène MEFV, on peut supposer que les taux élevés de cette cytokine au cours des périodes asymptomatiques de la maladie périodique, et l'augmentation majorée au cours des crises, correspondent à un mécanisme de compensation.

Les cytokines pro-inflammatoires, dont l'IFN- $\gamma$ , induisent à la fois l'expression de MEFV et l'activité inhibitrice de C5a dans des cultures de fibroblastes séreux [106]. MEFV pourrait ainsi fonctionner comme stimulateur de l'activité inhibitrice de C5a et mettre fin à des réactions inflammatoires non souhaitables dans les espaces séreux [106].

L'augmentation d'IFN- $\gamma$  pourrait contribuer à l'activité régulatrice de MEFV par induction d'activité inhibitrice de C5a.

La baisse de migration des PMNs dans le modèle murin d'inflammation péritonéale par l'IFN- $\gamma$  est un argument supplémentaire en faveur du rôle régulateur de cette cytokine dans la maladie périodique [107].

# PATIENTS ET METHODES

## A. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur les cas des enfants porteurs de la fièvre méditerranéenne familiale, colligés au service de pédiatrie soit en hospitalier ou en consultation de gastro-entérologie pédiatrique au CHU HASSAN II de FES sur une durée de 12 ans allant de décembre 2010 à décembre 2021.

## B. Population d'étude :

Ont été inclus dans ce travail tous les enfants ayant une FMF soit confirmée par l'étude génétique soit ayant répondu au traitement par la colchicine et qui sont au nombre de 9. Et on a exclu tous les cas de suspicion qui n'ont pas été confirmés génétiquement et qui n'ont pas répondu au traitement d'épreuve par la colchicine.

## C. Procédure d'étude :

### 1. Collecte des données :

Les données ont été collectées à partir des dossiers des patients à l'aide d'une fiche d'exploitation (ci-dessous-) incluant les données :

- Epidémiologiques
- Cliniques
- Paracliniques
- Thérapeutiques
- Et évolutifs

### 2. L'analyse des données :

Les données ainsi recueillies ont été saisies et analysées avec le logiciel Microsoft Excel 2010.

## D. Les méthodes diagnostiques des mutations au laboratoire de génétique médicale du CHU HASSAN II de FES :

Le protocole de l'étude moléculaire de la FMF au laboratoire de génétique médicale du CHU HASSAN II de FES comprend plusieurs étapes :

### 1. Prélèvements :

Avant tout prélèvement, le recueil d'une fiche qui porte les renseignements, l'accord et le consentement de l'intéressé est obligatoire. On prélève deux tubes EDTA de sang, chacun de 5 ml, pour l'extraction d'ADN par KIT ou par SEL. Les tubes peuvent être conservés à +4°C ou -20°C pour utilisation ultérieure.

### 2. Techniques de préparation et de purification des acides nucléiques

L'extraction de l'ADN (acide désoxyribonucléique) est une technique qui isole de l'ADN à partir d'une cellule en quantité et en qualité suffisante pour permettre son analyse. Au niveau du laboratoire de génétique médicale et d'oncogénétique, l'extraction se fait selon deux méthodes : soit par SEL ou par KIT commercialisé (invitrogène). L'extraction par KIT est utilisée pour obtenir une meilleure qualité de l'ADN.

Au laboratoire, le « NANODROP» (figure 5) est utilisé pour réaliser le dosage. Il suffit de déposer dans l'appareil 2µl d'ADN extrait pour déterminer sa concentration et obtenir la courbe qui renseigne sur sa pureté.



**Figure 5 :** Spectrophotomètre NANODROP (UGMO)

### 3. Séquençage des exons du gène MEFV :

Notre objectif est d'appliquer le séquençage pour détecter les différentes mutations des exons 2 et 10 du gène MEFV. Après avoir amplifié le fragment d'ADN concerné, on procède à son séquençage.

la technique de séquençage consiste d'abord à purifier le produit PCR, réaliser une réaction de séquence, la purifier et analyser le produit par séquençage direct.

## Fiche d'exploitation

### I. Identité

Nom et prénom : .....

Date et lieu de naissance : le ../../.... à

Origine géographique

Consanguinité : oui  non

Scolarisation :

Couverture médicale

IP : .....

### II. ATCD :

#### 1- Personnels :

##### a. Médicaux :

- Vaccination selon le PNI
- Développent psychomoteur
- Croissance staturo-pondérale
- Maladie auto-inflammatoire ou auto-immune : oui   
non

b. Chirurgicaux : appendicectomie : oui  non

D'autres : .....

c. Toxiques (à mentionner)

#### 2- Familiaux

- ATCD familiaux de FMF : oui  non
- D'autres maladies inflammatoires connues : oui  non   
Lesquelles :
- Maladies auto-immuns connues : oui  non

Lesquelles :

### III. Données cliniques :

Age de début de la symptomatologie :

#### 1- Signes généraux

a. Fièvre :

**Caractéristique** : continue, intermittente, récurrente, cyclique,  
ondulante , désarticulée

**Intervalle libre** entre les épisodes fébriles

b. Asthénie

c. Amaigrissement

#### 2- Signes fonctionnels

- **Douleurs abdominales** : oui  non

Caractéristiques : Localisation       Type       intensité       son  
évolution

- **Vomissement** : oui  non

- **Arthralgies** : oui  non

Mécanique  inflammatoire

Localisation

- **Myalgies** : oui  non

- **Gêne respiratoire, toux** : oui  non

- **Douleurs thoraciques** : oui  non

#### 3- Signes physiques :

a. Examen abdominal :

Sensibilité, défense, contracture

Matité mobile

Masse palpable ou organomégalie

b. Examen ostéo-articulaire

Signes d'inflammation articulaire (gonflement, rougeur, chaleur)

Douleur à la mobilisation articulaire

Amplitudes articulaires

Examen du rachis

D'autres anomalies :

A préciser : .....

IV. Les diagnostics évoqués :

- Maladie périodique
- Arthrite juvénile idiopathique
- Maladie de système (lupus , dermatomyosite..)
- Parasitoses digestives
- D'autres maladies auto-inflammatoires
- ..

V. Examens complémentaires :

1- Biologiques

NFS : Hb.... GB... Nt... Lyp... PLQ...

CRP :

VS :

Ferritine : ....

EPP : ....

Taux de fibrinogène : ....

Urée : .... créatinine : .....

ASLO : ....



ECBU : ....

Protéinurie de 24H : ....

Parasitologies des selles et coproculture :....

ASCA : demandé oui  non , si oui valeur ....

ANCA : demandé oui  non , si oui valeur ....

Calprotectine fécale :

ANN : demandé oui  non , si oui valeur ....

Ac Anti DNA : demandé oui  non , si oui valeur :..

## 2- Radiologiques

Radiographie Thoracique

Radiographie des membres

ASP

Echographies abdominale

ETT

D'autres : TDM abdominale..

## 3- Etude génétique :

Génétique :

Présence de mutations : OUI  NON

Si oui : type de mutation : .....

Génotype : homozygote      hétérozygote

## VI. Prise en charge thérapeutique

Colchicine :

Date de début de traitement :.....

Posologie : .....

Crise à l'occasion d'un arrêt de traitement : OUI  NON

Autres traitements :

.....

## VII. L'évolution

### 1- Réponse au traitement :

– Efficacité : nulle  partiel  totale

– Sensibilité ou allergie

– Intoxication à la colchicine

– Colchicino-résistance

### 2- Complications chroniques de la maladie

– L'amylose inflammatoire

– Coxite

– Péritonite chronique

– Qualité de vie

# LES OBSERVATIONS DES PATIENTS

## Observation 1

### Identité :

Il s'agit de l'enfant B. A, enfant de 11 ans, de sexe masculin, 4<sup>e</sup> d'une fratrie de 4, originaire et habitant Taounate, Ramediste.

### Motif de consultation :

Rectorragie

### Les antécédents particuliers:

- Hospitalisation en 2015 pour émissions de sécrétions glaireuses ayant bénéficié d'une coloscopie revenue en faveur d'une infection parasitaire, traitée.

### Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 1 mois avant son admission aux urgences pédiatriques (le 17/12/2020) par l'apparition de rectorragies défécatoires de moyenne abondance, accompagnés de douleurs abdominales et d'arthralgies avec une asthénie généralisée. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre récidivante non chiffrée.

### Anomalies notées à l'examen clinique :

Poids : 30 kg (-2 DS)

Taille : 132 (-2DS)

Sensibilité généralisée à tout l'abdomen

Douleur à la mobilisation des articulations des genoux sans signes inflammatoires locaux.

## Les examens complémentaires :

### 1. Biologie

NFS : GB : 5830, PNN : 2800, Lymphocytes: 2370, Hg : 12.7, plq : 237.000

VS : 55/108, CRP : 16

Facteur rhumatoïde : 15

Lipase :17

Bilan rénal et hépatique: normal

Copro-parasitologie des selles: négative

Calprotectine fécale : (-)

C3 : 0,93 C4 : 0.25

ANCA : (+) ASCA : (-)

### 2. Radiologie

Échographie et TDM abdominales : normales

### 3. Endoscopie :

Coloscopie : sans anomalie. Biopsie colique et rectale : colite interstitielle chronique non spécifique

### 4. Etude génétique :

Absence de mutations recherchées dans l'exon 2 et l'exon 10 du gène MEFV.

### Traitement et évolution:

Le patient a été mis sous traitement symptomatique au début puis sous colchicine 1 mg/jour avec amélioration clinique. Une autre étude génétique est en cours.

## Observation 2

### Identité :

Il s'agit de l'enfant A. G, âgée actuellement de 17 ans, 2<sup>e</sup> d'une fratrie de 4, originaire et habitante Meknès, Ramediste.

### Motif de consultation :

Rectorragie+ douleurs abdominales

### Les antécédents particuliers:

- Hospitalisation à l'âge de 2 ans pour infection non documentée.
- Hospitalisation à l'âge de 10 ans au CHP de Meknes suite à des rectorragies et douleurs (pas de documents disponibles)

### Histoire de la maladie :

La symptomatologie actuelle remonte à 20 jours avant son admission aux urgences pédiatriques (admission en 2017) par l'apparition de rectorragies fécales de moyenne abondance, accompagnés de douleurs abdominales et d'arthralgies intéressant les coudes, les genoux et les poignets, le tout évoluant dans un contexte de fièvre récidivante non chiffrée ( plus de 3 épisodes)

### Anomalies notées à l'examen clinique :

Poids : 30 kg (-2 DS)

Taille : 148 (-1.5DS)

T° = 38.8 °

Sensibilité abdominale en péri ombilicale lors de la palpation.

### Les examens complémentaires :

#### 1. Biologie

NFS : GB : 5270 PNN : 2910 Lymp : 1820 HB : 12.2 Plq : 372000

VS : 63/83, CRP : 51, Ferritinémie : 51.86

Bilan rénal et hépatique: normal, protéinurie de 24H : négative, ECBU : négatif

AAN : négatif, Ac anti DNA natif : négatif, Facteur rhumatoïde : 1,5 normal,

ACCP : < 7

## 2. Radiologie

Échographie et TDM abdominale: normales

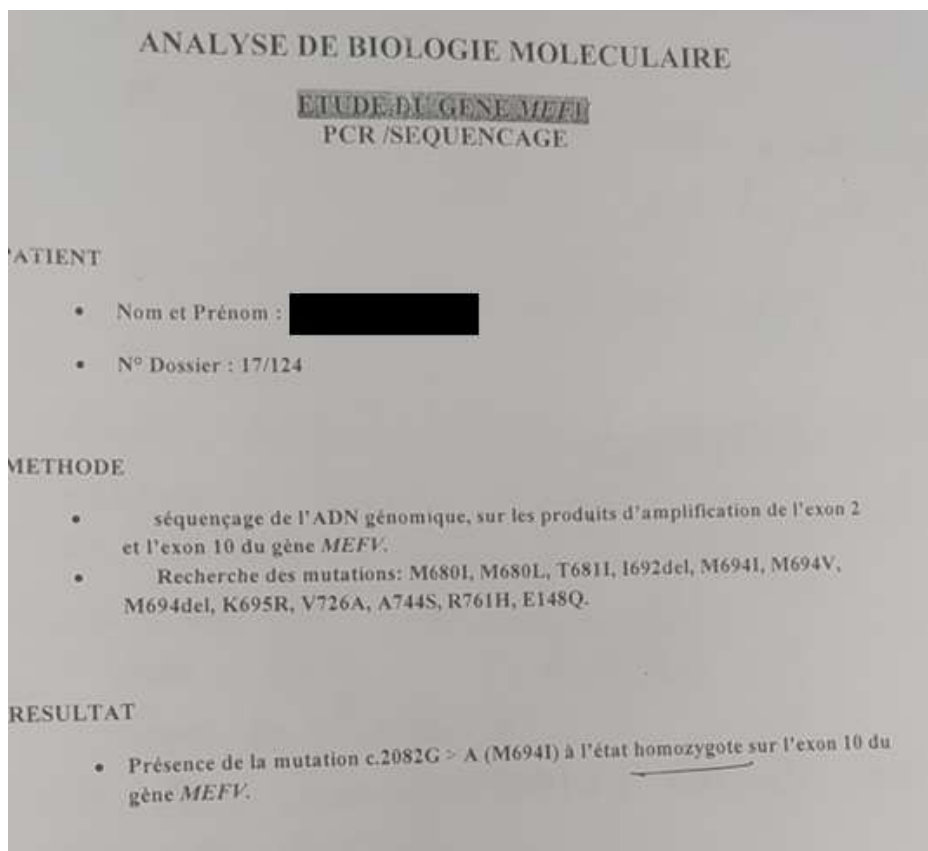
Radio des genoux F + P: normale

## 3. Endoscopie :

Coloscopie : sans anomalie. Biopsie colique et rectale : colite interstitielle chronique non spécifique

## 4. Etude génétique :

Présence de la mutation c. 2082 > A (M694I) à l'état hétérozygote sur l'exon 10 du gène MEFV.



**Figure 6** : Analyse de biologie moléculaire du patient A.G

**Traitement et évolution:**

Au cours de son hospitalisation, la patiente a reçu un traitement par les AINS, puis nous avons démarré la colchicine depuis 2017 à la dose de 1mg/ jour, L'évolution a été marquée par : (Recul de 4 ans)

- Espacement puis disparition de la douleur abdominale, de la fièvre et des arthralgies
- Disparition des rectorragies
- Normalisation du bilan biologique.



## Observation 3

### Identité :

Il s'agit de l'enfant B. F, âgée de 7 ans, unique de ses parents, originaire et habitante Fès, Ramediste.

### Motif de consultation :

Fièvre récurrente.

### Les antécédents particuliers:

- Hospitalisation à l'âge d'un an et demi pour infection urinaire non documentée.
- Traitée par Extencilline pendant 5 mois pour RAA

### Histoire de la maladie :

La symptomatologie a débuté vers l'âge de 2 ans, c'est-à-dire un an avant son admission aux urgences pédiatriques par l'apparition d'une fièvre atteignant 39 °c évoluant par poussées rémissions (plus de 3 épisodes) accompagnées de douleurs abdominales chroniques évoluant de la même façon sans trouble de transit. La famille a consulté à plusieurs reprises chez des médecins généralistes qui mettaient la patiente sous traitement symptomatique sans amélioration.

### Anomalies notées à l'examen clinique :

Poids : 14 kg (-1 DS)

Taille : 102 (+1DS)

T° = 38.5 °

Otite moyenne bilatérale

## Les examens complémentaires :

### 1. Biologie

NFS : GB : 8800 PNN : 2318 Lymp : 1820 Hb : 11,6 Plq : 343000

VS : 30 CRP : 183 mg/l

Bilan rénal : Bilan hépatique : normal

Protéinurie de 24H : négative 0g/24h ECU : négatif

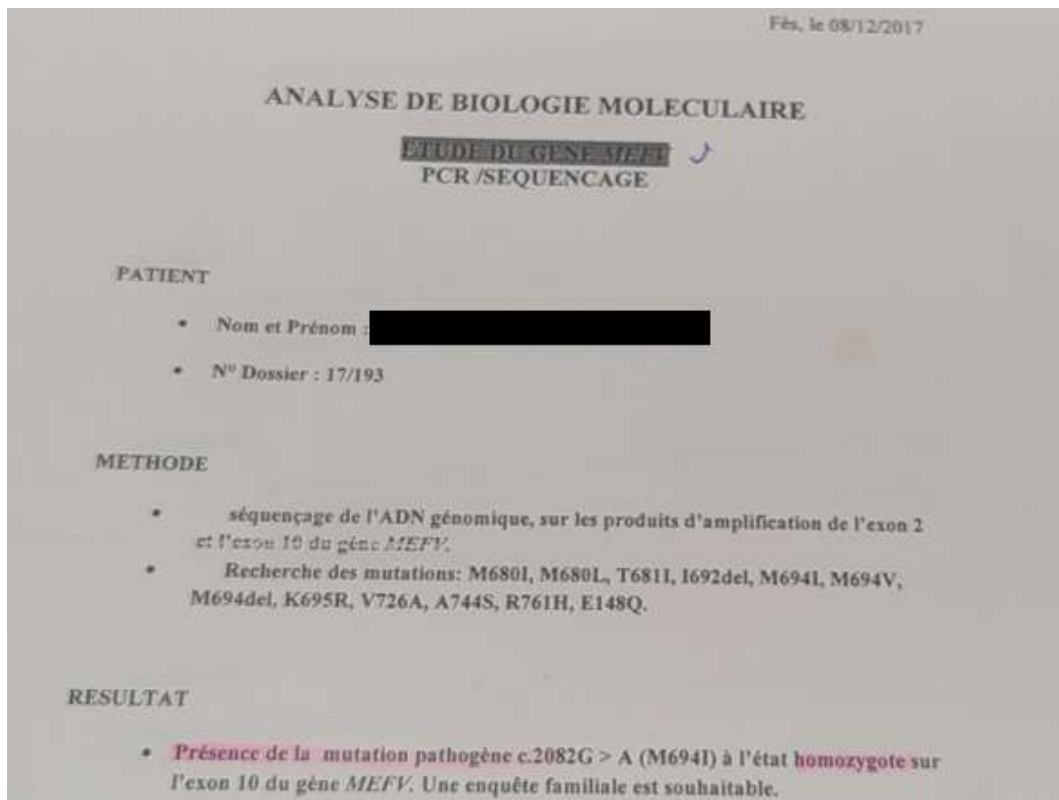
AAN , Anti corps anti DNA natif , Facteur rhumatoïde : négative

### 2. Radiologie

Échographie abdominale et radiographie thoracique : normales

### 3. Etude génétique :

Présence de la mutation pathogène c. 2082 > A (M694I) à l'état homozygote sur l'exon 10 du gène MEFV.



**Figure 7** : Analyse de biologie moléculaire du patient B.F

**Traitement et évolution:**

Au cours de son hospitalisation, nous avons démarré la colchicine à la dose de 0.5mg/j augmentée rapidement à 1 mg/j avec :

- Espacement puis disparition de la douleur abdominale et de la fièvre.
- Normalisation du bilan biologique.

Recul de 4 ans

## Observation 4

### Identité :

Il s'agit de l'enfant C. A, âgé actuellement de 19 ans, aîné d'une fratrie de 4, originaire et habitante Fès, Ramediste.

### Motif de consultation :

Admis le 18/01/2016 pour douleurs abdominales récurrente + diarrhée

### Les antécédents particuliers:

- Consanguinité de 1<sup>er</sup> degré
- Angine bactérienne à répétition
- Opéré à l'âge d'un an pour fistule anale
- Amygdalectomie à l'âge de 3 ans
- Opéré à l'âge de 13 ans pour hernie inguinale
- Opéré une 2<sup>e</sup> fois pour fistule anale à l'âge de 13 ans
- Symptomatologie similaire chez le frère

### Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte à l'âge d'un an par l'apparition douleurs abdominales associées à des diarrhées liquidiennes avec une fistule anale pour laquelle le patient a été opéré.

La symptomatologie était toujours marquée par des poussées rémissions de douleurs abdominales + diarrhées liquidiennes jusqu'à l'âge de 13 ans avec réapparition d'une autre fistule anale pour laquelle il s'est fait opéré, puis adressé dans notre formation pour complément de prise en charge.

**Anomalies notées à l'examen clinique :**

Poids : 35 kg (-1,5 DS)

Taille : 147 (-2DS)

Sensibilité abdominale diffuse

Examen de la marge anale met en évidence :3 fistules anales bien cicatrisées.

**Les examens complémentaires :****1. Biologie**

NFS : GB : 7300 PNN : 2318 Lym : 3160 Hb : 11,7 g/dl Plq : 37800

VS : 26/58 CRP : 90 mg/l

Bilan rénal ,Bilan hépatique : normal

Protéinurie de 24H : négative

Copro-parasitologie des selles :négative

ANCA positive à 40, ASCA normale < 10

**2. Radiologie**

ASP : Sans particularité

Échographie abdominale: Epaissement digestif pariétal dans l'ensemble du cadre colique d'allure inflammatoire, multiples ADP intra et rétro péritonéale , discrète HMG homogène

Entéro-IRM : Sans particularité

**3. Endoscopie :**

Coloscopie : sans anomalie. Biopsie colique et rectale : muqueuse sensiblement normale

**4. Etude génétique :**

Présence de la mutation pathogène c. 2080A > G (M694V) à l'état homozygote sur l'exon 10 du gène MEFV.

**Traitement et évolution :**

Initialement le patient a été mis sous Pentasa, mais devant la non amélioration des douleurs abdominale et l'apparition de la même symptomatologie chez le frère, l'étude génétique de la FMF a été demandée et est revenue positive. Pentasa fût alors arrêté et le patient a été mis sous colchicine 1 cp/j depuis septembre 2018.

L'évolution clinique a été marquée par la diminution des crises abdominales à raison de 5 à 7 fois par an par rapport à 24 fois par an. L'examen clinique récent est sans anomalie.

Le bilan biologique actuel est correct après un recul de 3 ans.

## Observation 5

### Identité :

Il s'agit de l'enfant C. K , âgé de 13 ans, 2<sup>e</sup> d'une fratrie de 4, originaire et habitante Fès , Ramediste. Frère de l'enfant C.A (observation 4)

### Motif de consultation :

Douleur abdominale récurrente

### Les antécédents particuliers:

- Consanguinité de 1<sup>er</sup> degré
- Hospitalisation pour arthrite septique du genou droit en aout 2018
- Symptomatologie similaire chez le frère

### Histoire de la maladie :

La symptomatologie a commencé en 2017 où le patient présentait des douleurs abdominales récurrentes plus marquée dans la fosse iliaque droite, sans trouble du transit, avec une fièvre récurrente et amaigrissement non chiffré. Il a été hospitalisé une fois à l'hôpital Ibn Al Khatib où aucune étiologie n'a été révélée. Il était mis sous traitement symptomatique puis référé chez nous pour complément de prise en charge.

### Anomalies notées à l'examen clinique :

Poids : 22 kg (-2 DS)

Taille : 125 (-2DS)

T° = 39°C

Sensibilité abdominale plus marquée dans la fosse iliaque droite.

Cicatrice d'arthrotomie au niveau du genou droit.

## Les examens complémentaires :

### 1. Biologie

NFS : GB : 5910 PNN : 3330 Lym : 2090 Hb : 11.20 g/dl PLQ : 362000

CRP : 73 mg/l VS : 22/44

Bilan rénal ,Bilan hépatique : normal

ECBU ,microalb : 5.0 mg/l négative

Copro-parasitologie des selles , Sérologie Widal : négative

### 2. Radiologie

ASP, échographie abdominale, TDM abdominale : Sans anomalie.

### 3. Etude génétique :

Présence de la mutation pathogène c. 2080A > G (M694V) à l'état homozygote sur l'exon 10 du gène MEFV.

Fés, le 13/09/2018

ANALYSE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE

ETUDE DU GENE MEFV  
PCR/SEQUENCAGE

PATIENT

- Nom et Prénom : [REDACTED]
- N° Dossier : 18/281

METHODE

- Séquençage de l'ADN génomique, sur les produits d'amplification de l'exon 2 et l'exon 10 du gène MEFV.
- Recherche des mutations: M680I, M680L, T681I, I692del, M694I, M694V, M694del, K695R, V726A, A744S, R761H, E148Q.

RESULTAT

- Présence de la mutation c.2080A>G (M694V) à l'état homozygote sur l'exon 10 du gène MEFV. Une enquête familiale est nécessaire.

**Figure 8** : Analyse de biologie moléculaire du patient C.H



**Traitement et évolution :**

Au cours de son hospitalisation, le patient a reçu avant le résultat de la génétique un traitement par Colchicine 1 mg/j avec diminution des crises abdominales puis disparition complète. Le bilan biologique est correct après un recul de 3 ans.

## Observation 6

### Identité :

Il s'agit de l'enfant E. K, âgée actuellement de 13 ans, cadette d'une fratrie de 4, originaire et habitante Fès, Mutualiste.

### Motif de consultation :

Douleurs abdominales récurrente + fièvre

### Les antécédents particuliers :

- Opérée pour KHF.
- Sœur suivie pour FMF
- Père présente des douleurs abdominales et articulaires récurrentes chroniques, non diagnostiquées.

### Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte à un mois avant son admission (20/06/13) des douleurs abdominales presque mensuelles généralisées à tout l'abdomen, sans facteur déclenchant ou aggravant, associées à des vomissements, sans troubles du transit ni autre signe associé. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre et amaigrissement non chiffrés.

### Anomalies notées à l'examen clinique :

Poids : 15 kg (-1 DS)

Taille : 106 cm (-1DS)

T° = 38.3° C

Sensibilité abdominale diffuse légère

Cicatrice sous costale droite ( KHF)

## Les examens complémentaires :

### 1. Biologie

NFS : GB : 19000 PNN : 16000 Lym : 3160 Hb : 9 g/dl PLQ : 425000

VS : 70/131 mm CRP : 186 mg/l

Bilan rénal ,Bilan hépatique, Protéinurie de 24H : négatifs

Sérologie des Yersiniose : négative

### 2. Radiologie

ASP et échographie abdominale : Rien de particulier

### 3. Etude génétique :

L'étude génétique n'a pas été retrouvée dans le dossier de ce malade.

### Traitement et évolution :

Lors de son hospitalisation et vu les ATCD de la patiente et le tableau clinique, nous avons commencé un traitement d'épreuve par la colchicine 1mg/jour que nous avons évalué après un mois → amélioration des douleurs + arrêt des vomissements. L'évolution ultérieure a été marquée par la diminution des crises abdominales jusqu'à disparition. Le bilan biologique est correct avec un recul de 7 ans.

## Observation 7

### Identité :

Il s'agit de l'enfant E. M, âgé de 5ans, cadet d'une fratrie de 2, originaire et habitante Fès, Ramediste.

### Motif de consultation :

Fièvre récurrente

### Les antécédents particuliers:

- Pas de consanguinité
- Une tante maternelle suivie pour tuberculose pulmonaire
- Une autre tante maternelle suivie pour la maladie de Crohn.

### Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte au bas âge, avant la première année de vie, par l'apparition d'une fièvre isolée atteignant 39–40°C qui dure 24H à raison de deux crises par semaine répondant au paracétamol sans aucun autre signe associé. Ce qui a motivé la famille à consulter à plusieurs reprises chez des médecins généralistes puis a été référé chez nous pour complément de prise en charge ( 2018)

### Anomalies notées à l'examen clinique :

Poids : 13 kg (NDS)

Taille : 93 (-2DS)

T° = 38.3 °

### Les diagnostics évoqués:

- Déficit immunitaire
- Maladie périodique
- Syndrome d'hyper IgD.

## Les examens complémentaires :

### 1. Biologie

NFS : GB : 7290 PNN : 2160 Lym : 3970 HB : 9.8 g/dl Plq : 427000

VS : 47/93 CRP : 44 mg/l Ferritine : 109

EPP : augmentation alpha2 globuline.

Bilan rénal : Bilan hépatique : normal

IDR ,Recherche de BK dans les crachats : négatif

Sérologie virale Hépatite B, C, CMV, EBV, HIV : négative.

Microalb de 24H : négative 5 mg/24H

Sérologie maladie cœliaque : Ac Anti ATG (IgA 6.68 négative, IgG 11.52

positive)

### 2. Radiologie

Radiographie thoracique : Sans particularité.

Échographie abdominale : Sans particularité

### 3. Etude génétique :

Présence de la mutation pathogène c. 2080A > G (M694V) à l'état homozygote sur l'exon 10 du gène MEFV.

### Traitement et évolution :

Le patient a été mis sous Colchicine ½ cp/j depuis le mois 04/2019. L'évolution immédiate a été marquée par la diminution des accès de la fièvre mais le patient a gardé une crise à deux par mois pour lesquelles on a augmenté la dose à un comprimé de colchicine par jour avec une nette amélioration sur un recul de 2ans et demi.

## Observation 8

### Identité :

Il s'agit de l'enfant T. M, âgé actuellement de 16 ans, aîné d'une fratrie de 3, originaire et habitante Fès, Ramediste.

### Motif de consultation :

Arthralgie + douleurs abdominales

### Les antécédents particuliers:

- Pas de consanguinité
- Hépatite A dans sa petite enfance
- Frère suivi pour FMF
- Oncle suivi pour maladie de Crohn.

### Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte à l'âge de 7ans par l'apparition d'arthralgies d'allure inflammatoire intéressant les genoux les chevilles et les coudes, associées à des douleurs abdominales et une fièvre récurrentes avec conservation de l'état général et sans troubles de transit, sans rectorragies et sans glaire. Il a consulté pendant 2 ans chez des médecins généralistes qui prescrivaient un traitement non spécifique sans amélioration et il fût alors admis chez nous à l'âge de 9ans pour prise en charge.

### Anomalies notées à l'examen clinique :

Poids : 43 kg (+3DS)

Taille : 143 cm (+1DS)

T° = 38.5 °

Douleur à la mobilisation des articulations des genoux, sans signes inflammatoires locaux.

## Les examens complémentaires :

### 1. Biologie

NFS : GB : 10200 PNN : 6355 Lym : 2872 Hb : 11.5 g/dl Plq : 434000

VS : 50/98 CRP : 44 mg/l

Bilan rénal, Bilan hépatique : normal

ASCA=négative ANCA=négative

### 2. Radiologie

Radiographie des articulations (genoux, coudes, chevilles) : Sans particularité.

Échographie abdominale : Sans particularité

### 3. Endoscopie

Coloscopie : muqueuse d'aspect normale, Biopsie = colite congestive catarrhale non spécifique

### 4. Etude génétique :

Pas de mutation détectée.

### Traitement et évolution :

Le patient a été mis sous Colchicine ½ cp /j depuis 2016 avec une diminution des accès des douleurs abdominales + fièvre mais il a gardé les arthralgies d'où l'augmentation de la dose à un comprimé de colchicine par jour.

*Le diagnostic de la FMF est retenu selon les critères Yalçinkaya et après élimination des diagnostics différentiels et après un traitement d'épreuve par la colchicine qui s'est montré efficace*

Recul de 6 ans.

## Observation 9

### Identité :

Il s'agit de l'enfant T. Y, âgé actuellement de 10ans, cadet d'une fratrie de 3, frère de l'enfant T.M (observation 8), originaire et habitant Fès, Ramediste.

### Motif de consultation :

Douleurs abdominales + arthralgies.

### Les antécédents particuliers:

- Pas de consanguinité
- Angine bactérienne à répétition.
- Amygdalectomie à l'âge de 4 ans
- Opéré pour hydrocèle à l'âge de 5 ans
- Frère suivi pour la FMF
- Oncle suivi pour la maladie de Crohn.

### Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte à l'âge de 3 ans par l'installation de douleurs abdominales + arthralgies intéressant les genoux et les coudes, évoluant par poussées rémissions et une fièvre récurrente et concomitante à ces accès douloureux avec une conservation de l'état général. Ceci sans autres signes associés et non calmé par le traitement symptomatique.

La famille l'a ramené chez nous à l'âge de 5 ans après avoir posé le diagnostic de FMF chez le frère aîné



**Anomalies notées à l'examen clinique :**

Poids : 21 kg (NDS)

Taille : 118 (NDS)

T° = 37.3 °

Légère sensibilité abdominale

Légère douleur à la mobilisation active et passive des genoux

**Les examens complémentaires :****1. Biologie**

NFS : GB : 11040 PNN : 2160 Lym : 3970 Hb : 9.8 g/dl Plq : 427000

VS : 48/92 CRP : 44 mg/l

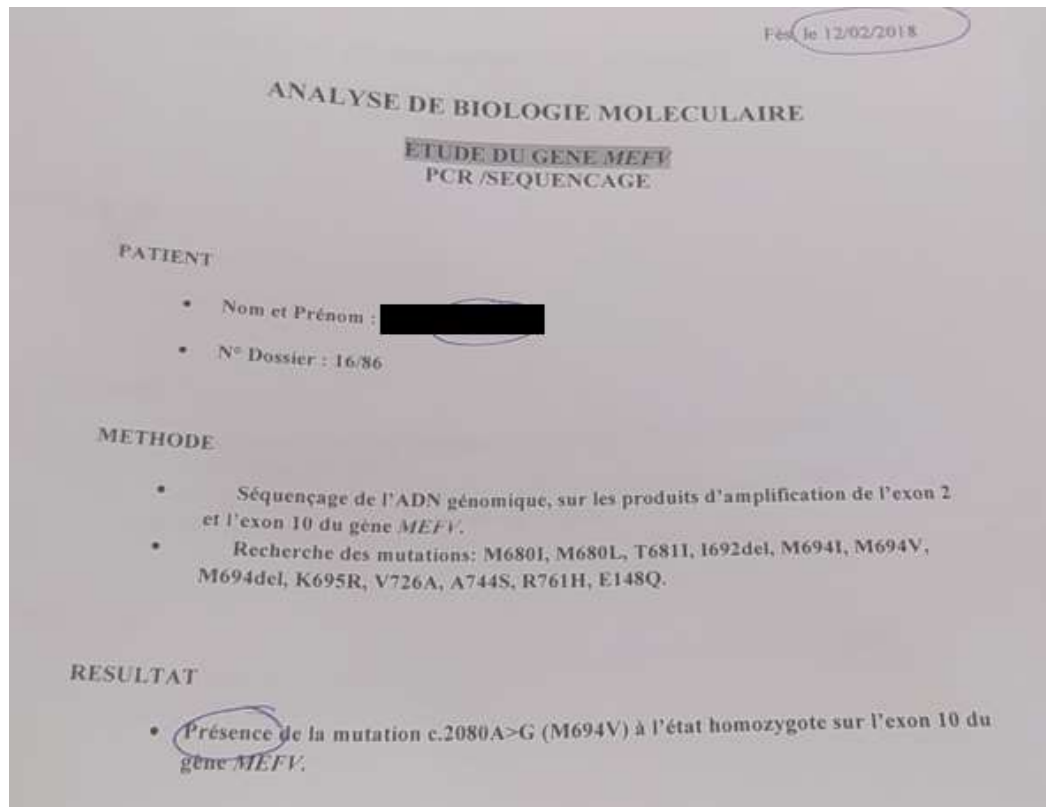
Bilan rénal Bilan hépatique : normal

**2. Radiologie**

Radiographie des genoux et échographie abdominale : Sans particularité.

**3. Etude génétique :**

Présence de la mutation pathogène c. 2080A > G (M694V) à l'état homozygote sur l'exon 10 du gène MEFV.



**Figure 9** : Analyse de biologie moléculaire du patient T.Y

### Traitement et évolution

le patient a été mis sous Colchicine\_avec une évolution marquée par l'espacement des crises des douleurs abdominales et de la fièvre, et une diminution légère des arthralgies. Son bilan biologique montre VS fluctuante en rapport une mauvaise observance thérapeutique sans signe d'amylose rénale.

Tableau 4 : tableau récapitulatif des observations :

observation	Age et sexe	Signes fonctionnels	Signes physiques	Examens complémentaires			Evolution
				biologie	Radiologie endoscopie	génétique	
1	11 ans M	Fièvre récurrente Rectorragie de moyenne abondance Douleurs abdominales Arthralgies	Sensibilité abdominale généralisée Douleurs articulaire à la mobilisation	GB :5830 HB :12.7 VS :55/108 CRP :16	RAS	1 <sup>ère</sup> négative  2 <sup>ème</sup> en cours	Bonne sous colchicine
2	17 ans F	Fièvre récurrente Rectorragie de moyenne abondance  Douleurs abdominales  Arthralgies	Sensibilité abdominale en péri ombilicale	GB :5270 HB :12.2 VS :63/83 CRP :51	RAS	M694I hétérozygote	Pas de réponse sous diclofénac Bonne réponse sous colchicine
3	7 ans F	Fièvre récurrente	otite moyenne bilatérale	GB :8800 HB :11.6	RAS	M694I homozygote	Bonne évolution sous

		Douleurs abdominales	le reste RAS	VS :30 CRP :183			colchicine
4	19 ans M	douleurs abdominales associées à des diarrhées liquidiennes depuis l'age d'un an	sensibilité abdominale diffuse  3 fistules anales bien cicatrisées  Cicatrice propre de l'amygdalectomie	GB :7300 HB :11.7 VS :26/58 CRP :90	Échographie abdominale Epaississement digestif pariétal dans l'ensemble du cadre colique d'allure inflammatoire Entéro-IRM : Sans particularité Coloscopie+b iopsies : RAS	M694V Homozygote	Pas de reponse sous pentasa  Bonne évolution sous colchicine
5	13 ans M	Fièvre récurrente  Douleurs abdominales	Fièvre : 39  sensibilité abdominale plus marquée dans la	GB :5910 HB :11.2 VS :22/44 CRP :73	RAS	M694V Homozygote	Bonne évolution sous colchicine

			fosse iliaque droite, cicatrice de l'arthrotomie au niveau du genou droit				
6	13 ans F	Fièvre récurrente  Douleurs abdominales  Vomissements	Fièvre : 38.3  sensibilité abdominale légère généralisée	GB :19000 Hb :9 VS :70/131 CRP :186	Echo abdominale : KHF Le reste :RAS	Non faite	Bonne évolution sous colchicine
7	5 ans M	Fièvre récurrente	Fièvre : 38.3	GB :7290 HB :9.8 VS :47/93 CRP :44	RAS	M694V Homozygote	Bonne évolution sous colchicine
8	16 ans M	Fièvre récurrente  Douleurs abdominales  Arthralgies	Fièvre : 38.5  Douleur à la mobilisation des articulations des genoux	GB :10200 HB :11.5 VS :50/98 CRP :44 Ac anti HVA igM : Positive avec cytolysé hépatique	Coloscopie : muqueuse d'aspect normale, Biopsie =colite congestive catarrhale non	négatif	Bonne évolution sous colchicine

					spécifique		
9	10 ans M	Fièvre récurrente  Douleurs abdominales  Arthralgies	légère sensibilité abdominale  +légère douleur à la mobilisation des genoux	GB :11040 HB :9.8 VS :48 /92 CRP :44	RAS	M694V Homozygote	Bonne évolution sous colchicine diminution légère des arthralgies.

M : Masculin F : Féminin RAS : Rien à signaler

# RESULTATS

## I. Données épidémiologiques :

### 1. Incidence et prévalence :

Notre étude porte sur 9 cas de fièvre méditerranéenne familiale.

#### ➤ Incidence hospitalière globale

De 2010 à 2021 soit 12 ans, nous avons identifié 9 cas de fièvre méditerranéenne familiale parmi les 12 744 hospitalisations au service de pédiatrie CHU Hassan II Fès, soit une incidence hospitalière globale de 0.07%.

#### ➤ Incidence annuelle

**Tableau 5 : Incidence hospitalière annuelle de la FMF durant la période d'étude.**

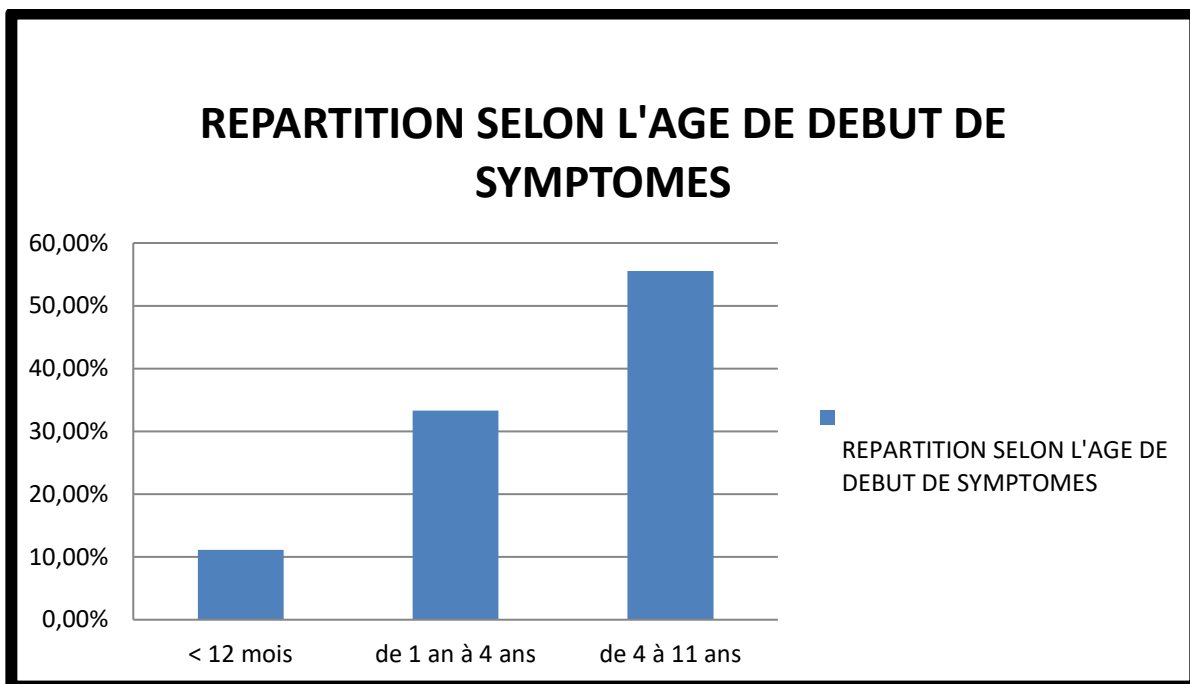
Année	Nombre de cas de ma FMF	Nombre d'hospitalisations	Fréquence
2013	1	1114	0.089%
2014	1	1064	0.093%
2016	1	1128	0.088%
2017	2	1045	0.19%
2018	2	996	0.2%
2019	1	1134	0.088%
2020	1	1131	0.088%



## 2. Répartition selon l'âge :

### a. L'âge de début des symptômes :

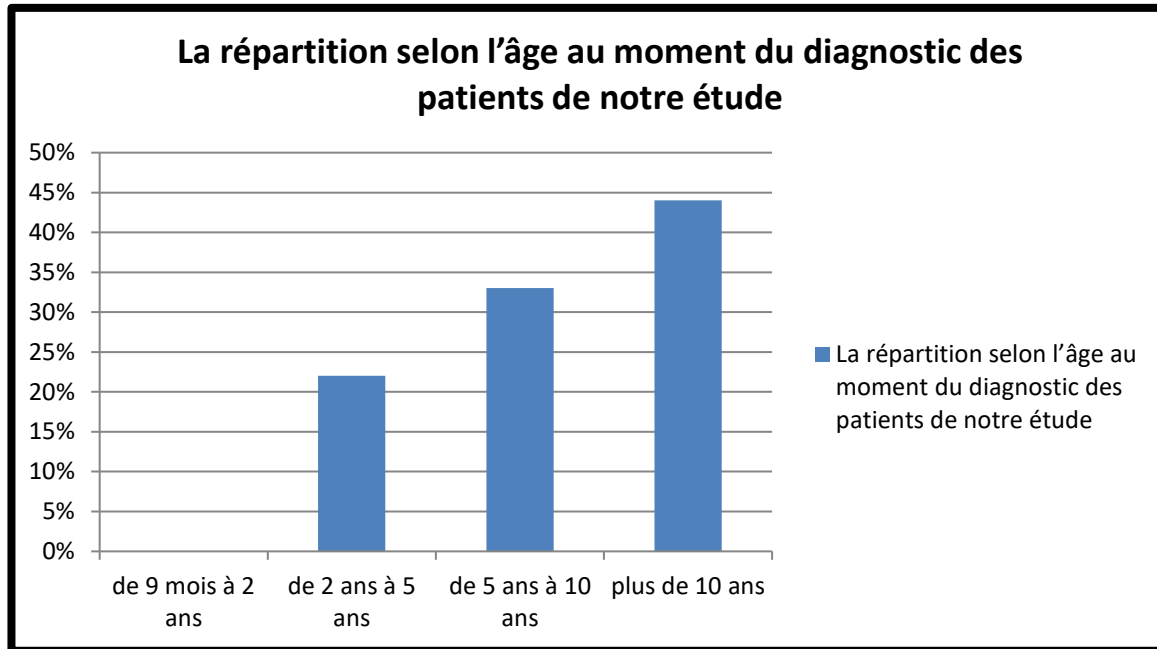
L'âge de début des symptômes de la FMF dans notre étude varie de 9 mois à 10 ans. La figure suivante représente la répartition des patients par tranches d'âge. La FMF a débuté entre 4 ans et 11 ans chez 55% des cas.



**Figure 10** : Répartition selon l'âge de début des symptômes

**b. L'âge au moment du diagnostic :**

Dans le cadre de notre étude, l'âge moyen de nos patients au moment de diagnostic est aux alentours de 7 ans avec des extrêmes allant de 2 à 13ans.



**Figure 11 :** La répartition selon l'âge au moment du diagnostic des patients de notre étude

### 3. Répartition selon le sexe :

La répartition de la FMF selon le sexe montre une prédominance masculine avec 6 garçons soit 66 % et 3 filles soit 33 % et un sexe ratio fille / garçon de 0.5.



Figure 12 : Répartition selon le sexe des patients de notre série

### 4. La consanguinité :

Dans notre série, la notion de consanguinité a été retrouvée chez deux patients soit 22 %

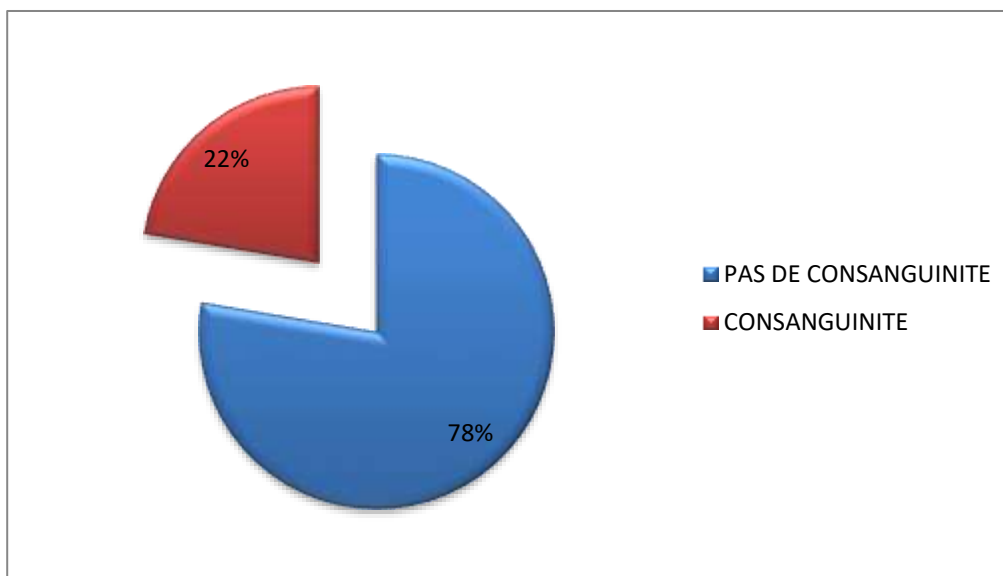


Figure 13 : Répartition selon la consanguinité des patients de notre série

## II. Données cliniques :

### 1. Les signes de début

Dans notre série, les manifestations cliniques observées initialement étaient très variables dominées par la fièvre, les douleurs abdominales, les arthralgies, les rectorragies et les vomissements.

- La fièvre était présente chez tous les malades de la série Soit 100%.
- Les douleurs abdominales étaient présentes chez 8 patients de la série soit 88%
- Les manifestations articulaires étaient observées chez 4 patients soit 44%. Il s'agit d'arthralgies sans signes d'arthrites.
- Les rectorragies étaient présentes chez 2 patients de notre série soit 22%
- Les vomissements étaient observés chez un seul enfant soit 11%

### 2. Les signes systémiques au moment du diagnostic :

#### a. Les signes généraux :

- Dans notre série, la **fièvre** était rencontrée chez les 10 enfants ce qui représente 100 % des cas.
- L'**amaigrissement** a été observé chez deux patients soit 22%.
- L'**asthénie** a été observée chez un seul patient soit 11%.

#### b. Les douleurs abdominales :

La douleur abdominale était présente chez 8 patients sur 9, soit 88%

Chez 7 patients il s'agissait de douleurs abdominales diffuses, de moyenne intensité sans signes d'irradiations ou facteurs calmants ou déclenchant.

Un seul patient avait des douleurs récurrentes de la FID faisant suspecter une appendicite.

Un seul patient présentait des fistules anales à répétition qui, en plus des

douleurs abdominales et les diarrhées, ont fait penser à une MICI en particulier à la maladie de Crohn.

**c. L'atteinte ostéo-articulaire :**

L'atteinte articulaire été présente chez 4 malades soit 44 %, à type d'arthralgies intéressant les coudes, genoux et poignets, sans signes d'arthrite

**d. L'atteinte musculaire :**

L'atteinte musculaire était absente chez tous les malades de notre série.

**e. Les Atteintes pleuro-pulmonaire, cutanées , rénale , neurologique ,cardio-vasculaire**

Ces atteintes n'ont pas été observées chez nos patients.

**Tableau 6 : tableau récapitulatif des différents signes cliniques chez nos patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale.**

<b>Signes cliniques</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage %</b>
Fièvre	9	100%
Douleurs abdominales	8	88%
Amaigrissement	2	22%
Asthénie	1	11%
Atteinte articulaire	4	44%
Fistule anale	1	11%
Atteinte musculaire	0	0
Atteinte cutanée	0	0
Atteinte rénale	0	0
Atteinte pulmonaire	0	0
Atteinte neurologique	0	0

### **III. Les données biologiques :**

#### **1. Anomalies des protéines de l'inflammation :**

Ce bilan n'a qu'une valeur d'orientation pour le diagnostic.

**VS :**

Dans notre série, la VS a été réalisée chez tous nos patients à plusieurs reprises. Nous avons retenu les valeurs au diagnostic de la maladie.

La VS était accélérée dans 100 % des cas, et avait dépassé 50 mm à la 1ère heure dans 4 cas soit une fréquence de 44 %.

La valeur moyenne était de 45 mm à la 1ère Heure avec 22 mm comme la valeur la plus basse et 70 mm la plus élevée.

**CRP :**

La CRP était élevée dans 100 % des cas avec des extrêmes allant de 16 à 186 mg/l.

**Ferritinémie :**

Ferritinémie a été demandé chez deux patients et elle est revenue positive à 109 ng/ml et à 51 ng/ml.

**Electrophorèse des protéines plasmatique :**

L'EPP est demandée chez un seul malade est dont le résultat était : augmentation alpha2 globuline

#### **2. Bilan hématologique :**

La NFS était réalisée systématiquement chez tous nos patients dans le but de détecter une atteinte hématologique ou syndrome inflammatoire.

L'anémie était présente dans 5 cas (55 %), il s'agit d'une anémie microcytaire d'allure inflammatoire.

Une hyperleucocytose était présente chez 3 cas (33%).

### 3. Bilan rénal :

- Le bilan rénal (sanguin) a été fait systématiquement chez tous nos malades, et a mis en évidence :
- Une fonction rénale : **Normale** dans les 9 cas.
- Protéinurie de 24H : demandée chez 6 malades, le résultat était normal dans tous les cas.
- La microalbuminurie est demandée systématiquement à la recherche d'une amylose rénale : elle était négative chez tous les malades qui l'ont réalisée et qui étaient au nombre de 3 (observations 5, 7 et 9).

### 4. Perturbations immunologiques :

Ce bilan a été réalisé dans certains cas pour éliminer une arthrite juvénile idiopathique, une MICI ou autre maladie auto-inflammatoire ou systémique.

- **Facteur rhumatoïde :**

Le facteur rhumatoïde a été recherché chez 3 patients et a été négatif dans tous les cas.

- **ASCA et ANCA :**

Ils ont été demandés chez 3 patients, les ANCA étaient légèrement positifs dans 2 cas (observations n°1 et 4). Les ASCA étaient toujours négatifs.

- **Les anticorps anti-Nucléaires (AAN) :**

Ils ont été demandés et revenus négatifs chez 2 patients.

- **Les anticorps anti-DNA natif :**

Les Ac anti ADN sont recherchés dans 2 cas et ont été négatifs.

- **Autres anticorps :**

- Les Anticorps anti-peptides citrullinés cyclisés sont demandés chez un seul patient et le résultat était négatif.
- Les anticorps anti transglutaminases (IgG, IgA) demandés chez un seul malade sont revenus négatifs.

## 5. Bilan infectieux :

- Examen cyto bactériologique des urines :

Cet examen est demandé chez 5 patients, le résultat était normal dans tous les cas.

- Copro-parasitologie des selles :

Réalisée chez 3 malades, elle est revenue normale chez les 3.

- D'autres :

- **La Sérologie de Widal et Félix** à la recherche de la fièvre typhoïde, demandée dans un seul cas est revenue négative.
- **La sérologie de la Yersiniose** demandée dans un seul cas est revenue négative.
- **Recherche de BK dans les crachats** demandée chez un seul patient était également négative.
- **Les Sérologies de CMV, HIV, EBV, Hépatite B et C** sont demandées chez un seul patient est sont revenues toutes négatives.

## 6. Etude génétique :

L'étude génétique à la recherche de mutations a été faite chez 8 malades, et a révélé :

- Chez 6 patients : présence de la mutation M694V à l'état homozygote chez



4 cas, la mutation M694I chez 2 cas, une à l'état homozygote et l'autre hétérozygote.

- Chez 2 patients : l'étude génétique n'a pas montré de mutations du gène MEFV.
- Chez 1 patient : l'étude génétique est considérée non faite (non retrouvée dans le dossier)

L'analyse génotype phénotype ne peut être faite dans cette série à nombre très réduit. On peut, tout de même, constater que pour les deux malades qui avaient des rectorragies, comme signe clinique non typique, un n'avait pas été confirmé génétiquement et l'autre avait une mutation M694I.

**Tableau 7: Tableau récapitulatif des différents signes biologiques chez nos patients atteints de la FMF**

Anomalies	Nombres de cas	Pourcentage %
VS	9	100%
Augmentation de la CRP	9	100%
Anémie	5	55%
Hyperleucocytose	3	33%
Ferritine	2	22%
Augmentation des $\alpha$ 2-globulines (EPP)	1	11%
Etude génétique positive	6	66%

## **IV. Données radiologiques :**

### **1. Echographie abdominale :**

L'échographie abdominale réalisée chez tous les patients était normale sauf dans un cas (observation n° 4) où elle a montré un épaissement digestif pariétal dans l'ensemble du cadre colique d'allure inflammatoire, chose qui n'a pas été confirmée par une échographie faite ultérieurement et par une entéro IRM revenue normale.

### **2. Radiographie thoracique :**

Cette radiographie a été faite chez 3 patients et était normale chez tous.

### **3. Radiographie des articulations :**

Cette radiographie a été faite chez 3 patients et n'a pas révélé d'anomalie.

### **4. ASP :**

Faite chez 3 patients, elle était normale dans tous les cas.

### **5. TDM abdominale :**

La TDM abdominale a été demandée chez 3 patients et revenue sans anomalie.

### **6. Entéro-IRM :**

Demandée chez un seul malade et revenue sans anomalie.

## V. Données endoscopiques :

### 1. Coloscopie et biopsie

La coloscopie a été faite chez 3 malades avec la réalisation de biopsies. Elle était normale chez les 3.

Le résultat anatomo-pathologique est revenu en faveur d'une colite interstitielle chronique non spécifique chez 2 patients, et d'une muqueuse colique strictement normale chez le troisième.

## VI. Traitement :

### 1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Ce traitement a été utilisé en raison de l'atteinte articulaire à la dose de 2 mg/kg de Diclofénac chez 1 patient (observation n°:2)

### 2. Mésalazine (Pentasa) :

Ce traitement a été utilisé en raison de la suspicion de la maladie de Crohn chez un 1 seul malade (observation n°: 4) à raison de 50mg/kg/jour.

### 3. Colchicine :

La colchicine a été prescrite dans tous les cas (100 %) à la dose de 0.5mg /jour chez 4 patients et remontée à un 1 mg/jour chez 5 patients.

## VII. Evolution :

La surveillance des patients a pour but d'évaluer l'évolution de la maladie sous traitement et de dépister les complications liées à la maladie, notamment l'amylose renale, et au traitement.

Elle est basée essentiellement sur :

- Examen clinique : poids, taille, tension artérielle, température et signes cliniques.
- Examens biologiques : VS, CRP, urée, créatinine et microalbuminurie
- Examens radiologiques : en fonction des signes d'appel

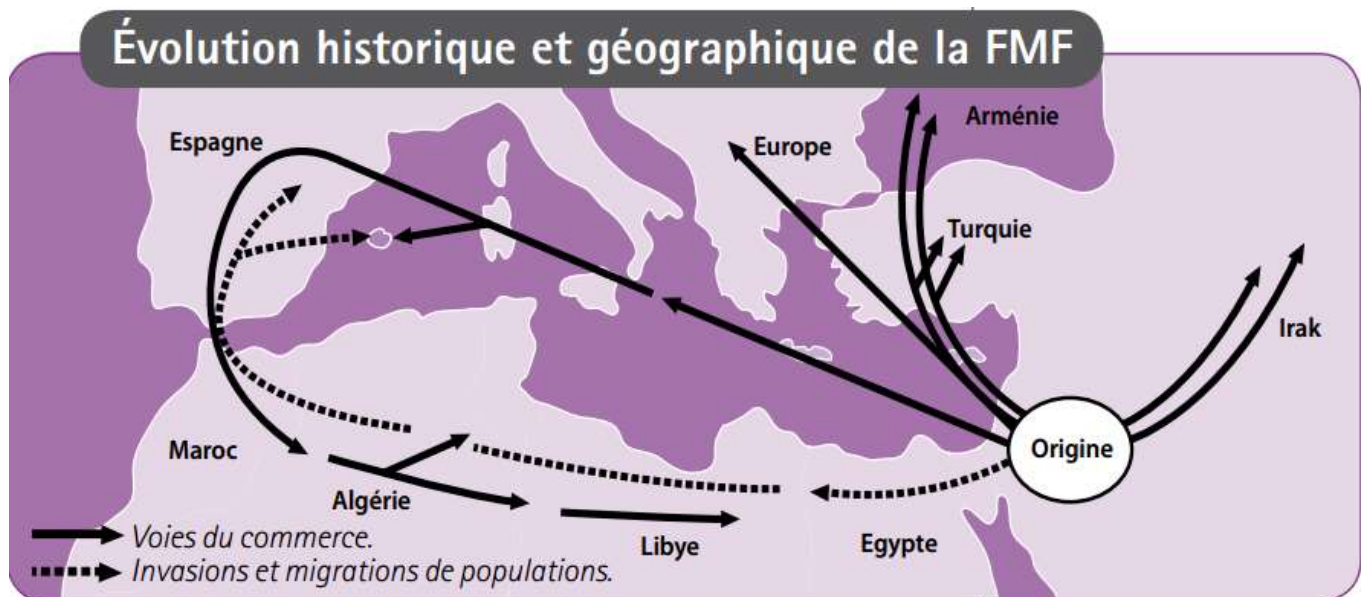
Dans notre série, l'évolution était favorable chez tous les enfants après un recul moyen de 3 ans avec une rémission clinique et biologique. Une réponse partielle est notée chez un seul patient ayant une mauvaise observance thérapeutique.

# DISCUSSION

## I. Sur le plan épidémiologique :

### 1. Fréquence

La FMF est apparue il y a plusieurs milliers d'années en Mésopotamie, puis s'est répandue via le commerce, les invasions et les migrations. Ainsi, on la retrouve aujourd'hui dans le monde entier, chez des personnes ayant des origines méditerranéennes, même après plusieurs générations. Malgré tout, elle touche beaucoup plus les populations du pourtour méditerranéen, et en particulier les populations arméniennes, juives sépharades, turques et arabes (Figures 14 et 15).



**Figure 14 :** Evolution historique et géographique de la FMF

Fondation Groupama / santé / fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique – [cité le 13 juillet 2016]

Des études menées au sein de ces différentes populations ont montré des prévalences élevées mais variables [8].

La prévalence de la FMF est de 1/2000 et 1/1 000 chez les Juifs sépharades et les Arméniens, respectivement [9]. Chez les enfants arabes du nord de la Jordanie, notamment d'origines jordanienne, palestinienne ou syrienne, elle est de 1/2600, alors qu'elle n'est que de 1/3500 chez les enfants turcs [15] et de 1/73 000 chez les Juifs [12].

Bien que ces populations soient classiquement les plus affectées, des études récentes ont montré que la FMF atteignait de nouvelles populations [13], notamment en Europe comme en Italie ou en Grèce [14], des cas isolés ont été rapportés dans d'autres groupes ethniques comme au Japon [15].



**Figure 15** : répartition géographique de la FMF

(image d'un document réalisé par AMFMF)

Le Maroc, pays du Bassin méditerranéen, fait partie des populations à risque de la FMF. La fréquence des hétérozygotes au pays du Maghreb dont le Maroc fait partie a été estimée à 1% par Belmahi et al [21]. Très peu d'études sur la FMF au Maroc ont été réalisées. Par une approche d'épidémiologie moléculaire dans une étude portant sur 120 patients marocains, Belmahi et al. Ont rapporté une fréquence élevée des mutations MEFV chez les patients marocains avec suspicion clinique de FMF. En effet, 56 patients sur 120 de leur cohorte soit 47%, étaient porteurs d'une ou deux mutations [30]. A ce jour, et à notre meilleure connaissance, nous ne disposons pas encore de données précises sur la prévalence de la maladie dans notre population. La FMF reste encore très probablement largement sous-diagnostiquée au Maroc, du fait d'une méconnaissance de la maladie de la part des cliniciens et du grand public d'une part, et de la variabilité de son expression clinique d'autre part. Mais, du fait du taux encore élevé des unions consanguines, estimé à 15,25% dans notre population, la fréquence de la FMF au Maroc est probablement élevée [30]. A l'instar de certains pays comme la France et la Turquie, un protocole de diagnostic de FMF et un registre national doit être mis en place pour permettre le dépistage de la maladie, et mieux connaître son épidémiologie dans notre pays.

**Dans notre série, la fréquence est de 0.07% par rapport au total des admissions dans notre service.**

## **2. Age :**

La FMF a tendance à se développer dans 60 % à 70 % des cas avant l'âge de 10 ans, elle est rare avant l'âge de 2 ans, avec une moyenne de 7 ans pour l'ensemble des auteurs [110].



Une étude faite dans un centre européen par Ayfer, Inal et al [80] incluant 124 enfants , avait montré que sur 124 enfant (66 garçons – 58 filles), atteint de la FMF , la moyenne d'âge était de 11,3 ans.

Dans une étude menée au CHU de Rabat sur 100 cas de FMF, a montré que la tranche d'âge de 1 à 4 ans est la plus touchée [111]

Dans notre série, 55 % des patients ont débutés la symptomatologie entre 4 et 11 ans avec un âge moyen de 5 ans et l'âge au moment du diagnostic était aux alentours de 7 ans.

### **3. Sexe :**

La maladie affecte les deux sexes. Cependant, plusieurs études semblent montrer que les hommes sont plus nombreux à être affectés que les femmes dans un rapport approximatif de 3/2, ce qui laisse supposer soit une pénétrance plus faible du phénotype chez les femmes, soit une plus grande fréquence d'avortements spontanés des fœtus de sexe féminin porteurs de deux allèles mutés [81].

Mansour et al[183] , et S ozen[184] et al ont montré une prédominance masculine avec un sexe ratio F/H = 0.8 pour tous les deux

Dans notre petite série, la maladie a touché également les garçons plus que les filles (6 garçons et 3 filles) avec un sexe ratio fille / garçon de 0.5.

### **4. La consanguinité :**

Dans notre série, la notion de consanguinité a été retrouvée chez deux patients soit 22 %. Ce taux a atteint 60% dans la série de Belmahi et al en 2010 [112]. Il est nettement supérieur à la fréquence de la consanguinité dans la population générale estimée à 15,25% par Jaouad et al.

La forte proportion des unions consanguines favorise l'expression de la FMF et des autres maladies autosomiques récessives dans notre population, en augmentant considérablement la probabilité de coexistence de deux allèles mutés hérités d'un ancêtre commun [113], à la différence des unions non consanguines où on peut identifier soit des cas hétérozygotes composites, ou des cas homozygotes si une mutation est prépondérante dans la population.

En revanche, 78% des cas de notre série étaient nés de parents non consanguins, ce qui peut être expliqué essentiellement par une fréquence élevée des porteurs hétérozygotes des mutations MEFV dans la population marocaine.

**Tableau 8 : récapitulatif des données épidémiologiques de différentes études marocaines et autres**

série	fréquence	Age moyen	Sexe	Consanguinité
Belmahi et al (120 patients pendant 10 ans)	-	20 ans (1 - 54 ans)	Prédominance féminine (Sexe ratio F/H=1.3)	60%
Mansour et Al (79 patients)	-	17 ans	Prédominance masculine sexe ratio F/H =0.5	33%
Ayfer , Inal et al (124 patients pendant 18 ans)	1/1000	11.3 ans	Prédominance masculine (Sexe ratio= F/H =0.8)	-
S Ozen et al (452 patients pendant 20 ans)	-	5,5 +/-3,4	Prédominance masculine (sexe ratio F/H =0.8)	-
Notre série (9 patients en 12 ans)	0.07%	5 ans	Prédominance masculine (sexe ratio F/H =0.5)	22%

## II. Sur le plan clinique :

### 1. Tableau clinique initial :

La FMF est caractérisée par des accès aigus, entrecoupés de phases de latence. La crise survient brusquement et atteint rapidement son acmé. Elle est souvent précédée de prodromes : irritabilité, fatigue, sensation de malaise, douleurs abdominales vagues avec attitude voûtée caractéristique chez le jeune enfant, et parfois constipation.

Les crises sont variables en fréquence et en durée d'un enfant à un autre et chez un même enfant [82].

- **Dans notre série, les manifestations cliniques observées initialement étaient très variables dominées par la fièvre, douleurs abdominales, et signes articulaires.**
  - La fièvre était présente chez tous les malades de la série Soit 100%.
  - Les douleurs abdominales étaient présentes chez 8 patients de la série soit 88%
  - Les manifestations articulaires étaient observées chez 4 patients soit 44%. il s'agit d'arthralgies sans signes d'arthrites.
  - Les rectorragies étaient présentes chez 2 patients de notre série soit 22%
  - Les vomissements étaient observés chez un seul enfant soit 11%

La fièvre et les douleurs abdominales sont les signes les plus fréquemment retrouvés, leurs fréquences dépassent 90% dans la plupart des ethnies étudiées. Une fréquence moindre est observée dans le groupe de la Crète. Ensuite, les arthralgies et les arthrites présentent la troisième manifestation la plus fréquente. Elles sont significativement plus observées chez les juifs sépharades (70%) et chez nos patients

marocains (65%) que chez les turcs (47%) et les arabes (33%).

Cependant, chez les arméniens et les japonais, les douleurs thoraciques sont plus fréquentes que les manifestations articulaires. Le pseudo-érysipèle est le signe le moins fréquent dans tous les groupes observés.

**Tableau 9 : Les principales manifestations de FMF dans différentes populations [114].**

	Arménie	Turquie	Juifs	Arabes	Italie	Crète	Japon	Maroc (série de rabat)	Maroc (Série d'Oujda)	Maroc (cette série)
Fièvre	94%	92%	100%	100%	92%	80%	98%	87%	100%	100%
Douleur abdominale	91%	93%	96%	93%	91%	76%	55%	93%	100%	88%
Douleur Thoracique	84%	31%	43%	32%	52%	21%	61%	40%	20%	0%
Arthralgies	39%	47%	70%	33%	63%	38%	27%	65%	80%	44%
Pseudo- érysipèle	15%	21%	40%	3%	22%	11%	10%	14%	0%	0%
Nb total de patient	335	2038	576	175	71	71	80	100	5	9

Les différences de présentation clinique de la FMF dans les groupes ethniques reflètent la différence des profils mutationnels caractéristiques de chacune de ces ethnies. De plus, L'influence des facteurs environnementaux et des gènes modificateurs est considérable dans l'expression de la maladie chez les patients. Ozen et al. Ont comparé la sévérité des manifestations cliniques de la FMF chez un groupe d'enfants turcs résidants en Turquie avec un groupe d'enfants turcs nés et résidants en Allemagne. Les enfants vivant en Turquie présentent une forme plus

sévère que ceux vivant en Allemagne malgré une similitude génotypique. Ceci suggère la présence de facteurs environnementaux qui influencent les phénotypes FMF [115].

Deux patients (22%) dans notre série ont présenté des rectorragies, les deux ont bénéficié d'une coloscopie avec Biopsies revenant sans anomalie. L'association de saignements avec la FMF est rarement rapportée, ce qui était une complication de la vascularite telle que la polyartérite noueuse et le purpura de Henoch-Schönlein ou la colite ischémique [116].

Bien que la diarrhée sanglante non liée à une vascularite ou à un médicament n'ait pas été signalée comme une manifestation de la FMF, un article très récent a rapporté un cas de maladie de Crohn avec diarrhée sanglante chronique et retard de croissance chez qui le diagnostic de FMF a été posé ultérieurement.[117]

Il convient de noter qu'il n'y avait aucune preuve de vascularite chez ce patient. En effet, il n'y avait aucune preuve de maladie de Crohn, et les symptômes ont été complètement résolus après le traitement par la colchicine sans aucun besoin de médicaments supplémentaires.

Compte tenu du fait que les manifestations abdominales de la FMF sont proéminentes, une diarrhée sanglante sans facteur prédisposant connu pourrait également être considérée comme un symptôme initial de la FMF. [118].

## 2. Les signes généraux :

Les signes généraux, en particulier une anorexie, une asthénie et un amaigrissement accompagnent souvent la fièvre.

La fièvre est fréquente, typique s'élève brutalement à 39–40°C et s'accompagne de frissons .Elle dure en moyenne 48–72 heures avec une défervescence progressive durant quelques heures. Son caractère isolé n'est cependant pas exceptionnel et l'interrogatoire doit rechercher dans cette situation en plus des frissons, une sensation de froid précédant la phase de sudation et un caractère répétitif [83].

- Des poussées fébriles de bas grade, passant inaperçues ou durant seulement quelque heures sont aussi possibles.
- Dans notre série, la fièvre a été retrouvée dans 100% des cas, l'amaigrissement dans 22% des cas et l'asthénie dans 11% des cas.

## 3. Les signes digestifs:

Ils constituent avec la fièvre, les signes cardinaux de la FMF, présents chez 85 à 90% des malades.

- La symptomatologie est très aiguë avec une douleur brusque localisée à l'épigastre et qui diffuse secondairement à l'hypochondre droit, la fosse iliaque droite puis à l'ensemble de l'abdomen. Le patient a une attitude prostrée évitant le moindre changement de position.
- Des signes digestifs à type d'anorexie, de constipation, de nausées et plus exceptionnellement de vomissements sont associés .A ce stade, l'examen abdominal montre une distension diffuse avec une sensibilité à la palpation qui révèle une défense ou parfois une contracture, localisée ou généralisée
- Si une radiographie d'abdomen sans préparation est pratiquée, elle montre une distension digestive avec parfois des niveaux hydro-aériques faisant

redouter une occlusion intestinale [84]

- Quand une laparotomie est pratiquée en crise, elle montre une congestion péritonéale avec épanchement de liquide trouble stérile contenant de la fibrine et des leucocytes .L'appendice et le reste des organes sont en règle normaux. Des brides et des adhérences péritonéales peuvent résulter de l'organisation de l'exsudat produit lors de la crise inflammatoire et être dans de rares cas, à l'origine d'occlusions intestinales.
- L'examen histologique du péritoine en crise montre une inflammation associant congestion vasculaire, œdème et infiltrat de cellules mononuclées et des polynucléaires. En l'absence d'intervention, la douleur cède en six à douze heures .Sa disparition est complète en 24 à 48 heures, accompagnée souvent d'une diarrhée transitoire [85]
- Les crises abdominales peuvent être atypiques par leur intensité réduite à type de gêne abdominale plutôt que de franche douleur ou par leur localisation atypique.

**Dans notre série, La douleur abdominale était présente chez 8 patients sur 9, soit 88%**

**Chez 7 patients il s'agissait de douleurs abdominales d'intensité modérée et récurrentes.**

**Un seul patient avait des douleurs récurrentes de la FID faisant suspecter une appendicite.**

**Un des patients a présentait des fistules anales à répétition qui, en plus des douleurs abdominales et de la diarrhée, faisait penser à une MICI en particulier la maladie de Crohn, éliminée par la suite.**

#### 4. L'atteinte articulaire :

Elle est fréquente chez l'enfant (75%), volontiers inaugurale (30%) et isolée posant alors des problèmes diagnostiques (arthrite juvénile idiopathique) [86].

Elle touche plus volontiers les membres inférieurs et les grosses articulations (genoux, hanches).

Au cours d'une crise, une ou plusieurs articulations peuvent être touchées mais la topographie peut se modifier d'une crise à l'autre [86].

Les arthralgies sont plus fréquentes que les arthrites et touchent le plus souvent les moyennes et grosses articulations comme les chevilles et les genoux, les accès articulaires peuvent être déclenchés par un traumatisme minime ou des efforts physiques. Les arthrites peuvent être aiguës ou chroniques ; touchant une ou plusieurs articulations.

Les crises aiguës concernent parfois les grosses articulations des membres inférieurs dont parfois les articulations sacro-iliaques et les métatarso-phalangiennes. Elles n'entraînent en général pas d'érosions osseuses et/ou de destruction articulaire.

Leur évolution est plus prolongée durant 6 à 12 semaines. Les radiographies pratiquées montrent essentiellement un œdème des parties molles, et une discrète déminéralisation osseuse qui n'est que transitoire.

- Ces formes posent le problème de diagnostic différentiel avec certaines formes de rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfant.
- **Dans notre série 4 patients (44% des cas) ont présentés des arthralgies surtout aux grosses articulations du membre inférieur sans signe d'arthrite ni atteinte destructrice.**



## 5. L'atteinte cardio-respiratoire :

L'atteinte pleurale est observée dans 40% des cas [87], isolée ou associée à l'atteinte péritonéale. Elle se traduit par une douleur hémi thoracique brutale volontiers fébrile.

L'épanchement, généralement minime, se résume à un comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique. Cette atteinte est rapidement résolutive (quarante-huit heures, parfois moins) et ne laisse aucune séquelle.

Les signes respiratoires prédominent chez le très jeune enfant qui n'exprime qu'exceptionnellement une douleur thoracique, l'auscultation en crise peut retrouver une diminution du murmure vésiculaire [88].

La radiographie thoracique montre rarement une lame d'épanchement pleural et/ ou bande d'atélectasie persistant entre deux et dix jours [88].

L'atteinte cardiaque est beaucoup plus rare. Il s'agit d'une péricardite peu ou pas symptomatique (révélée par l'échographie) de durée brève.

**Aucun de nos patients n'a présenté une atteinte cardiaque ou respiratoire.**

## 6. L'atteinte musculaire :

Elle peut accompagner une crise.

Les myalgies spontanées atteignent surtout les mollets qui sont douloureux à la pression et peuvent être augmentés de volume, tendus et chauds, posant le diagnostic différentiel avec les pathologies vasculaires inflammatoires.

Ces myalgies régressent spontanément en quelques heures ou jours sans qu'aucun traitement ne soit réellement efficace, les enzymes musculaires sont cependant peu ou pas augmentées, l'électromyogramme est normal [89]

Les myalgies induites par l'effort et surtout par l'endurance sont les plus fréquentes, elles surviennent en général le soir, sont d'intensité modérée et

disparaissent spontanément en quelques heures.

Le syndrome de myalgies fébriles est une découverte rare dans FMF, elle provoque une gêne grave en limitant la l'activité quotidienne des patients.

Dans une étude faite par Vildan F , Handan A et al [90], les myalgies ont été tellement graves que les enfants avaient une impotence fonctionnelle totale, avec des douleurs musculaires, le plus souvent bilatéral et dans les extrémités inférieures. Dans d'autres séries de cas ces myalgies ont été diffuses [91]. La récupération était immédiate et les symptômes ne persistent que pendant une courte période (6–96 h) [92].

Toutefois, dans certains cas la durée de la myalgie sévère avec fièvre est plus longue, si elle n'est pas traitée, les symptômes peuvent persister pendant 6 semaines [93]

L y a des cas rapportés sporadiques de myalgie fébrile prolongée chez les enfants atteints de FMF. Majeed et al.ont présenté 476 enfants atteints de la FMF, dont cinq ont développé une myalgie fébrile prolongée [94].

Odabas et al. [95] ont déclaré trois des 96 enfants atteints de la FMF, ayant des myalgies fébriles prolongées dans leur série.

**Dans notre série, L'atteinte musculaire était absente chez tous les malades de notre série**

## 7. L'atteinte cutanée :

### Non retrouvée dans notre série

Elle est variable. Il s'agit le plus souvent de placards érysipélatoides rouge vif, douloureux, siégeant aux membres inférieurs et s'effaçant en quelques jours ; plus rarement de lésions purpuriques dont la topographie déclive, l'association à des douleurs abdominales et articulaires peut, bien sûr, évoquer un purpura rhumatoïde.

Le pseudo érysipèle est un aspect typique qui malgré sa relative rareté (5% des cas) est une grande caractéristique de la maladie [98].

C'est un critère mineur dans les critères de Tel-Hashomer.

Il apparaît souvent assez rapidement après un traumatisme local mineur, localisé électivement sous le genou, de grande taille, de durée de 3 à 4 jours.

A l'étude histologie : c'est un infiltrat dermique à polynucléaires neutrophiles, souvent peu dense, présent surtout à la phase initiale.



**Figure 16** : aspect de pseudo érysipèle [182]

## 8. L'atteinte rénale :

De nombreuses études ont mis en évidence la fréquence élevée d'atteinte rénale chez les enfants atteints de la FMF par rapport à la population générale [108].

La néphropathie en dehors de l'amylose dans la FMF est mal documentée, il n'existe pas d'études épidémiologiques suffisantes sur sa fréquence exacte chez les enfants atteints de la FMF, bien que quelques auteurs évoquent la possibilité d'insuffisance rénale avec gravité variable [101].

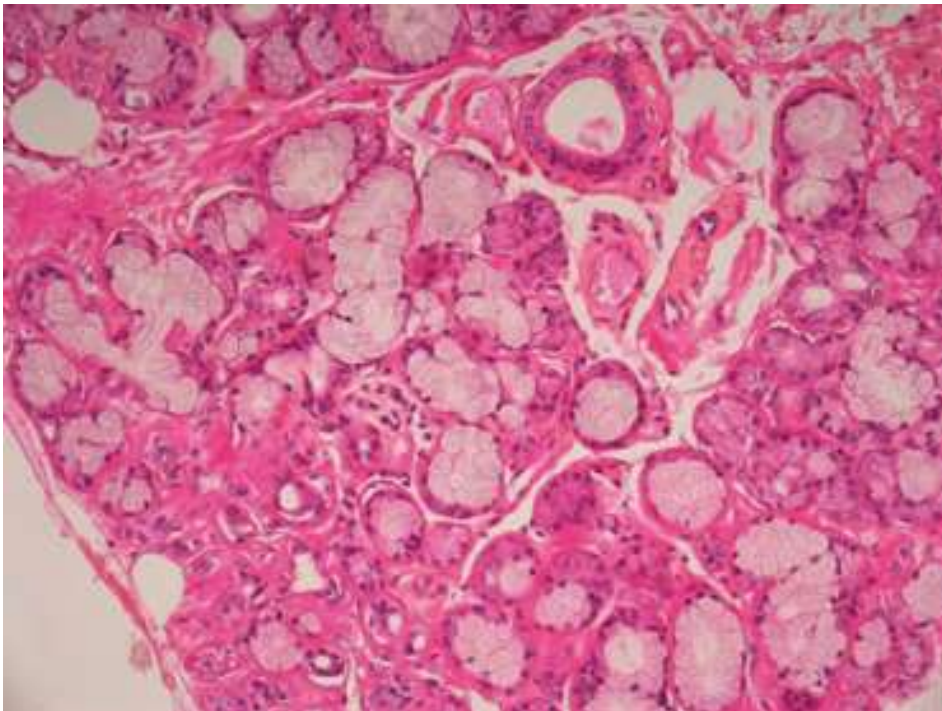
Dans une étude clinique faite chez des enfants italiens atteints de FMF

[102], un cas de sexe féminin a fait une hématurie macroscopique associée à une protéinurie lors des épisodes aigus, faits de fièvre et de douleurs abdominales.

La biopsie rénale a révélé une néphropathie à IgA, sans amylose. Le traitement par colchicine a permis une évolution favorable avec disparition complète des signes cliniques et la normalisation de la fonction rénale. Cette évolution a été maintenue pendant plus de 2 ans depuis la première évaluation.

La biopsie rénale doit être effectuée chez les patients atteints de FMF avec atteinte rénale notamment une hématurie microscopique à fin de mieux connaître les données épidémiologiques de l'atteinte rénale dans la FMF, et de traiter précocement ces enfants pour éviter le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale [103]

**Dans notre série, aucun patient n'a développé d'atteinte rénale.**



**Figure 17** : biopsie rénale montrant des signes d'amylose : dépôts d'amyloïde se colorant au rouge Congo et prenant une couleur rouge ocre

### III. Les critères diagnostiques :

#### 1. Description des critères :

Des critères diagnostiques ont été établis en 1997 tout d'abord chez l'adulte, critères de Tel Hashomer (tableau 10) et de Livneh (tableau 11), puis plus récemment chez l'enfant, les critères de Yalçinkaya et al en 2009 (tableau 12)

Tableau 10 : critères de diagnostic de Tel Hashomer

• **Critères majeurs :**

- Fièvre accompagnée par péritonite, synovite ou pleurite.
- Amylose AA (sans facteur de risque ou autre maladie inflammatoire chronique)
- Efficacité de la colchicine.

• **Critères mineurs :**

- Episodes fébriles récidivants
- Erythème érysipéloïde
- Antécédent familial de maladie périodique

**Diagnostic certain si présence de deux critères majeurs ou bien un critère majeur et deux critères mineurs.**

**Tableau 11 : critères de Livneh****• Critères majeurs :**

- Attaques typiques
  - ✓ Péritonite (généralisée)
  - ✓ Pleurésie (unilatérale) ou péricardite
  - ✓ Mono arthrite (hanche, genou, cheville)
  - ✓ Fièvre seule
- Crises abdominales incomplètes.

**• Critères mineurs :**

- Crises incomplètes touchant un ou plusieurs sites parmi les suivants :
  - ✓ Thorax
  - ✓ Articulations
- Douleur de type mécanique au niveau des membres inférieurs
- Réponse favorable à la colchicine

**Diagnostic positif de FMF si : présence de 1 critère majeur ou présence de 2 critères mineurs**

**Tableau 12 : critères de diagnostic de YALCINKAYA dans la population pédiatrique**

Critères	Description
Fièvre	Température axillaire $>38^{\circ}$ , durée 6 - 72 h, $\geq 3$ attaques
Douleurs abdominales	Durée 6 - 72 h, $\geq 3$ attaques
Douleurs thoraciques	Durée 6 - 72 h, $\geq 3$ attaques
Arthrite	durée 6 - 72 h, $\geq 3$ attaques oligoarthrite
Histoire familiale de FMF	

## 2. Etude comparative des critères :

Plusieurs critères ont été proposés pour aider au diagnostic de FMF, depuis les critères de Tel Hashomer aux critères pédiatriques de Yalcinkaya et al. Ils reposent quasiment tous sur une composition variable d'éléments suivants :

- Présence des signes cliniques les plus courants
- Présence d'amylose aa
- Caractère familial
- Efficacité de la colchicine
- Exclusion d'une autre maladie bien définie

Les nouveaux critères pédiatriques de la FMF ont été récemment proposés en 2009 par un groupe turc, Yalcinkaya et al. Il s'agit de la première tentative d'élaborer des critères pédiatriques de la FMF selon une étude [185] faite sur un groupe de 170 enfants atteints de FMF, ces critères ont été comparés avec les critères de Tel Hashomer qui sont les plus largement utilisés pour le diagnostic de la FMF. En tenant



compte des caractéristiques cliniques des attaques de FMF, et que l'enfant n'est pas souvent capable d'exprimer la gravité et la localisation de la douleur qui n'est pas toujours unilatérale chez les enfants et de durée plus courte par rapport à ce qui est décrit dans les critères de Tel Hashomer.

Le résultat de cette étude est que les critères de Tel Hashomer ont une spécificité faible (54,6%) chez les enfants alors que les nouveaux critères de Yalcinkaya ont une spécificité de 100% à l'utilisation de 4 critères (tableau 13). [185]

**Tableau 13 : la sensibilité et la spécificité des critères proposés de Yalcinkaya par rapport aux critères de Tel Hashomer chez l'enfant [185].**

Critères	Sensibilité	Spécificité
Yalcinkaya		
≥ 1 critère	92.9 %	64.5%
≥ 2 critère	86.5%	93.6%
≥ 3 criteres	55.3%	99.3%
≥ 4 criteres	21.2%	100%
5 criteres	3.5 %	100 %
Tel Hashomer	98.8%	54.6%

Dans le but de validation de nouveaux critères pédiatriques de Yalcinkaya, une étude a été faite dans un centre de référence français incluant 100 enfants atteints de FMF [186]. Les auteurs ont montré que les critères de Yalcinkaya avaient une sensibilité de 100%, une spécificité de 55% et une valeur prédictive positive (VPP) de 83,3 par rapport aux critères de Tel Hashomer qui avaient une sensibilité de 99% , une spécificité de 45% et une VPP de 81.8 (tableau 14).

Cette étude avait montré que les critères de Yalcinkaya ont aussi une grande sensibilité et spécificité par rapport aux critères de Tel Hashomer.

**Tableau 14 : la sensibilité, la spécificité, et la valeur prédictive positive des critères proposés de Yalcinkaya par rapport aux critères de Tel Hashomer chez l'enfant [186].**

Critères	Tel Hashomer	Yalcinkaya
Sensibilité	99 %	100 %
Spécificité	45 %	55 %
Valeur prédictive Positive	81.8	83.8

**En conclusion :**

- Le raisonnement clinique est la base du diagnostic de la FMF chez l'enfant.
- Les nouveaux critères turcs de Yalcinkaya ont une très grande sensibilité et spécificité par rapport aux critères de Tel Hashomer.
- L'utilisation de trois critères augmente la spécificité des critères de Yalcinkaya à 99,3%

## **IV. Les diagnostics différentiels**

Beaucoup de patients errent pendant des années avant que le diagnostic ne soit posé. Chaque symptôme peut faire penser à toute une série d'affections ce qui constitue le **principal défi** de la maladie en matière de **diagnostic**.

**En effet, tous les malades de notre série avaient des ATCD chargés qui pourraient, dans la majorité d'entre eux, faire penser à la FMF plus précocément.**

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

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

Les diagnostics différentiels de la FMF sont nombreux. La prise en compte de l'histoire familiale, l'origine ethnique, et certaines particularités cliniques constituent les éléments d'orientation vers la FMF.

Une fièvre récurrente, la principale manifestation clinique de FMF, peut être causée par une infection récurrente, ou un processus néoplasique ou un autre syndrome inflammatoire.

Chez l'enfant, les premières crises fébriles isolées évoquent généralement les viroses respiratoires ou l'infection urinaire.

Diverses affections auto-inflammatoires et auto-immunes peuvent également causer une fièvre de caractère périodique, comme l'arthrite rhumatoïde juvénile, la maladie de Crohn, et le syndrome de Behçet...

Les principaux diagnostics différentiels de la FMF, détaillés dans le Tableau 15, sont d'abord les maladies fréquentes donnant des douleurs abdominales par crise aiguë avec ou sans péritonite, puis les causes de douleurs thoraciques et d'arthrites récurrentes, certaines infections et autres maladies inflammatoires et enfin les autres maladies auto-inflammatoires

**Tableau 15 : Principaux diagnostics différentiels de la FMF [181]**

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

## 1. Les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin :

### Généralités :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections inflammatoires cryptogéniques récidivantes qui affectent les patients à de plus en plus jeunes âges. Elles comprennent trois entités : la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et les colites indéterminées.

La MC a la particularité d'atteindre tous les segments du tube digestif, mais touche surtout l'iléon terminal, le côlon et l'anus. La RCH quant à elle atteint constamment le rectum avec ou sans atteinte anale et s'étend de manière continue plus ou moins haut vers le caecum, respectant le grêle

### Signes évocateurs de maladie de Crohn (MC) :

- Douleurs abdominales récurrentes d'allure organique ;
- Localisation des douleurs abdominales souvent en FID ;
- Perte de poids, perte d'appétit ;
- Accélération du transit
- Rectorragies
- Retard de croissance staturo-pondérale
- Retard pubertaire ;
- Aftose buccale ;
- Arthralgies ;
- Fièvre, fatigue.

### Signes évocateurs de rectocolite hémorragique (RCH) :

- Accélération du transit ;
- Diarrhée presque toujours sanglante ;
- Douleurs abdominales (pas toujours présentes) ;

- Répercussion sur la croissance staturo-pondérale (moindre par rapport à la MC).

### Enquête paraclinique

#### Enquête de débrouillage :

- Bilan inflammatoire (NFS, VS, CRP, albumine) ;
- Signes de carence en fer et vitaminique, folates, B12 ;
- Coproculture et virologie des selles, recherche de toxine Clostridium difficile (exclure une infection de manière systématique) ;
- Examens sérologiques :
  - ASCA : positifs chez 2/3 de patients atteint de MC,
  - ANCA : positifs chez 3/4 des patients atteints de RCH ;
  - Calprotectine fécale (marqueur inflammatoire, si disponible) ;
  - Echographie-Doppler intestinale : épaissement pariétal circonférentiel.

#### Confirmation diagnostique :

- Entéro-IRM ;
- Endoscopie avec biopsie : présence d'ulcérations et infiltrat inflammatoire (signes inflammatoires typiques de MC : granulomes gigantocellulaires et épithélioïdes).
- Analyses génétiques : outil de recherche, mais pas diagnostique

#### → Dans notre étude :

- Deux patients ont présenté des rectorragies dans le cadre de douleurs abdominales chroniques, les deux ont bénéficié d'une enquête paraclinique dont l'endoscopie avec biopsies qui sont revenues sans anomalies spécifiques
- Un patient souffrait de douleurs abdominales chroniques, diarrhées chroniques et de fistules anales à répétition. La maladie de Crohn a été

évoquée en premier. Nous avons réalisé une enquête paraclinique (bilan biologique, entéro-IRM, coloscopie+ biopsies) qui n'était pas très en faveur de la maladie de Crohn mais nous avons retenu ce diagnostic vu les signes cliniques 'parlants', Nous avons donc mis le patient sous Pentasa sans amélioration significative.

Par la suite, le diagnostic de la FMF a été évoqué, l'étude génétique chez ce patient était positive, la colchicine a permis de résoudre le problème.

Comme nous avons déjà cité, un article récent a rapporté un cas de maladie de Crohn avec diarrhée sanglante chronique et retard de croissance chez qui le diagnostic de FMF a été posé ultérieurement.[117]

Les symptômes ont été complètement résolus après le traitement par la colchicine sans aucun besoin de médicaments supplémentaires.

Une diarrhée sanglante sans facteur prédisposant connu pourrait également être considérée comme un symptôme initial de la FMF. [118].

## 2. Les connectivites :

### a. Lupus érythémateux disséminé :

#### Généralités :

Le LED est une maladie auto-immune multisystémique d'étiologie inconnue. Il est rare chez l'enfant, mais souvent sévère, et touche essentiellement les filles en âge péri-pubertaire.

Le délai entre les premiers signes et le diagnostic est parfois assez long, vu que les manifestations cliniques initiales sont variées et parfois trompeuses. Ce diagnostic repose sur les critères de l'Américan College of Rheumatology (ACR) validés chez l'enfant.



La sévérité du lupus pédiatrique impose un diagnostic et un traitement précoces afin d'assurer le meilleur contrôle de l'inflammation et d'éviter la morbi-mortalité associée. Ce traitement repose sur une prise en charge pluridisciplinaire prenant en compte le développement et la croissance de l'enfant.

**Le tableau clinique :**

Les manifestations initiales sont très variables avec des symptômes non spécifiques et trompeurs: fièvre, anorexie, perte de poids et asthénie. Au début de la maladie, un seul organe peut être atteint, mais la forme systémique est la forme de révélation habituelle. Les arthrites, l'éruption cutanée et l'atteinte rénale sont les atteintes les plus fréquentes de la forme pédiatrique

Les éléments cliniques et biologiques du diagnostic et du suivi du LES pédiatrique sont identiques à ceux de l'adulte.

**Tableau 16 : Critères de classification du LED proposés par l'ACR**

COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie

Éruption malariale en « aile de papillon »
Éruption de lupus discoïde
Photosensibilité
Ulcération buccales ou nasopharyngées
Polyarthrite non érosive
Pleurésie ou péricardite
Atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/j (ou +++ ) ou cylindres urinaires
Atteinte neurologique : convulsion, psychose
Atteinte hématologique : <ul style="list-style-type: none"> <li>– anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose</li> <li>– ou leucopénie (moins de 4 000/mm<sup>3</sup>) retrouvée au moins à deux reprises</li> <li>– ou lymphopénie (moins de 1 500/mm<sup>3</sup>) à au moins deux reprises</li> <li>– ou thrombopénie (moins de 100 000/mm<sup>3</sup>) en l'absence de cause médicamenteuse</li> </ul>
Désordre immunologique : présence d'anticorps anti-ADN natif ou d'anti-Sm ou d'antiphospholipides : <ul style="list-style-type: none"> <li>– anti-ADN natif positif à un taux anormal</li> <li>– ou présence d'anticorps anti-Sm</li> <li>– ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine IgG ou IgM</li> <li>– ou présence d'une anti-prothrombinase</li> <li>– ou fausse sérologie syphilitique positive connue depuis au moins six mois (VDRL<sup>+</sup>, TPHA<sup>-</sup>)</li> </ul>
Présence de facteurs antinucléaires à un titre anormal en l'absence de médicament inducteur : <ul style="list-style-type: none"> <li>– titre anormal d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence</li> <li>– ou technique équivalente à n'importe quel moment de l'évolution, en l'absence de médicament inducteur de lupus</li> </ul>

❖ Le diagnostic du lupus est évoqué quand il existe au moins quatre critères.

Dans notre étude, le LED a été discuté chez deux malades et a été éliminé par la suite.

**b. Dermatomyosite juvénile :**

La DM est une pathologie auto-immune rare, caractérisée par une atteinte inflammatoire non infectieuse des muscles et de la peau associée à une vasculopathie qui représente l'élément physiopathologique prédominant. Elle peut être très sévère et ses complications sont nombreuses.

La DMJ est la myopathie inflammatoire la plus fréquente chez l'enfant. L'âge médian de début des dermatomyosites de l'enfant est de 7 ans environ mais la maladie commence avant l'âge de 4 ans dans un quart des cas.

### **Les signes cliniques**

#### **- Les signes généraux :**

Fièvre généralement modérée, asthénie, amaigrissement

#### **- Les signes cutanés :**

Erythro-oedème photosensible/ Erythème « lilacé » des paupières / Œdème orbitaire en lunettes

Papule de Gottron : doigts sur articulations / phase extension des coudes

Signe de la manucure (typique) : érythème péri-unguéal / hypotrophie douloureuse des cuticules

Calcifications cutanées: quasi protège-tibia ou coquille

#### **- Les signes articulaires :**

L'atteinte articulaire : elle est présente dans 25 à 50 % des cas, soit dès le début, soit au cours de l'évolution de la maladie.

Elle touche les grosses ou petites articulations et est exceptionnellement destructrice. Il s'agit le plus souvent de polyarthralgies et moins fréquemment de polyarthrites

**C'est l'atteinte articulaire qui constitue un problème de diagnostic différentiel avec la FMF.**

Le diagnostic de DM/DMJ est porté sur les critères cliniques, anatomopathologiques et immunologiques comme définis par le

119ème ENMC de 2003

### c. La sclérodémie systémique juvénile :

La sclérodémie systémique juvénile (ScSJ) est extrêmement rare chez l'enfant. Elle présente moins de 3 % chez les enfants de moins de 16 ans et les enfants de moins de 10 ans – moins de 2 %. Elle ne semble pas présenter des particularités chez l'enfant. Comme chez l'adulte les atteintes viscérales de la ScS, essentiellement cardiaques, rénales et pulmonaires avec la fibrose constituent les principales atteintes viscérales mettant en jeu le pronostic vital. Pour l'instant, elle est considérée comme étant incurable, néanmoins, il est parfois possible d'en maîtriser l'évolution.

Elle chevauche avec la FMF dans l'atteinte articulaire ce qui est à l'origine du diagnostic différentiel, en fait la ScS donne des arthralgies inflammatoires des petites et grosses articulations.

### 3. L'arthrite juvénile idiopathique :

#### Généralités :

Le terme d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) désigne l'ensemble des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines.

Six maladies sont identifiées :

L'oligoarthrite juvénile ;

La polyarthrite juvénile sans facteur rhumatoïde ;

La polyarthrite juvénile avec facteur rhumatoïde ;

Les arthrites avec enthésites (spondylarthropathies) ;

L'arthrite psoriasique juvénile ;

L'arthrite juvénile idiopathique systémique (anciennement dénommée maladie de Still).

Dans notre travail, l'arthrite juvénile idiopathique a été évoquée chez 3 malades, les 3 ont bénéficié d'exams complémentaires qui ont éliminé ce diagnostic.

#### a. L'oligoarthrite juvénile :

##### Définition :

- Inflammation persistante d'une ou plusieurs articulations (arthrite) ;
- Uvéite antérieure chronique, « à œil blanc » (10–30 %).

##### Clinique :

- Arthrite (1–4 articulations) asymétrique des membres inférieurs : filles (80 %) de 2 à 4 ans.
- 2 sous-groupes :
- Oligoarthrite persistante (moins de 4 articulations) ;
- Oligoarthrite extensive (plus de 5 articulations après 6 mois).
- Dans 1/3 des cas, uvéite antérieure (uvéite à œil blanc ou iridocyclite, sans symptôme clinique (ni douleur, ni rougeur visible)
- Syndrome inflammatoire inconstant ;
- Facteurs anti-nucléaires positive (70–80 %).

#### b. La polyarthrite juvénile :

##### Définition :

- Inflammation persistante de 5 articulations (arthrite) ou plus dans les 6 premiers mois d'évolution de la maladie.

2 formes de polyarthrite :

1. Sans facteur rhumatoïde (15–20 %) pouvant s'accompagner d'uvéite à « œil blanc » et débutant entre 1–3 ans ou entre 9–14 ans ;
2. Avec facteur rhumatoïde (5 %), proche de la polyarthrite rhumatoïde de

l'adulte, débutant vers 10–12 ans.

### Clinique :

#### Polyarthrite juvénile sans facteur rhumatoïde :

Atteinte articulaire bilatérale, plus ou moins symétrique, des grosses et petites articulations. Fièvre parfois associée. Syndrome inflammatoire biologique fréquent ;

Anticorps antinucléaires peuvent être présents.

Uvéite antérieure ou iridocyclite (10–30 %), sans symptôme clinique (ni douleur, ni rougeur visible) : « uvéite à œil blanc »

#### Polyarthrite facteur rhumatoïde positif :

Surtout les filles (70 % des cas) à l'âge de 10–12 ans.

Atteinte articulaire bilatérale et symétrique : articulations des mains (poignets et doigts), des pieds (chevilles et métatarsophalangiennes), du rachis cervical. Syndrome inflammatoire modéré dans 2/3 des cas.

Facteurs rhumatoïdes positifs.

Facteurs antinucléaires positifs.

### c. Les arthrites avec enthésites (spondylarthropathies)

#### Définition :

- Inflammation persistante de plusieurs articulations (arthrite) et zones d'insertion des tendons sur les os (enthésites) ;
- Uvéite antérieure aiguë à œil rouge.

#### Clinique :

- Garçons (70 % des cas) après 8 ans ;
- Oligoarthrite asymétrique des membres inférieurs ;
- Douleurs des zones d'insertion des tendons sur l'os (enthésites) ;
- Manifestations axiales (lombalgies, fessalgies symptomatiques d'atteinte

sacro iliite) 1 /4 au début de la maladie), apparaissant après quelques années d'évolution;

- Orteil ou doigt en saucisse (atteinte inflammatoire de l'articulation et de la gaine du tendon).
- Syndrome inflammatoire biologique inconstant ;
- Uvéite antérieure aiguë rouge une ou plusieurs fois au cours de la maladie (douleurs, rougeurs oculaires, vision floue), nécessitant une prise en charge ophtalmologique en urgence (1 /3) ;
- Atteinte intestinale inflammatoire parfois associée.

#### d. Arthrite psoriasique juvénile :

- Inflammation persistante de plusieurs articulations
- Psoriasis cutané.
- A défaut : arthrite accompagnée d'au moins deux des signes suivants
- Dactylite, piqueté unguéal (ongles en dé à coudre) ou ;
- Onycholyse

#### e. L'arthrite juvénile idiopathique systémique :

##### Définition :

Maladie rhumatologique pédiatrique rare caractérisée par la survenue variable d'une arthrite chronique, de pics de fièvre élevés par intermittence, d'une éruption maculopapulaire pendant les épisodes de fièvre, d'une hépatomégalie et/ou splénomégalie, d'une lymphadénopathie et d'une sérosité.

##### Clinique :

La maladie apparaît généralement entre l'âge de 3 et 5 ans. Les signes cliniques comprennent la fièvre avec des températures oscillantes sur une période de 24 heures et des pics de plus de 39 °C ou plus. Les pics de fièvre sont associés à

l'apparition transitoire d'une éruption maculaire évanescence. Toutes les articulations, petites ou grandes, peuvent être affectées au début de la maladie. L'atteinte est presque symétrique et peut être oligo- ou polyarticulaire. L'arthrite a tendance à s'aggraver avec le temps, et peut donc n'apparaître que plus tard au cours de l'évolution de la maladie. L'évolution de la maladie varie selon les individus, allant d'une forme monocyclique à une forme récurrente à prédominance systémique, en passant par une polyarthrite progressive pouvant conduire à une maladie articulaire grave et dégénérative.

Le diagnostic de forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (maladie de Still) est un diagnostic d'élimination.

Selon les critères toujours en cours de l'ILAR définis à Edmonton en 2001, il nécessite la présence :

- D'une fièvre quotidienne pendant au moins 15 jours. On documente le caractère typique de la courbe thermique sur au moins 3 jours consécutifs. Idéalement, la température est prise et notée toutes les 4 heures et comporte un à deux pics  $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$  quotidiens, avec retour rapide à une température normale ou basse (typiquement  $< 37\text{ }^{\circ}\text{C}$  entre les pics).
- D'une ou plusieurs arthrites (qui peuvent cependant parfois n'apparaître qu'après plusieurs mois ou années). Souvent des arthralgies/myalgies sont associées.
- Et au moins de l'un des éléments suivants :
  - ❖ Éruption cutanée : typiquement macules transitoires survenant lors des pics fébriles. Sa présence associée à celle d'arthrite(s) est particulièrement évocatrice du diagnostic. Un dermographisme ou un aspect urticarien sont plus rares.



- ❖ Hépatomégalie, splénomégalie et/ou adénomégalies.
- ❖ Séríte (péricardite, épanchement pleural, épanchement péritonéal).

#### 4. Les fièvres récurrentes :

La FMF fait partie des maladies auto-inflammatoires, cette entité comprend plusieurs syndromes responsables de fièvres récurrentes héréditaires (FRH) ou non, dont la symptomatologie clinique peut être similaire à celle de FMF.

##### a. PFAPA (Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenitis) :

Egalement appelé syndrome de Marshall, il est l'une des causes possibles de fièvre récurrente. Il ne s'agit pas d'une maladie héréditaire, les causes de cette maladie sont actuellement inconnues.

Il se caractérise :

- Par des épisodes de fièvre, une inflammation de la gorge (pharyngite, angine sans germe),
- Des ganglions cervicaux et/ou des aphtes, des céphalées, des douleurs abdominales, et des vomissements.

Ce syndrome guérit spontanément en quelques mois ou années [219]

##### b. Les déficits en mévalonate kinase ou MKD (mévalonate kinase deficiency) :

Le MKD est une pathologie héréditaire de transmission autosomique récessive. La maladie est liée à une mutation du gène MVK qui code la mévalonate kinase [218]. Ces déficits regroupent :

###### **b.1. Le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (igd) ou HIDS :**

Le déficit partiel en mévalonate kinase, première enzyme impliquée dans la biosynthèse du cholestérol. Il se caractérise par l'apparition d'épisodes de fièvre en général avant l'âge de 1 an, associée à la présence d'adénopathies cervicales, d'une pharyngite, de douleurs abdominales, des vomissements et une anorexie, avec

parfois une atteinte cutanée (urticaire, purpura), une atteinte buccale (aphtes), et des douleurs musculaires ou articulaires.

### **b.2. L'acidurie mévalonique : Déficit complet en mévalonate kinase :**

Elle est caractérisée par un retard psychomoteur, un retard staturo-pondéral, une ataxie cérébelleuse progressive, des traits dysmorphiques, un déficit visuel progressif et des épisodes récurrents de fièvre accompagnés par une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, des symptômes abdominaux, une arthralgie et une éruption cutanée.

### **c. [Le syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF \(Tumor necrosis factor type 1\) ou TRAPS \(the TNFreceptor associated autoinflammatory syndrome\) :](#)**

Il s'agit d'une maladie exceptionnelle, de transmission autosomique dominante.

Le gène en cause est TNFRSF1A codant pour un récepteur du TNF.

Ses principales manifestations sont les accès de fièvre, douleurs abdominales associées parfois aux vomissements et diarrhées, myalgies, éruptions cutanées et des arthrites.

Cette maladie peut également évoluer vers l'amylose secondaire [216].

### **d. [Les pathologies auto-inflammatoires systémiques associées à la Cryopyrine ou CAPS \(Cryopyrin associated periodic syndrome\) :](#)**

Elles regroupent plusieurs maladies :

#### **d.1. L'urticaire familiale au froid :**

Déclenché par l'exposition au froid, il se manifeste par une fièvre récurrente, une éruption cutanée pseudourticarienne, des douleurs articulaires, et une atteinte oculaire.

### **d.2. Le syndrome de Muckle – Wells :**

Rarissime, il se manifeste par des accès inflammatoires d'urticaire, de fièvre, des arthralgies voire de véritables arthrites, des myalgies, et une inflammation oculaire (conjonctivite). A ces signes s'associe une surdité neurosensorielle qui s'installe dans l'adolescence.

### **d.3. Le syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire ou**

#### **CINCA :**

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

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

Leur mode de transmission est autosomique dominant [217].

Le tableau suivant regroupe les fièvres récurrentes héréditaires qui peuvent simuler une FMF. (Figure 18)

Fièvres récurrentes héréditaires				
	FMF	TRAPS	HIDS	MWS/FCAS/CINCA
Transmission	AR	AD	AD	AR
Durée accès	<3j	>7j	3-7j	variable
Signes abdo.	+	+	+	-
Signes artic.	+	+	+	+
Signes thora.	+	+	+	-
Signes cutanés	<5%	70%	>90%	urticaire
	pseudo érysipèle	variés	adénopathies	surdité/froid /papillite
Amylose	+	+	+	+

Figure 18 : Les fièvres récurrentes héréditaires

#### e. Syndrome de Blau :

C'est une maladie inflammatoire systémique rare, caractérisée par une arthrite granulomateuse précoce, une uvéite et une éruption cutanée.

Elle est due à une mutation héritée ou de novo du gène NOD2. Elle se transmet selon le mode autosomique dominant dans la forme familiale [221].

#### f. Neutropénie congénitale sévère :

Il s'agit d'un déficit immunitaire caractérisé par un taux de polynucléaires bas (<200/mm<sup>3</sup>) sans déficit lymphocytaire associé. Cette neutropénie conduit à des infections bactériennes ou mycotiques à répétition, de localisation très variable. Les sites les plus fréquents sont cutanéomuqueux, ORL et pulmonaires. Une ou deux mutations de l'un de ces gènes peuvent être en cause : le gène de la neutrophile élastase (ELA2), le gène GFI1, le gène HAX1, le gène G6PC3 et les mutations activatrices du gène de la maladie de Wiskott Aldrich (WASP).

Ces mutations ont des transmissions différentes: autosomique dominante pour ELA2 et GFI1, autosomique récessive pour HAX1 et G6PC3, et récessive liée à l'X pour WASP [222].

#### g. Neutropénie cyclique :

Il s'agit d'une pathologie très rare, la transmission génétique est autosomique dominante. La mutation responsable de cette anomalie est située sur le gène de l'élastase [222].

## V. Sur le plan paraclinique :

### 1. La biologie :

Les signes biologiques sont peu spécifiques et peuvent se voir dans d'autres pathologies et les modifications sont paroxystiques, cependant leur normalisation entre les poussées n'est pas la règle.

#### a. Anomalies des protéines de l'inflammation :

Le syndrome inflammatoire est un élément important pour orienter le diagnostic mais il ne le confirme pas vu son manque de spécificité.

##### • VS et CRP :

- L'élévation de la VS et de la CRP est variable [104].
- Dans notre série, la VS a été réalisée chez tous nos patients à plusieurs reprises. Nous avons retenu les valeurs au diagnostic de la maladie
- La VS était accélérée dans 100 % des cas, la valeur moyenne de 45mm à la 1ère heure et avait dépassé 50 mm à la 1ère dans 4cas soit une fréquence de 44 %.
- La CRP était élevée dans tous les cas (100 %)

##### • Autres protéines inflammation :

- Une augmentation importante du fibrinogène, des globulines  $\beta$ , de l'haptoglobine ont été décelés durant les différentes phases de la FMF, surtout pendant et juste après les attaques, et de façon encore plus accentuée lors de la progression de l'amylose [104].
- Comparée à la période de rémission, la concentration de la protéine sérique amyloïde A (SAA) augmente significativement pendant les attaques [105].
- Une autre protéine de la phase aiguë de l'inflammation, la phospholipase A soluble de type II (PLA), augmente 50 fois pendant les attaques, alors qu'elle

est presque indétectable pendant les périodes de rémission [105]. Cette phospholipase pourrait affecter la réponse inflammatoire en libérant l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes des membranes cytoplasmiques

#### **b. Numération de la formule sanguine :**

- La NFS était réalisée systématiquement chez tous nos patients et avait montré une anémie microcytaire chez 5 patients (55% des cas), avec une hyperleucocytose à prédominance des neutrophiles dans 3 cas (33% des cas)
- Les crises de la FMF sont caractérisées par un afflux massif de leucocytes polymorphonucléaires (PMN) dans les régions affectées par l'inflammation [105]. La présence de ces cellules et leur rôle incontesté dans les réponses immunitaires et inflammatoires de l'organisme traduisent le caractère inflammatoire de la maladie. La leucocytose peut atteindre 20000/mm<sup>3</sup>, mais elle est inconstante et de durée brève (<24h).
- Le taux de plaquette reste normal.

#### **c. Autres signes biologiques :**

- Atteinte rénale : protéinurie isolée, syndrome néphrotique, élévation de l'urée et de la créatinine.

**Le bilan rénal (sanguin et urinaire) a été réalisé chez nos malades, est revenu normal.**

#### **d. Perturbations immunologiques :**

- Un déficit de l'inhibiteur du fragment C5a du complément, médiateur majeur de la réponse inflammatoire, et de l'interleukine 8 (IL-8), a été trouvé dans le liquide péritonéal de patients atteints de la FMF ; cela pourrait expliquer les accès inflammatoires typiques de la FMF qui seraient dû, en partie, à

l'absence de suppression de la réponse inflammatoire à C5a [106]

- Le réseau des cytokines est activé durant les attaques de la FMF. Les concentrations de l'interleukine 6 (IL-6), et des récepteurs solubles du facteur nécrosant des tumeurs (Tumor Necrosis Factor, TNF), p55 (sTNFrp55) et p75 (sTNFrp75) sont plus élevées pendant les attaques que pendant les périodes de rémission [107].
- Les taux d'immunoglobulines (Ig) ont aussi été mesurés dans le sérum des patients atteints de la FMF [116]. Les résultats montrent une augmentation de 23 %, 13 %, 17 % e13 % des IgA, IgM, IgG et IgD, respectivement. L'augmentation de taux d'Ig peut faire évoquer la maladie du déficit en mévalonate kinase, anciennement appelée syndrome hyper-IgD

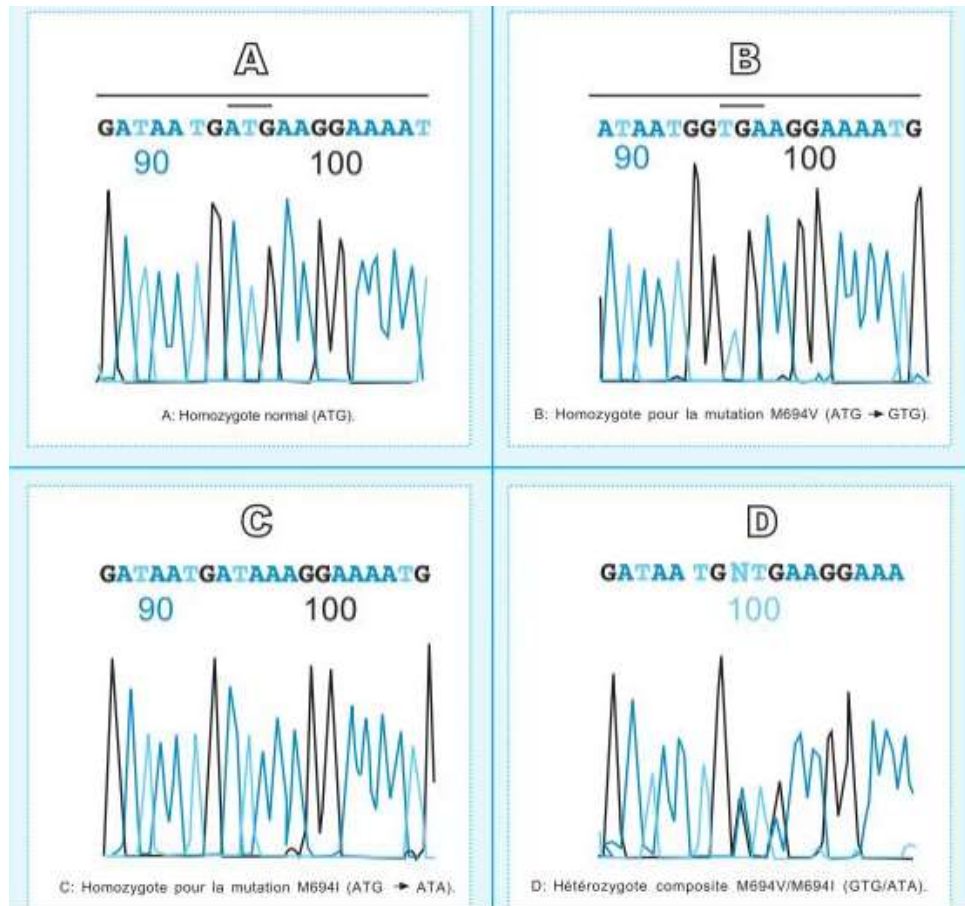
Dans notre étude, le bilan immunologique a été demandé dans le cadre de diagnostics différentiels.

## 2. Bilan génétique :

Le test génétique constitue le seul élément biologique spécifique de la FMF et devrait progressivement se substituer à de grosses explorations lourdes et coûteuses, et pourrait se faire de plus en plus tôt dans l'évolution de la maladie.

Ce bilan a été réalisé chez 8 de nos patients.





**Figure 19** : mise en évidence des mutations du codon 694 par séquençage de l'exon 10 du gène MEFV.

La découverte de deux mutations signe un diagnostic «positif», sous réserve confirmation que ces deux mutations ne sont pas portées par le même chromosome (cas des allèles complexes). Si les deux mutations sont alléliques (en cis), la confirmation génétique du diagnostic de la FMF implique l'identification d'une troisième mutation sur l'autre chromosome (en trans). La non détection de deux mutations par l'utilisation d'un test génétique limité à un criblage partiel du gène MEFV ne doit pas être considéré comme un test «négatif ». Dans ce cas, le test doit être interprété comme «non contributif », et le diagnostic de la FMF ne peut être formellement exclu [110]

Dans une étude égyptienne chez 66 enfants, 63,6% des cas présentaient des mutations positives variant entre hétérozygotes simples (31,8%), hétérozygotes composites (21,2%) et homozygotes (10,6%). Parmi les allèles des études, M694V a été la mutation la plus fréquente trouvée suivie par V726A puis M680I (18,8%, 17,42% 12,1% respectivement) [111].

Dans une autre étude, Al-Alami et al. ont étudié des échantillons mixtes de population d'enfants arabes d'Egypte, de Syrie, d'Irak et l'Arabie saoudite, et ont trouvé seulement 53,4% de mutations positives avec comme types de mutations la M694V et V726A les plus courantes [112].

Au Maroc, une récente étude faite à l'institut d'hygiène de Rabat, qui a porté sur 120 patients atteints de FMF [119] avait montré que 56 patients étaient porteurs de mutations au niveau de l'exon 2 et 10 du gène MEFV, parmi ces mutations : 24 étaient homozygotes dont 14 mutations M694V/ M694V et 8 mutations M694I/ M694I, 13 étaient hétérozygotes et 19 avaient un seul type de mutation (tableau 9). La fréquence des allèles était de 47% M694V, 32 % M694I, 6.5 % A744S, 4 % M680L et 2 % M694del, et 6.5% E148Q. La mutation M694del a été rencontrée dans 2% des allèles et à l'état hétérozygote composite au niveau du codon 694 chez 2 patients. Les mutations V726A et M680I n'étaient pas trouvées chez ce groupe de patients.

Pour les 64 patients restants, aucune mutation n'a été trouvée au niveau de l'exon 2 et 10 du gène MEFV soit à cause d'une erreur diagnostique de la maladie, soit l'existence de mutations dans d'autres exons du gène. Ce résultat pose la probabilité d'existence d'autres gènes n'ont encore identifiés.

**Tableau 17 : la fréquence des mutations du MEFV chez les 120 patients marocains.****[119]**

Type de mutation	Génotype	Nombre
Homozygotes	M694V/ M694V	14
	M694I/ M694I	8
	M680L/ M680L	2
Hétérozygotes	M694V/ M694I	9
	M694V/ A744S	1
	M694I/ E148Q	1
	M694V/ M694del	1
	M694I/ M694del	1
Une seule mutation	M694V/ N	5
	M694I/ N	3
	I692del/ N	1
	M680L/ N	0
	E148Q/ N	3
	A744S/ N	5
	R761H/ N	1
	K695R/ N	1
Nombre de patients avec mutations		56
Nombre de patients sans mutations identifiées		64
Total des patients		120

Au total, cette étude a montré que deux mutations au niveau du codon 694 prédominent dans la population marocaine : la M694V et M694I, et que la mutation M694V a été la plus commune des allèles testés, la fréquence de cette mutation peut être expliquée par le fait qu'elle a été amenée au Maroc au cours des différentes migrations de certaines populations et notamment par les juifs non ashkénazes et par les espagnols.

Quant à la mutation M694I, elle a été trouvée chez les patients originaires du rif (85%), ce qui présume que l'origine de cette mutation est l'Algérie et qu'elle a été disséminée au nord d'Afrique par des descendants berbères.

Donc le spectre de mutation de la FMF au Maroc reflète l'histoire du Maroc, marquée par plusieurs vagues de migration depuis des années, chose qui demande une adaptation du diagnostic moléculaire dans la population marocaine [119].

Dans notre série, les mutations les plus fréquentes étaient la M694V et M694I, ce qui concorde avec les résultats de l'étude faite par l'équipe du Pr.Sefiani.

Une autre étude maghrébine [120], ayant pour but de déterminer la fréquence des mutations MEFV au sein de cette population, a été menée sur 209 patients suspects de FMF originaires d'Algérie (85), du Maroc (87) et de la Tunisie (37). Le diagnostic de FMF a été confirmé par la présence de deux mutations à l'état, soit homozygote, soit hétérozygote composite, chez 29 Algériens, 33 Marocains et 7 Tunisiens. Un seul allèle a été trouvé chez 11 Algériens, 9 Marocains et 6 Tunisiens. Les deux mutations les plus fréquentes sont M694I et M694V, mais leur répartition dans les trois pays est très différente, M694I représente 80% des allèles mutés en Algérie, 37% au Maroc et 25% en Tunisie, alors que la mutation M694V représente 5% en Algérie, 49% au Maroc et 50% en Tunisie (tableau 18). La mutation M694I est spécifique des populations arabes du Maghreb et n'est pas retrouvée dans les autres populations à risque citées auparavant, contrairement à la mutation M694V. Ces deux mutations sont très anciennes : elles sont apparues il y a plus de 2000 ans..

**Tableau 18 : spectre des mutations MEFV au sein de la population arabe du Maghreb**

[121].

	Algérie	Maroc	Tunisie
M694I	55	28	5
M694V	4	37	10
M680I	1	1	1
E148Q	6	5	3
M680L	0	2	0
V726A	1	0	0
A744S	2	0	1
Total des allèles	69	75	20

Une corrélation génotype phénotype a pu être réalisée dans d'autres travaux (voir la partie physiopathologie et étiopathogénie), malheureusement, cette corrélation ne peut être faite dans notre série à nombre très réduit. On peut, tout de même, constater que pour les deux malades qui avaient des rectorragies, comme signe clinique non typique, un n'avait pas été confirmé génétiquement et l'autre avait une mutation M694I à l'état hétérozygote.

### 3. Bilan radiologique :

#### a. Echographie abdominale :

- Elle offre un apport considérable pour éliminer une urgence chirurgicale, et dans le cadre du diagnostic différentiel.
- Pour notre série, cet examen a été réalisé chez tous les patients, elle était strictement normale.

#### b. TDM abdominale :

Elle est demandée dans le cadre du diagnostic différentiel et pour éliminer une urgence chirurgicale également.

Dans notre série 3 patients ont bénéficié du scanner abdominal qui revenu sans anomalies.

#### c. Radiologie standard :

La radiographie des articulations : a été réalisée chez les 3 patients ayant des arthralgies importantes, était normale.

- Les lésions les plus fréquentes décrites dans la littérature sont les images de déminéralisation et destruction cartilagineuse.

Radiographie thoracique : Cette radiographie a été faite chez 3 patients et a été normale.

La radiographie standard est souvent normale, elle montre rarement une lame d'épanchement pleural et/ ou bande d'atélectasie persistante entre deux et dix jours.

ASP : Cette radiographie a été faite chez 3 patients et a été normale.

#### 4. Bilan endoscopique

Dans notre série, la coloscopie a été faite chez 3 malades avec la réalisation de biopsies. Elle était normale chez les 3.

Le résultat anatomo-pathologique est revenu en faveur d'une colite interstitielle chronique non spécifique chez 2 patients, et une muqueuse colique strictement normale chez un seul patient.

Une étude turque réalisée sur 16 patients atteints de la FMF, a montré que chez les 16 patients l'examen macroscopie lors de la coloscopie était strictement normal mais l'examen histopathologique était en faveur de d'une colite inflammatoire chez 21% et une muqueuse normale chez 69% des patients [122].

## **VI. Sur le plan thérapeutique :**

Le nombre de travaux purement pédiatriques étudiant les différents traitements de la FMF est en nette augmentation, et les schémas thérapeutiques sont de mieux en mieux bien individualisés.

### **1. But :**

Le traitement a pour but essentiellement de soulager les signes cliniques, de limiter l'évolution de la maladie et de palier aux complications.

### **2. Moyens et indications :**

Au début, pour alléger leurs souffrances, les patients ayant une FMF étaient traités uniquement par les analgésiques pendant les crises, puis par la colchicine après la découverte de son efficacité dans cette maladie.

#### **a. Antalgiques, antispasmodiques et AINS :**

Ce traitement a pour but de soulager les douleurs, il peut être débuté dès les premiers symptômes de la crise mais il ne permet en général qu'un contrôle partiel des symptômes.

#### **b. Colchicine :**

Le traitement par colchicine remonte à 1972, instauré par Goldfinger qui a noté l'efficacité et l'effet prophylactique de la colchicine chez les patients FMF [123]. L'efficacité de la colchicine comme traitement préventif des accès et de l'amylose est maintenant bien établi.

Pour la dose de la colchicine, certains auteurs recommandent un traitement à base de 0.5 mg/j avant l'âge de cinq ans, de 0,5 à 1 mg entre cinq ans et 10 ans puis 1 à 2 mg/ j au-delà en fonction de la réponse clinique [124, 125]

Majeed et al. ont rapporté que 0,5 mg, 1mg et 1,5 mg de colchicine / jour



serait efficace chez les enfants de moins de 7, de 7 et 12,6 respectivement [126].

Des études faites par Astvatsatrian et al [127 ; 128] suggèrent qu'il faut être prudent dans le dosage chez le tout petit enfant, comme il existe une grande variété du poids et la surface corporelle des enfants, les doses données en mg / kg / jour ou mg / m<sup>2</sup>/ jour seraient plus efficaces et plus fiables que les doses données à titre de mg/j. Dans ces études, environ un quart des patients avaient besoin de «doses optimales colchicine efficaces» supérieure à 0,05 mg / kg / jour, avec un minimum de 0,02 mg / kg / jour .Ces études indiquent que la prescription de la colchicine en fonction du poids ou de la surface corporelle serait plus appropriée chez les enfants atteints de la FMF.

Le traitement par la colchicine est généralement sûr et bien toléré. La plupart des effets indésirables de la colchicine comme la diarrhée ou des nausées sont légers à modérés et répondent généralement à l'adaptation de la dose [129].

La colchicine est le traitement de fond de référence visant à maîtriser les accès inflammatoires de la FMF et à prévenir l'amylose rénale. La réponse favorable à la colchicine fait partie des critères majeurs de diagnostic clinique de FMF dans les critères de Tel Hashomer et des critères mineurs dans les critères de Livneh [124] [125].

Il est recommandé de ne pas attendre la confirmation génétique de FMF pour débiter la colchicine chez un patient diagnostiqué cliniquement, parce que la non détection de mutations ne permet pas d'exclure le diagnostic. En pratique, la prestation d'analyse moléculaire du gène MEFV dans les laboratoires de génétique médicale ; y compris le laboratoire de génétique de l'INH ; porte sur la recherche des mutations les plus fréquentes qui sont concentrées au niveau de l'exon 10 majoritairement. Certains laboratoires analysent également l'exon 2 [130].

Par conséquent, les patients porteurs des mutations rarissimes autres que les mutations de l'exon 10 et 2, ne seront pas identifiés par l'étude moléculaire de routine. Le test à la colchicine est très précieux dans le diagnostic de FMF, et doit être démarré avant les résultats moléculaires.

Dans la littérature, 5 à 10% des patients en moyenne sont résistants à la colchicine, et 5% sont intolérants [131]

Il n'existe pas de consensus international pour définir un patient résistant, mais la première cause de persistance de symptômes inflammatoires au cours de la FMF est la non observance du traitement suivie par l'administration de doses insuffisantes [130].

Les patients présentant plus de 4 accès inflammatoires par an nécessitent l'augmentation de la dose thérapeutique de colchicine jusqu'à obtention d'une réponse clinique. En cas de persistance des accès (> 6 accès par an) malgré une dose maximale de colchicine (2 mg pour l'enfant et 3 mg pour l'adulte), une biothérapie alternative par les inhibiteurs de l'IL1 doit être suggérée [132].

**Dans notre série, tous nos patients ont bien répondu à la colchicine.**

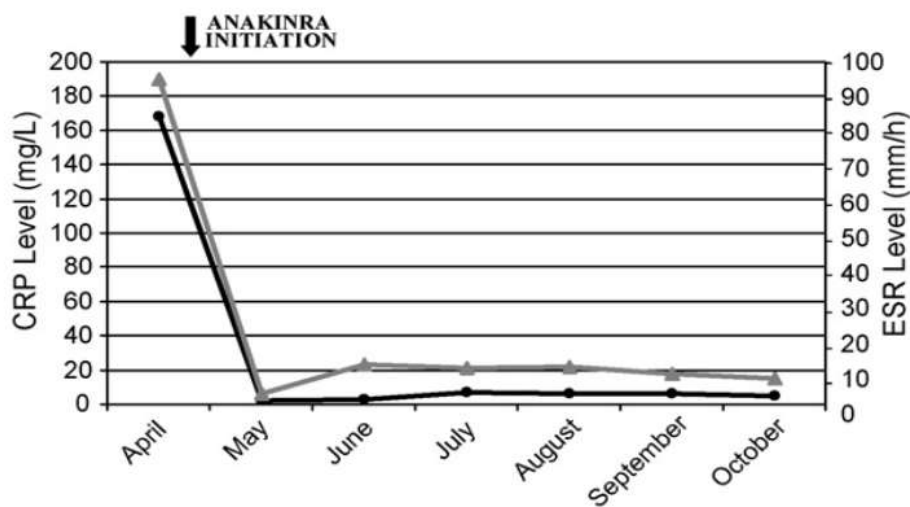
### **c. [Biothérapie : anakinra](#)**

La découverte de la pyrine comme protéine impliquée dans la FMF qui active le précurseur de l'IL-1 $\beta$ , a poussé les chercheurs à tester des molécules dirigées contre l'IL [133].

L'anakinra est une forme recombinante de l'interleukine humaine (IL)-1 antagoniste du récepteur de type I qui cible IL-1-récepteur qui est exprimé dans de nombreux tissus [134].

L'IL-1 agit sur diverses cibles, induisant ainsi des manifestations systémiques à type d'accès fébriles récidivants, de neutrophilie, de thrombocytes, d'élévation de la protéine amyloïde sérique A et de la CRP et, enfin, d'anémie

Les cas rapportés dans la littérature d'enfants atteints de FMF ont reçu l'anakinra à la dose de 1 mg / kg. Cette posologie a été bénéfique chez l'ensemble des patients [135] sur le plan clinique et para clinique, avec une diminution significative de la CRP et la VS (figure 20).



**Figure 20 :** Évolution de la protéine C-réactive plasmatique (trait noir et cercles) et de la vitesse de sédimentation (trait gris et triangles)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X08001097>

La durée du traitement n'est pas encore précise et dépend de l'évolution clinique.

Actuellement, neuf cas sont publiés ayant reçu un traitement par Anakinra, avec pour indications [134] :

- Contrôle incomplet de la maladie malgré le traitement par la colchicine :

L'application quotidienne de la colchicine est le traitement standard pour la prophylaxie des crises de FMF et les dépôts amyloïdes dans la FMF. Cependant il y'a des patients ne répondant pas au traitement, avec comme conséquence des crises de FMF fréquentes et plus graves pouvant gravement compromettre la qualité de vie et augmenter le risque d'amylose secondaire [135]. Cette situation permet d'envisager un traitement par anakinra pour éviter l'évolution défavorable de la maladie.

- Survenue d'effets secondaires graves sous colchicine :

Certains patients développent des effets secondaires graves incluant l'altération de la moelle osseuse et des réactions dermatologiques sévères imposant l'arrêt du traitement et le recours à l'anakinra [136].

- Des niveaux élevés et persistants de la protéine SAA et/ ou complications rénales malgré le traitement par la colchicine :

La production de la protéine SAA est fortement corrélée à la charge amyloïde et dysfonctionnement rénal [137] et peut donc être utilisée pour évaluer le risque pour l'amylose systémique. Les niveaux élevés de la SAA en permanence, même pendant la période asymptomatique, constitue un facteur de risque important du développement de l'amylose AA systémique. Le traitement par anakinra normalise les taux de SAA ou les diminue chez les enfants avec risque d'insuffisance rénale terminale [138]. L'ensemble des cas rapportés indiquent que l'anakinra peut être bénéfique pour diminuer le risque de l'amylose AA systémique chez les patients FMF avec facteurs de risque [139].

En conclusion :

- L'ensemble de cas publiés indique que le traitement par anakinra pourrait être une bonne alternative en cas de résistance ou d'intolérance à la colchicine.
- Ces observations incitent à évaluer l'innocuité et l'efficacité de ce traitement dans des grands essais contrôlés

## VII. Evolution et pronostic :

L'évolution de la FMF est imprévisible et différente selon les patients.

Après une phase de latence de 3 à 4 ans en moyenne, les crises s'installent au long cours avec une tendance vers l'extinction définitive avec l'âge.

La survenue des crises est imprévisible, sans facteur déclenchant notable.

Elles se succèdent à un rythme irrégulier, la durée des remissions peut varier de quelques jours à plusieurs années chez un même enfant.

Le profil des crises peut varier dans le temps chez un même patient ce qui rend difficile la description d'un profil type. Certains patients ont très peu de crises et/ou des crises très atténuées qui rendent leur vie tout à fait supportable.

D'autres, vivant un véritable «état de mal périodique», ont des crises sévères quasi quotidiennes et insensibles aux thérapeutiques.

On distingue :

- Les crises modérées : espacées, peu symptomatique, n'entravant pas les activités habituelles de l'enfant. Ce sont les formes bien tolérées.
- Les crises rapprochées : perturbant le psychisme et scolarité.
- Les crises très fréquentes : pluri mensuelle, voire bihebdomadaires, retentissant fortement sur le comportement, l'état général et la croissance staturo-pondérale.

Dans tous les cas de figure, de longues rémissions sont possibles.

Le pronostic dépend essentiellement de la survenue d'une amylose.

### L'amylose rénale :

L'amylose de la FMF est avant tout une amylose rénale, comme dans les autres amyloses AA. C'est elle qui a permis d'établir l'histoire naturelle typique de la néphropathie amyloïde avec ses 4 phases : dépôts d'amylose asymptomatiques, protéinurie, syndrome néphrotique puis insuffisance rénale évolutive vers l'insuffisance rénale terminale.

La néphropathie amyloïde était la principale cause de mort au cours de la FMF, avant l'ère de la colchicine. L'atteinte de la rate précède la néphropathie mais reste le plus souvent asymptomatique. Les autres organes atteints préférentiellement sont le tube digestif, la thyroïde et le cœur. La cardiopathie est rare et ne s'observe que chez les malades chez qui l'amylose évolue depuis longtemps [140]

Tous les malades atteints de FMF ne développent pas d'amylose. Si dans l'ensemble l'amylose complique des formes sévères de FMF marquées par la précocité et la sévérité des accès inflammatoires, cela n'est pas absolu et cette complication peut même survenir en l'absence de tout accès inflammatoire clinique, On sait aussi depuis longtemps que la prévalence de l'amylose est variable suivant les ethnies. Toutes ces données suggèrent que des facteurs génétiques et/ou environnementaux participent à la survenue de l'amylose dans la FMF. On sait maintenant que l'amylose survient préférentiellement en association avec la mutation M694V à l'état homozygote. Cette association n'est cependant pas exclusive et plus de 10 génotypes comprenant diverses mutations homozygotes et hétérozygotes composites ont été décrites en association avec l'amylose. Il est probable que d'autres facteurs génétiques et d'environnement interviennent.

En l'absence de diagnostic et de traitement approprié, l'amylose peut encore de nos jours compliquer l'évolution de la FMF.

Dans une étude ayant repris 425 cas pédiatriques [141], 42% des enfants ont développés une amylose avec un ratio garçon / fille élevé (111/69), avec une fréquence significativement élevée de développement de l'amylose chez les patients avec l'histoire familiale d'amylose positive. La présence d'une histoire familiale de l'amylose a en effet été définie comme le facteur de risque le plus important dans le développement de l'amylose chez ces patients, la présence de consanguinité est un autre indicateur important.

On peut conclure que les facteurs de risque du développement d'une amylose sont de deux types : génétiques et non génétiques :

- Facteurs de risque génétiques :

On peut les distinguer en deux groupes : les facteurs génétiques liés au gène MEFV et les facteurs génétiques liés à des gènes modificateurs : gène SAA et gène MICA.

Concernant les premiers : la mutation M694V constitue le principal facteur de risque d'amylose à la fois à l'état homozygote et hétérozygote. Toutefois, il a été rapporté des patients ayant une amylose et des mutations différentes comme M694I, M680I et S1791 [142]. La mutation V726A est associée à une diminution de fréquence de l'amylose et semble donc jouer un rôle protecteur, même si un cas allant contre cette hypothèse a été rapporté [143]. Pour les deuxièmes facteurs génétiques de risque, Cazaneuve et al [144] ont montré que le génotype type SAA  $\alpha/\alpha$  multipliait par sept le risque de développer une amylose rénale par rapport aux autres génotypes SAA.

En 2001, Touitou et al [145] ont identifié le gène MICA qui semble agir comme un modulateur de la sévérité de la maladie périodique. L'association des mutations M694V et MICA-A9 déterminerait un phénotype sévère tandis que la mutation MICA-



A4 serait en cause dans un phénotype peu sévère.

- Facteurs de risques non génétiques :

Ils font intervenir le sexe, les hommes ayant quatre fois plus de risque que les femmes et des facteurs d'environnement. L'origine ethnique a été identifiée comme étant le principal facteur de risque de l'amylose rénale [146].

De manière générale, le pronostic est plutôt favorable mais les statistiques sont très variables selon les études, la maladie peut durer longtemps sans être sévère.

**Dans notre étude aucun de nos patients n'a développé une amylose rénale.**

# CONCLUSION

La fièvre méditerranéenne familiale est une maladie génétique autosomique récessive répandue dans certaines populations, particulièrement chez les Arméniens, les Turcs, les arabes et les juifs d'Afrique du Nord.

C'est une affection rare, sa fréquence rapportée dans la littérature chez les enfants arabes est estimée à 1/2600.

Pour l'ensemble des auteurs la maladie débute aux alentours de 7 ans, elle touche les deux sexes mais avec une prédominance masculine, ce qui concorde avec nos résultats.

Ses manifestations cliniques sont paroxystiques et apparemment sans cause apparente. La fièvre, maître symptôme, dure environ 48 heures et s'accompagne de douleurs abdominales, de douleurs articulaires et de douleurs thoraciques traduisant l'inflammation des séreuses.

Les crises sont suivies d'une période de latence de durée variable pendant laquelle le patient reste le plus souvent asymptomatique.

Sur le plan paraclinique, la biologie montre un syndrome inflammatoire quasi-constant cependant il ne confirme pas le diagnostic vu le manque de spécificité.

Les examens radiologiques sont demandés le plus souvent vu le chevauchement des signes de la FMF avec d'autres diagnostics différentiels et généralement ils ne montrent pas d'anomalie spécifique.

L'identification du gène MEFV en 1997, a permis la mise au point du premier diagnostic de certitude en révélant des mutations chez 70% des patients présentant une FMF typique.

Les principaux diagnostics différentiels qui sont la source des difficultés diagnostiques de la FMF sont :

- Les MICI
- L'arthrite juvénile idiopathique
- Les infections ( virales, parasitaires ..)
- Connectivites ( lupus ..)
- D'autres maladies autoinflammatoires (syndrome d'hyper IgD..)

Concernant le traitement, La colchicine est le traitement de référence permettant de prévenir la survenue des poussées inflammatoires mais aussi de normaliser l'inflammation chronique infra-clinique et ainsi la survenue de l'amylose secondaire.

La résistance vraie à la colchicine est très rare et doit nécessiter de contrôler sa bonne observance et d'éliminer une autre cause (maladie inflammatoire associée) avant de discuter l'intérêt d'une biothérapie ciblant en priorité l'interleukine 1 comme l'anakinra.

Tous nos patients ont bien répondu à la colchicine et aucun d'entre eux n'a bénéficié d'une biothérapie.

L'évolution est chronique et variable, elle peut être émaillée d'une grave complication qui est l'amylose rénale, cette dernière peut menacer le pronostic vital, cependant le pronostic global reste favorable avec un suivi régulier.

# RÉSUMÉS

## RESUME

La fièvre méditerranéenne familiale est une maladie génétique autosomique récessive répandue dans certaines populations dont celles du bassin méditerranéen, la fièvre demeure le maître symptôme.

Ce travail consiste en l'analyse rétrospective de 9 cas de fièvre méditerranéenne familiale colligés au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 12 ans allant de 2010 à 2021.

Notre travail a permis de conclure :

### Sur le plan épidémiologique :

La FMF chez l'enfant est une affection rare, La fréquence par rapport aux admissions dans notre service était de 0.07%.

L'âge moyen de début de la maladie est de 5 ans, l'âge moyen au diagnostic est de 7 ans avec des âges extrêmes au moment du diagnostic de 2ans et 13 ans.

Les garçons sont plus touchés que les filles avec un sexe ratio F/H =0.5

### Sur le plan clinique :

Les signes généraux sont constants au cours de la FMF, la fièvre a été retrouvée dans 100% des cas.

les autres signes cliniques étaient : les douleurs abdominales (88%), signes articulaires (44%), les rectorragies étaient présents dans 22% des cas.

Nos 9 cas répondaient aux critères de Yalçinkaya.

Sur le plan para clinique :

Un syndrome inflammatoire biologique a été retrouvé chez tous les malades, comme l'illustre :

- Une VS accélérée chez tous les malades (100 %)
- Une CRP était élevée chez tous les malades (100%)
- Une ferritinémie élevée à chaque fois où elle a été demandée
- Et l'EPP qui a montré une augmentation des alpha2 globulines chez le seul malade qui l'a faite.

L'analyse de la NFS de nos patients a permis de constater :

- Une anémie microcytaire chez 55% des malades
- Une hyper leucocytose à prédominance des neutrophiles dans 33% des cas.

Le bilan rénal réalisé chez tous nos patients était normal.

Le bilan radiologique était normal.

Le bilan endoscopique était normal.

L'étude génétique a révélé :

- Chez 6 patients : présence de la mutation M694V à l'état homozygote chez 4 cas, la mutation M694I chez 2 cas, une à l'état homozygote et l'autre hétérozygote.
- -Chez 2 patients : étude génétique normale.
- -Chez 1 patient : étude génétique non faite.

Sur le plan thérapeutique :

Le traitement instauré était à base de colchicine chez les 9 cas, associé aux AINS et au Phloroglucinol pour soulager les douleurs abdominales.

Tous nos patients ont bien répondu à la colchicine et aucun d'eux n'a nécessité la biothérapie.

Sur le plan évolutif :

L'évolution était favorable chez tous nos malades avec une rémission clinique et biologique après un recul moyen de 3 ans.



## SUMMARY

Familial Mediterranean fever is an autosomal recessive genetic disease prevalent in some populations; the fever is the master symptom.

This work consists of a retrospective analysis of 5 cases with familial Mediterranean fever collected at pediatric ward of Fes university hospital during a period of 10 years from 2010 to 2021.

Our work led to the conclusion:

### On the epidemiological plan :

FMF in children is a rare condition. The frequency in relation to admissions to our department was 0.07%.

The average age of onset of the disease is 5 years, the average age at diagnosis is 7 years with extreme ages at diagnosis of 2 years and 13 years.

Boys are more affected than girls with a sex ratio F/M =0.5

### On the Clinical plan :

The general signs are constant during the FMF, fever was found in 100% of cases.

the other clinical signs were: abdominal pain (88%), joint signs (44%), rectal bleeding was present in 22% of cases.

Our 9 cases met the Yalçinkaya criteria.

### On the paraclinical plan:

A biological inflammatory syndrome was found in all patients, as illustrated:

- Accelerated ESR in all patients (100%)
- CRP was elevated in all patients (100%)
- Elevated serum ferritin each time it was requested
- And the EPP which showed an increase in alpha2 globulins in the only

patient who did it.

The analysis of the NFS of our patients made it possible to note:

- Microcytic anemia in 55% of patients
- Hyperleukocytosis predominantly neutrophils in 33% of cases.

The renal assessment performed in all our patients was normal.

The radiological assessment was normal.

The endoscopic assessment was normal.

The genetic study revealed:

- In 6 patients: presence of the M694V mutation in the homozygous state in 4 cases, the M694I mutation in 2 cases, one in the homozygous state and the other heterozygous.
- In 2 patients: normal genetic study.
- In 1 patient: genetic study not done.

#### On the therapeutical plan:

The treatment instituted was based on colchicine in the 9 cases, combined with NSAIDs and Phloroglucinol to relieve abdominal pain.

All our patients responded well to colchicine and none of them required biotherapy.

#### On an evolutionary plan:

The evolution was favorable in all our patients with clinical and biological remission after an average follow-up of 3 years.

## ملخص

لحمى العائلية المتوسطة هي مرض وراثي ينتقل حسب النمط المتنحي عند بعض الأجناس، الحمى هي العرض الأساسي.

يتكون هذا العمل من تحليل استعادي لـ 9 حالات من حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية تم جمعها في قسم الأطفال في CHU الحسن الثاني بفاس لمدة 12 عامًا من 2010 إلى 2021. أدى عملنا إلى الاستنتاج:

### وبائياً:

تعد حمى البحر المتوسط عند الأطفال حالة نادرة ، حيث بلغ معدل التكرار فيما يتعلق بالقبول في قسمنا 0.07%.

متوسط العمر عند ظهور المرض هو 5 سنوات ، ومتوسط العمر عند التشخيص هو 7 سنوات مع أعمار قصوى عند التشخيص هي 2 سنة و 13 سنة.

يتأثر الأولاد أكثر من الفتيات بنسبة الجنس  $0.5 =$

### سريريا:

الأعراض العامة ثابتة أثناء الحمى المتوسطة الحجم ، وقد تم العثور على حمى في 100% من الحالات. أما العلامات السريرية الأخرى فكانت: آلام في البطن (88%) ، وعلامات في المفاصل (44%) ، نزيف المستقيم كان موجوداً في 22% من الحالات.

استوفت حالاتنا التسع معايير Yalçinkaya ..

### على مستوى التحاليل:

تم العثور على متلازمة التهابية بيولوجية في جميع المرضى ، كما هو موضح:

- تسارع ESR في جميع المرضى (100%)
  - ارتفاع مستوى البروتين التفاعلي (CRP) في جميع المرضى (100%)
  - ارتفاع نسبة الفيريتين في الدم كلما طلب ذلك
  - و EPP الذي أظهر زيادة في alpha2 globulins في المريض الوحيد الذي فعل ذلك.
- أتاح تحليل NFS لمرضانا ملاحظة:

▪ فقر دم صغير الخلايا لدى 55% من المرضى

كثرة الكريات البيض الغالبة في الغالب العدلات في 33% من الحالات.

كان تقييم الكلى الذي تم إجراؤه في جميع مرضانا طبيعياً.

كان التقييم الإشعاعي طبيعياً.

كان التقييم بالمنظار طبيعياً.

كشفت الدراسة الجينية:

- في 6 مرضى: وجود طفرة M694V في حالة متماثلة اللواقح في 4 حالات ، طفرة M694I في حالتين ، واحدة في حالة متماثلة اللواقح والأخرى متغايرة الزيجوت.
- لدى 2 مريض: دراسة وراثية طبيعية.
- لمريض واحد: دراسة وراثية لم تتم.

#### علاجياً:

اعتمد العلاج المعتمد على الكولشيسين في 9 حالات ، بالإضافة إلى مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

والفلوروجلويسينول لتخفيف آلام البطن.

استجاب جميع مرضانا بشكل جيد للكولشيسين ولم يحتاج أي منهم إلى علاج حيوي.

#### على المستوى التطوري:

كان التطور موافقاً لجميع مرضانا الذين يعانون من مغفرة إكلينيكية وبيولوجية بعد متابعة متوسطة 3 سنوات

# BIBLIOGRAPHIE

- [1]: Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1–21.
- [2]: Reimann HA. Periodic disease : Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia, and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948 ; 136 : 239–44.
- [3] : Mamou H, Cattan R. La Maladie périodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliqués de néphropathies). *Semaine hôp Paris* 1952 ; 28 : 1062.
- [4]: Reimann HA, Moadié J, Semerdjian S, Sahyoun PF. Periodic peritonitis Heredity and pathology. Report of seventy-two cases. *JAMA* 1954 ; 154 : 1254–9.
- [5] : Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean Fever. *Arch Int Med* 1958 ; 102 : 50–71.
- [6] : The international FMF consortium Ancient missense mutations in a new member of the RoRet Gene family are likely to cause Familial Mediterranean Fever. *Cell* 1997;90: 797–807.
- [7] : The French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25–32.
- [14] : Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1879–85.
- [8] : Sohar E, Gafni J, Mordehai P, Heller H. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967 ; 43 : 227–53.
- [9]: Khachadurian AK, Armenian HK. Familial paroxysmal polyserositis (familial Mediterranean fever) ; incidence of amyloidosis and mode of inheritance. *Birth Defects* 1974 ; 10 : 62–4.
- [10]: Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children : the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996 ; 155 : 540–4.

- [11]: Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey : a field study. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 2445–9.
- [12]: Yuval Y, Hemo–Zisser M, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Genet* 1995 ; 57 : 455–7.
- [13] : Cazeneuve C, Dode C, Delpech M, Touitou I, Grateau G, Amselem S, Société Française de Génétique Humaine. Commission «Pratique de la Génétique». Fiche de synthèse des données scientifiques utiles au Conseil Génétique. Fièvre méditerranéenne familiale. *Ann Genet* 1999 ; 4 : 241–5.
- [14] :La Regina M, Nucera G, Diaco M, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 2003;11:506.
- [15] Nakamura A, Yazaki M, Tokuda T, et al. A Japanese patient with compound heterozygosity for pyrin variant E148Q/M694I. *Intern Med* 2005;44:261–5.
- [16]: Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean Fever. *Arch Int Med* 1958 ; 102 : 50–71.
- [17]: Goulielmos GN, Fragouli E, Aksentijevich I, et al. Mutational analysis of the PRYSPRY domain of pyrin for Familial Mediterranean Fever (FMF). *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345(4):1326–32.
- [18] :Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000;95:3223–31

- [19]: Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al. Interaction between pyrin and the Apoptotic Speck Protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001;276: 33939- 9320.
- [20] :Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001 ; 9 : 473-83.
- Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635-41, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206844>
- [21] : Latifa Belmahi, Imane Jaouad Cherkaoui, Iman Hama , Abdelaziz Sefiani. MEFV mutations in Moroccan patients suffering from familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2012. vol. 32,p. 981984.
- [22] : Iman Hama, Ratbi Ilham, Naima Ouzeddoun, et al. Renal amyloidosis due to familial mediterranean fever misdiagnosed. *Indian J Hum Genet*. 2012 Sep-Dec; 18(3): 363-365.
- [23]: Jaouad IC, Elalaoui SC, Sbiti A. Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders. *J Biosoc Sci*. 2009 Sep;41(5):575-81.
- [24]: Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News* 2008: 105-11.



- [25]: Cécile Cazeneuve, Tamara Sarkisian, Christophe Pêcheux et al. MEFV Gene Analysis in Armenian Patients with Familial Mediterranean Fever: Diagnostic Value and Unfavorable Renal Prognosis of the M694V Homozygous Genotype—Genetic and Therapeutic Implications. *Am. J. Hum. Genet.* 1999. 65:88–97.
- [26]: Haluk Akin, Huseyin Onay, Emre Turker, Ozgur Cogulu, Ferda Oz kinay. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever from the Aegean region of Turkey. *Molecular Biology Reports*. January 2010, Volume 37, Issue 1, pp 93–98.
- [27] :Yilmaz G, Senes M, Kayalp D, Yucel D. Is Turkish MEFV Mutations Spectrum Different Among Regions? *J Clin Lab Anal.* 2016 Feb 18. doi: 10.1002/jcla.21915.
- [28]: Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 26897.
- [29] :Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet.* 2001 Aug;9(8):634–7.
- [30] :Yuval Y, Hemo-Zisser M, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Genet* 1995. 57: 455–7.
- [31] :Isabelle Touitou. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics* (2001) 9, 473 – 483.

- [32] Belmahi L, Sefiani A, Fouveau C, Feingold J, Delpech M, Grateau G, et al. Prevalence and distribution of MEFV mutations among Arabs from the Maghreb patients suffering from Familial Mediterranean fever. *CR Biol* 2006; 329: 71–4.
- [33]: Ait-Idir D, Khilan A, Djerdjouri B, El-Shanti H. Spectrum of mutations and carrier frequency of familial Mediterranean fever gene in the Algerian population. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec;50(12):230610.
- [34]: Chaabouni HB, Ksantini M, M'rad R, Kharrat M. MEFV mutations in Tunisian patients suffering from familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):397–401.
- [35]: Habahbeh LA, Hiary MA, Zaben SF, Al-Momani A, Khasawneh R, Mallouh MA, Farahat H. Genetic Profile of Patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): Single Center Experience at King Hussein Medical Center (KHMC). *Med Arch*. 2015 Dec; 69(6):417–20.
- [36]: Jarjour RA. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: phenotype–genotype correlation. *Mol Biol Rep*. 2010 Jan;37(1):1–5.
- [37] :Sabbagh AS, Ghasham M, Abdel Khalek R, Greije L, Shammaa DM, Zaatari GS, Mahfouz RA. MEFV gene mutations spectrum among Lebanese patients referred for Familial Mediterranean Fever work-up: experience of a major tertiary care center. *Mol Biol Rep*. 2008 Sep;35(3):447–51.
- [38] :el-Garf A, Salah S, Iskander I, Salah H, Amin SN. MEFV mutations in Egyptian patients suffering from familial Mediterranean fever: analysis of 12 gene mutations. *Rheumatol Int*. 2010 Aug;30(10):1293–8.

- [39]: El Gezery DA, Abou-Zeid AA, Hashad DI, El-Sayegh HK. MEFV gene mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010 Apr;14(2):263–8.
- [40]: Ibrahim GH, Khalil FA, Mostafa F, Fawzy MS, Said M, Omar AE, ElAbaseri TB. Analysis of common MEFV mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever: molecular characterisation of the disease. *Br J Biomed Sci*. 2010;67(4):202–7.
- [41]: Sharkia R, Mahajnah M, Zalan A, Athamna M, Azem A, Badarneh K, Faris F. Comparative screening of FMF mutations in various communities. *Eur J Med Genet*. 2013 Jul;56(7):351–5.
- [42] :Micaela La Regina, Gabriella Nucera, Marialuisa Diaco et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *European Journal of Human Genetics* (2003) 11, 50–56.
- [43] : La HAS (Haute Autorité de Santé). PNDS (protocole national de diagnostic et de soins) la fièvre méditerranéenne familiale 2013 [en ligne]  
[http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201302/pnds\\_-\\_fièvre\\_mediterraneenne\\_familiale.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201302/pnds_-_fièvre_mediterraneenne_familiale.pdf) (consulté le 23-032016)
- [44] :Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet*. 2007 May;71(5):458–67.
- [45] :Neocleous V, Costi C, Kyriakou C et al. Familial Mediterranean fever associated with MEFV mutations in a large cohort of Cypriot patients. *Ann Hum Genet*.2015 Jan. 79(1):20–7.
- [46]: Pagava K, Rauscher B, Korinteli IA et al. Familial Mediterranean fever in Georgia. *Georgian Med News*. 2014 May.(230):79–82.

- [47]: Debeljak M, Toplak N, Abazi N et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Nov–Dec;33(6 Suppl 94):S1923.
- [48]: Dai Kishida, Akinori Nakamura, Masahide Yazaki et al. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(5): 439.
- [49]: Lim AL, Jang HJ, Han JW et al. Familial Mediterranean fever: the first adult case in Korea. *J Korean Med Sci*. 2012 Nov;27(11):1424–7.
- [50]: Ivona Aksentijevich, Yelizaveta Torosyan, Jonathan Samuels et al. Mutation and Haplotype Studies of Familial Mediterranean Fever Reveal New Ancestral Relationships and Evidence for a High Carrier Frequency with Reduced Penetrance in the Ashkenazi Jewish Population. *Am. J. Hum. Genet*. 1999. 64:949–962.
- [51]: Ozturk A, Elbosky E, Elsayed SM, Alhodhod M, Akar N. Mutational analysis of the MEFV gene in Egyptian patients with familial Mediterranean fever. *Turk J Med Sci*. 2009; 39; 229–34.
- [52]: Shinkai K, Kilcline C, Connolly MK, et al. The pyrin family of Fever Genes: unmasking genetic determinants of autoinflammatory disease. *Arch Dermatol* 2005;141:242–7
- [53]: Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9982–7.

- [54] ;Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000 ; 95 : 3223–31.
- [55]: Claudia Fonnesu , Claudia Cerquaglia , Maria Giovinale : Familial Mediterranean Fever : A review for clinical management ; *Joint Bone Spine* 76 ( 2009) 227 – 233 .
- [56] :Tidow N, Chen X, Muller C, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in Familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 2000;95: 1451–5.
- [57]:Cazeneuve C, Papin S, Jeru I, et al. Subcellular localisation of marenostriin/pyrin isoforms carrying the most common mutations involved in Familial Mediterranean fever in the presence or absence of its binding partner ASC. *J Med Genet* 2004;41:24.
- [58] :Notarnicola C, Didelot MN, Kone-Paut I, et al. Reduced MEFV messenger RNA expression in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2002;46:2785–93.
- [59]: Stojanov S, Kastner. Familial auto inflammatory disease: genetics, pathogens is and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:589–99.
- [60] :Papin S, Cuenin S, Agostini L, et al. The SPRY domain of pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients interacts with inflammasome components and inhibits pro-IL1beta processing. *Cell Death Differ* 2007; 14:1457–66.

- [61] :Mansour I, Delague V, Cazeneuve C, et al. Familial Mediterranean fever in Lebanon : mutation spectrum, evidence for cases in Maronites, Greek orthodoxes, Greek catholics, Syriacs and Chiites and for an association between amyloidosis and M694V and M694I mutations. *Eur J Hum Genet* 2001 ; 9 : 51–5.
- [62] :Tekin M, Yalçinkaya F, Cakar N, et al.MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever : is a particular genotype necessary for amyloidosis *Clin Genet* 2000 ; 57:430–4.
- [63] :Medlej–Hashim M, Petit I, Adib S, et al. Familial Mediterranean Fever : association of elevated IgD plasma levels with specific MEFV mutations. *Eur J Hum Genet* 2001 ; 9 : 849–54.
- [64] :Medlej–Hashim M, Salem N, Chouery E, et al. Familial Mediterranean fever : the potential for misdiagnosis of E148V using the E148Q usual RFLP detection method. *Clin Genet* 2002 ; 61 : 71–3.
- [65]: Can Ozturk , Oya Hahcioglu , Isil Coker , Nesrin Gulez , Neslihan Karaca , Guzide Aksu . Assocaiation of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia , Turkey. *Clin Rheumatol* ( 2012) 31: 493–501 .
- [66] :Touitou I (2001) The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 9:473–483
- [67]: Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Besbas N, Bakkaloglu A (2005) E148Q is a disease–causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 64:750–752

- [68] :Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M (2001) Mutation frequency of Familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 9:553-555
- [69] :Solak M, Yildiz H, Köken R, Erdogan M, Eser B, Sen T, Evirgen N, Erdem S, Arikan E (2008) Analysis of familial Mediterranean fever gene mutations in 202 patients with familial Mediterranean fever. *Genet Test* 12:341-344
- [70]: Dusunsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoglu MH, Gürgöze MK, Dundar M (2008) Genotype- phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *PediatrInt* 50:208-212
- [71]: Caglayan AO, Demiryilmaz F, Ozyazgan I, Gumus H (2010) MEFV gene compound heterozygous mutations in familial Mediterranean fever phenotype: a retrospective clinical and molecular study. *Nephrol Dial Transplant* 25:2520-2523
- [72]: Turkish FMF Study Group (2005) Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 84:1-11
- [73] :Inal A, Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB (2009) The clinical and genetical features of 124 children with familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatol Int* 29:1279-1285
- [74]: Neufeld G , Cohen T , Gengrinovitch S , Poltorak Z .Vascular endothelial growth factor and its receptor . *FASEB J* 1999 ; 13; 9-22 .
- [75] :Veikkola T , Alitao K . VEGFs, receptors and angiogenesis .*Semin Cancer Biol* 1999; 9: 211-20

- [76]: McLaren J , Prentice A . Charnoch Jones DS , Millican SA , Muller KH , Sharkey AM , et al .Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids . J Clin Invest 1996 ; 98 : 482–9 .
- [77]: Xiong M , Elson G , Legarda D , Leibovich SJ . Production of vascular endothelial growth factor by murin macrophages : regulation by hypoxia , lactate , and the inducible nitric oxide synthase pathway . Am J Pathol 1999; 153 : 587 – 98 .
- [78] :Shibuya M . Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor–1 ( flt–1) . Int J Biochem Cell Biol 2001 ; 33 : 409–20 .
- [79]: Barleon B , Reusch P , Totzke F , Herzog C , Keck C , Martiny– Baron G , et al . Soluble VEGFR–1 secreted by endothelial cells and monocytes is present in human serum and plasma from healthy donors . Angiogenesis 2001 ; 4: 143–54.
- [80]: Kendall RL , Wang G , Thomas KA . Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor , FLT–1, and its heterodimerization with KDR . Biochem BiophysRes Commun 1996 ; 226 : 324–8 .
- [81] :Kiraz S , Ertenli I , Arici M , Calguneri M , Haznedaroglu I , Celik I et al . Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selections in familial Mediterranean fever . Clin Exp Rheumatol 1998 ; 16 : 721 4 .
- [82]: Koklu S , Ozturk MA , Balci M , Yuksel O , Ertenli I , Kiraz S . Interferon– gamma levels in Familial Mediterranean Fever . Joint Bone Spine 2005 ; 72 : 38 –40
- [83] :Aird WC. Endothelium as an organ . Crit Care Med 2004 ; 32: 271–9



- [84] :Direskeneli H , Ozdogan H , Korkmaz C , Akoglu T , Yazici H . Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever . J Rheumatol 1999; 26 : 1983–6
- [85] :Omer Basar , Mehmet Akif Ozturk , Seyfettin Koklu , Selim Ayaz , Osman Yuksel . Serum levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in familial Mediterranean fever. Revue de rhumatisme 74 : 2007 ; 57– 60 .
- [86]: Barleon B , Zossani S , Zhou D , Weich HA , Mantovani A , Marmé D . Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor is mediated via the VEGF receptor flt-1. Blood 1996 ; 87: 3336 –43 .
- [87]: Centola M , Wood G , Frucht DM , Galon J , Aringer M , Farell C et al . The gene for familial Mediterranean fever , MEFV , is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators ,. Blood 2000; 95 : 3223–31
- [88]: Borg JP , Barleon B , Marmé D , Birnbaum D . The family of VEGF tyrosine kinase receptors. Towards a molecular analysis of mammalian development. Reading ; UK : Harwood Academic ; 1996 .
- [89] :Kowanko IC , Ferrante A . Stimulation of neutrophil respiratory burst and lysosomal enzyme release by human interferon – gamma . Immunology 1987 ; 62 : 149 – 51.
- [90] :Robson RL , McLoughlin RM , Witowski J , Loetscher P , Wilkinson TS , Jones SA , et al . Differential regulation of chemokine production in human peritoneal mesothelial cells : IFN– gamma controls neutrophil migration across the mesothelium in vitro and in vivo . J Immunol 2001 ; 167 : 1028–38

- [91] :Centalo M , Wood G , Frucht DM , Galon J , Aringer M , Farell C et al . The gene for familial Mediterranean fever , MEFV , is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators . *Blood* 2000 ; 95 : 32223 –31 .
- [92]: Abedat S , Urieli – Shoval S , Shapira E , Calko S , Ben- chetir E , Matzner Y . Effect of colchicine and cytokines on MEFV expression and c5a inhibitor activity in human primary fibroblast cultures . *Isr Med Assoc J* 2002 ; 4 : 7– 12.
- [93]: Kiraz S , Ertenli I , Arici M , Calguneri M , Hazenedaroglu I , Celik I et al . Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever . *Clin Exp Rheumatol* 1998 ; 16: 721–4.
- [94]: Direskeneli H , Ozdogan H , Korkmaz C , Akoglu T , Yazici H . Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever . *J Rheumatol* 1999; 26 : 1983–6.
- [95] :Seyfettin Koklu , Mehmet Akif Ozturk , Mustapha Balci . Interferon – gamma levels in familial mediterranean fever . *Revue du Rhumatisme* 72 ( 2005 ) 42– 45 .
- [96] :Allen JN , Herzyk DJ , Wewers MD . Colchicine has opposite effects on interleukin –1 and tumor necrosis factor . *Am J Physiol* 1991; 261: 315–21.
- [97] :Berton G , Zeni L , Cassatella MA , Rossi F .Gamma ineterferon is able to enhance the oxidative metabolism of human neutrophils . *Biochem Biophys Res Commun* 1986 ; 138 : 1276 –82
- [98] :Klebanoff SJ , Olszowski S , Van Voorhis WC , Ledbetter JA , Waltersdorff AM , Schelechte KG . Effects of gamma–interferon on human neutrophils : protection from deterioration on storage . *Blood* 1992; 80 : 225 – 34 .

- [99] : Rex JH , Bhalla SC , Cohen DM , Hester JP , Vartivarian SE , Anaissie EJ . Protection of human polymorphonuclear leukocyte function from the deleterious effects of isolation, irradiation , and storage by interferon - gamma and granulocytes- colony - stimulating factor . *Transfusion* 1995 ; 35 : 605-11.
- [100] : Meda L , Gasperini S , Ceska M , Cassatella MA . Modulation of proinflammatory cytokine release from human polymorphonuclear leukocytes by gamma interferon . *Cell Immunol* 1994 ; 157 : 448-61 .
- [101]: Kasama T , Strieter RM , Lukacs NW , Lincoln PM , Burdish MD , Kunkel SL . Interferon gamma modulates the expression of neutrophil-derived chemokines . *J Investig Med* 1995 ; 43: 58-67 .
- [102] : Yeaman GR , Collins JE , Currie JK , Guyre PM , Wira CR , Franger MW . IFN- gamma is produced by polymorphonuclear neutrophils in human uterine endometrium and by cultured peripheral blood polymorphonuclear neutrophils . *J Immunol* 1998 ; 160 : 5145-53
- [103]: Bar -Eli M , Ehrenfeld M , Levy M , Gallily R , Eliakim M . Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis ( familial Mediterranean fever ) . *Am J Med Sci* 1981 ; 281 : 15 - 8 .
- [104] : Ben -Chetrit E , Levy M . Familial Mediterranean fever . *Lancet* 1998 ; 351: 659- 64 .
- [105] : Gang N , Drenth JPH , Langevitz P , Zemer D , Brezniak N , Pras M et al. Activation of the cytokine network in familial mediterranean fever . *J Rheumatol* 1999; 26 ; 1983 - 6
- [106] : Allen JN , Herzyk DJ , Wewers MD . Colchicine has opposite effects on interleukin -1 and tumor necrosis factor . *Am J Physiol* 1991 ; 261: 315-21.

- [107]: Entzian P , Schlaak M , Seitzer Ubufe A , Acil Y Zabel P . Antiinflammatory and antifibrotic properties of colchicine : implications for idiopathic pulmonary fibrosis . Lung 1997; 175 : 41–51.
- [108] : Fièvres intermittentes. La Revue du praticien 2002;52:133–79
- [109] : Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997 ; 40 : 1879–85
- [110] :Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. European Journal of Rheumatology. 2014;1(1):21–33
- [110] <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/41/121/full/>
- [112] :Latifa Belmahi, Imane Jaouad Cherkaoui, Iman Hama , Abdelaziz Sefiani. MEFV mutations in Moroccan patients suffering from familialMediterranean fever. Rhumatology international. 2012. vol. 32,p. 981–984.
- [113]: Jaouad IC, Elalaoui SC, Sbiti A. Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessivedisorders. J Biosoc Sci. 2009 Sep;41(5):575–81.
- [114] :<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/15329/M%20%20%20344%20%20%202016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [115] : <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.858.5835&rep=rep1&type=pdf>
- [116] : Bloody Diarrhea as a Presentation Manifestation of Familial Mediterranean Fever in a Patient with Compound Heterozygote Mutations of the *MEFV* Gene <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3724042/>
- [117] An infant with severe refractory Crohn's disease and homozygous MEFV mutation who dramatically responded to colchicine <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20049453/>

- [118]: Shohat M, Danon YL, Rotter JI. Familial Mediterranean fever: analysis of inheritance and current linkage data. *Am J Med Genet* 1992; 44:183– 88.
- [119]: Stoffman N, Magal N, Shohat T et al. Higher than expected carrier rates for Familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet* 2000; 8:307–10.
- [120] Zissin R, Rathaus V, Gayer G et al. CT Findings in patients with familial Mediterranean fever during an acute Abdominal attack. *Br J Radiol* 2003; 76:22–5
- [121] J. J Bénichou . *Journal de pédiatrie et de puériculture* num 8–1990
- [122] Perelman R . La maladie periodique . *Med Infant* 1985 ; 92 : 109 – 17.
- [123] van der Meer JW, Vossen JM, Radl J Et al. Hyper immunoglobulinaemia D and periodic fever : a new syndrome. *Lancet* 1984; 1:1087–90.: 477–98.
- [124] Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110:43–6
- [125] Vildan Ertekin , Mukadder Ayse , Handan Alp , Nebahat Yilmaz . Familial Mediterranean fever protacted febrile myalgia in children : report of two cases . *Rheumatol Int* (2005) 25 : 398– 400.
- [126] Ben-Chetrit E, Levy M (1998) Familial Mediterranean fever. *Lancet* 351:659–664
- [127] Drenth JP, van der Meer . JW (2001) Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345:1748–1757.
- [128] Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y et al (2000) . Severe and prolonged febrile myalgia in familial Mediterranean fever. *Scand J Rheumatol* 29:394–395.
- [129] Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H et al (1999) . Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM* 92:309–318.

- [130] Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y et al (2002) .Familial Mediterranean fever. South Med J 95:1400–1403.
- [131]: Reinert Ph . Maladie periodique . les maladies systemiques de l'enfant . 1 vol . Paris p ; 82.8 .
- [132] : Cagdas DN, Gucer S, Kale G, et al. Familial Mediterranean Fever and mesangial proliferative glomerulonephritis: report of a case and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1352–4.
- [133]: Donato Rigante , Gilda Federico , Pietro Farrara , Nicola Maggiano , Laura Avallone . IgA nephropathy in an Italian child with familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* (2005) 20 : 1642–1644.
- [134]: La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, Kone-Paut I, Touitou I, Manna R (2003) .Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 11:50–56.
- [135]: Fatos Yalcinkaya , Seza Ozen , Zeynep Birsin Ozcakar , Nuray Atkay , Nilgum Cakar , Ali Duzova . A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood . *Rheumatology* 2009 ; 48: 395 – 398
- [136]: Anuela Kondi , Veronique Hentgen , Maryam Piram , AlexiaLetierce, Severine GuillameCzitrom . Validation of the newpediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever : datafrom a mixed population of 100 children from the French referencecentre for auto-inflammatpry disorders . *Rheumatology* 2010 ; 49: 2200– 2203 .
- [137]: Sohar E, Gafni J, Mordehai P, Heller H. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967 ; 43 : 227–53
- [138] : Gang N, Drenth JPH, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 890– 7.

- [139]: **Matzner Y, Brzezinski A.** C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 287-9
- [140] : **Gang N, Drenth JPH, Langevitz P, et al.** Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 890- 7
- [141] : **Notarnicola C, Didelot MN, Seguret F, Demaille J, Touitou I.** Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun* 2002 ; 3 : 43-5
- [142]: **Livneh A, Drenth JPH, Klasen IS, et al.** Familial Mediterranean fever and hyperimmunoglobulinemia D syndrome : two diseases with distinct clinical, serologic, and genetic features. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1558- 63.
- [143]: **Akarsu AN, SaatciU, Ozen S et al.** Genetic linkage study of familial Mediterranean fever(FMF) to 16 p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *J Med Genet* 1997; 34:573-78
- [144]: **Ahmed Settin , Rizk El-Baz , Mohamed Abd Rasool , Hany ElKhalegy , Osman El- Sayed .** Clinical and Molecular Diagnosis of Familial Mediterranean Fever in Egyptian Children . *J Gastrointestin Liver Dis* June 2007 Vol 16 No 2 , 141-145.
- [145] : **Al-Alami JR, Tayeh MK, Najib DA, et al.** Familial Mediterranean fever mutation frequencies and carrier rates among a mixed Arabic population. *Saudi Med J* 2003;24:1055-1059
- [146] : **Belmahi L , Cherkaoui J , Hama I , Sefiani A .** MEFV mutations in Moroccan patients suffering from familial Mediterranean fever.*Rheumatol Int* 2012 DOI 10.1007/s00296-010-1732-7.

- [147] Belmahi L , Sefiani A , Fouveau C , Josué F , Delpech M , Grateau G , Dodé C .  
Prevalence and distribution of MEFV mutations among Arabs from the  
maghreb patients suffering from familial Mediterranean fever . C.R Biologies  
329 (2006 ) 71–74
- [148] Endoscopic Findings of Children with Familial Mediterranean Fever  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6182485/>
- [149] Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1972 ;  
287 : 1302.
- [150] Kallinch T , Haffner D , Niehues T , et al . Colchicine use in children and  
adolescents with familial Mediterranean fever : literature review and consensus  
statement . Pediatrics 2007; 119 : 474–83
- [151] Fonnesu C , Cerquaglia C , Giovinale M , et al . Familial Mediterranean fever : a  
review for clinical management . Joint Bone Spine 2009; 76: 227–33.
- [152] Majeed AH, Caroll JE, Khuash F, Hijazi Z (1990) .Clinical and laboratory  
observations. Long term colchicine prophylaxis in children with FMF (recurrent  
hereditary polyserositis). J Pediatr 6: 997–999
- [153] Ozkaya N , .Yalcinkaya F. Colchicine treatment in children with familial  
Mediterranean fever . Clin Rheumatol (2003) 22: 314–317.
- [154] Astvatsatrian V, Sargysyan H, Arzumanian I (2000). Colchicine treatment with  
the children sufering from Familial Mediterranean fever. Familial  
Mediterranean fever II International Conference. 3–7 May, Antalya–Turkey.  
(Abstract) G10.



- [155] Nevyjel M, Pontillo A, Calligaris L, Tommasini A, D’Osualdo A, Watheram HR, Granzotto M, Crovella S, Barbi E, Ventura A (2007) Diagnostic and therapeutic insights in a severe case of mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics* 119:e523–527.
- [156] Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 477–98.
- [157] Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, Sen HE, Genc G, Kuru O. Frequency of juvenile fibromyalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever: effects on depression and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: S127–32.
- [158] Shouval R, Livneh A, Ben-Zvi I. INTERLEUKIN 1 INHIBITORS--A NEW HORIZON IN THE TREATMENT OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVE. *Harefuah*. 2015 Nov;154(11):716–9, 741
- [159] Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith JB, Kastner DL (2006) .The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 $\beta$  production. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:9982–9987.
- [160] Actualités sur la fièvre méditerranéenne familiale , revue du rhumatisme 78 ( 2011) 103–106 .
- [161] Ozen S . Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 162(7–8):449–454 ( 2003)
- [162] **Merlini G, Bellotti V.** Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349(6):583–96.

- [163] Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356(23):2361–71.
- [164] Moser C, Pohl G, Haslinger I, Knapp S, Rowczenio D, Russel T, et al. Successful treatment of familial mediterranean fever with anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):676–8
- [165] U Saatci , S. Ozen , S. Ozdemir , A. Bakkaloglu , N. Besbas , R. Topaloglu , S. Arslan .Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis *Eur J Pediatr* (1997) 156: 619±623 .
- [166] Tekin M , Yalcinkaya F , Tumer N et al . Familial Mediterranean fever – renal involvement by disease other than amyloid . *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 : 475– 9 .
- [167] Dode C , Hazenberg BP , Pecheux C , et al . Mutational spectrum in the MEFV and TNFRSF1A genes in patients suffering from AA amyloidosis and recurrent inflammatory attacks . *Nephrol Dial Tranplant* 2002; 17:1212–7.
- [168] Moser C, Pohl G, Haslinger I, Knapp S, Rowczenio D, Russel T, et al. Successful treatment of familial mediterranean fever with anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):676–8.
- [169] U Saatci , S. Ozen , S. Ozdemir , A. Bakkaloglu , N. Besbas , R. Topaloglu , S. Arslan .Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis *Eur J Pediatr* (1997) 156: 619±623 .

- [170] Tekin M , Yalcinkaya F , Tumer N et al . Familial Mediterranean fever – renal involvement by disease other than amyloid . Nephrol Dial Transplant 1999; 14 : 475– 9 .
- [171] Dode C , Hazenberg BP , Pecheux C , et al . Mutational spectrum in the MEFV and TNFRSF1A genes in patients suffering from AA amyloidosis and recurrent inflammatory attacks . Nephrol Dial Tranplant 2002; 17:1212–7.
- [172] Cazaneuve C , Ajrapetyan H , Papin S et al . Identification of MEFV independent modifying genetics factors for familial Mediterranean fever . Am j Hum Genet 2000; 67: 1136–43.
- [173] Touitou I , Picot MC , Domingo C et al . The MICA region determines the first modifier locus in familial mediterranean fever . Arthritis Rheum 2001 ; 44: 163–9 .
- [174] Yalcinkaya F , Akar N , Misirlioglu M . Familial Mediterranean fever – amiloidosis and the VAL726Ala mutation . N Engl J Med 1998; 338:993–4.
- [175] Heller H, Kariv J, Sherf L, Sohar E. [Familial Mediterranean fever]. Harefuah 1955;48:91–4.
- [176] French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet 1997;17:25–31, <http://dx.doi.org/10.1038/ng0997-25>.
- [177] Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. Cell 1997;90:797–807.
- [178] :I.Koné paut. Fièvre méditerranéenne familiale « Maladie périodique ». mt pédiatrie, vol. 11, n° 3, mai–juin 2008.
- [179] Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967;43:227–53.

[180] Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1972;287:1302, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197212212872514>.

[181] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866318300419>

[182] : La fièvre méditerranéenne familiale La Revue de médecine interne 39 (2018) 240-255 S. Georgin-Lavialle et al

[183] : Familial Mediterranean fever in Lebanon: mutation spectrum, evidence for cases in Maronites, Greek orthodoxes, Greek catholics, Syrians and Chiites and for an association between amyloidosis and M694V and M694I mutations

[184] : Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis



أطروحة رقم 22/170

سنة 2022

# الحمى العائلية المتوسطة: صعوبات التشخيص وإدارة العلاج (بصدد 9 حالات)

## الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/04/25

## من طرف

السيد عبد المنعم عراقية  
المزداد في 05 يوليوز 1996 بصفرو

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات المفتاحية

الحمى العائلية المتوسطة - التشخيص - التشخيص التفريقي - العلاج

## اللجنة

الرئيس	..... السيد المصطفى حيدة
	أستاذ في طب الأطفال
المشرف	..... السيدة لخضر إدريسي منية
	أستاذة في طب الأطفال
أعضاء	..... السيدة فاطمة الزهراء السويلمي
	أستاذة في طب الأطفال
	..... السيدة ليلى بوكوش
	أستاذة مبررة في علم الوراثة