

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 219

**EFFICACITE ET TOLERANCE DES ANTI-INTERLEUKINES 1  
DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES  
CHEZ L'ENFANT**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mme. Hajar BAIDI**

*Née le 26 Février 1990 à Ksar El Kébir*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES :** Anti-interleukines 1 – Forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique –  
Fièvre méditerranéenne familiale – Efficacité – Tolérance.

**JURY**

**Mr. A. BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. B. CHKIRATE**

Professeur de Pédiatrie

**Mr. H. AIT OUAMAR**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. F. JABOURIK**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <b><u>Clinique Royale</u></b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
  
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie ***Directeur. Hop.d'Enfants***  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie



Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZA OUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie



Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhousain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJÏ Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie



Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

## DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

**\*Enseignants Militaires**

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





*DEDICACES*



*A ma très chère mère*

*Ouerdja Latifa*

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens  
envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener  
à bien mes études.*

*J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton éducation, ta  
confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué.*

*Que Dieu te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures  
le flambeau illuminant mon chemin...*





*A mon très cher père*

*Baidi Ghilane*

*Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire, pour toutes  
Les peines et les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation  
et Ma formation.*

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer ce que  
Tu représentes dans ma vie, mais j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste  
travail le fruit de tant de sacrifices.*

*Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.*





*A mon très cher mari, bien aimé Elbaair Soulainan*

*Tes sacrifices, ton soutien, ta gentillesse sans*

*égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.*

*Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.*

*Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit  
témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

*merci pour ton sourire de tous les jours et de m'avoir fait réagir dans les moments  
où il le fallait.*

*Que Dieu nous garde unis pour toujours.*

*A ma source de joie, mon petit prince Loukman*

*Je te souhaite de grandir dans un monde d'amour et de paix.*

*Que Dieu te protège et illumine tes chemins.*





*A ma très chère sœur Fatima, son mari Elmehdi Elhabz,  
son fils Saad et la petite princesse Tasnim*

*Pour le soutien et le dévouement dont tu m'as fait preuve le long de mes études  
et au cours de la réalisation de ce travail.*

*Ta préoccupation était toujours celle d'une grande sœur.*

*Merci ma très chère sœur pour ton affection! Merci pour votre présence physique  
et morale à chaque fois que j'en avais besoin! Je te souhaite un grand bonheur  
dans ta vie conjugale.*

*A ma très chère sœur Hafsa*

*Pour ta gentillesse, ta tendresse et ta serviabilité, avec mes vœux de succès et de  
réussite dans tes examens. Je te remercie aussi pour tous les moments de rire et de  
folie...*

*Que dieu te réserve le meilleur avenir et beaucoup de bonheur.*

*A mes frères Mohamed et Adil*

*L'amour que je vous porte est sans égal,*

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance, et la profonde  
affection.*

*Que dieu vous protège et vous assure une bonne santé et une longue  
et heureuse vie.*





*A la mémoire de mes grands parents*

*J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour.*

*Que votre âme repose en paix.*

*A mes oncles, tantes, cousins(es)*

*Abdelkarim, Bouchta, Abdelmalek, Mohamed ....*

*Veillez, tous, trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance, ma gratitude et mon respect le plus profond, en réponse de votre sympathie, gentillesse, et l'aimabilité avec laquelle vous m'avez entourée.*

*Puisse Dieu vous garder en bonne santé*

*A ma belle famille*

*Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*





*A Mes Chères Amies*

*Amal, Hayat, FZ, Soumaya, Kaoutar, Kawtar, Hind, zhour...*

*je vous remercie pour votre soutien tout le long de ces années de travail et pour les moments passés de joie ou de tristesse toujours on a été épaulés l'un a l'autre.*





*REMERCIEMENTS*



*A Notre Maitre Et Président De Thèse*

*Monsieur Le Professeur BENTAHIL A ABDELALI*

*Professeur De Pédiatrie*

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant  
de présider cette thèse. .*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et  
professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration. .*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance,  
notre profond respect et notre plus grande estime.*





*A notre maître et Rapporteur de thèse*

*Madame Le Professeur CHKIRATE BOUCHRA.*

*Professeur de pédiatrie*

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont Énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et Humaines.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.*





*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur Le Professeur AIT OUAMAR HASSAN.*

*Professeur de pédiatrie*

*Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en vous intéressant  
à notre travail et en acceptant de le juger.*

*Nous sommes profondément touché par votre gentillesse, votre accueil et vos  
remarquables qualités humaines et professionnelles qui méritent toute admiration  
et tout respect.*

*Veillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.*





*A notre maître et juge De thèse*

*Madame Le Professeur JABOUIRIK FATIMA*

*Professeur de pédiatrie*

*Nous sommes très honorés de vous compter parmi le jury de notre thèse.*

*Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles  
vous avez accepté de juger ce travail.*

*Puisse ce travail vous témoigner de nos sincères remerciements et notre profonde  
gratitude.*





*LISTE  
DES ILLUSTRATIONS*

## LISTES DES ABREVIATIONS

<b>AAN</b>	: Anticorps anti-nucléaire.
<b>AC</b>	: Anticorps.
<b>ACR</b>	: American College of Rheumatology.
<b>ACRpédi</b>	: American College of Rheumatology pédiatrique.
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucleique.
<b>ADP</b>	: Adénopathie.
<b>AEG</b>	: Altération d'état général.
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoire non stéroïdiens.
<b>AJI</b>	: Arthrite juvénile idiopathique.
<b>AJIs</b>	: Arthrite juvénile idiopathique systémique.
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché.
<b>ANAJIS</b>	: <b>Antagonist</b> anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.
<b>AntiDNA</b>	: Anti Deoxyribonucleic acid.
<b>Anti-IL1</b>	: Anti-Interleukine 1.
<b>Anti-IL6</b>	: anti-interleukine 6.
<b>AS</b>	: arthrite systémique.
<b>ATB</b>	: Antibiotique.
<b>ATCD</b>	: Antécédents.
<b>B1</b>	: Bruit 1
<b>B2</b>	: Bruit 2

<b>°C</b>	: Celsius.
<b>C3</b>	: complément 3.
<b>C4</b>	: complément 4.
<b>CAPS</b>	: Cryopyrin associated periodic syndrome.
<b>CHAQ</b>	: Childhood health assessment questionnaire.
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire.
<b>Cm</b>	: Centimètre.
<b>CMIM</b>	: Caisse Mutualiste Interprofessionnelle Marocaine.
<b>CNOPS</b>	: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale.
<b>CNSS</b>	: Caisse Nationale de Sécurité Sociale.
<b>CRFMF</b>	: FMF résistante à la colchicine.
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive.
<b>DMARD</b>	: Disease-modifying anti-rheumatic drug.
<b>DS</b>	: Déviations standards.
<b>ECBU</b>	: Examen cyto bactériologique des urines.
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme.
<b>EEG</b>	: Electroencéphalogramme.
<b>ESR</b>	: Erythrocyte Sedimentation Rate.
<b>ETT</b>	: Echographie trans-thoracique.
<b>EVA</b>	: Évaluation visuelle analogique.
<b>F/G</b>	: fille/garçon.
<b>FAR</b>	: Forces Armées Royales.

<b>FC (batt/min)</b>	: fréquence cardiaque (battement par minute).
<b>FMF</b>	: Fièvre méditerranéenne familiale.
<b>FR</b>	: facteur rhumatoïde.
<b>FS-AJI</b>	: forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique.
<b>GB</b>	: globules blancs.
<b>g/l</b>	: gramme par litre
<b>γGT</b>	: gamma glutamyl transférase.
<b>H</b>	: heure.
<b>Hb (g/dl)</b>	: hémoglobine (gramme/décilitre).
<b>HDL</b>	: high density lipoprotein.
<b>HER</b>	: hôpital d'enfant de Rabat.
<b>HIDS</b>	: Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D
<b>HIV</b>	: Virus immunodeficiency human.
<b>HSMG</b>	: hepato-spléno-mégalie.
<b>Ht</b>	: hématocrite.
<b>IDR</b>	: Intradermo-réaction.
<b>IL-1</b>	: Interleukine-1.
<b>IL-1RA</b>	: Il-1 receptor antagonist.
<b>ILAR</b>	: International League of Association of Rheumatologists.
<b>IMC</b>	: indice de masse corporelle.
<b>IPP</b>	: Inter phalangienne proximale.

<b>ISSAID</b>	: International congress of familial Mediterranean fever and systemic auto inflammatory diseases.
<b>Kg</b>	: kilogramme
<b>LAF</b>	: leucocyte activating factor
<b>M1</b>	: mois 1.
<b>MAI</b>	: maladie auto-inflammatoire.
<b>McDo</b>	: McDonalds.
<b>MCP</b>	: métacarpo-phalangiennes.
<b>MEFV</b>	: Méditerranéen Fever.
<b>Mg/j</b>	: milligramme par jour.
<b>Mg/l</b>	: milligramme par litre.
<b>Mm</b>	: millimètre.
<b>mm<sup>3</sup></b>	: millimètre cube.
<b>MRP</b>	: (Protéines myéloïdes)
<b>MTX</b>	: Méthotrexate.
<b>N</b>	: nombre.
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine.
<b>PA</b>	: polyarthrite juvénile.
<b>PCR</b>	: Réaction de polymérisation en chaine.
<b>PK</b>	: Pharmacokinetic
<b>Plq</b>	: Plaquettes.
<b>PNN</b>	: Polynucléaires neutrophiles.

<b>Pr</b>	: Professeur.
<b>r-metHuIL'1ra</b>	: recombinant interleukin-1 receptor antagonist.
<b>RC</b>	: Réponse complète.
<b>SAA</b>	: Sérum amyloïde A.
<b>SC</b>	: Sous-cutanée.
<b>SG</b>	: Score de GUANINI.
<b>SoJIA</b>	: Systemic onset juvenile idiopathic arthritis.
<b>TA</b>	: Tension artérielle.
<b>TCMH</b>	: Taux corpusculaire moyenne en hémoglobine.
<b>TG</b>	: triglycerides.
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor.
<b>TRAPS</b>	: Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome.
<b>VGM</b>	: Volume globulaire moyen.
<b>VHB</b>	: Virus d'hépatite B.
<b>VHC</b>	: Virus d'hépatite C.
<b>VIH</b>	: Virus d'immunodéficience humaine.
<b>VS</b>	: Vitesse de Sédimentation.
<b>USA</b>	: united States American.
<b>UK</b>	: United Kingdom.

## **LISTES DES FIGURES**

**Figure 01:** Inhibition thérapeutique de l'IL-1 (17).

**Figure 02:** Evolution clinique et paraclinique dans la série de Pascual et al (8).

**Figure 03:** Pourcentage de réponse à l'Anakinra à 3 mois et à 6mois dans l'étude de Lequerré.

**Figure 04:** Plan de l'essai Français randomisé ANAJIS (32).

**Figure 05:** Résultats préliminaire de l'essai ANAJIS.

**Figure 06 :** Evolution des médiateurs inflammatoires avant et après l'utilisation d'anakinra dans l'étude de Kuijk (46).

**Figure 07 :** Evolution de CRP (ligne noire avec cercles) et de VS (ligne grise avec triangles) avant et après Anakinra dans l'étude de Roldan (44).

## **LISTES DES TABLEAUX**

**Tableau 01:** Nombre de cas de maladies inflammatoires chroniques ayant reçu l'Anakinra.

**Tableau 02:** La répartition de nos patients selon les antécédents.

**Tableau 03:** Tableau récapitulatif de nos résultats.

**Tableau 04 :** Mode d'emploi des anti-IL1.

**Tableau 05:** Pourcentage de cas d'AS ayant bénéficié d'Anakinra.

**Tableau 06:** Pourcentage de cas de FMF bénéficiés de l'Anakinra.

**Tableau 07:** L'âge moyen de début de l'AS chez les patients ayant reçu l'Anakinra comme rapportés dans certaines séries.

**Tableau 08:** Pourcentage d'atteinte articulaire chez nos patients en comparaison avec les autres séries.

**Tableau 09 :** Résultat du bilan inflammatoire dans diverses études.

**Tableau 10:** Efficacité d'Anakinra dans notre série en comparaison aux résultats des autres études.

**Tableau11 :** Pourcentage de réponse sous Anakinra chez des patients atteints de FMF dans divers études.

**Tableau 12:** les effets indésirables de l'Anakinra dans différentes études.

## **LISTES DES GRAPHIQUES**

**Graphique 01:** La répartition des patients selon les tranches d'âge.

**Graphique 02:** La répartition de nos patients selon le sexe.

**Graphique 03:** La répartition de nos patients selon le niveau socio-économique.

**Graphique 04:** La répartition de nos patients selon l'origine géographique régionale.

**Graphique 05:** La répartition de nos patients selon le type de la maladie.

**Graphique 06:** La répartition de nos patients selon le motif d'hospitalisation.

**Graphique 07:** Récapitulatif des différents signes systémiques chez nos patients.

**Graphique 08:** Les valeurs de la VS au diagnostic chez nos patients.

**Graphique 09:** Pourcentage de la perturbation hématologique chez nos malades.

**Graphique 10:** Récapitulatif des différents signes biologiques chez nos patients.

**Graphique 11:** Pourcentage d'atteinte pulmonaire radiologique chez nos patients.

**Graphique 12:** Pourcentage des atteintes articulaires radiologiques chez nos patients.

**Graphique 13:** Pourcentage de score de GUANNINI chez nos malades.

**Graphique 14:** Pourcentage de rémission chez nos patients.

**Graphique 15:** la tolérance sous Anakinra chez nos patients.

**Graphique 16:** L'âge moyen de début de l'AS chez les patients ayant reçu l'Anakinra comme rapportés dans certaines séries.

**Graphique 17:** Le sex ratio dans notre série en comparaison avec d'autres travaux.

**Graphique 18:** Pourcentage de pic fébrile chez les malades ayant reçu l'Anakinra selon différentes études.

**Graphique 19:** Pourcentage d'atteinte cutanée dans divers travaux.

**Graphique 20:** Pourcentage de l'atteinte cardiaque dans divers travaux.

**Graphique 21 :** Pourcentage d'atteinte des organes lymphoïdes dans notre étude en comparaison avec les autres séries.

**Graphique 22:** La réponse à l'anakinra chez des enfants porteurs de la FS-AJI selon différentes études.

**Graphique 23 :** Pourcentage de réponse sous Anakinra chez des patients atteints de FMF dans divers études.

## **LISTES DES COURBES**

**Courbe 01:** Récapitulatif d'évolution des signes cliniques avant et après le début du Kineret chez nos patients.

**Courbe 02:** Récapitulatif d'évolution de la température avant et après le début du Kineret chez nos patients.

**Courbe 03:** Récapitulatif de lcinétique de la VS et de la CRP avant et après Kineret chez nos malades.



# *SOMMAIRE*

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	1
<b>II. MATERIELS ET METHODES</b> .....	5
<b>A. MATERIELS D'ETUDE</b> .....	6
1) Echantillon .....	6
2) Matériels d'étude .....	6
<b>B. METHODES D'ETUDE</b> .....	6
<b>C. BILAN PRE-BIOTHERAPIE</b> .....	6
<b>III. OBSERVATIONS</b> .....	8
<b>IV. RESULTATS</b> .....	69
<b>A. DONNEES EPIDIMIOLOGIQUES</b> .....	70
1) Fréquence .....	70
2) Age .....	71
3) Sexe .....	72
4) Niveau socio-économique .....	73
5) Origine géographique .....	74
6) Antécédents .....	75
<b>B. DONNEES CLINIQUES</b> .....	76
1) Type de la maladie .....	76
2) Motif d'hospitalisation .....	77
3) Atteinte ostéo-articulaire .....	77

4) Les signes systémiques .....	78
➤ Les signes généraux .....	78
➤ Atteinte cutanéomuqueuse .....	78
➤ Atteinte cardiovasculaire .....	78
➤ Atteinte des organes lymphoïdes .....	79
➤ Atteinte abdominale .....	79
➤ Atteinte pleuro-pulmonaire .....	79
C. DONNEES BIOLOGIQUES .....	80
1) Bilan inflammatoire .....	80
2) Bilan immunologique .....	81
3) Bilan rénal et hépatique .....	81
D. DONNEES DE L'IMAGERIE .....	82
1) Radiographie thoracique .....	82
2) Radiographie des articulations .....	83
3) Echographie abdominale .....	83
4) Cœlioscopie avec biopsie .....	84
5) Echocardiographie .....	84
E. ETUDE GENETIQUE .....	84
F. DONNEES THERAPEUTIQUES .....	84
1) Traitements reçus avant l'anti-IL1 .....	84
➤ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	84

➤ La corticothérapie .....	84
➤ Immunosuppresseur .....	85
➤ La Colchicine .....	85
➤ Traitement orthopédique .....	85
➤ Autres molécules de biothérapie .....	85
2) ANTI-IL1 : ANAKINRA (KINERET) .....	85
G. DONNEES EVOLUTIVES .....	87
1) Evolution sous les traitements reçus avant l’anti-IL1 .....	87
2) Evolution sous Anakinra .....	87
➤ Dans l’immédiat et à moyen terme .....	87
➤ Evolution globale sous Anakinra.....	88
➤ Tolérance .....	91
<b>V. DISCUSSION</b> .....	93
A. GENERALITES SUR L’ANAKINRA .....	94
1) Définition .....	94
2) la cible : Molécule IL-1 .....	94
3) Mécanisme d’action .....	95
4) Mode d’emploi des anti-IL1 .....	97
B. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	98
1) Fréquence .....	98
2) Age .....	99

3) Sexe .....	101
<b>C. DONNEES CLINIQUES .....</b>	<b>102</b>
1) Atteinte ostéo-articulaire .....	102
2) Les signes systémiques .....	103
➤ Signes généraux .....	103
➤ Atteinte cutanéomuqueuse .....	104
➤ Atteinte cardio-vasculaire .....	105
➤ Atteinte des organes lymphoïdes .....	106
<b>D. DONNEES BIOLOGIQUES .....</b>	<b>107</b>
<b>E. ETUDE GENETIQUE .....</b>	<b>108</b>
<b>F. INDICATION, EFFICACITE ET TOLERANCE DE L'ANAKINRA .</b>	<b>109</b>
1) Evaluation de l'efficacité .....	109
2) Indications .....	112
3) Efficacité .....	114
4) Tolérance .....	128
<b>VI. CONCLUSION .....</b>	<b>132</b>
<b>VII. RESUMES .....</b>	<b>139</b>
<b>VIII. ANNEXES .....</b>	<b>143</b>
<b>IX. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>146</b>



# *I. INTRODUCTION*

Les interleukines-1 (IL-1) sont des cytokines pro-inflammatoires majeures intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale.

L'essor des biothérapies a permis le développement de traitements ciblant cette cytokine [5], c'est l'Anakinra (Kineret®), une protéine recombinante non glycosylée analogue de l'antagoniste endogène du récepteur de l'interleukine 1 humaine (r-metHuIL'1ra) produit sur des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant [6].

L'anakinra (IL1-RA) est un inhibiteur du récepteur de type 1 de l'IL-1, qui inhibe de façon compétitive la fixation de l'IL-1 sur son récepteur, il bloque donc à la fois l'IL1 $\alpha$  et l'IL1 $\beta$ , il permet de prévenir les atteintes systémiques d'organes (cutanés, articulaires et neurosensorielle) [5].

Il est prescrit en rhumatologie pédiatrique, en particulier dans la forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI) et les maladies auto-inflammatoires notamment la fièvre méditerranéenne familiale (FMF).

Le diagnostic de l'arthrite systémique anciennement appelé maladie de Still repose sur les critères de l'Ilar [Annexe 1].

La FS-AJI a une évolution variable, dans la moitié des cas, la maladie évolue par poussées suivies de périodes de rémission, dans l'autre moitié, la maladie évolue sur un mode chronique. Cette forme est certainement la forme la plus sévère des AJI. Le syndrome d'activation macrophagique peut mettre en jeu le pronostic vital, ainsi que les complications viscérales notamment cardiaque qui doivent être reconnus tôt et traités de façon active [10].

Le traitement est principalement basé sur des médicaments inhibant les inflammations systémiques et/ou articulaires, et des mesures de rééducation préservant les fonctions articulaires et contribuant à la prévention de difformités [9], les anti-IL1 constituent un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne dans cette indication après l'échec des anti-inflammatoires et des immunosuppresseurs.

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires auto-inflammatoires, caractérisée par la sécrétion anormale d'interleukine 1 [13]. Elle touche en majorité les populations du pourtour méditerranéen (Juifs du nord de l'Afrique, Arméniens, Turcs, Arabes), avec une prévalence de 1/200 à 1/1000.

Le diagnostic de FMF repose actuellement sur les critères pédiatriques de Yalçinkaya qui ont été validés aussi bien dans les populations à risque que dans la population française [11].

Le gène affecté (MEFV) code pour une protéine nommée pyrine, qui est impliquée dans la régulation de l'inflammasome. Les mutations décrites conduisent à une activation non contrôlée de l'inflammasome et une production augmentée d'IL-1 $\beta$  [12].

10 à 30 % des patients atteints de FMF sont résistants et/ou intolérants au traitement habituel : la colchicine d'où l'indication des anti-IL1 [11].

Le but de notre travail effectué à l'hôpital d'enfant de Rabat (HER) par l'analyse de 11 cas de FS-AJI et de 01 cas de FMF colligés au service de pédiatrie IV et à la consultation de rhumatologie pédiatrique est d'atteindre les objectifs suivants :

1. Une approche sur les particularités épidémiologiques, cliniques et paracliniques de ces maladies inflammatoires chroniques sévères et résistantes aux traitements classiques.

2. Faire le point sur l'indication, l'efficacité et la tolérance de ce nouveau traitement dans ces maladies.

Ceci non seulement dans un esprit d'analyse rétrospective passive, mais dans l'espoir de mettre l'accent sur les orientations nouvelles, qui, elles même sont une source d'espoir pour les prochaines années.



## *II. MATÉRIELS ET MÉTHODES*

## **A. MATERIELS D'ETUDE :**

### **1)Echantillon :**

La population d'étude correspond à des cas d'enfants suivis à l'hôpital d'enfants de Rabat (HER) au CHU Ibn Sina : service de pédiatrie IV + consultation de rhumatologie pédiatrique (Pr. Chkirate).

### **2)Matériels d'étude :**

➤ Registre des archives du service de pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants de Rabat et de la consultation de rhumatologie pédiatrique notamment celui de patients d'autres services de l'HER.

➤ Dossiers des malades.

➤ Observations comportant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des cas diagnostiqués ainsi que leur évolution post-thérapeutique.

## **B. METHODES D'ETUDE :**

Etude descriptive, longitudinale menée auprès des enfants suivis à l'hôpital d'enfants de Rabat (HER), CHU Ibn Sina en se basant sur des observations englobant toutes les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des patients.

## **C. BILAN PRE-BIOTHERAPIE :**

Tous nos patients ont bénéficié du bilan pré-biothérapie :

➤ Etude de croissance.

➤ Bilan infectieux :

- ✓ IDR.
- ✓ Radiographie du thorax.
- ✓ Quantifierons +/-.
- ✓ Sérologie d'hépatite.
- Vaccin anti-pneumococcique.
- Mise à jour de la vaccination.



### *III. OBSERVATIONS*

## **OBSERVATION NUMERO 1**

### ***Identité :***

Il s'agit de l'enfant B Ayoub, âgé de 04 ans, 2<sup>ème</sup> d'une fratrie de 3, habitant Meknès, mutualiste CNOPS.

***Motif d'hospitalisation :*** Fièvre avec polyarthralgies diffuses.

### ***ATCD :***

#### ➤ Familiaux :

-Notion de consanguinité de 2<sup>ème</sup> degré.

-Mère traitée pour tuberculose ganglionnaire en 2001.

-Père traité pour fièvre typhoïde en 2003.

#### ➤ Personnels :

##### a. Médicaux :

-traité pour fièvre typhoïde en 2003.

b. chirurgicaux : rien à signaler.

c. toxiques : rien à signaler.

### ***Histoire de la maladie :***

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 03 ans, par l'installation progressive des polyarthralgies diffuses intéressant les chevilles, genoux, poignets coudes et le rachis cervical.

Le tout évoluant dans un contexte de fièvre intermittente non chiffré et d'une anorexie avec un amaigrissement non chiffré.

***Examen clinique :***

➤ Examen général :

-Poids=15 kg; taille=100 cm (**-1 DS**).

-Fièvre hectique 38,5°C (pic entre 20h-04h).

➤ Examen ostéo-articulaire :

Polyarthrites au niveau des 2 chevilles, des 2 poignets et métacarpo-phalangiennes avec œdème au niveau des 2 chevilles, 2 poignets et MCP avec des pieds douloureuses à la mobilisation.

➤ Examen cutané-muqueux :

Rash cutané concomitant aux pics fébriles.

➤ Examen cardiovasculaire :

-tachycardie avec discret souffle systolique.

-pouls présents et symétriques.

-pas de bruits surajoutés.

➤ Examen pleuro-pulmonaire :

-Pas de cyanose.

-Pas d'hippocratisme digital.

-Eupneique.

-Pas de déformation thoracique.

-Les vibrations vocales étaient bien transmises.

-Les murmures vésiculaires étaient bien perçus.

-Pas de râles à l'auscultation.

- Examen abdominal :
  - abdomen souple.
  - pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.
  - pas de masse palpable.
- Examen neurologique : normal.
- Examen des aires ganglionnaires périphériques : étaient libres.
- Examen ophtalmologique : à la lampe à fente et fond d'œil : Normal, pas d'uvéite.

***Conclusion clinique :***

Garçon de 04 ans, ayant comme ATCD une notion de consanguinité de 2<sup>ème</sup> degré, qui présentait des polyarthrites diffuses dans un contexte de fièvre d'anorexie et d'amaigrissement non chiffré, chez qui l'examen clinique a trouvé :

- une atteinte articulaire : polyarthrites des 2 chevilles, 2 poignets et MCP.
- une atteinte cutanée : rash cutané.
- Une atteinte cardiaque : tachycardie avec discret souffle.

***Diagnostic à évoquer :***

- ✓ Arthrite systémique.
- ✓ Maladie de système.

***Examens paracliniques :***

- Bilan biologique :
  - NFS : GB=19500/mm<sup>3</sup>

Hb=10 g/dl

Plq=508000/mm<sup>3</sup>

VS=115mm

CRP=152 mg/l

- Bilan rénal et hépatique normal.
- bilan immunologique : AAN, antiDNA, latex walterrose, facteur rhumatoïde: négatif.
- Bilan radiologique :
  - ✓ Radiographie du thorax : normale.
  - ✓ Echocardiographie normale.
  - ✓ Radiographie standard : déminéralisation osseuse + épaissement des parties molles (stade 1 de Stein broker).

***Au total :***

Garçon de 04 ans, qui présentait :

- Une fièvre hectique.
- Atteinte articulaire : polyarthrites.
- Atteinte cutané : rash cutané.
- Atteinte radiologique.
- Syndrome inflammatoire important.
- Bilan immunologique négatif.

Le diagnostic de l'arthrite systémique a été retenu selon les critères d'ILAR.

***Traitement :***

-salicylés à dose anti-inflammatoire pendant 6 semaines relayées par traitement d'entretien → pas d'amélioration.

-Bolus de corticoïdes relayé par voie orale à dose de 15 mg/jour associé au traitement adjuvant (calcium, potassium, vitamine D et régime sans sel) → pas d'amélioration.

-Méthotrexate à dose des 15 mg/semaine en association avec prednisone à dose de 15 mg/j et le traitement adjuvant.

***Evolution :***

L'évolution est restée favorable durant 01 an, puis l'enfant a été réhospitalisé pour une poussée clinique (fièvre, polyarthrites, dyspnée) et biologique (syndrome inflammatoire : VS=110 mm et CRP=281) et le bilan radiologique (radiographie pulmonaire, ECG et échocoeur) ont objectivé une cardiomyopathie dilatée hypokinétique, l'enfant a reçu un traitement digitalo-diurétique avec inhibiteur d'enzyme de conversion et antibiotique.

Après 10 jours, l'évolution a été favorable avec un contrôle échocardiographique normal.

Puis l'enfant a présenté une fièvre continue, une altération d'état général, polyarthrites et biologiquement : une cytolyse, une fibrinopénie, une hypertriglycéridémie et hemophagocytose, le diagnostic du syndrome d'activation macrophagique a été retenu, il a été mis sous cyclosporine A avec corticoïdes en bolus, l'évolution immédiate a été favorable.

Devant l'impossibilité de diminuer les corticoïdes, on a décidé l'association méthotrexate-cyclosporine A.

Après un an, l'enfant a présenté des polyarthrites, une fièvre, un enraidissement articulaire, le bilan a objectivé : VS =44 mm 1<sup>ère</sup> heure ;GB=13100/mm<sup>3</sup> , Hb=11,7g/dl, radiographie du bassin a objectivé un remaniement des têtes fémorales + une irrégularité du toit du cotyle gauche+ un pincement d'espace articulaire, le scanner du bassin avec reconstruction tridimensionnelle a montré une ostéonécrose des 2 têtes fémorales, une traction a été réalisé pendant 1 mois.

Devant la persistance des poussées, les difficultés de sevrage cortisonique, une biothérapie a été débuté initialement par ETANERCEPT (ENBREL) (la seule molécule disponible à l'hôpital) mais sans amélioration.

L'Anakinra (Kineret) restait la seule alternative thérapeutique chez ce patient ; il a été débuté le 10 décembre 2014 à dose de 100mg/jour.

Après un mois, l'évolution était favorable. On a continué le KINERET à la même dose avec ISONE 20/5x1 mois puis 15/5x 1 mois.

En 21/09/2015 : suite à l'arrêt du Kineret il y a 9 mois, (n'était pas disponible à l'hôpital) les symptômes ont réapparu avec un syndrome inflammatoire biologique (VS=65/98, CRP=73).

Après reprise du kineret le 06 janvier 2016 : une bonne amélioration est marquée par l'absence des signes cliniques et de la normalisation de VS et du CRP (Recul sous kineret de 1 an).

## **OBSERVATION NUMERO 2**

### ***Identité :***

Il s'agit de l'enfant H Youssef, âgé 06 ans, originaire et habitant Guercif, 5<sup>ème</sup> d'une fratrie de 8, ramediste.

***Motif d'hospitalisation :*** Altération de l'état général.

### ***ATCD :***

#### ➤ Familiaux :

- Notion de consanguinité de 1<sup>er</sup> degré.
- Père gastrectomisé, néphropathie, et traité pour tuberculose en 2004.
- Pas de cas similaire dans la famille.

#### ➤ Personnels :

- a. Médicaux : rien à signaler.
- b. Chirurgicaux : rien à signaler.
- c. Toxiques : rien à signaler.

### ***Histoire de la maladie :***

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 04 ans, par l'installation progressive des polyarthralgies diffuses intéressant les chevilles, genoux, poignets associées à des ADP cervicales et des sueurs nocturnes.

Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffré et d'altération d'état général.

***Examen clinique :***

➤ Examen général :

-Poids= 18kg ; taille=112cm (-1 DS).

-Conjonctives légèrement décolorés.

➤ Examen ostéo-articulaire :

Polyarthrites au niveau des 2 chevilles, des 2 genoux, des 2 poignets, des IPP et du rachis cervical.

➤ Examen cardiovasculaire :

-Frottement péricardique au niveau du foyer mitral.

➤ Examen pleuro-pulmonaire :

-Pas de cyanose.

- Pas d'hippocratisme digital.

-Eupneique

-Pas de déformation thoracique.

-Les vibrations vocales étaient bien transmises.

-Les murmures vésiculaires étaient bien perçus.

-Pas de râles à l'auscultation.

➤ Examen abdominal :

-abdomen souple.

-Présence d'une splénomégalie.

➤ Examen neurologique : normal.

- Examen des aires ganglionnaires périphériques: ADP cervicales.
- Examen ophtalmologique : à la lampe à fente et fond d'œil : Normal, pas d'uvéite.

***Conclusion clinique :***

Garçon de 06 ans, ayant comme ATCD une notion de consanguinité de 1<sup>er</sup> degré, qui présentait des polyarthralgies diffuses dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général, chez qui l'examen clinique a trouvé :

- une atteinte articulaire de type inflammatoire : polyarthrites des grosses et des petites articulations.
- une atteinte systémique : splénomégalie, ADP cervicales.
- Une atteinte des séreuses : frottement péricardique.

***Diagnostic à évoquer :***

- ✓ Hémopathie maligne.
- ✓ Arthrite systémique.
- ✓ Maladie systémique.

***Examens paracliniques :***

- Bilan biologique :

NFS : GB=17500/mm<sup>3</sup>

Hb=8,2g/dl, VGM=62, TCMH=18

Plq=780000/mm<sup>3</sup>

Frottis normal

VS=85mm

CRP=121

Fibrinogène=4,7 g/l

→ Syndrome inflammatoire biologique important.

➤ Bilan rénal et hépatique normal.

➤ Protéinurie des 24 h était négative.

➤ bilan immunologique : AAN, antiDNA, latex walerose: négatif.

➤ Bilan radiologique :

✓ Radiographie du thorax : cardiomégalie.

✓ Echocardiographie : épanchement péricardique minime.

✓ Radiographie des articulations atteintes : normale.

✓ Echographie abdominale : splénomégalie isolée.

***Au total :***

Garçon de 06 ans, qui présentait :

→ Une atteinte articulaire : polyarthrites.

→ Fièvre hectique.

→ Une atteinte systémique.

→ Une atteinte des séreuses.

→ Un Syndrome inflammatoire biologique important.

→ Un bilan immunologique négatif.

Le diagnostic de l'arthrite systémique a été retenu selon les critères d'ILAR.

***Traitement :***

- Corticothérapie générale pendant 13 ans avec difficulté de sevrage.
- Méthotrexate pendant 3 ans à dose de 25mg/semaine.
- Cyclosporine pendant 6 mois.
- ENBREL : débuté le 20 mars 2015.

***Evolution :***

Devant la non amélioration, on a décidé l'introduction du traitement par KINERET à dose de 50 mg/jour débuté le 05/08/2015.

L'évolution immédiate a été favorable (après 01 mois du traitement).

Après 06 mois du traitement (En 05/02/2016) : absence de fièvre, une limitation d'extension/flexion des 2 poignets, limitation de la distance talon-fesse, douleur de la hanche droite avec une boiterie à la marche, pas d'arthrites, le bilan biologique est normal, radiographie du bassin est normal ; score de GUANINI à 6 mois=70%.

La bonne amélioration est maintenue avec : NFS : GB=6000, Hb=13,2, Plq=243000, CRP<6, VS=3/10 (recul actuel de 2 ans sous Kineret).

## **OBSERVATION NUMERO 3**

### ***Identité :***

Il s'agit de l'enfant B Sami, âgé de 02 ans, originaire et habitant Kenitra, mutualiste CMIM.

***Motif d'hospitalisation :*** Polyarthralgies.

### ***ATCD :***

#### ➤ Familiaux :

- Pas de notion de consanguinité.
- Pas de cas similaire dans la famille.

#### ➤ Personnels :

- a. Médicaux : rien à signaler.
- b. Chirurgicaux : rien à signaler.
- c. Toxiques : rien à signaler.

### ***Histoire de la maladie :***

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 16 mois, par l'installation progressive des polyarthralgies intéressant les grosses et les petites articulations, associées à une éruption cutanée concomitant aux pics fébriles.

### ***Examen clinique :***

#### ➤ Examen général :

Enfant en assez bon état général.

Poids= 12,5kg ; taille=86cm (-1 DS).

TA=9,5/6.

➤ Examen ostéo-articulaire :

Polyarthrites au niveau des grosses et des petites articulations.

➤ Examen cutaneo-muqueux :

Rash cutané.

➤ Examen cardiovasculaire :

-B1 et B2 étaient bien perçus.

-pas de souffle.

➤ Examen pleuro-pulmonaire :

-Pas de cyanose.

-Pas d'hippocratisme digital.

-Eupneique.

-Pas de déformation thoracique.

-Les vibrations vocales étaient bien transmises.

-Les murmures vésiculaires étaient bien perçus.

-Pas de râles à l'auscultation.

➤ Examen abdominal :

-abdomen souple.

-Pas de masse palpable.

-pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

➤ Examen neurologique : normal.

- Examen des aires ganglionnaires périphériques : étaient libres.
- Examen ophtalmologique : à la lampe à fente et fond d'œil : Normal, pas d'uvéite.

***Conclusion clinique :***

Garçon de 2 ans, sans ATCD particulier, qui présentait des polyarthralgies diffuses associées à une éruption cutanée concomitant aux pics fébriles, chez qui l'examen clinique a trouvé des arthrites au niveau des grosses et des petites articulations avec un rash cutané.

***Diagnostic à évoquer :***

- ✓ Arthrite systémique.
- ✓ Maladie de système.

***Examens paracliniques :***

➤ Bilan biologique :

NFS : GB=19700/mm<sup>3</sup>

Hb=8,4g/dl

Plq=720000/mm<sup>3</sup>

VS=140 mm

CRP=222 mg/l

- Bilan rénal et hépatique normal.
- bilan immunologique : AAN, facteur rhumatoïde : négatif.
- Bilan radiologique :

- ✓ Radiographie du thorax : normale.
- ✓ Radiographies standards des articulations atteintes sont normales.
- ✓ Echocardiographie: normale.

***Au total :***

Garçon de 2 ans, qui présentait :

- Une atteinte articulaire : polyarthrites.
- Une atteinte cutanée.
- Une fièvre hectique.
- Un Syndrome inflammatoire biologique important.
- Un bilan immunologique négatif.

Le diagnostic de l'arthrite systémique a été retenu selon les critères d'ILAR.

***Traitement :***

- DICLOFENAC 25mg/j au début.
- Bolus de corticoïdes relayés par PREDNISONNE 20 mg/j.
- METHOTREXATE : 10mg/semaine pendant 1 an.

***Evolution :***

Devant la persistance des synovites au niveau des 2 coudes, 2 poignets, des IPP, des 2 genoux et des 2 articulations tibio-tarsiennes avec un flessum des 2 coudes et une limitation d'ouverture buccale on a décidé d'introduire la biothérapie.

Kineret est débuté le 17/06/2014

Une amélioration spectaculaire après 01 mois de KINERET, on a décidé de diminuer la dose des corticoïdes à 15 mg/j.

Après 06 mois du traitement: l'amélioration est maintenue, avec l'apparition d'une otite bilatérale traitée par ATB-AINS, le Score de GUANINI était à 90%.

Après 09 mois du traitement : Devant la réapparition des symptômes avec un syndrome inflammatoire biologique: VS=28/56, CRP=44, on a décidé d'augmenter la dose de KINERET à 50 mg/jour avec corticoïde à 5 mg/jour et un traitement orthopédique pour genou valgum et rétraction des mains.

Après 1 an de traitement, suite à l'élévation des transaminases (586/630) à cause d'une intoxication alimentaire (McDo) à 2 reprise, on a décidé l'arrêt transitoire du KINERET ce qui a causé une poussée de la maladie.

Après reprise de l'Anakinra on a noté une amélioration clinique et biologique de l'AJIs.

L'enfant a fait une otite droite sous Anakinra qui s'est amélioré sous antibiotique (recul actuel sous Kineret de 2 ans).

## **OBSERVATION NUMERO 4**

### ***Identité :***

Il s'agit de l'enfant B Ali, âgé de 03 ans, originaire et habitant Salé, mutualiste du CNOPS.

***Motif d'hospitalisation :*** polyarthralgies diffuses.

### ***ATCD :***

- Familiaux : rien à signaler.
- Personnels :
  - a. Médicaux : rien à signaler.
  - b. Chirurgicaux : rien à signaler.
  - c. Toxiques : rien à signaler.

### ***Histoire de la maladie :***

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 02 ans et demi, par l'installation progressive des polyarthralgies diffuses intéressant les grosses et les petites articulations.

Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffré.

### ***Examen clinique :***

- Examen général :
  - Poids=13 kg ; taille= 92cm (-2 DS).
  - Fièvre hectique
- Examen ostéo-articulaire :

- Polyarthrites au niveau de grosses et de petites articulations.
- Examen cardiovasculaire :
  - B1 et B2 étaient bien perçus.
  - pas de souffle.
- Examen pleuro-pulmonaire :
  - Pas de cyanose.
  - Pas d'hippocratisme digital.
  - Eupneique.
  - Pas de déformation thoracique.
  - Les vibrations vocales étaient bien transmises.
  - Les murmures vésiculaires étaient bien perçus.
  - Pas de râles à l'auscultation.
- Examen abdominal :
  - abdomen souple.
  - Pas de masse palpable.
  - pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.
- Examen neurologique : normal.
- Examen des aires ganglionnaires périphériques: étaient libres.
- Examen ophtalmologique : à la lampe à fente et fond d'œil : Normal.

### ***Conclusion clinique :***

Garçon de 03 ans, sans ATCD particulier, qui présentait des polyarthralgies diffuses d'allure inflammatoire dans un contexte de fièvre, chez qui l'examen clinique a trouvé des polyarthrites au niveau de grosses et de petites articulations.

### ***Diagnostic à évoquer :***

- ✓ Arthrite systémique.
- ✓ Maladie de système.

### ***Examens paracliniques :***

#### ➤ Bilan biologique :

NFS : GB=19000/mm<sup>3</sup>

Hb=8g/dl

Plq=550000/mm<sup>3</sup>

VS=101mm 1<sup>ère</sup> heure

CRP=407 mg/l

➔ Syndrome inflammatoire biologique important.

#### ➤ Bilan rénal et hépatique normal.

➤ bilan immunologique : AAN, anti-DNA, latex walerose: négatif.

#### ➤ Bilan radiologique :

- ✓ Radiographie du thorax : normale.
- ✓ Radiographie des articulations : normale.

✓ Echocardiographie : normale.

***Au total :***

Garçon de 03 ans, qui présentait :

- Une atteinte articulaire : polyarthrites.
- Une fièvre hectique.
- Un Syndrome inflammatoire biologique important.
- Un bilan immunologique négatif.

Le diagnostic de l'arthrite systémique a été retenu selon les critères d'ILAR.

***Traitement :***

- AINS.
- corticothérapie générale à dose de 20mg/j + traitement adjuvant.

***Evolution :***

Une bonne amélioration clinique et biologique était constaté sous corticoïdes au début avec une dégression progressive jusqu'à l'arrêt, mais on a noté plusieurs rechutes avec début de cortico-dépendance d'où l'introduction d'Anakinra (Kineret).

Le Kineret est débuté le 08 aout 2016 à la dose de 100mg/j.

Une bonne amélioration clinique et biologique était marquée (recul sous kineret de 06 mois).

## **OBSERVATION NUMERO 5**

### ***Identité :***

Il s'agit de l'enfant B Abdenour, âgé 09 ans, originaire et habitant Berchid, mutualiste CNSS.

***Motif d'hospitalisation :*** Polyarthralgies.

### ***ATCD :***

➤ Familiaux :

-Pas de notion de consanguinité.

-Pas de cas similaire dans la famille.

➤ Personnels :

a. Médicaux : rien à signaler.

b. chirurgicaux : rien à signaler.

c. toxiques : rien à signaler.

### ***Histoire de la maladie :***

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 06 ans, par l'installation progressive des polyarthralgies diffuses inflammatoire (douleur nocturne avec raideur matinale), associées à des pics fébriles non chiffrées dans un contexte d'altération d'état général.

### ***Examen clinique :***

➤ Examen général :

Enfant en assez bonne état général.

Poids= 20kg ; taille=105cm ; Retard de croissance > -4DS.

➤ Examen ostéo-articulaire :

Polyarthrites sévères invalidantes des grosses et des petites articulations  
+ du bassin.

➤ Examen cutaneo-muqueux :

Conjonctives légèrement décolorés.

➤ Examen cardiovasculaire :

-B1 et B2 étaient bien perçus.

-pas de souffle.

➤ Examen pleuro-pulmonaire :

-Pas de cyanose.

-Pas d'hippocratisme digital.

-Eupnéique.

-Pas de déformation thoracique.

-Les vibrations vocales étaient bien transmises.

-Les murmures vésiculaires étaient bien perçus.

-Pas de râles à l'auscultation.

➤ Examen abdominal :

-abdomen souple.

-Pas de masse palpable.

-pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

- Examen neurologique : normal.
- Examen des aires ganglionnaires périphériques: étaient libres.
- Examen ophtalmologique : à la lampe à fente et fond d'œil : Normal, pas d'uvéite.

***Conclusion clinique :***

Garçon de 09 ans, sans ATCD particulier, qui présentait des polyarthralgies diffuses dans un contexte fébrile avec altération d'état général, chez qui l'examen clinique a trouvé des arthrites au niveau des grosses et des petites articulations et une fièvre hectique.

***Diagnostic à évoquer :***

- ✓ Arthrite systémique.
- ✓ Maladie systémique.
- ✓ Maladie auto-inflammatoire.

***Examens paracliniques :***

- Bilan biologique :

NFS : Hb=8 g/dl

Plq=720000/mm<sup>3</sup>

VS=90mm

CRP=117mg/l

- ➔ Syndrome inflammatoire biologique important.

- Bilan rénal et hépatique normal.

- bilan immunologique : AAN, latex walerose, facteur rhumatoïde : négatif.
- Bilan radiologique :
  - ✓ Radiographie du thorax : normale.
  - ✓ Radiographie standard des articulations atteintes : ostéonécrose bilatérale des têtes fémorales+ coxite (stade IV de Stein broker).

***Au total :***

Garçon de 09 ans, qui présentait :

- ➔ Une atteinte articulaire : polyarthrites.
- ➔ Une fièvre hectique.
- ➔ Un Syndrome inflammatoire biologique important.
- ➔ Un bilan immunologique négatif.

Le diagnostic de l'arthrite systémique a été retenu selon les critères d'ILAR.

***Traitement :***

-corticoïdes : bolus au début relayé par dose per os 30mg/jour, puis dégression progressive sur 8 ans avec cortico-dépendance + traitement adjuvant.

-Méthotrexate : 18mg/semaine durant 6 mois devant la non réponse aux corticoïdes.

-cyclosporine à la dose de 75mg/jour associée aux corticoïdes.

-prothèse de la hanche.

***Evolution :***

Devant la persistance des signes inflammatoires cliniques et biologiques, on a décidé d'introduire la biothérapie.

L'enfant a commencé l'ETANERCEPT (anti-TNF alpha) à dose de 25 mg/semaine au début pendant 06 mois (seule molécule disponible).

➔ l'évolution n'était pas satisfaisante avec persistance des arthrites et d'altération d'état général.

➔ Devant la persistance des poussées articulaires avec fièvre, une anémie et un retard de croissance sévère, l'introduction en urgence du traitement par TOCILIZUMAB (ACTEMRA) était indiquée ➔ rémission durant 2 ans.

De nouvelles poussées se sont apparues sous Actemra, d'où l'indication du KINERET (anti-IL1), il est débuté le 18/12/2014 à la dose de 100 mg/jour.

Une très bonne évolution sous KINERET, avec disparition des arthrites, de la fièvre et l'enfant a pu être sevrée des corticoïdes.

Recul actuel sous kineret de 02 ans : pas de fièvre, pas d'arthrite, mais déformations articulaires, il était sous AINS si douleur avec sport adapté, SG à 90%.

## **OBSERVATION NUMERO 6**

### ***Identité :***

Il s'agit de l'enfant EL Chaimae, âgé de 18 mois, originaire et habitant Salé, Ramediste.

***Motif d'hospitalisation :*** Polyarthralgies diffuses.

### ***ATCD :***

- Familiaux : rien à signaler.
- Personnels :
  - a. Médicaux : rien à signaler.
  - b. Chirurgicaux : rien à signaler.
  - c. Toxiques : rien à signaler.

### ***Histoire de la maladie :***

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 06 mois, par l'installation progressive des polyarthralgies diffuses intéressant les grosses et les petites articulations.

Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffré.

### ***Examen clinique :***

- Examen général :
  - Poids= 11kg ; taille= 78cm (DS moyenne).
  - Fièvre hectique.
- Examen ostéo-articulaire :

- Polyarthrites au niveau des genoux, de poignet droit.
- Difficulté d'ouverture buccale.
- Examen cardiovasculaire :
  - B1 et B2 étaient bien perçus.
  - pas de souffle.
- Examen pleuro-pulmonaire :
  - Pas de cyanose.
  - Pas d'hippocratisme digital.
  - Eupneique.
  - Pas de déformation thoracique.
  - Les vibrations vocales étaient bien transmises.
  - Les murmures vésiculaires étaient bien perçus.
  - Pas de râles à l'auscultation.
- Examen abdominal :
  - abdomen souple.
  - Pas de masse palpable.
  - pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.
- Examen neurologique : normal.
- Examen des aires ganglionnaires périphériques: étaient libres.
- Examen ophtalmologique : à la lampe à fente et fond d'œil : Normal.

### ***Conclusion clinique :***

Fille de 18 mois, sans ATCD particulier, qui présentait des polyarthralgies diffuses d'allure inflammatoire dans un contexte de fièvre chez qui l'examen clinique a trouvé des polyarthrites au niveau des genoux et de poignet droit avec difficulté d'ouverture buccale.

### ***Diagnostic à évoquer :***

- ✓ Arthrite systémique.
- ✓ Maladie de système.

### ***Examens paracliniques :***

#### ➤ Bilan biologique :

NFS : GB=11000/mm<sup>3</sup>

Hb=10g/dl

Plq=504000

VS=80mm 1<sup>ère</sup> heure

CRP=100 mg/l

➔ Syndrome inflammatoire biologique important.

#### ➤ Bilan rénal et hépatique normal.

➤ bilan immunologique : AAN, anti-DNA, latex walterose: négatif.

#### ➤ Bilan radiologique :

✓ Radiographie du thorax : normale.

✓ Radiographie des articulations : normale.

✓ Echocardiographie normale.

***Au total :***

Fille de 18 mois, qui présentait :

- Une atteinte articulaire : polyarthrites.
- Une fièvre hectique.
- Un Syndrome inflammatoire biologique important.
- Un bilan immunologique négatif.

Le diagnostic de l'arthrite systémique a été retenu selon les critères de l'Ilar.

***Traitement :***

- AINS.
- Méthotrexate pendant 02 ans.
- Enbrel pendant 01 an (la seule molécule disponible au début).

***Evolution :***

Devant la non réponse à l'Enbrel, on a décidé l'introduction de Kineret.

Le Kineret est débuté en Mai 2016.

Une amélioration favorable sur le plan clinique et biologique avec SG à 30% au début puis 50% à 8 mois (recul actuel de 08 mois).

## **OBSERVATION NUMERO 7**

### ***Identité :***

Il s'agit de l'enfant B Daoud, âgé 06 ans, originaire et habitant oued zem, ramediste.

***Motif d'hospitalisation :*** Polyarthralgies diffuses.

### ***ATCD :***

➤ Familiaux :

- Pas de notion de consanguinité.
- Pas de cas similaire dans la famille.

➤ Personnels :

- a. Médicaux : rien à signaler.
- b. Chirurgicaux : rien à signaler.
- c. Toxiques : rien à signaler.

### ***Histoire de la maladie :***

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 06 ans, par l'installation progressive des polyarthralgies diffuses intéressant les chevilles, genoux, poignets et les coudes d'allure inflammatoires.

Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffré et d'altération d'état général.

### ***Examen clinique :***

➤ Examen général :

- Poids= 20kg ; taille=111cm (DS moyenne).
- Fièvre hectique.
- Examen ostéo-articulaire :
  - Polyarthrites au niveau des 2 chevilles, des 2 poignets, MCP.
- Examen cardiovasculaire :
  - B1 et B2 étaient bien perçus.
  - pas de souffle.
- Examen pleuro-pulmonaire :
  - Pas de cyanose.
  - Pas d'hippocratisme digital.
  - Eupneique.
  - Pas de déformation thoracique.
  - Les vibrations vocales étaient bien transmises.
  - Les murmures vésiculaires étaient bien perçus.
  - Pas de râles à l'auscultation.
- Examen abdominal :
  - abdomen souple.
  - Pas de masse palpable.
  - pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.
- Examen neurologique : normal.
- Examen des aires ganglionnaires périphériques: étaient libres.

- Examen ophtalmologique : à la lampe à fente et fond d'œil : Normal, pas d'uvéite.

***Conclusion clinique :***

Garçon de 06ans, sans ATCD particulier, qui présentait des polyarthralgies diffuses inflammatoires dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général, chez qui l'examen clinique a trouvé des polyarthrites au niveau des chevilles, des poignets et MCP.

***Diagnostic à évoquer :***

- ✓ Arthrite systémique.
- ✓ Maladie de système.

***Examens paracliniques :***

- Bilan biologique :

NFS : GB=24500/mm<sup>3</sup>

Hb=10,4g/dl

VS=80mm

CRP=190

- ➔ Syndrome inflammatoire biologique important.

- Bilan rénal et hépatique normal.
- bilan immunologique : AAN, latex walerose: négatif.
- Bilan radiologique :
  - ✓ Radiographie du thorax : normale.

✓ ECG normal.

✓ ETT normale.

***Au total :***

Garçon de 06 ans, qui présentait :

→ Une atteinte articulaire : polyarthrites.

→ Une fièvre hectique.

→ Un Syndrome inflammatoire biologique important.

→ Un bilan immunologique négatif.

Le diagnostic de l'arthrite systémique a été retenu selon les critères d'ILAR.

***Traitement :***

-Corticothérapie générale à dose de 40mg/jour + traitement adjuvant (calcium, potassium, vitamine D, régime sans sel).

-Méthotrexate à dose de 15mg/semaine durant 2 ans, associé à prednisone en dégression 20mg/jour + traitement adjuvant.

***Evolution :***

Devant :

→ La persistance des poussées :

\*clinique : fièvre, des polyarthrites des petites et des grosses articulations.

\*biologique : VS=120, CRP= 146, Fibrinogène=7,4, GB=15700, Plq=311000 HB=11g/dl.

\*radiologique : radiographie du bassin :

-pincement d'interligne coxo-fémoral.

-aplatissement de la tête fémorale.

-condensation de l'os chondral bilatéral.

→Et l'apparition des effets indésirables liés à la corticothérapie :

\*retard staturo-pondéral.

\*syndrome cushinoïde.

\*corticodépendance.

La biothérapie a été indiquée à base d'ANAKINRA (KINERET).

Elle est débutée le 05/08/2015 à dose de 100 mg/jour en injection sous cutané.

Une nette amélioration sur le plan clinique ainsi que biologique : VS=5mm, Hb=14,3 g/dl ; GB=14030 ; plq=249000 ; CRP=8,4 ; fonction rénale et hépatique était normale, score de GUANINI 90% à 12 mois (Recul actuel de 1 an et demi).

## **OBSERVATION NUMERO 8**

### ***Identité :***

Il s'agit de l'enfant L Adam, âgé de 02 ans, originaire et habitant Rabat, 1<sup>er</sup> d'une fratrie de 2, mutualiste des FAR.

***Motif d'hospitalisation :*** Polyarthralgies diffuses.

### ***ATCD :***

#### ➤ Familiaux :

- Consanguinité de 1<sup>er</sup> degré.
- Petit frère décédé suite à une cardiopathie congénitale décompensée.
- Pas de cas similaire dans la famille.

#### ➤ Personnels :

- a. Médicaux : rien à signaler.
- b. Chirurgicaux : rien à signaler.
- c. Toxiques : rien à signaler.

### ***Histoire de la maladie :***

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 09 mois, par l'installation progressive des polyarthralgies diffuses intéressant les 2 chevilles, 2 genoux et 2 poignets.

Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffré et d'insomnie.

### ***Examen clinique :***

#### ➤ Examen général :

-Poids=11kg ; taille=83cm (-2DS).

-Fièvre hectique.

➤ Examen ostéo-articulaire :

Polyarthrites au niveau des 2 chevilles, 2 genoux et 2 poignets.

➤ Examen cardiovasculaire :

-B1 et B2 étaient bien perçus.

-pas de souffle.

➤ Examen pleuro-pulmonaire :

-Pas de cyanose.

-Pas d'hippocratisme digital.

-Eupneique.

-Pas de déformation thoracique.

-Les vibrations vocales étaient bien transmises.

-Les murmures vésiculaires étaient bien perçus.

-Pas de râles à l'auscultation.

➤ Examen abdominal :

-abdomen souple.

-Pas de masse palpable.

-pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

➤ Examen neurologique : normal.

➤ Examen des aires ganglionnaires périphériques: étaient libres.

➤ Examen ophtalmologique : à la lampe à fente et fond d'œil : Normal.

***Conclusion clinique :***

Garçon de 02 ans, sans ATCD particulier, qui présentait des polyarthralgies diffuses d'allure inflammatoires dans un contexte de fièvre hectique et d'insomnie, chez qui l'examen clinique a trouvé des polyarthrites au niveau des 2 chevilles, 2 genoux et 2 poignets.

***Diagnostic à évoquer :***

- ✓ Hémopathie maligne : Peu probable vu le début à l'âge de 9 mois et la conservation d'état général en dehors des pics fébriles.
- ✓ Arthrite systémique.

***Examens paracliniques :***

➤ Bilan biologique :

NFS : GB=20700/mm<sup>3</sup>, Polynéclease : PNN=17595/mm<sup>3</sup> (85%)

Hb=9,4g/dl

Plq=549000/mm<sup>3</sup>

Frottis sanguin : normal.

VS=96mm 1<sup>ère</sup> heure

CRP=106mg/l

➔ Syndrome inflammatoire biologique important.

➤ Bilan rénal et hépatique normal.

➤ bilan immunologique : AAN, anti-DNA, latex walerose: négatif.

➤ Bilan radiologique :

- ✓ Radiographie du thorax : normale.
- ✓ Radiographie des articulations : stade II de Stein broker.
- ✓ ECG : normal.
- ✓ Echocardiographie : normale.
- ✓ Echographie abdominale : normale.

***Au total :***

Garçon de 02 ans, qui présentait :

- Une atteinte articulaire : polyarthrites.
- Une fièvre hectique.
- Un Syndrome inflammatoire biologique important.
- Un bilan immunologique négatif.

Le diagnostic de l'arthrite systémique a été retenu selon les critères de l'ILAR.

***Traitement :***

- Salicylés à la dose de 1 g/j pendant 07 mois sans amélioration.
- Bolus de corticoïde relayé par Corticothérapie per os à dose de 10 mg/j pendant 08 mois + traitement adjuvant.
- Méthotrexate à dose de 6 mg/semaine.
- le patient est resté sous corticoïdes + AINS + méthotrexate + des séances de kinésithérapie pendant 2 ans.

***Evolution :***

L'évolution durant ces 2 dernières années est marquée par la persistance des poussées, une biothérapie à base d'anti-IL6 a été instauré (Actemra) à dose de 200mg/15j débutée en 2012.

L'évolution sous Actemra est marquée par des rechutes après arrêt avec le SG ne dépassant pas 30% d'où l'introduction du kineret.

Kineret est débuté le 24 octobre 2013 : une bonne amélioration sur le plan clinique et biologique est toujours maintenue avec SG entre 50 et 70 %.(recul actuel de 03 ans).

## **OBSERVATION NUMERO 9**

### ***Identité :***

Il s'agit de l'enfant O Aicha, âgé 05 ans, originaire et habitant Er-Rachidia, 5ème d'une fratrie de 05, ramediste.

***Motif d'hospitalisation :*** Polyarthralgies diffuses.

### ***ATCD :***

➤ Familiaux :

- Pas de notion de consanguinité.
- Pas de cas similaire dans la famille.

➤ Personnels :

- a. Médicaux : rien à signaler.
- b. Chirurgicaux : rien à signaler.
- c. Toxiques : rien à signaler.

### ***Histoire de la maladie :***

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 04 ans, par l'installation progressive des polyarthralgies symétriques intéressant les coudes et les genoux, associée à une douleur nocturne et une raideur matinale.

Le tout évoluant dans un contexte de fièvre à 40°C et d'AEG.

### ***Examen clinique :***

➤ Examen général :

- Poids=15 kg ; taille=103cm (-2 DS).

- Fièvre 1 pic le soir.
- conjonctives légèrement décolorés, pâleur des téguments.
- Examen ostéo-articulaire :  
Polyarthrites au niveau des épaules, des poignets, des mains, des hanches, des chevilles et des pieds.
- Examen cardiovasculaire :
  - B1 et B2 étaient bien perçus.
  - pas de souffle.
- Examen pleuropulmonaire :
  - Pas de cyanose.
  - Pas d'hippocratisme digital.
  - Eupneique.
  - Pas de déformation thoracique.
  - Les vibrations vocales étaient bien transmises.
  - Les murmures vésiculaires étaient bien perçus.
  - Pas de râles à l'auscultation.
- Examen abdominal :
  - abdomen souple.
  - Pas de masse palpable.
  - pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.
- Examen neurologique : normal.

- Examen des aires ganglionnaires périphériques: étaient libres.
- Examen ophtalmologique : à la lampe à fente et fond d'œil : Normal, pas d'uvéite.

***Conclusion clinique :***

Fille de 05 ans, sans ATCD particulier, qui présentait des polyarthralgies symétriques, une douleur nocturne et une raideur matinale dans un contexte de fièvre hectique, chez qui l'examen clinique a trouvé des polyarthrites au niveau des épaules, des poignets, des mains, des hanches, des chevilles et des pieds et du syndrome anémique.

***Diagnostic à évoquer :***

- ✓ Hémopathie maligne.
- ✓ Syndrome d'activation macrophagique.
- ✓ Arthrite systémique.
- ✓ Maladie de système.

***Examens paracliniques :***

- Bilan biologique :

NFS : GB=15650/mm<sup>3</sup>

Hb=6/dl

Plq=282400/mm<sup>3</sup>

VS=146mm

CRP=265,10 mg/l

- ➔ Syndrome inflammatoire biologique important.

- Médullogramme : normal.
- Bilan rénal et hépatique.
- bilan immunologique : AAN, anti-DNA, FR, C3 C4: négatif.
- Bilan radiologique :
  - ✓ Radiographie des articulations atteintes: stade 2 de Stein broker.
  - ✓ Echocardiographie : normale.

***Au total :***

Fille de 05 ans, qui présentait :

- Une atteinte articulaire : polyarthrites.
- Une fièvre à 40°C.
- Un Syndrome inflammatoire biologique important.
- Un bilan immunologique négatif.

Le diagnostic de l'arthrite systémique a été retenu selon les critères d'ILAR.

***Traitement :***

- Bolus de Solumédrol relayé par Prednisone pendant 06 mois.
- Méthotrexate à dose de 10mg/semaine pendant 06 mois sans amélioration.
- ENBREL pendant 02 mois (seule molécule disponible).

***Evolution :***

Devant l'intolérance à l'Etanercept (ENBREL) anémie à Hb=4g/dl, on a décidé l'arrêt d'Enbrel.

En 07/2016, l'enfant a présenté 3 crises épileptiques tonico-cloniques avec anomalies paroxystiques à l'EEG, l'avis du neuropédiatre : un traitement antiépileptique : crézipine qui a permis la disparition des crises.

Cependant, l'enfant a continué à faire des poussées systémiques et articulaires.

Le KINERET est débuté en juillet 2016 à dose de 50 mg/j.

Après 01 mois du kineret, Une très bonne évolution clinique et biologique a été marquée avec un bilan : NFS : GB=12200 ; Hb=9,2 ; Plq= 326000 ; CRP= 1,9 ; VS= 21 ; bilan rénal et hépatique normal.

Après 05 mois, l'amélioration est maintenue avec SG à 70% (recul actuel de 08 mois sous Kineret).

## **OBSERVATION NUMERO 10**

### ***Identité :***

Il s'agit de l'enfant B Soulaïman, âgé 02 ans, 2<sup>ème</sup> d'une fratrie de 2, habitant Meknès, mutualiste CNOPS.

***Motif d'hospitalisation :*** Fièvre récurrente.

### ***ATCD :***

#### ➤ Familiaux :

- pas de notion de consanguinité.
- pas de fièvre récurrente dans la famille.
- Aptose buccale chez la sœur.

#### ➤ Personnels :

##### a. Médicaux :

- Bon développement psychomoteur.
- Pas d'infection à répétition.
- Notion d'aphtose buccale récidivante.
- Pas d'aphtose génitale.

b. chirurgicaux : rien à signaler.

c. toxiques : rien à signaler.

### ***Histoire de la maladie :***

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge d'1 an par des accès de douleurs abdominales et de douleurs thoraciques dans un contexte subfébrile

non chiffré, l'enfant a été vu aux urgences chirurgicales pédiatriques où une échographie abdominale avait objectivé une invagination intestinale aiguë lors d'un accès, l'enfant a été programmé pour une chirurgie, mais sorti contre avis médical, une 2<sup>ème</sup> échographie était revenue normale, un transit du grêle ainsi qu'un lavement baryté faits suite à cet épisode sont revenus sans anomalies.

Par la suite, l'enfant continuait à faire des pics fébriles chiffrés à 39-40° associés à une asthénie et des douleurs abdominales concomitantes, sans éruption cutanée ni arthralgies ni autres signes associés, les pics survenaient tous les 15 jours, devenues de plus en plus fréquentes, les pics fébriles survenant le soir environ tous les 5 jours et durant environ 06 heures, ne répondant pas aux traitements symptomatiques : antalgiques, AINS, antispasmodique.

***Examen clinique :***

➤ Examen général :

-Poids=12 kg ; taille=90 cm ; périmètre crânien= 47cm (DS moyenne).

-Fièvre vespérale.

➤ Examen abdominal :

-abdomen souple.

-pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

-pas de masse palpable.

➤ Examen ostéo-articulaire :

Les articulations sont libres.

➤ Examen cutanéomuqueux :

- pas d'éruption cutanée.
- légèrement pale.
- pas de taches cutanées
- Examen cardiovasculaire :
  - TA= 90/60.
  - FC=85batt/min.
  - pouls présents et symétriques.
  - pas de souffle cardiaque.
  - pas de bruits surajoutés.
- Examen pleuro-pulmonaire :
  - Pas de cyanose.
  - Pas d'hippocratisme digital.
  - eupneique.
  - pas de déformation thoracique.
  - Pas de râles à l'auscultation.
- Examen neurologique : normal
- Examen urogénital :
  - pas de phimosis.
  - pas d'ambiguïté sexuelle.
  - pas de contact lombaire.
- Examen des aires ganglionnaires périphériques: étaient libres.

- Examen ophtalmologique : à la lampe à fente et fond d'œil : Normal, pas d'uvéite.
- Examen otoscopique : Normal.

***Conclusion clinique :***

Garçon de 02 ans, ayant comme ATCD un aphthose buccale récidivante et chez la soeur, qui présentait un accès chaque 15 jours durant 06 heures à 24 heures fait de fièvre vespérale récurrente et des douleurs abdominales, chez qui l'examen clinique était sans particularité en dehors d'une discrète pâleur.

***Diagnostic à évoquer :***

- ✓ Vascularite : maladie de Bechet.
- ✓ Fièvre méditerranéenne familiale ou autre maladie auto-inflammatoire.
- ✓ Arthrite systémique débutante.

***Examens paracliniques :***

- Bilan biologique :

NFS : GB=17980/mm<sup>3</sup>, PNN= 11430/mm<sup>3</sup>

Hb=10,6 g/dl

Plq=508000/mm<sup>3</sup>

VS=89 mm

CRP=100mg/l

- Bilan infectieux :

- ✓ ECBU stérile.

- ✓ Ponction lombaire stérile.
- ✓ Hémoculture négatives.
- ✓ Coproculture et parasitologie des selles négatives.
- ✓ PCR de la tuberculose négative.
- ✓ Sérologie des Hépatites A, B, C négatives.
- ✓ Sérologie HIV négative.
- ✓ Sérologie leishmaniose négative.
- Bilan rénal et hépatique normal.
- bilan immunologique : AAN, antiDNA, latex walterrose, C3 et C4 : négatif.
- Bilan radiologique :
  - ✓ Radiographie du thorax : normale.
  - ✓ Echocardiographie normale.
  - ✓ Echographie abdominale : boudin d'invagination grélogrélique au niveau de la fosse iliaque droite, ainsi que quelque ADP mésentériques, ayant disparu lors d'un contrôle échographique.
  - ✓ Cœlioscopie avec biopsie : en faveur d'une adénite non spécifique sans signe de malignité.
- Pathergy test: négatif.

***Au total :***

Garçon de 02 ans, qui présentait :

- Une fièvre récurrente tous les 05 jours durant environ 06 heures.
- Douleurs abdominales.
- Douleurs thoraciques.
- Bilan infectieux, immunologique, systémique : négatif.

Le diagnostic de la fièvre méditerranéenne familiale a été retenu selon les critères de YALCINKAYA, confirmé génétiquement par la mise en évidence de la mutation M694V/M694I de gène MEFV à l'état hétérozygote composite.

***Traitement :***

L'enfant a été mis sous traitement symptomatique (antalgique et antipyrétique) associé à la Colchicine à la dose de 1 mg/j, sans aucune amélioration ce qui a nécessité l'augmentation de la dose à 1,5 mg/j puis à 2mg/j.

***Evolution :***

L'évolution a été marquée par l'accentuation des accès douloureux en fréquence et en intensité affectant la qualité de vie, le sommeil, la croissance et la scolarité du patient.

D'où l'indication de la biothérapie débutée en octobre 2013, Anakinra (KINERET) à la dose de 100mg/j.

L'évolution sous ANAKINRA (KINERET) a été marquée par une amélioration immédiate des signes cliniques, biologiques ainsi que la qualité de vie du patient.

Après un recul de 02 ans, absence d'arthrites, de fièvre et VS (VS=16 1<sup>ère</sup> heure) est restée normale à chaque contrôle.

## **OBSERVATION NUMERO 11**

### ***Identité :***

Il s'agit de l'enfant J Sanae, âgé 05 ans, originaire et habitant Bouknadel, ramediste.

***Motif d'hospitalisation :*** polyarthralgies diffuses.

### ***ATCD :***

#### ➤ Familiaux :

- pas de notion de consanguinité.
- Pas de cas similaire dans la famille.

#### ➤ Personnels :

- a. Médicaux : rien à signaler.
- b. Chirurgicaux : rien à signaler.
- c. Toxiques : rien à signaler.

### ***Histoire de la maladie :***

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 04 ans, par l'installation progressive des polyarthralgies diffuses des grosses et de petites articulations.

Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffré.

### ***Examen clinique :***

#### ➤ Examen général :

- Poids= 12kg ; taille=106 cm (DS moyenne)

- fièvre hectique.
- Examen ostéo-articulaire :
  - Polyarthrites des grosses et de petites articulations.
  - Flessum des 2 coudes.
- Examen cardiovasculaire :
  - B1 et B2 étaient bien perçus.
  - Pas de souffle.
- Examen pleuro-pulmonaire :
  - Pas de cyanose
  - Pas d'hippocratisme digital
  - Eupneique
  - Pas de déformation thoracique
  - Les vibrations vocales étaient bien transmises
  - Les murmures vésiculaires étaient bien perçus
  - Pas de râles à l'auscultation
- Examen abdominal :
  - abdomen souple
  - Pas de HSMG.
- Examen neurologique : normal
- Examen des aires ganglionnaires périphériques: Libres.

- Examen ophtalmologique : à la lampe à fente et fond d'œil : Normal, pas d'uvéite.

***Conclusion clinique :***

Fille de 05 ans, sans ATCD particulier, qui présentait des polyarthrites diffuses dans un contexte de fièvre hectique, chez qui l'examen clinique a trouvé une atteinte articulaire de type inflammatoire : polyarthrites des grosses et des petites articulations.

***Diagnostic à évoquer :***

- ✓ Hémopathie maligne.
- ✓ Arthrite systémique.
- ✓ Maladie systémique.

***Examens paracliniques :***

- Bilan biologique :

- ❖ NFS : GB=13000/mm<sup>3</sup>, PNN=7150/mm<sup>3</sup>, Hb=9,8 g/dl

- Plq=667000 /mm<sup>3</sup>, frottis normal

- ❖ VS=97 mm

- ❖ CRP=148 mg/l

→ Syndrome inflammatoire biologique important

- Bilan rénal et hépatique normal

- bilan immunologique : AAN, FR: négatif.

- Bilan radiologique :

- ✓ Radiographie du thorax : Normale.
- ✓ Echocardiographie : Normale.
- ✓ Radiographie des articulations atteintes : Stade III de steinbroker.

***Au total :***

Fille de 05 ans, qui présentait :

- ➔ Une atteinte articulaire : polyarthrites avec Flessum des 2 coudes.
- ➔ Fièvre hectique
- ➔ Un Syndrome inflammatoire biologique important
- ➔ Un bilan immunologique négatif

Le diagnostic de l'arthrite systémique a été retenu selon les critères d'ILAR.

***Traitement :***

-AINS : Diclofénac à dose de 30 mg/j puis en fonction du poids avec changement de la molécule vu l'absence d'amélioration.

-Prednisone à dose de 20 mg/j Durant 08 ans, avec dépression mais difficulté de sevrage.

-Méthotrexate à dose de 10 mg/semaine + Cyclosporine A à dose de 20 mg/j pendant 02 ans ➔ sans amélioration.

-Tocilizumab (Actemra) à dose de 200 mg/15j, débutée le 05/08/2012 arrêtée le 20/05/2016 vu l'intolérance cutanée.

### ***Evolution :***

L'évolution était marquée par la persistance des poussées sur le plan clinique (polyarthrites, déformation articulaire, raideur rachidienne) et biologique (Syndrome inflammatoire biologique) avec la survenue d'une réaction allergique à type de rougeur et de prurit après une cure de 400 mg d'Actemra le 03/05/2016.

➔ D'où l'indication de Kineret à dose de 100mg/j, débuté le 20/05/2016.

Une bonne amélioration est maintenue avec disparition des arthrites et négativation du bilan biologique (VS=9mm 1<sup>ère</sup> h, CRP= 4,3mg/l) (recul sous Kineret de 10 mois).

## **OBSERVATION NUMERO 12**

### ***Identité :***

Il s'agit de l'enfant B Ghizlane, âgé de 04ans, originaire et habitant Taza, 3<sup>ème</sup> d'une fratrie de 4, Ramediste.

***Motif d'hospitalisation :*** polyarthralgies diffuses.

### ***ATCD :***

➤ Familiaux : Notion de consanguinité de 1<sup>er</sup> degré.

➤ Personnels :

a. Médicaux : Angines à répétition mal traitée.

Mal vaccinée.

b. Chirurgicaux : rien à signaler.

c. Toxiques : rien à signaler.

### ***Histoire de la maladie :***

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 03 ans, par l'installation progressive des polyarthralgies diffuses intéressant les grosses articulations avec des rachialgies à prédominance nocturne et une raideur matinale.

Le tout évoluant dans un contexte de vomissements, nausées et de fièvre non chiffrée.

### ***Examen clinique :***

➤ Examen général :

-Poids= 14 kg ; taille= 96 cm (DS moyenne)

- Fièvre hectique.
- Examen ostéo-articulaire :
  - Polyarthrites au niveau de grosses et de petites articulations.
- Examen cardiovasculaire :
  - B1 et B2 étaient bien perçus.
  - pas de souffle.
- Examen pleuro-pulmonaire :
  - Pas de cyanose
  - Pas d'hippocratisme digital
  - Eupneique
  - Pas de déformation thoracique
  - Les vibrations vocales étaient bien transmises.
  - Les murmures vésiculaires étaient bien perçus.
  - Pas de râles à l'auscultation.
- Examen abdominal :
  - abdomen souple.
  - Pas de masse palpable.
  - pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.
- Examen neurologique : normal
- Examen des aires ganglionnaires périphériques: étaient libres
- Examen ophtalmologique : à la lampe à fente et fond d'œil : Normal.

### ***Conclusion clinique :***

Fille de 04 ans, ayant comme ATCD notion de consanguinité de 1<sup>er</sup> degré, qui présentait depuis 03 ans des polyarthralgies diffuses d'allure inflammatoire dans un contexte de fièvre non chiffrée, chez qui l'examen clinique a trouvé des polyarthrites au niveau de grosses et de petites articulations.

### ***Diagnostic à évoquer :***

- ✓ Arthrite systémique.
- ✓ Maladie de système.

### ***Examens paracliniques :***

#### ➤ Bilan biologique :

NFS : GB=16000/mm<sup>3</sup>.

Hb=8,6g/dl.

Plq=550000.

VS=85 mm 1<sup>ère</sup> heure.

CRP=150 mg/l.

➔ Syndrome inflammatoire biologique important.

#### ➤ Bilan rénal et hépatique normal.

➤ bilan immunologique : AAN, anti-DNA, latex walterose: négatif.

#### ➤ Bilan radiologique :

✓ Radiographie du thorax : normale.

✓ Radiographie des articulations : normale.

✓ Echocardiographie : normale.

***Au total :***

Fille de 04 ans, qui présentait :

- Une atteinte articulaire : polyarthrites.
- Une fièvre hectique.
- Un Syndrome inflammatoire biologique important.
- Un bilan immunologique négatif.

Le diagnostic de l'arthrite systémique a été retenu selon les critères d'ILAR.

***Traitement :***

-AINS.

-corticothérapie générale à dose de 25mg/jour + traitement adjuvant → sans amélioration.

-MTX pendant 03 ans. → Sans amélioration.

***Evolution :***

Devant la persistance de poussée :

- ✓ Clinique : Polyarthrites très douloureuses avec une impotence fonctionnelle associée à une fièvre nocturne.
- ✓ Biologique : un syndrome inflammatoire biologique : VS= 74, CRP= 167.
- ✓ Absence de réponse aux AINS avec difficulté de sevrage cortisonique.

➔ L'enfant a été mise sous Kineret à dose de 100mg/j en S/C débuté le 20/02/2017.

SG à 2 mois: une bonne amélioration clinique et biologique a été marquée avec une réaction cutanée légère aux points d'injection à surveiller.

Recul actuel sous Kineret de 02 mois.



## *IV. RESULTATS*

Notre étude a concerné l'usage des anti-interleukines 1 (Anakinra: Kineret®) chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques : AS et FMF diagnostiqués et suivis à l'unité de rhumatologie pédiatrique à l'HER.

## A. DONNEES EPIDIMIOLOGIQUES :

### 1)Fréquence :

Entre 2001 et 2017 soit 16 ans, 500 patients avaient une arthrite juvénile idiopathique et étaient pris en charge au service de la pédiatrie IV et à la Consultation de rhumatologie pédiatrique à l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER), CHU Ibn Sina.

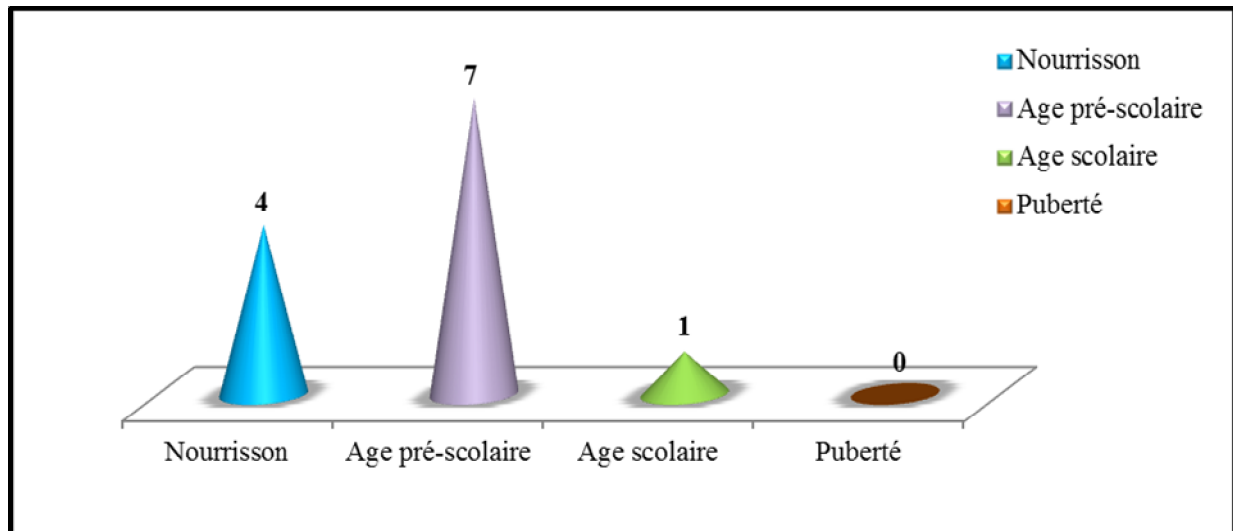
- ✓ 75 patients (soit 15%) avaient la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI), dont seulement 11 patients ont reçu l'anti-interleukine 1.
- ✓ 01 patient avait la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) résistante à la colchicine parmi 23 cas de FMF pris en charge dans notre formation, d'où l'indication de l'anti-interleukine 1.

Type de maladie inflammatoire chronique	Nombre de cas total	Nombre de cas qui ont reçu l'anti-IL1
FS-AJI	75	11
FMF	23	01

**Tableau 01:** Nombre de cas de maladies inflammatoires chroniques ayant reçu l'Anakinra.

## 2) Age :

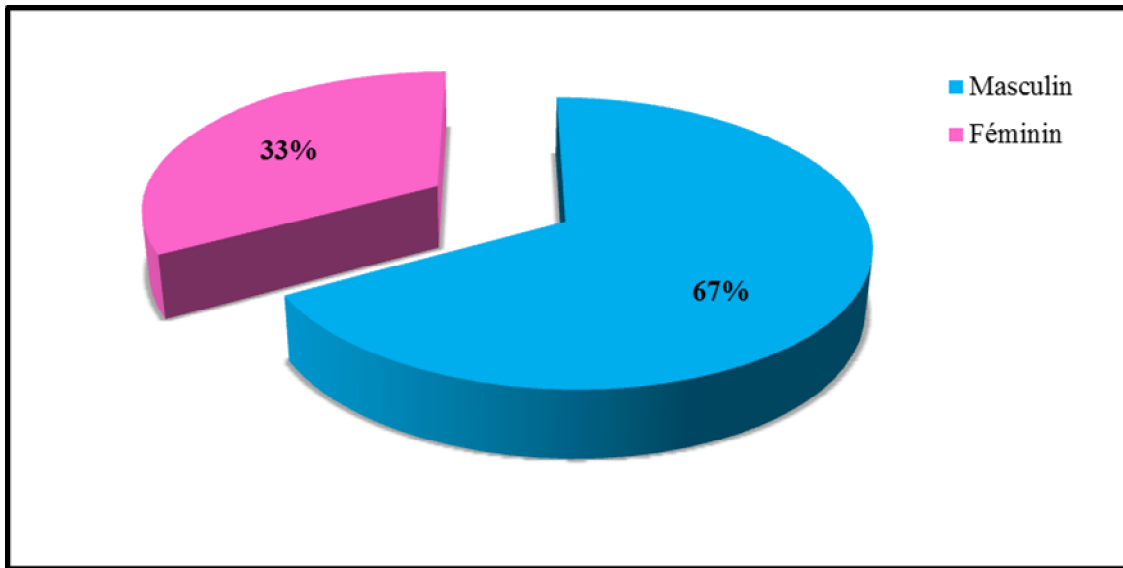
Dans notre étude, l'âge moyen de nos patients était de 4,12 ans avec des extrêmes allant de 01 an et demi à 09 ans.



**Graphique 01:** La répartition des patients selon les tranches d'âge.

### 3) Sexe :

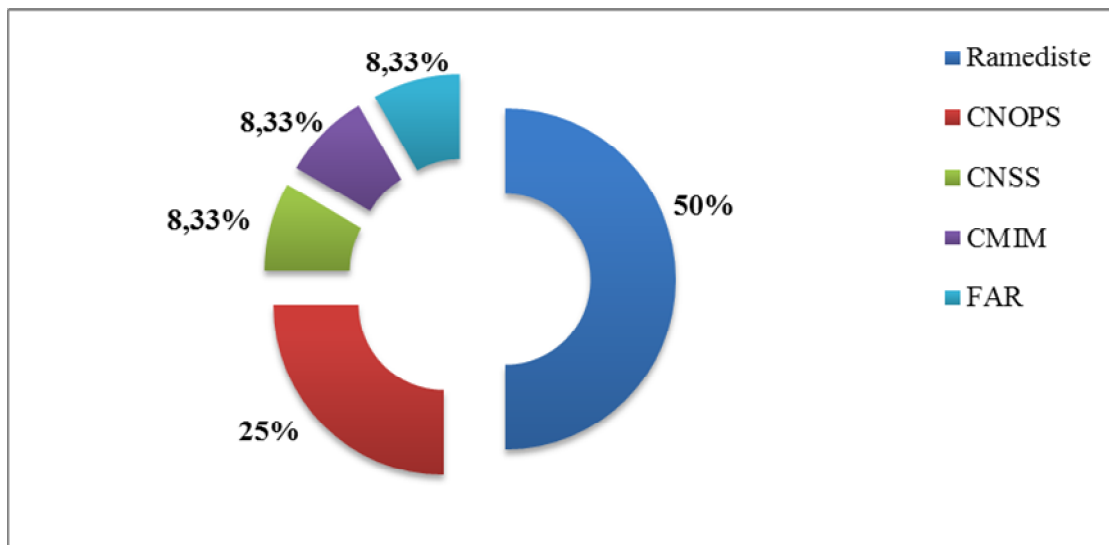
La répartition de nos patients selon le sexe a montré une prédominance masculine avec 08 garçons (soit 67%) et 04 filles (soit 33%) et un sex ratio fille/garçon de 0,5.



**Graphique 02:** La répartition de nos patients selon le sexe.

#### 4) Niveau socio-économique :

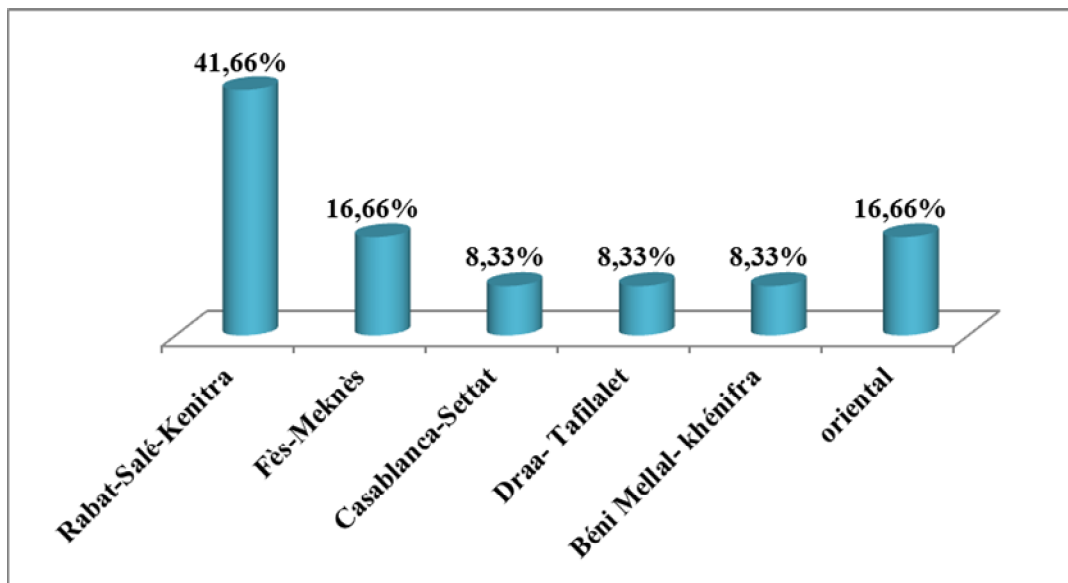
Nous avons trouvé 6 patients qui étaient ramedistes, et 6 autres étaient mutualistes: 3 CNOPS : caisse nationale des organismes de prévoyance sociale, 1 CNSS : Caisse Nationale de Sécurité Sociale, 1 mutuelle des FAR : Forces Armées Royales, 1 CMIM: Caisse Mutualiste Interprofessionnelle Marocaine.



**Graphique 03:** La répartition de nos patients selon le niveau socio-économique.

### 5) Origine géographique :

En ce qui concerne l'origine géographique, nous avons noté 5 enfants originaire de la région Rabat-Salé-Kenitra, 2 malades de la région Fès-Meknès, 1 de la région Casablanca-Settat, 1 de la région de Draa- Tafilalet, 1 de la région Béni Mellal-khénifra et 2 de l'oriental.



**Graphique 04:** La répartition de nos patients selon l'origine géographique régionale.

## 6) Antécédents:

En termes d'antécédents, l'interrogatoire a retrouvé une notion de consanguinité chez 04 enfants (soit 33%), dont 03 enfants sont issus d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré (soit 25%), et 01 autre de 2<sup>ème</sup> degré (soit 8,33%). Nous avons noté également l'absence de notion de maladies rhumatismales et auto-inflammatoires dans la famille dans tous les cas étudiés.

	OUI		NON
	<u>04</u>		<u>08</u>
Notion de consanguinité	de 1 <sup>er</sup> degré	2 <sup>ème</sup> degré	
	03	01	
Notion de cas similaire dans la famille	0		12

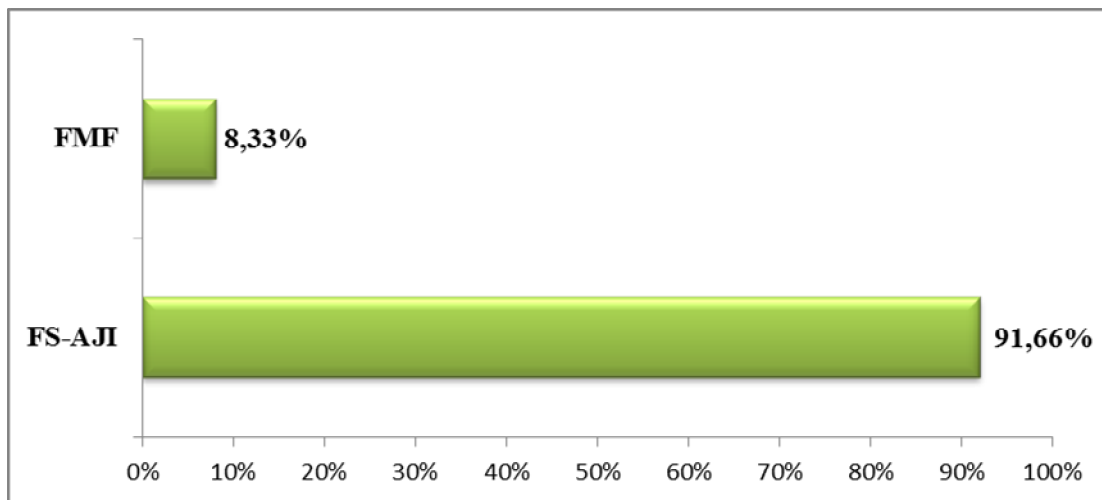
**Tableau 02:** La répartition de nos patients selon les antécédents.

## B. DONNEES CLINIQUES :

### 1) Type de la maladie :

Les malades dans notre série étaient répartis de la manière suivante :

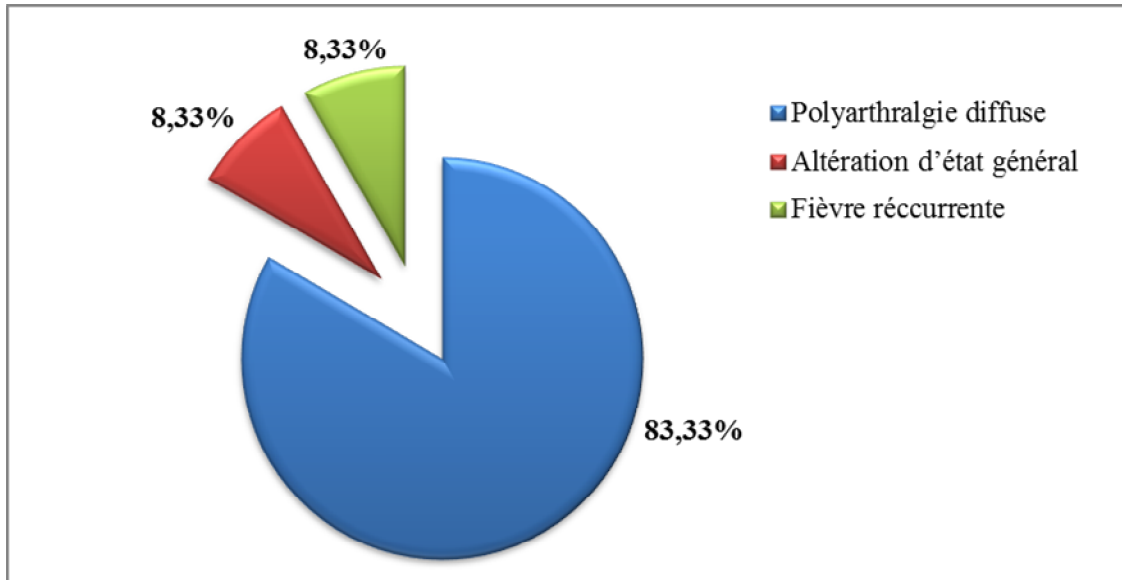
- ✓ 11 cas avaient une arthrite systémique.
- ✓ 01 cas avait une fièvre méditerranéenne familiale.



**Graphique 05:** La répartition de nos patients selon le type de la maladie.

## 2) Motif d'hospitalisation :

Dans notre série, 10 malades ont consulté pour des polyarthralgies diffuses, 01 pour altération d'état général et 01 autre cas (FMF) pour une fièvre récurrente.



**Graphique 06:** La répartition de nos patients selon le motif d'hospitalisation.

## 3) Atteinte ostéo-articulaire :

Dans notre série, l'atteinte articulaire était présente chez 11 patients (soit 91,66%), sous forme de polyarthrites diffuses intéressant :

- Les grosses articulations dans 11 cas (chevilles, genoux et poignets)
- les petites articulations (MCP) dans 03 cas
- le rachis cervical dans 04 cas.
- la hanche dans 01 cas.

- Difficulté d'ouverture de la bouche (atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire) chez 01 seul patient.
- Douleur des pieds à la mobilisation et œdème de chevilles, poignets et MCP dans 01 seul cas.

#### **4) Les signes systémiques:**

##### **➤ Les signes généraux :**

Dans notre étude, un pic fébrile journalier important (supérieur ou égal à 39 °C) survenant dans la soirée, résistant aux antipyrétiques avait constitué le signe clinique initial le plus fréquent, puisqu'il a été observé dans tous les cas (100%).

L'amaigrissement accompagnait cette fièvre dans 04 cas soit 33,33%.

L'asthénie a été observée chez 03 patients soit 25%.

##### **➤ Atteinte cutanéomuqueuse :**

L'atteinte cutanée était présente chez 02 patients soit 16,66% des cas, sous forme de rash cutané.

##### **➤ Atteinte cardiovasculaire :**

L'atteinte cardiaque était présente dans 02 cas (16,66%) :

- ✓ Dans 01 cas, cette atteinte était sous forme de tachycardie avec discret souffle systolique.
- ✓ Dans 01 autre cas, elle était sous forme de frottement péricardique au foyer mitral, chez qui l'ETT a objectivé une péricardite minime.

➤ **Atteinte des organes lymphoïdes :**

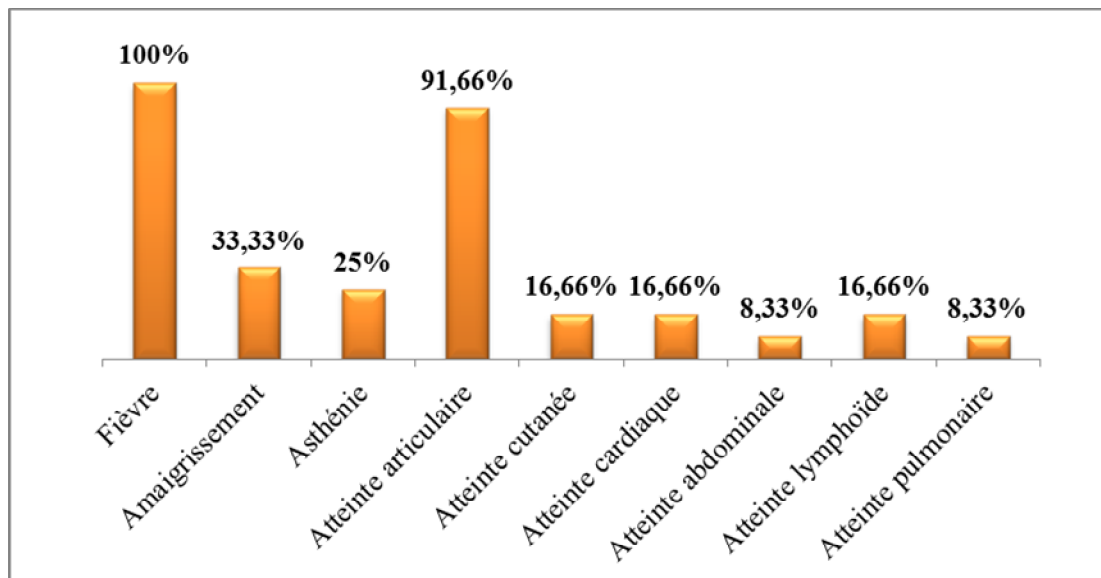
On a constaté 02 cas soit 16,66%, elle était sous forme des ADP cervicales chez 01 patient et une splénomégalie chez un autre.

➤ **Atteinte abdominale :**

L'atteinte abdominale était présente chez 01 seul patient ayant la FMF, soit 8,33%, sous forme de douleur abdominale.

➤ **Atteinte pleuro-pulmonaire :**

L'atteinte pulmonaire était retrouvée chez 01 seul patient atteint de FMF.



**Graphique 07:** Récapitulatif des différents signes cliniques chez nos patients.

## C. DONNEES BIOLOGIQUES :

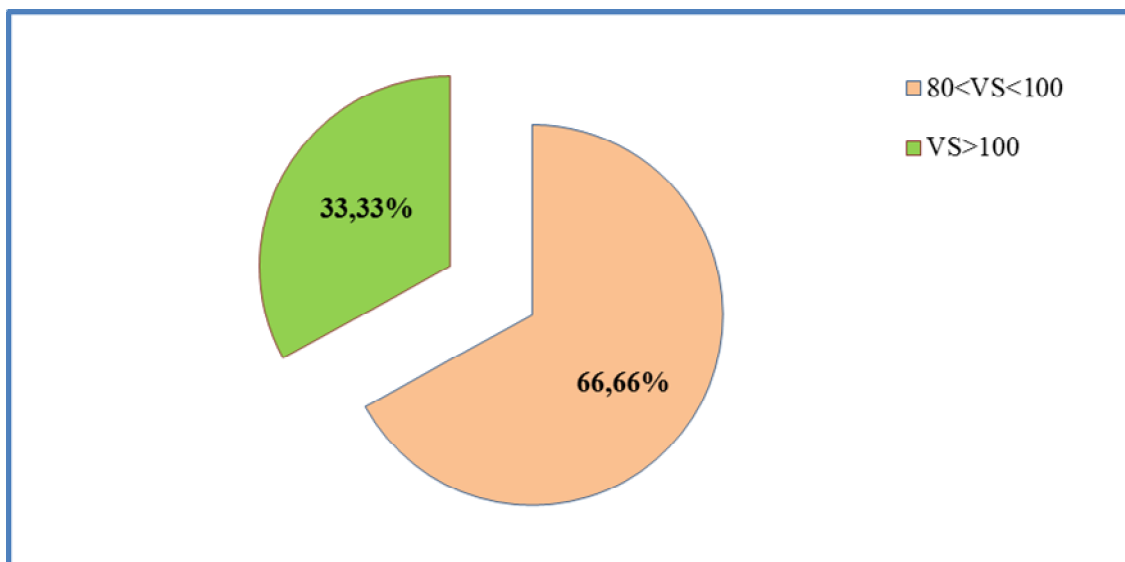
### 1) Bilan inflammatoire :

Ce bilan n'avait qu'une valeur d'orientation pour le diagnostic de maladies inflammatoires chroniques.

➤ 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 100 mm à la 1<sup>ère</sup> heure dans 04 cas soit 33,33%.

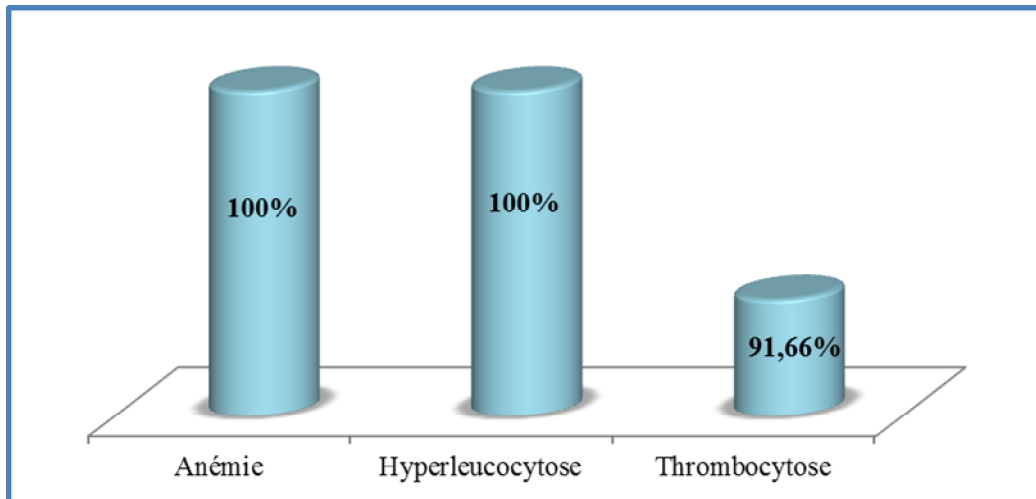
➤ La valeur moyenne était de 100,33 mm à la 1<sup>ère</sup> heure avec 80 mm comme la valeur la plus basse et 146 mm la plus élevée.



**Graphique 08:** Les valeurs de la VS au diagnostic chez nos patients.

➤ La CRP était élevée dans tous les cas soit 100%, la valeur moyenne était de 173,17 mg/l avec des extrêmes allant de 100 à 404.

- L'anémie était présente chez tous nos patients soit 100%.
- L'hyperleucocytose était détectée également chez tous nos malades soit 100%.
- La thrombocytose était trouvée dans 11 cas soit 91,66%.



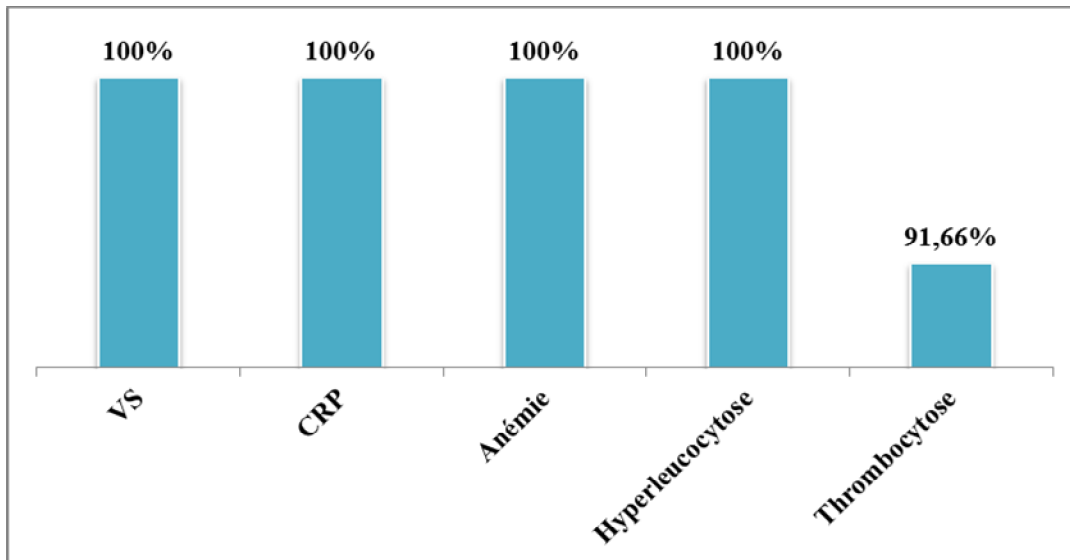
**Graphique 09:** Pourcentage de la perturbation hématologique chez nos malades.

## 2) Bilan immunologique :

Le bilan immunologique était négatif chez tous nos patients.

## 3) Bilan rénal et hépatique :

Le bilan rénal et hépatique était normal chez tous nos patients.

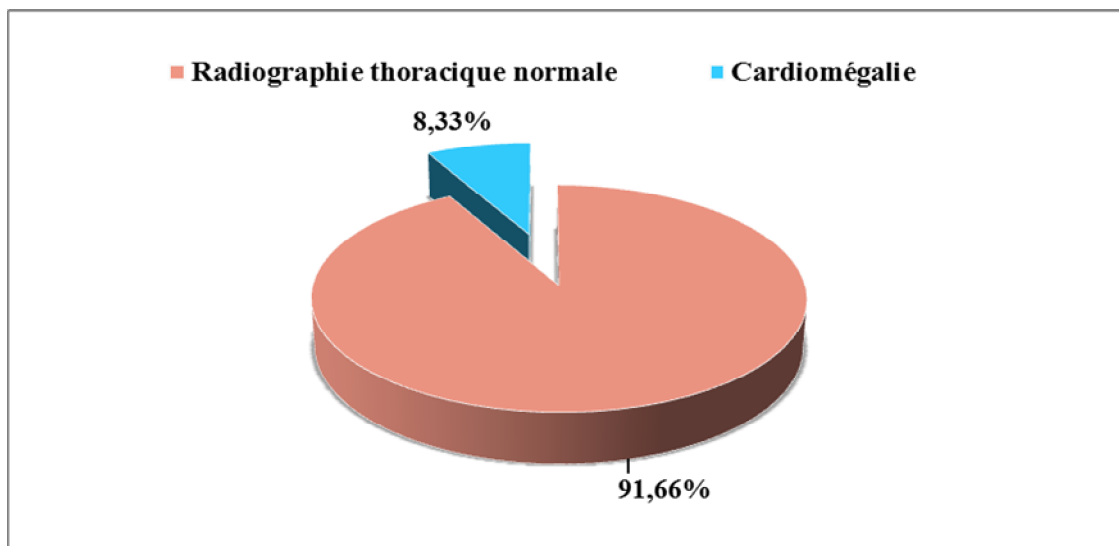


**Graphique 10:** Récapitulatif des différents signes biologiques chez nos patients.

## D. DONNEES DE L'IMAGERIE :

### 1) Radiographie thoracique :

Des clichés thoraciques de face et de profil ont été systématiquement réalisés chez tous nos patients, seulement 01 enfant a présenté une cardiomégalie soit 8,33%.

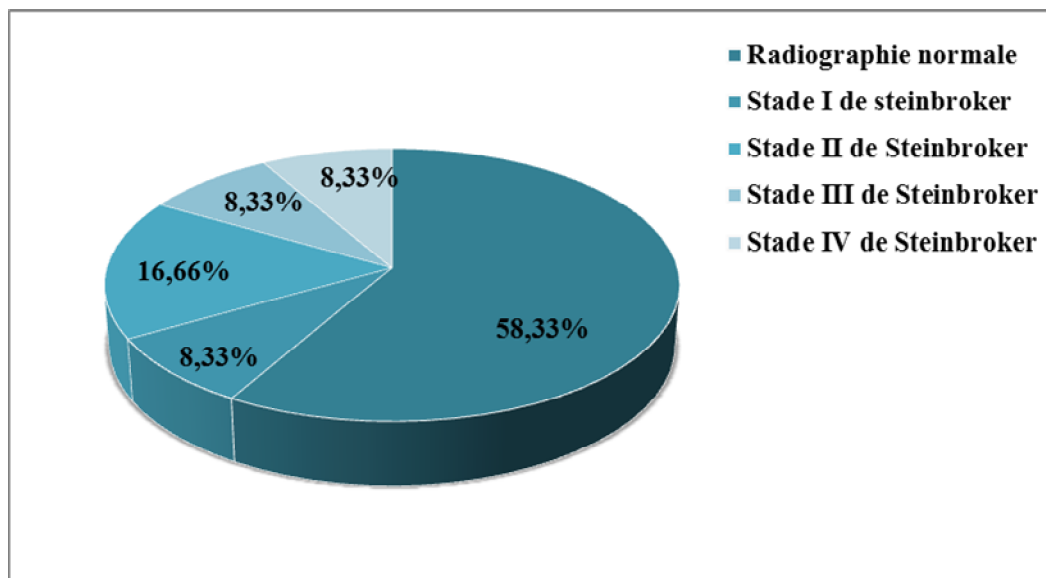


**Graphique 11:** Pourcentage d'atteinte pulmonaire radiologique chez nos patients.

## 2) Radiographie des articulations :

Cette radiographie a été également faite chez tous nos patients et a montré :

- 07 patients avaient une radiographie normale.
- 01 patient avait une déminéralisation osseuse avec un épaissement des parties molles (Stade I de Steinbroker).
- 02 patients avaient stade II de Steinbroker.
- 01 patient avait stade III de Steinbroker.
- 01 patient avait une ostéonécrose bilatérale des têtes fémorales + coxite (Stade IV de Steinbroker).



**Graphique 12:** Pourcentage des atteintes articulaires radiologiques chez nos patients.

## 3) Echographie abdominale :

Elle a été réalisée chez 03 patients, elle était pathologique dans 2 cas :

- Dans 01 cas, elle a montré un épaissement de la paroi intestinale avec des ADP dans le cadre de la fièvre méditerranéenne familiale.

➤ Dans l'autre cas, elle a objectivé une splénomégalie isolée.

#### **4) Cœlioscopie avec biopsie :**

Elle a été réalisée chez le cas de FMF au début dans le doute diagnostique avec la tuberculose péritonéale, elle était en faveur d'une adénite non spécifique sans signe de malignité.

#### **5) Echocardiographie :**

Elle a été réalisée chez tous nos patients, elle était pathologique dans un seul cas, dans laquelle a révélé un épanchement péricardique minime.

### **E. ETUDE GENETIQUE :**

Elle était réalisée chez le seul cas de FMF, elle avait mis en évidence une mutation M694V/M694I à l'état hétérozygote composite de gène MEFV.

### **F. DONNEES THERAPEUTIQUES :**

#### **1) Traitements reçus avant l'anti-IL1 :**

##### **➤ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :**

Le traitement initial de la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique avait fait appel aux AINS chez 08 patients.

##### **➤ La corticothérapie :**

La corticothérapie avait représenté le traitement initial dans 03 cas et un traitement de 2<sup>ème</sup> intention chez 07 patients,

✓ Celle-ci était initiée par Prednisone en per os à dose de 1 à 2 mg/kg/j associé à un traitement adjuvant basé sur un régime sans sel, avec une supplémentation en Potassium, Calcium et la vitamine D chez les 10 patients.

✓ Des bolus de Méthyl-prednisolone (1g/1,73m<sup>2</sup>) ont été utilisés dans 05 cas en raison de poussée de la maladie.

➤ **Immunosuppresseur :**

➤ *Méthotrexate*: Elle était prescrite dans 09 cas à une dose allant de 6 à 15 mg/semaine devant la persistance des poussées.

➤ *Ciclosporine A* (Néoral): Elle était prescrite en association aux Corticoïdes chez 04 patients qui ont présenté une complication de leur maladie à type de syndrome d'activation macrophagique.

➤ **La Colchicine :**

Elle était prescrite dans le cas de FMF à dose de 1 mg/jour, avec l'augmentation de la dose jusqu'à 2 mg/j devant l'absence de réponse.

➤ **Traitement orthopédique :**

Il était prescrit dans 03 cas.

➤ **Autres molécules de biothérapie :**

➤ *Anti-TNF $\alpha$*  : Etanercept (Enbrel): Elle était prescrite devant la non réponse au traitement de fond chez 04 patients.

➤ *Anti-IL6* : Tocilizumab (Actemra): Elle était prescrite dans 04 cas.

## **2) ANTI-IL1 : ANAKINRA (KINERET) :**

➤ **Indications :**

Il était prescrit chez tous nos patients en 3<sup>ème</sup> ligne après l'échec des autres traitements notamment de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> ligne (AINS, corticoïdes, immunosuppresseurs, colchicine).

**→ Indication de l'Anakinra par rapport aux autres molécules de biothérapie :**

✓ En 1<sup>ère</sup> intention dans 05 cas :

➤ 04 cas d'AS :

- 01 cas : Persistance de poussées avec non réponse aux traitements de 1<sup>ère</sup> ligne (corticoïdes) ni de 2<sup>ème</sup> ligne (Méthotrexate).
- 02 cas : Persistance de poussées avec difficulté de sevrage cortisonique.
- 01 cas : Persistance de poussées avec apparition des effets secondaires de la corticothérapie (Retard staturo-pondéral + Syndrome cushinoïde + corticodépendance).

➤ Et 01 cas de FMF devant la résistance à la Colchicine.

✓ En 2<sup>ème</sup> intention dans 05 cas :

➤ 03 cas après l'Etanercept (Enbrel) devant la persistance de poussées avec difficulté de sevrage et absence d'amélioration sous Etanercept.

➤ et 02 cas après Tocilizumab (Actemra) :

- Persistance de poussées avec non réponse à l'actemra.
- Persistance de poussées et de difficulté de sevrage cortisonique avec l'intolérance cutanée à l'Actemra.

✓ En 3<sup>ème</sup> intention dans 02 cas devant la persistance de poussées avec la difficulté de sevrage cortisonique et l'échec des autres molécules de la biothérapie (Etanercept et de Tocilizumab).

➤ **Posologie-Mode d'administration :**

Nos patients ont bénéficié d'Anakinra à la dose entre 1- 2 mg/kg/j en injection sous cutanée quotidienne.

**G. DONNEES EVOLUTIVES :**

**1) Evolution sous les traitements reçus avant l'anti-IL1 :**

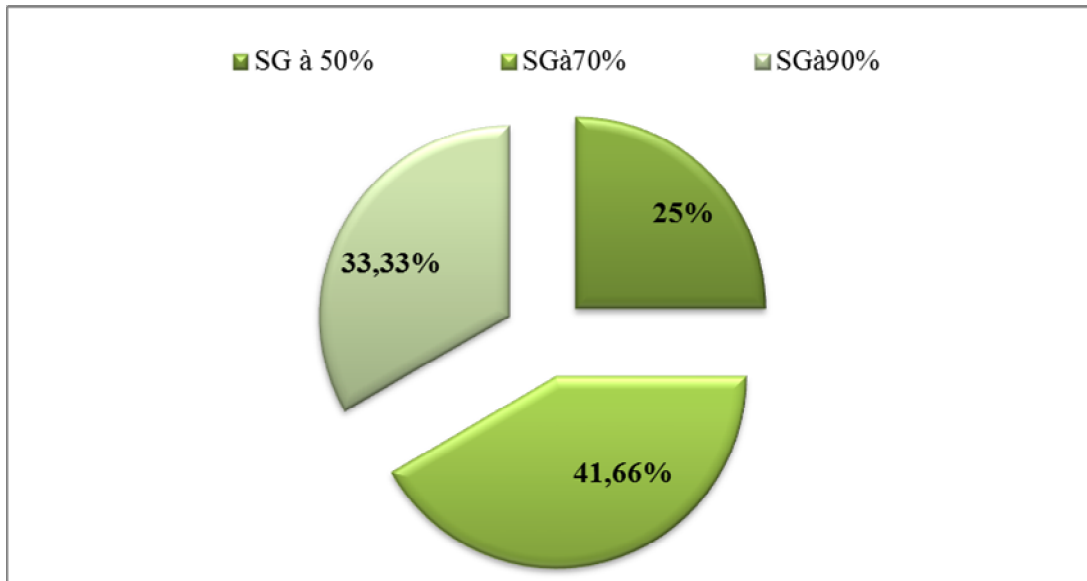
L'évolution de nos patients sous les traitements de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> ligne ainsi les autres molécules de la biothérapie a été marquée par :

- ➔ Des poussées sévères avec début de corticodépendance chez les 11 patients porteurs de la FS-AJI.
- ➔ l'accentuation des accès douloureux en fréquence et en intensité affectant la qualité de vie, le sommeil, la croissance et la scolarité même après l'augmentation de la dose de la colchicine à 2 mg/j chez le patient porteur de la FMF.

**2) Evolution sous Anakinra :**

➤ **Dans l'immédiat et à moyen terme :**

Le traitement par l'anti-IL1 a démontré son efficacité chez tous nos patients soit 100%, avec 25% de SG à 50%, 41,66% de SG à 70%, 33,33% de SG à 90%.



**Graphique 13:** Pourcentage de score de GUANNINI chez nos malades.

L'utilisation des anti-III a permis une diminution significative de l'activité de la maladie chez tous nos patients avec sevrage cortisonique dans 04 cas d'AS soit 36,36%.

Pour les autres patients atteints d'AS (58,33%), tous étaient en dégression de corticothérapie en maintenant une bonne évolution.

➤ **Evolution globale sous Anakinra:**

• **Sur le plan clinique :**

✓ Nous avons noté une disparition totale de la fièvre et des arthrites dans tous les cas d'AS.

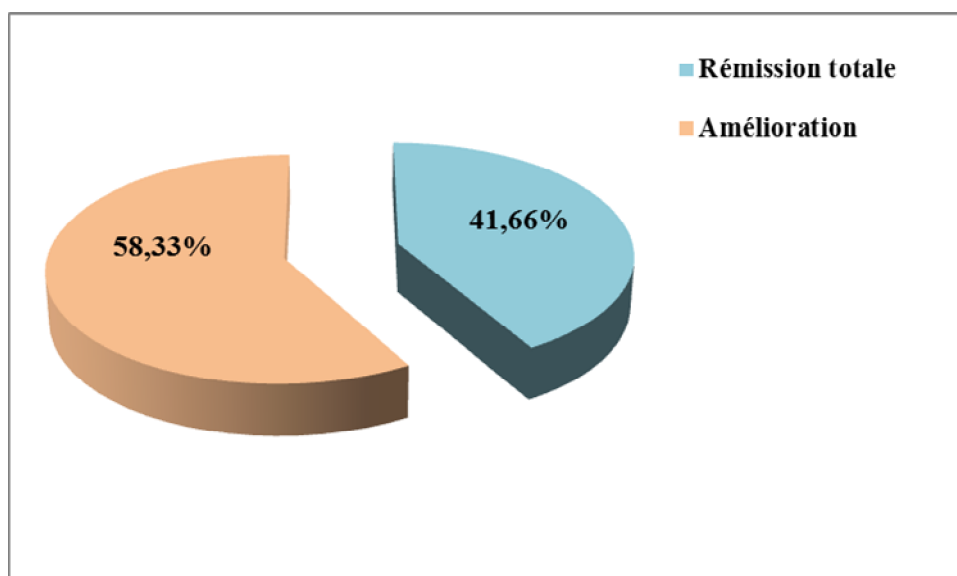
✓ Une rémission complète de la FMF est notée après 06 mois de traitement avec une satisfaction complète des parents. **(Voir courbes 01 et 02)**

- **Sur le plan biologique :**

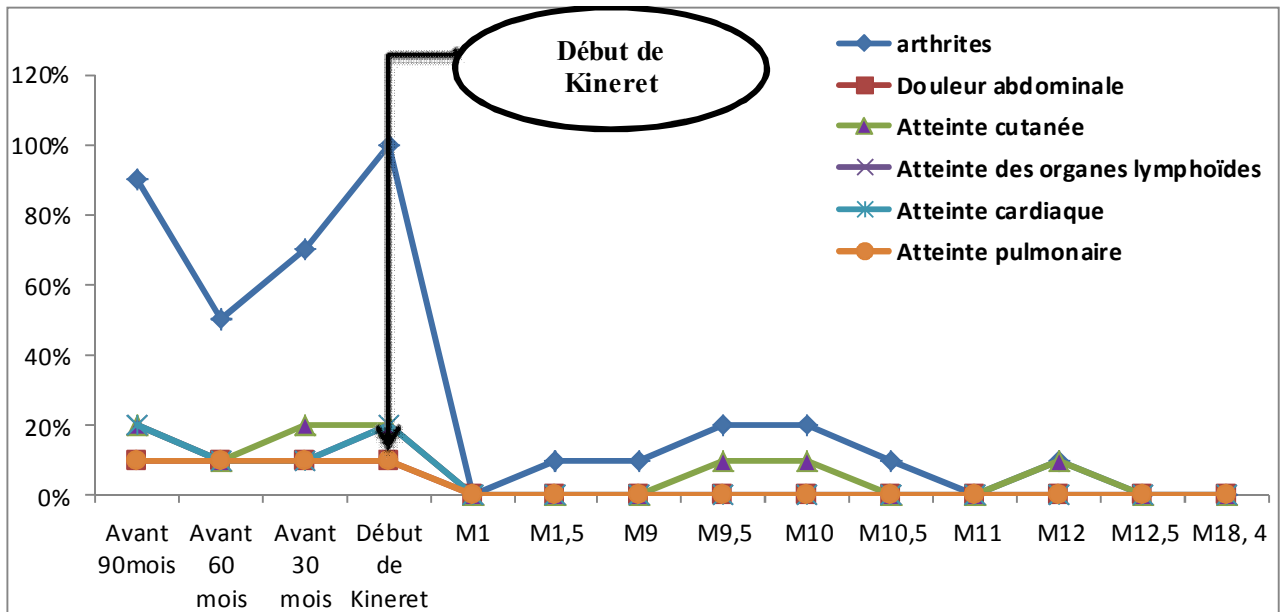
Nous avons noté une baisse significative des marqueurs de l'inflammation. Ainsi la valeur moyenne de la vitesse de sédimentation est passée de 100,33 mm avant l'utilisation de l'anti-IL1 à 3 mm après son utilisation. **(Voir courbe 03)**

Dans 01 cas d'AS, nous avons noté une amélioration de 1 mois et suite à l'arrêt du kineret à cause de non disponibilité à l'hôpital les symptômes sont réapparues, mais après reprise du traitement, l'évolution était favorable avec un recul de 01 an.

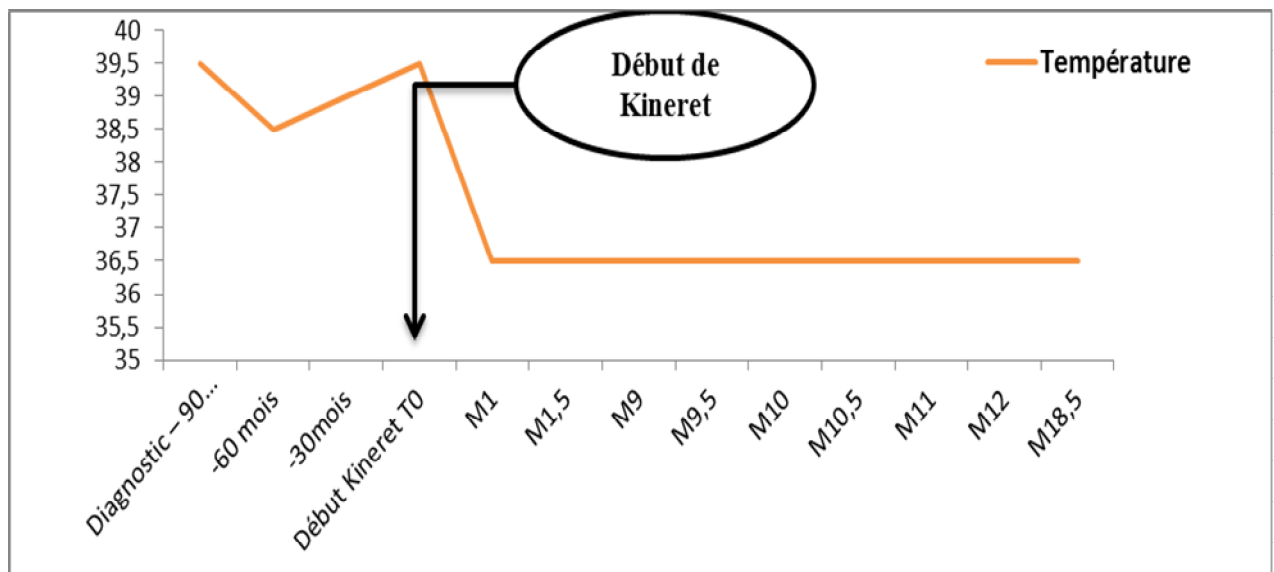
Dans un autre cas d'AS, nous avons noté une réapparition des symptômes avec une perturbation biologique suite à une intoxication alimentaire (Mc Do) à 2 reprises, d'où l'arrêt transitoire du Kineret, mais il s'est amélioré après la reprise du traitement.



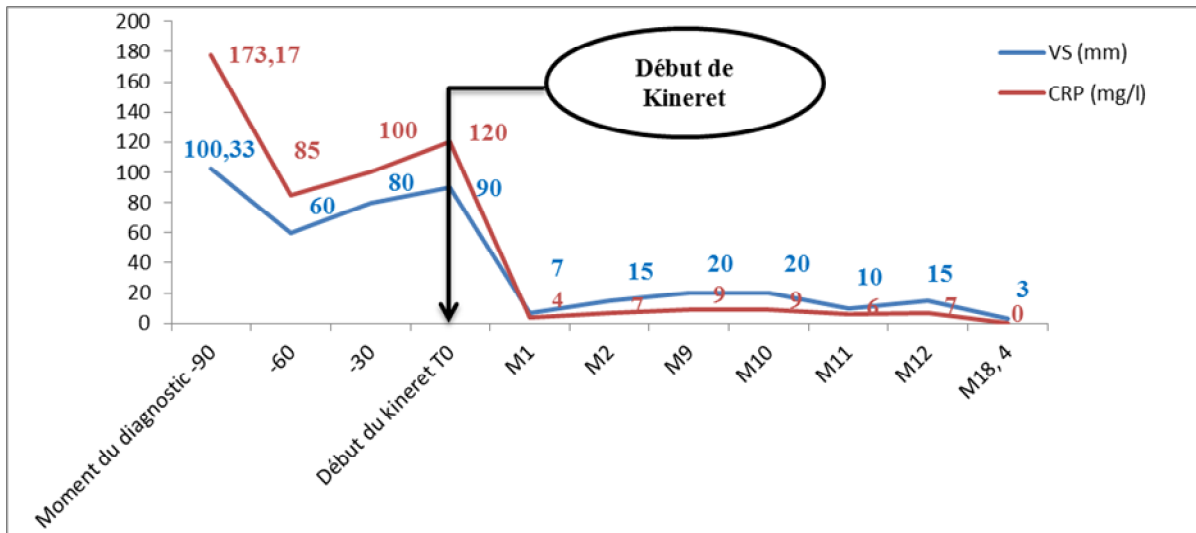
**Graphique 14:** Pourcentage de rémission chez nos patients.



**Courbe 01:** Récapitulatif d'évolution des signes cliniques avant et après le début du Kineret chez nos patients.



**Courbe 02:** Récapitulatif d'évolution de la température avant et après le début du Kineret chez nos patients.

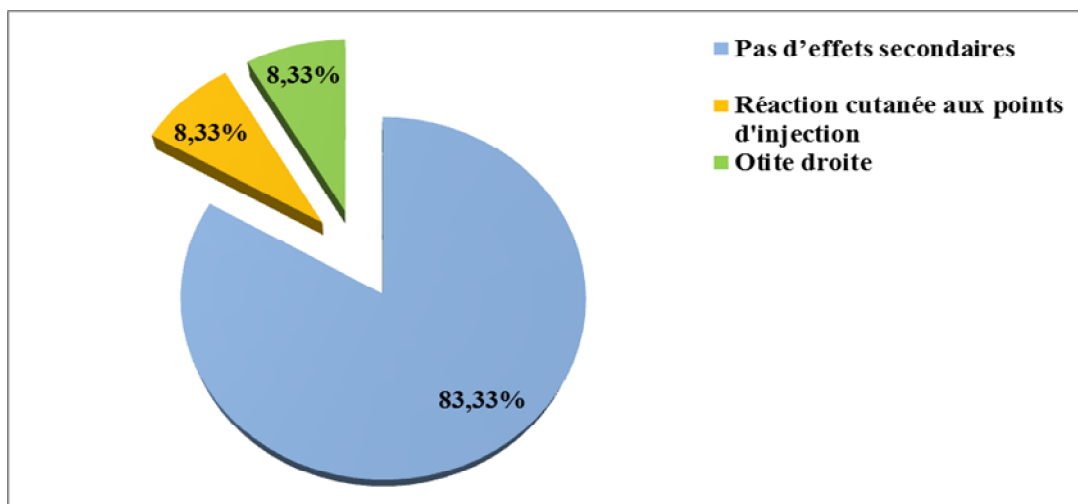


**Courbe 03:** Récapitulatif de cinétique de la VS et de la CRP avant et après Kineret chez nos malades.

➤ **Tolérance :**

La surveillance régulière et étroite de nos patients n'a pas révélé d'effets secondaires grave, la tolérance était bonne chez tous nos patients.

Nous avons noté une otite droite survenue sous Anakinra avec amélioration sous traitement chez 01 patient soit 8,33%, et une réaction cutanée légère aux points d'injection chez une patiente soit 8,33%.



**Graphique 15:** la tolérance sous Anakinra chez nos patients.

Variables	caractéristiques
Age moyen (ans)	4,12
Sexe ratio (Fille / Garçon)	0,5 (04 (33,33%) / 08 (66,66%))
ATCDs : Consanguinité familiale	04 (33,33%)
Type de maladie :	
FS-AJI	11(91,66%)
FMF	01(8,33%)
Atteinte articulaire	11(91,66%)
Fièvre	12(100%)
Atteinte cutanée	02(16,66%)
Atteinte cardiaque	02(16,66%)
Atteinte des organes lymphoïdes	02(16,66%)
Atteinte pulmonaire	01(8,33%)
Douleur abdominale	01(8,33%)
Taux d'Hb (g/dl)	8,95
Taux des GB (/mm <sup>3</sup> )	17460
Taux des Plq	578200
VS	100,33
CRP (mg/l)	173,17
Radiographie articulaire pathologiques:	05 (41,66%)
❖ Stade I de Steinbroker	01 (8,33%)
❖ Stade II de Steinbroker	02 (16,66%)
❖ Stade III de Steinbroker	01 (8,33%)
❖ Stade IV de Steinbroker	01 (8,33%)
Etude génétique : Mutation M694V/M694I à l'état hétérozygote composite de gène MEFV	01 (8,33%)
AINS	08 (66,66%)
Corticothérapie orale	10 (83,33%)
Bolus de corticoïdes	05 (41,66%)
MTX	09 (75%)
Cyclosporine	04 (33,33%)
Autres molécules de biothérapie :	
❖ Etanercept (Enbrel)	04 (40%)
❖ Tocilizumab (Actemra)	04 (33,33%)
Colchicine	01 (8,33%)
Rééducation physique	03 (25%)
Traitement chirurgical (Prothèse de la hanche)	01 (8,33%)
Anakinra :	
❖ 1 <sup>ère</sup> intention	<b>05 (41,66%)</b>
❖ 2 <sup>ème</sup> intention :	<b>05 (41,66%)</b>
➤ Après Etanercept	03 (25%)
➤ Après Tocilizumab	02 (16,66%)
❖ 3 <sup>ème</sup> intention	<b>02 (16,66%)</b>
Efficacité :	
❖ Rémission	11 (91,66%)
❖ Amélioration de 02 mois	01 (8,33%)
Tolérance :	
❖ Otite droite	01 (8,33%)
❖ Réaction cutanée aux points d'injection	01 (8,33%)

**Tableau 03 :** Tableau récapitulatif de nos résultats.



*V. DISCUSSION*

Avant d'entamer la discussion de nos cas à travers les données de la littérature, il nous a paru intéressant d'apporter quelques données récentes concernant les anti-IL1.

## **A. GENERALITES SUR L'ANAKINRA :**

### **1) Définition :**

L'Anakinra (Kineret®) est un antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 humaine (r-metHuIL-1ra) produit sur des cellules d'Escherichia coli par la technique de l'ADN recombinant [6].

Il s'administre en injection sous cutanée, chez l'enfant la dose de départ est de 2mg/kg/j, elle peut être augmentée graduellement en cas de réponse insuffisante [22], la littérature fait état de traitements ayant atteint des doses jusqu'à 10mg/kg/j chez des enfants atteints de maladie de Still réfractaire, et également indiqué dans le traitement de patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale avec intolérance ou inefficacité de la colchicine [21-20].

### **2) la cible : Molécule IL-1 :**

L'interleukine-1 (IL-1) (a été également appelée LAF (leucocyte activating factor)) est une cytokine pro-inflammatoire majeure intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale [19].

Elle est produite en grande quantité par les monocytes et les macrophages, elle agit en cascade sur les cellules mésenchymateuses qui en réponse produisent de l'IL-6, ces cytokines ont une contribution importante à la physiopathologie de plusieurs maladies inflammatoires chroniques, le caractère non spécifique de

leur action permet d'utiliser des inhibiteurs identiques dans des maladies différentes [17].

Contrairement aux autres cytokines dont la synthèse et la sécrétion sont concomitantes, l'IL-1 peut être stockée sous la forme d'un précurseur qui est ensuite hydrolysé en IL-1 par l'enzyme de conversion de l'IL-1 ou caspase I (cystein containing proteinases cleaving behind aspartate).

Il existe deux formes de l'IL-1 (IL-1a et IL-1b), qui se lient aux mêmes récepteurs, elle entraîne des effets biologiques multiples, tels que la stimulation de la production de chimiokines et l'expression accrue des intégrines, qui interviennent dans le recrutement de l'infiltrat inflammatoire, ainsi que la libération de prostaglandines impliquées dans la fièvre et l'inflammation. Physiologiquement, il y a dans l'organisme une protéine appelée IL-1RA (IL-1 receptor antagonist) qui s'oppose aux effets de l'IL-1 en entrant en compétition avec elle au niveau de son récepteur [16].

Les anticorps dirigés contre les cytokines ou leurs récepteurs ont à l'inverse un effet immunosuppresseurs et sont utilisés dans le traitement des pathologies inflammatoires, auto-immunes ou en transplantation. Leur utilisation expose à un sur-risque infectieux dont la nature dépend du type de cytokine ciblée [17].

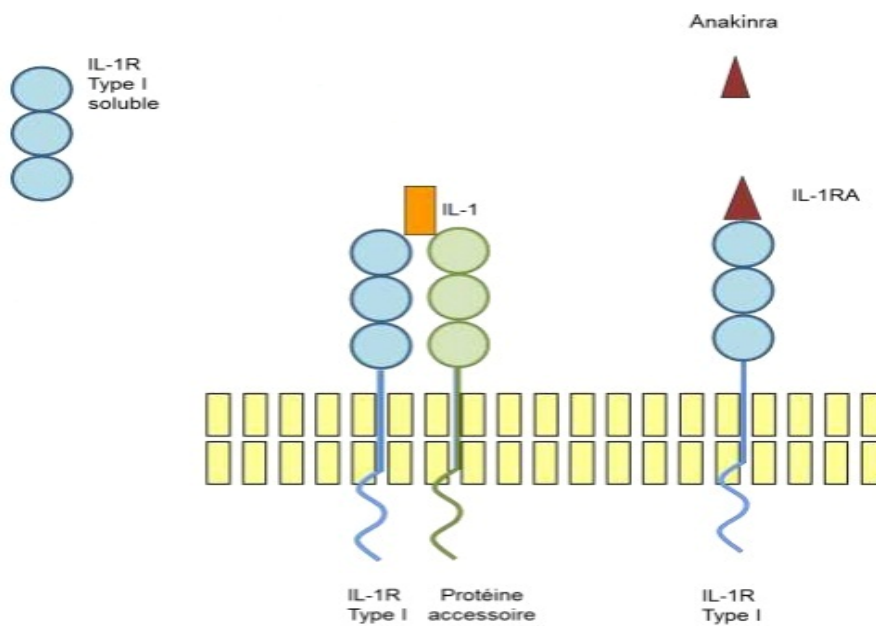
### **3) Mécanisme d'action :**

L'IL-1 se fixe à un récepteur de type 1 et le récepteur fonctionnel complet implique l'association à une chaîne accessoire. Le récepteur de type 2, qui n'induit pas de signalisation intracellulaire est libéré sous forme soluble. Cette forme soluble agit comme inhibiteur de l'IL-1.

L'IL-1RA (ou IL-1 receptor antagonist) se fixe sur le récepteur de type 1 mais sans recrutement de la chaîne accessoire. Ce récepteur incomplet n'est donc pas fonctionnel. L'IL-1RA en occupant la place de l'IL-1 agit comme un inhibiteur de celle-ci par compétition au niveau des récepteurs. Ce mode d'action impose des concentrations importantes d'IL-1RA pour bloquer l'action de l'IL-1. [17]**Figure 1**

L'anakinra neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) et de l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI). [19]

Il inhibe les réponses induites par l'IL-1 in vitro, y compris la production de monoxyde d'azote et de prostaglandine E 2 et/ou celle de collagénase par les cellules synoviales, les fibroblastes et les chondrocytes [19].



**Figure 01:** Inhibition thérapeutique de l'IL-1 [17].

#### 4) Mode d'emploi des anti-IL1

<b>Biothérapie</b>	<b>Anakinra(Kineret)</b>	<b>Canakinumab (Ilaris)</b>	<b>Riloncept (Arcalyst)</b>
<b>Mode d'administration</b>	Sous cutanée	Sous cutanée	Sous cutanée
	Antagoniste recombinant récepteur III1	Ac monoclonal anti-III1b	ReceptIII1+Fc IgG
<b>Dose /Fréquence</b>	2-8 mg/kg/j	2-4 mg/Kg/4 semaines 150mg/sem	2mg/kg/semaine 180mg/semaine
<b>Effets secondaires</b>	Douleurs et réaction au point d'injection Neutropénie Elévation des transaminases Infections (Pneumocoque)	Elévation des transaminases Vertiges Infections (Pneumocoque) Elévation du cholestérol et des TG	Réaction au point d'injection Elévation des transaminases Infections (Pneumocoque) Elévation du cholestérol et des TG

**Tableau 04 :** Mode d'emploi des anti-IL1.

A la lumière des résultats obtenus à partir de nos 12 observations, nous allons essayer de comparer et discuter ces données avec celles de la littérature et des travaux réalisés, puis en tirer des conclusions.

## **B. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :**

### **1)Fréquence :**

Dans notre série, nous avons identifié 75 cas de FS-AJI suivies au service de pédiatrie IV et à la consultation de rhumatologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants de Rabat (HER), CHU Ibn Sina.

Seulement 11 parmi 75 cas (soit 15%) d'arthrite systémique ont bénéficié de l'Anakinra et cela s'explique par :

- La non disponibilité complète de ce traitement en milieu hospitalier (la quantité existante inconstamment à l'hôpital reste toujours insuffisante pour assurer les besoins de tous nos malades notamment les patients ramedistes).
- L'absence de remboursement effectif pour les patients mutualistes (ces biomédicaments ne sont pas pris en charge par la CNSS par exemple).
- Enfin le manque de moyens et le coût de ces médicaments qui reste toujours élevé.

Cependant, nous avons noté un pourcentage important de cas ayant bénéficié d'Anakinra dans certaines études:

- Dans l'essai de Quartier (ANAJIS) [3]: 89% de cas ont pu recevoir l'Anakinra, dont seulement 03 cas qui étaient exclus: 1 cas à cause d'abcès cutané ; 2 autres ne répondaient pas aux critères d'inclusion.
- Dans l'étude de Vastert [2]: 95 % de cas ont pu recevoir l'Anakinra, dont seulement 01 cas qui était exclu du fait d'une rémission sous AINS seuls.

Auteurs	Nombre total de cas d'AS	Nombre de cas d'AS ayant reçu l'Anakinra	Pourcentage (%)
Quartier (ANAJIS) [3]	27	24	89
Vastert [2]	21	20	95
Notre série	75	09	12

**Tableau 05:** Pourcentage de cas d'AS ayant bénéficié d'Anakinra.

Nous avons également identifié 23 cas de FMF, en raison probablement de données monocentrique dans notre étude, l'anti-IL1 a été indiqué chez un seul cas résistant à la colchicine (soit 5%), ce qui était en corrélation au résultat d'étude d'Ozçakar [35].

Auteurs	Années	Pays	Nb total de cas de FMF	Nombre de cas de FMF ayant reçu l'Anakinra	Pourcentage
Ozçakar [35]	2014	Turc	330	15	5%
Notre étude	2017	Maroc	23	01	5%

**Tableau 06:** Pourcentage de cas de FMF bénéficiés de l'Anakinra.

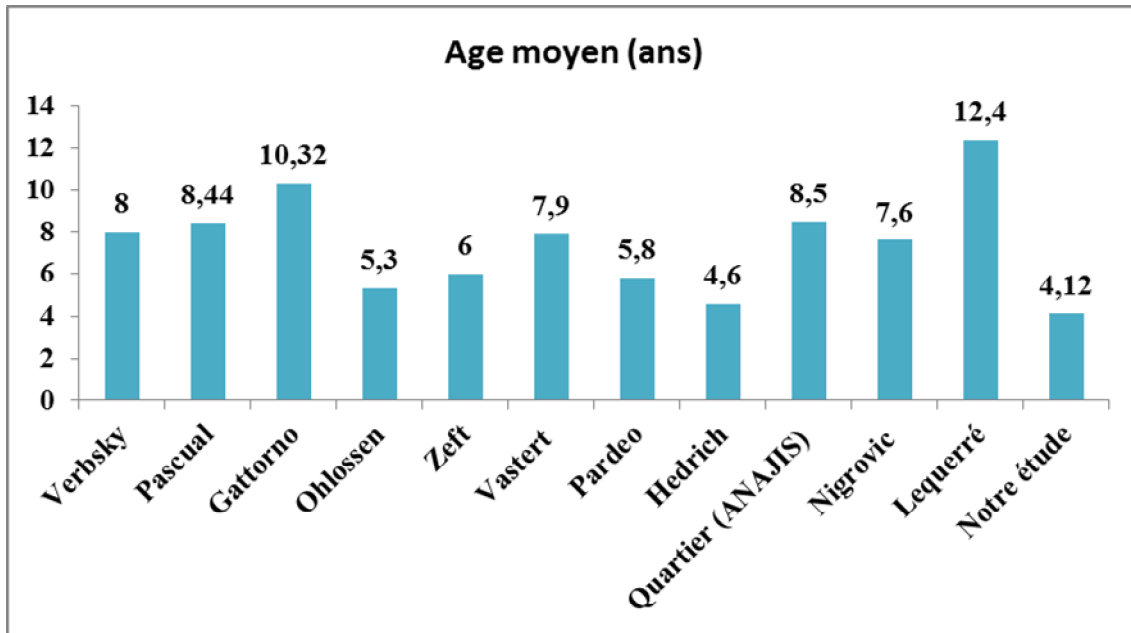
## 2) Age :

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patients était de 4,12 ans avec des extrêmes allant de 01 à 09 ans.

Des résultats proches ont été notés dans l'étude d'Ohlossen [14], Hedrich [1], Zeft [28] et de Pardeo [27], alors que nous avons trouvé une différence avec les séries de Verbsky [34], Pascual [8], Gattorno[24], Vastert [2], Quartier [3], Nigrovic [4] et Lequerré [26].

<b>Auteurs</b>	<b>Pays</b>	<b>Année</b>	<b>Age moyen (ans)</b>	<b>Les âges extrêmes (ans)</b>
<b>Verbsky [34]</b>	USA	2004	8	4-12
<b>Pascual [8]</b>	USA	2005	8,44	-
<b>Livermore[7]</b>	UK	2008		3-17
<b>Gattorno [24]</b>	Italie	2008	10,32	-
<b>Ohlossen[14]</b>	UK	2008	5,3	2,1-14
<b>Lequerré [26]</b>	France	2008	12,4	-
<b>Zeft [28]</b>	Utah (USA)	2009	6	1-17
<b>Hedrich [1]</b>	Allemagne	2011	4,6	2,75 - 9,25
<b>Quartier (ANAJIS) [3]</b>	France	2011	8,5	2- 20
<b>Nigrovic [4]</b>	USA	2011	7,6	0.75 – 15.7
<b>Vastert [2]</b>	hollande	2014	7,9	1.1 - 15.3
<b>Pardeo [27]</b>	Italie	2015	5,8	2,9-9,3
<b>Notre étude</b>	Maroc	2017	4,12	02-09

**Tableau 07:** L'âge moyen de début de l'AS chez les patients ayant reçu l'Anakinra comme rapportés dans certaines séries.



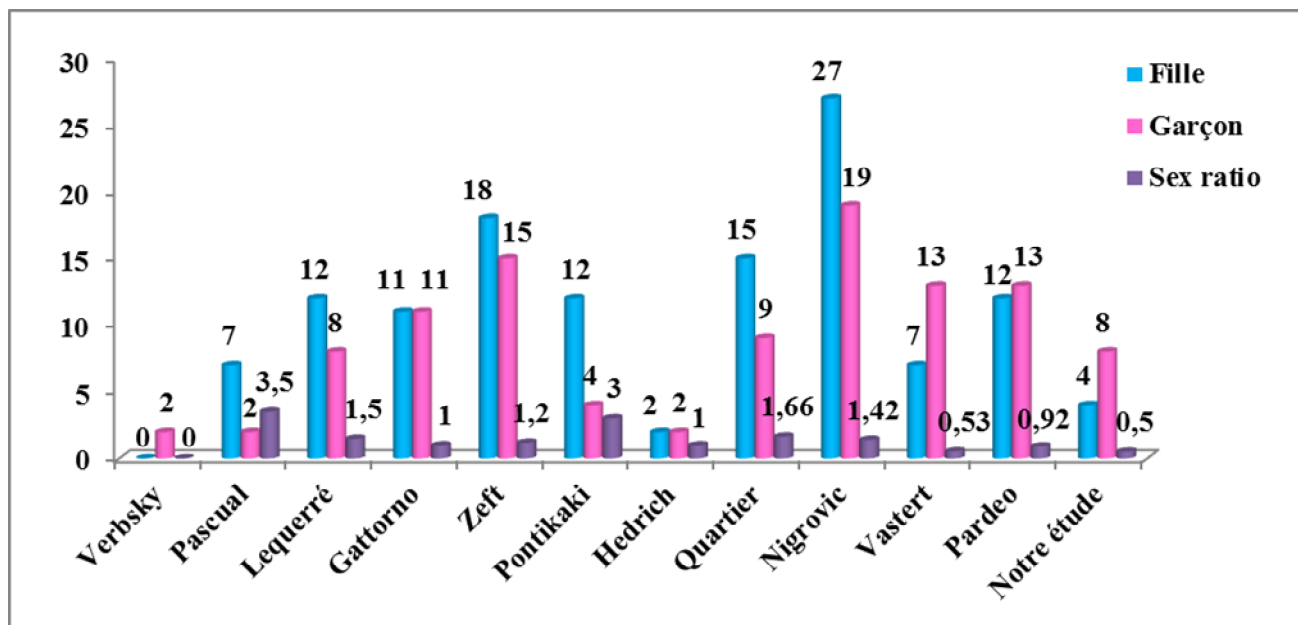
**Graphique16** : L'âge moyen de début de l'AS chez les patients ayant reçu l'Anakinra comme rapportés dans certaines séries.

### 3) Sexe :

Dans notre étude, la répartition de nos patients selon le sexe a montré une prédominance masculine avec 08 garçons (soit 66,66%) et 04 filles (soit 33,33%) et un sex ratio fille/garçon de 0,5 ; Ce qui était en corrélation à celui décrit dans la série de Verbsky [34], Vastert [2] et de Pardeo [27] qui ont trouvé également une prédominance masculine.

Alors qu'il avait une prédominance féminine dans l'étude de Pascual [8], lequerré [26], Zeft [28], Pontikaki [41], Quartier [3] et de Nigrovic [4].

En outre, 2 études (Hedrich [1] et Gattorno [24]) ont trouvé un sex ratio égal à 1.



**Graphique 17 :** Le sex ratio dans notre série en comparaison avec d'autres travaux.

## C. DONNEES CLINIQUES :

### 1) Atteinte ostéo-articulaire :

Dans notre série, l'atteinte articulaire était présente chez 11 patients (soit 91,66%), sous forme de polyarthrites diffuses intéressant :

- Les grosses articulations dans 11 cas (chevilles, genoux et poignets).
- les petites articulations (MCP) dans 03 cas.
- le rachis cervical dans 03 cas.
- la hanche dans 01 cas.
- L'articulation temporo-mandibulaire : Difficulté d'ouverture de la bouche chez 01 seul patient.
- Douleur des pieds à la mobilisation et œdème de chevilles, poignets et MCP dans 01 seul cas.

Ce qui était en corrélation aux données des autres études dont la majorité a trouvé des arthrites dans 100% des cas.

Auteurs	Atteinte articulaire (%)
<b>Irigoyen [42]</b>	100%
<b>Verbsky [34]</b>	100%
<b>Pascual [8]</b>	88,88%
<b>Livermore [7]</b>	100%
<b>Gattorno [24]</b>	100%
<b>Lequerré [26]</b>	95%
<b>Wulffraat [34]</b>	88%
<b>Ohlossen [14]</b>	100%
<b>Pontikaki [41]</b>	100%
<b>Hedrich [1]</b>	100%
<b>Nigrovic [4]</b>	97,8%
<b>Zeft [28]</b>	97%
<b>Notre étude</b>	91,66%

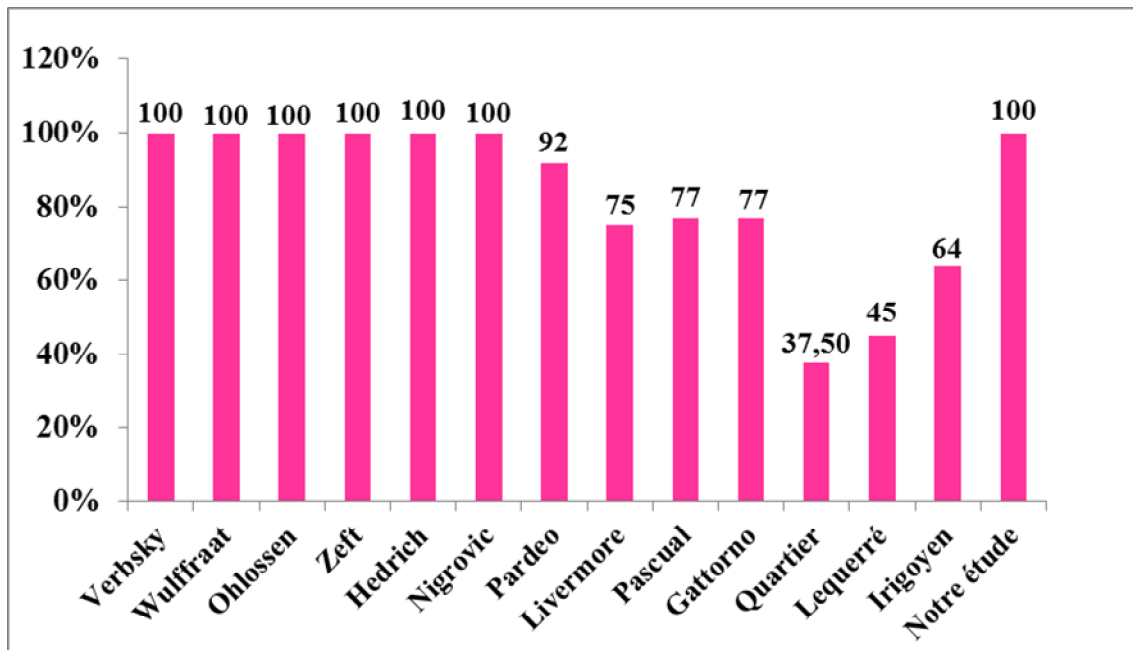
**Tableau 08:** Pourcentage d'atteinte articulaire chez nos patients en comparaison avec les autres séries.

## 2) Les signes systémiques :

### ➤ Signes généraux :

Dans notre étude, un pic fébrile journalier important (supérieur ou égal à 39 °C) survenant dans la soirée, résistant aux antipyrétiques avait constitué le signe clinique initial le plus fréquent, puisqu'il a été observé dans tous les cas (100%).

Même résultat a été trouvé dans l'étude de Verbsky [34], zeft [28], wulffraat [43], ohlossen [14], Hedrich [1], Nigrovic [4] et Pardeo [27], alors qu'il est trouvé seulement dans 37,5 % des cas dans l'étude de Quartier [3]. 45% dans l'étude de Lequerré [26] et 64% dans l'étude d'Irigoyen [42].

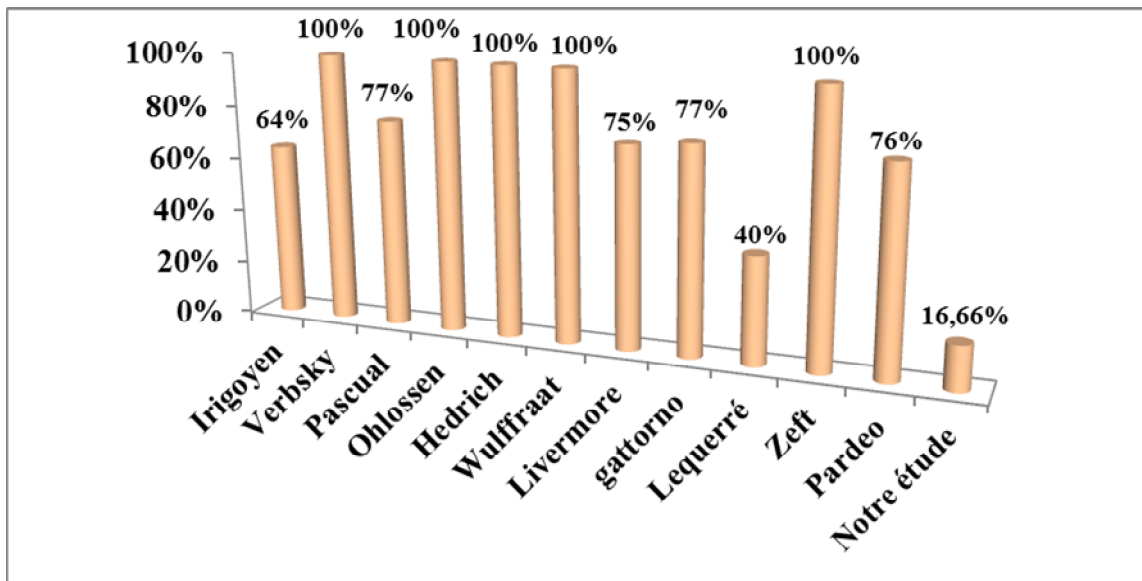


**Graphique18:** Pourcentage de pic fébrile chez les malades ayant reçu l'Anakinra selon différentes études.

➤ **Atteinte cutanéomuqueuse :**

Dans notre série, nous avons noté seulement 02 malades qui ont présenté une éruption cutanée au moment de l'admission soit 16,66%.

Alors que dans les autres études, l'atteinte cutanée était dominante et atteint jusqu'au 100% des cas dans différentes séries.



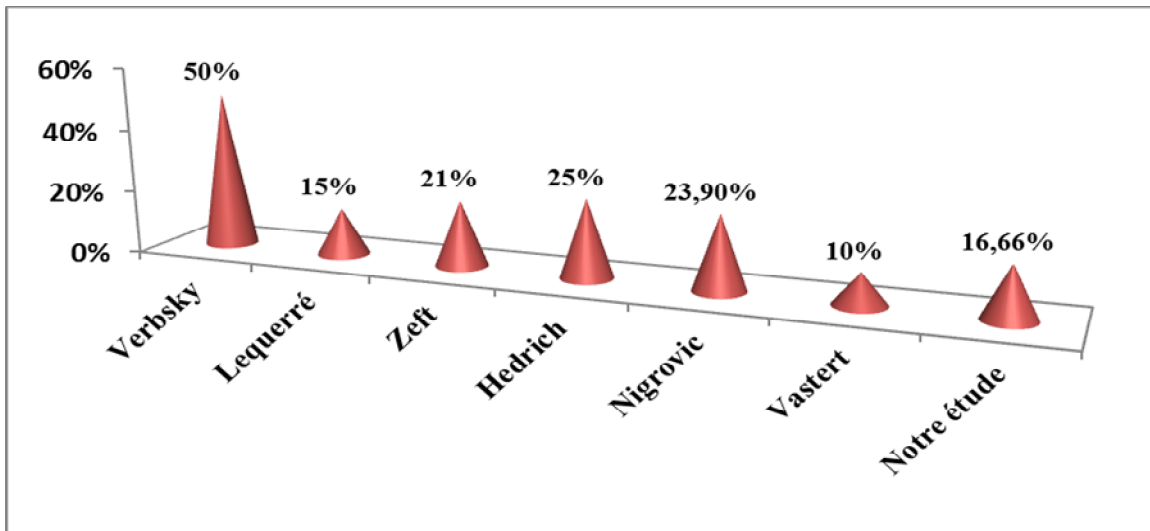
**Graphique 19 :** Pourcentage d'atteinte cutanée dans divers travaux.

➤ **Atteinte cardio-vasculaire :**

Dans notre étude, l'atteinte cardiaque était présente dans 02 cas (16,66%) :

- ✓ Dans 01 cas, cette atteinte était sous forme de tachycardie avec discret souffle systolique.
- ✓ Dans 01 autre cas, elle était sous forme d'une péricardite minime.

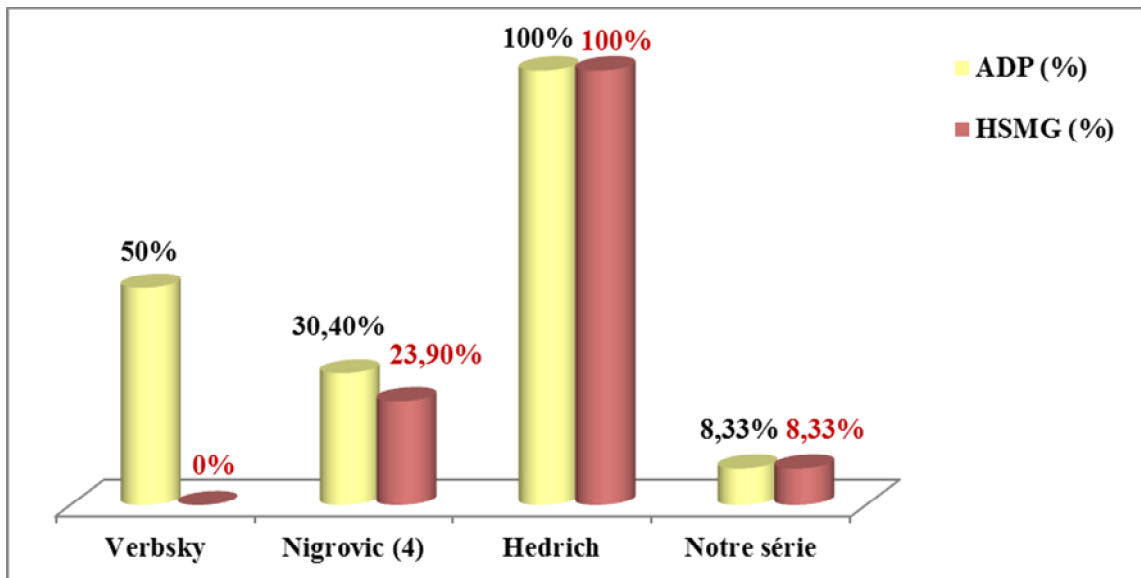
Des résultats proches ont été trouvés dans l'étude de Vastert [2] qui a trouvé une péricardite dans 10% des cas, dans l'étude de Zeft [28] dans 21% des cas, Lequerré [26] dans 15%, Nigrovic [4] dans 23,9 % du cas et de Hedrich [1] dans 25%.



**Graphique 20:** Pourcentage d'atteinte cardiaque dans divers travaux.

➤ **Atteinte des organes lymphoïdes :**

Dans notre série, nous avons constaté 02 cas d'atteinte des organes lymphoïdes: des ADP cervicales chez 01 patient et une splénomégalie chez un autre, ce qui était différents aux résultats des autres études dont Hedrich [1] a trouvé une atteinte des organes lymphoïdes chez 100% des cas.



**Graphique 21 :** Pourcentage d'atteinte des organes lymphoïdes dans notre étude en comparaison avec les autres séries.

## **D. DONNEES BIOLOGIQUES:**

### **➤ Bilan inflammatoire :**

Un syndrome inflammatoire important a été enregistré dans notre série :

- ✓ Une VS était accélérée chez tous nos patients (100%), dont 33,33% avaient une VS>100mm,
- ✓ Une CRP était élevée >100 mg/l dans tous les cas soit 100%.
- ✓ Une anémie hypochrome microcytaire chez tous nos patients soit 100%.
- ✓ L'hyperleucocytose était détectée également chez tous les patients soit 100% dont la valeur moyenne était de 17460.
- ✓ La thrombocytose était trouvée chez 11 patients soit 91,66% avec une valeur moyenne de 578.200.

Ce qui était proche aux résultats des autres séries décrivant un syndrome inflammatoire biologique très important.

auteurs	VS (mm/h)	CRP (mg/l)	PLQ (x10 <sup>3</sup> /mm)	GB (x10 <sup>3</sup> /mm)	Hb
Verbsky [34]	-	255	226,5	31,500	-
Vastert [2]	130	176	575	-	-
Zeft [28]	56	-	489	-	10,8
Wulffraat [43]	120	178	-	-	-
Ohlossen [14]	103	-	576	20,800	8,4
Hedrich [1]	-	235	442,5	14,050	-
Gattorno [24]	46	106	-	18,363	-
Quartier [3]	50	75	-	-	-
Nigrovic [4]	82,5	15,3	526	20,800	-
Pardeo [27]	82	136	427	14,700	10,7
Notre série	100,33	173,17	578,2	17,460	-

**Tableau 09:** Résultat du bilan inflammatoire dans diverses études.

## E. ETUDE GENETIQUE:

\*En 1997, identification du gène MEFV (Méditerranéen Fever) par un consortium français et un consortium international.

\*Le test MEFV a permis la mise au point du premier diagnostic de certitude en révélant les mutations chez 70% des patients présentant une FMF typique.

Dans notre série, elle était réalisée chez le cas atteint de FMF, elle avait mis en évidence une mutation M694V/M694I à l'état hétérozygote composite de gène MEFV.

Même résultat a trouvé dans la littérature, dans l'étude d'Ozçakar [35], il avait trouvé 13 cas ayant reçu l'Anakinra avec une mutation du gène MEFV dans tous les cas dont 09 cas avaient la mutation M694V/M694V, 3 cas de M694V/M680I et 1 cas de M680I/E148Q, Roldan [44] a trouvé une mutation hétérozygote E148Q du gène MEFV et Ozen [45] a également trouvé chez tous les cas ayant reçu l'Anakinra une mutation du gène MEFV dont 3 cas de M694V/M694V, 1 de M680I/M680I et 1 cas de M680I/M694V.

## **F. INDICATION, EFFICACITE ET TOLERANCE DE L'ANAKINRA :**

### **1) Evaluation de l'efficacité:**

Plusieurs travaux ont été menés à fin de définir des critères consensuels permettant d'évaluer l'efficacité des traitements en rhumatologie pédiatrique. Le travail princeps pour les AJI est celui de Guannini et al qui a permis de définir un score composite pour évaluer la réponse aux traitements des PA. Ce score de Guannini, appelé désormais « score American College of Rheumatology (ACR) pédiatrique » (ou parfois score PRINTO) est détaillé dans ce tableau :

**→ Critères de réponse et de poussée/rechute des AJI sous traitement :**

Score ACR pédiatrique ou « score de Giannini » pour les AJI polyarticulaires ou d'évolution polyarticulaire sont pris en compte les 6 items suivants :

- ❖ Nombre d'articulations inflammatoires (avec gonflement articulaire lié à une synovite active ou bien limitation articulaire+ douleur à la mobilisation)
- ❖ Nombre d'articulations de mobilité limitée (hors ankylose irréversible)
- ❖ Score fonctionnel CHAQ (rempli par l'un des parents ou le patient lui-même)
- ❖ Évaluation visuelle analogique( EVA,0à100mm) du bien-être de l'enfant par les parents
- ❖ EVA (0 à100mm) de l'activité de la maladie par le médecin
- ❖ Vitesse de sédimentation à la première heure (variante du score: CRP au lieu de VS)

Définition d'une amélioration de 30% (ACRpédi30) : au moins 30% d'amélioration de 3 au moins des 6 items du score avec au maximum 1 item aggravé de 30% ou plus

Définition d'une Amélioration ACR pédi 50 ,70 ou 90 : au moins 50%, 70% ou 90% d'amélioration respectivement d'au moins 3 items avec au maximum 1 item aggravé de 30% ou plus

Une poussée / rechute de la maladie est définie en miroir par une aggravation d'au moins 30% de 3 items au moins du score (pour les articulations inflammatoires, nécessité d'avoir au moins deux articulations supplémentaires et pour l'EVA médecin d'une progression d'au moins 20/100) avec pas plus d'un item amélioré de 30 % ou plus.

**→ Critères de réponse proposés pour la forme systémique d'AJI :**

Réponse = Amélioration ACR Pédi30 + absence de fièvre liée à la maladie et de rash (sur 7 à 14 jours) ± amélioration ou normalisation de paramètres biologiques tels la VS ou la CRP (absence de définition consensuelle, propositions variant d'un essai thérapeutique à un autre.

Dans les différentes études des AJIs, le score ACR Pédi doit tenir compte des signes systémiques ; soit il s'agit d'un seuil de CRP à ne pas dépasser, seuil qui peut varier d'une étude à l'autre, soit il s'agit d'outils plus complets comme le score systémique proposé par Woo et al qui tient compte de la fièvre, de la présence d'adénopathies périphériques, d'une hépato-splénomégalie, de sérites (péricarde, plèvre, péritoine), ou de rash cutané [39].

-Le CHAQ est un outil très couramment utilisé en rhumatologie pédiatrique, il a été validé aux enfants marocains ayant les AJI [38], c'est un questionnaire d'incapacité fonctionnelle habituellement rempli par les parents qui permet de juger l'évolution de la maladie en appréciant la qualité de vie quotidienne de l'enfant.

L'efficacité des biothérapies dans les AJI a ouvert depuis plusieurs années une réflexion sur la définition de critères de rémission complète.

La définition actuellement la plus consensuelle est celle proposée par Wallace et al [37], selon cette définition, une AJI est en rémission complète si ne sont présents sur une durée d'au moins six mois :

- Aucune articulation inflammatoire.
- Aucun signe clinique d'activité extra-articulaire de la maladie.
- Aucune élévation significative de la VS ni de la CRP.

Dans notre étude, pour parler de rémission, on a opté pour les critères rapportés par A-M Prieur ;

- \* L'absence d'arthrite évolutive, c'est-à-dire l'absence d'inflammation articulaire, ce qui n'exclut pas qu'il puisse persister des raideurs.

- \* Pas de syndrome inflammatoire biologique avec VS normale.
- \* Pas de traitement anti-rhumatismal, sauf éventuellement des antalgiques pour traiter des séquelles.
- \* La durée de la rémission varie de 6 à 24 mois selon les publications

Nous allons comparer nos données avec celles de la littérature, concernant l'indication, l'efficacité et la tolérance du traitement par l'Anakinra.

## **2) Indications:**

L'anakinra a actuellement une AMM dans le traitement des maladies auto-inflammatoires de l'enfant et notamment les CAPS.

Dans l'étude ANAJIS [3], l'Anakinra était indiqué à dose de 2mg/kg/j avec 100mg/j comme dose maximale, même résultat était trouvé dans l'étude de Livermore [7], Pardeo [27] et de Lequerré [26] alors que dans une étude japonaise une 1<sup>ère</sup> utilisation de forte dose d'Anakinra allant jusqu'à 8mg/kg/j.

Nos résultats étaient en corrélation aux données de la littérature, dont l'Anakinra était indiqué à dose de 1 à 2 mg/kg/j soit 50 à 100 mg/j en injection sous cutanée:

- ✓ Dans la FS-AJI réfractaire aux traitements de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> ligne ainsi qu'aux autres molécules de biothérapie (AINS, corticoïdes, immunosuppresseurs, anti-TNF $\alpha$  et anti-IL6).
- ✓ Dans la FMF résistante à la colchicine ce qui était en corrélation aux résultats de Kuijk [46] de Roldan [44] et d'Ozen [45] de Calligaris [47] dont l'anakinra était indiqué devant la résistance à la colchicine, alors que dans l'étude d'Ozçakar [35] il était prescrit chez 07 patients pour FMF résistante à la Colchicine et chez 06 patients pour une FMF compliqué d'amylose.

### **a. Recommandations d'ACR 2013 : [32]**

L'Anakinra a été proposé comme un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne dans le cas de la FS-AJI active:

#### ➔ Arthrite systémique active :

✓ 1<sup>ère</sup> ligne : AINS ou corticostéroïdes ou anakinra.

✓ 2<sup>ème</sup> ligne:

❖ Echec AINS : Anakinra ou corticostéroïdes (si arthrite mais évaluation médecin d'une activité de la maladie modérée) ou choisir entre anti-IL-1 et tocilizumab (si activité élevée)

❖ Echec corticostéroïdes : anakinra ou canakinumab ou tocilizumab ou MTX ou leflunomide

❖ Post Anakinra: canakinumab ou tocilizumab ou MTX ou leflunomide ou anti-TNF (si arthrites)

✓ 3<sup>ème</sup> ligne si échec d'1 mois d'anakinra: canakinumab ou tocilizumab ou MTX ou leflunomide ou anti-TNF

#### ➔ Arthrite systémique éteinte :

✓ 1<sup>ère</sup> ligne :

❖ < 5 articulations inflammatoires : AINS ou injection de corticoïdes

❖ 4 articulations inflammatoires : AINS ou MTX ou leflunomide

✓ 2<sup>ème</sup> ligne :

❖ Echec infiltration ou 1 mois d'AINS : anakinra (> 4 arthrites) ou MTX ou leflunomide

❖ Echec de 3 mois de MTX ou leflunomide: tocilizumab ou anakinra ou abatacept ou anti-TNF

✓ 3<sup>ème</sup> ligne : Nombreuses options considérées mais pas les anti-IL-1 postérieurs à l'anakinra (canakinumab, rilonacept).

**b. Une utilisation élargie de l'Anakinra connue (ISSAID 2015): [15]**

✓ TRAPS (au long cours ou à la demande)

✓ HIDS

✓ FMF résistant à la colchicine

✓ MAI inclassées

✓ Amylose AA d'origine inconnue

**3) Efficacité :**

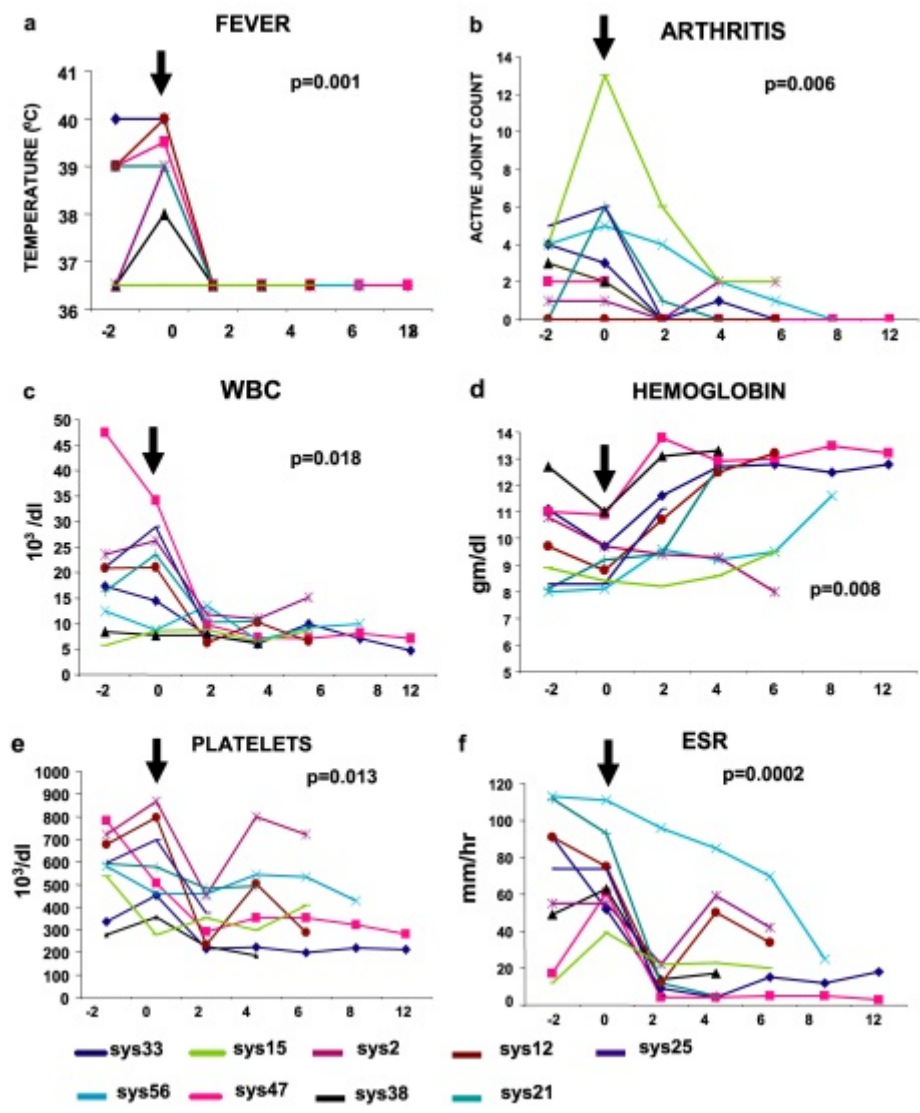
✓ **Pour l'arthrite systémique:**

Le récepteur antagoniste de l'IL-1 (Anakinra) est un traitement à privilégier actuellement au vu des données les plus récentes de la littérature concernant l'efficacité spectaculaire et la bonne tolérance de cette molécule dans l'AS.

Dans notre étude, nous avons noté une rémission totale chez 05 de nos patients soit 41,66%, et une amélioration chez 07 patient soit 58,33%, ce qui était en corrélation aux données des plusieurs études (Verbsky [34], Irigoyen [42], Pascual [8], Livermore [7], Ohlossen [14], Gattorno [24], Wulffraat [43], Quartier [3] et Vastert [2] alors qu'une différence était noté aux résultats de, Lequerré [26], Nigrovic [4] et Pardeo [27]:

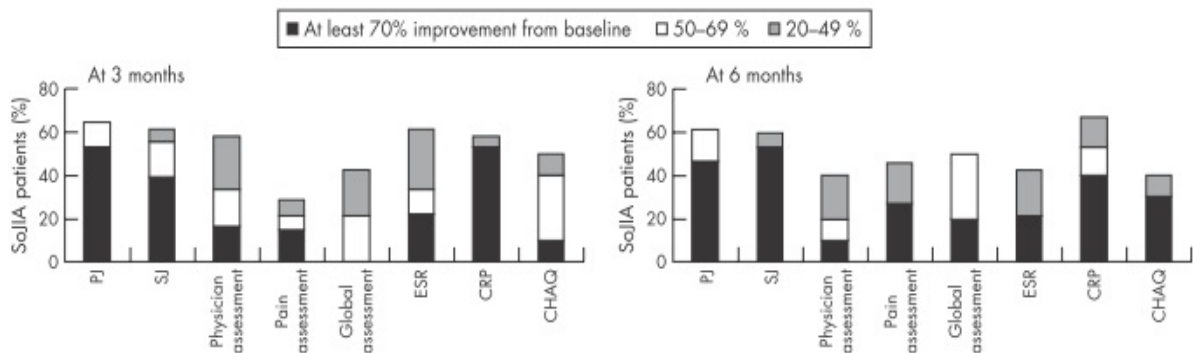
❖ En 2004, 1<sup>ère</sup> étude concerné sur l'usage d'Anakinra était effectuée par Verbsky et White, qui ont décrit l'efficacité de ce traitement dans la FS-AJI chez 2 patients qui avaient une maladie réfractaire aux traitements de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> ligne (corticoïde, Méthotrexate) et même aux anti-TNF alpha, une réponse rapide et complète a été démontrée chez les 2 patients [34].

❖ Des petites séries dont l'étude de Pascual et al publiée en 2005 démontrait que parmi 09 patients porteurs de la FS-AJI active avec l'inefficacité des autres traitements, 07 avaient une rémission complète et les 2 autres avaient une réponse partielle, avec une correction chez les bons répondeurs d'une signature cytokinique spécifique de la FS-AJI [8].



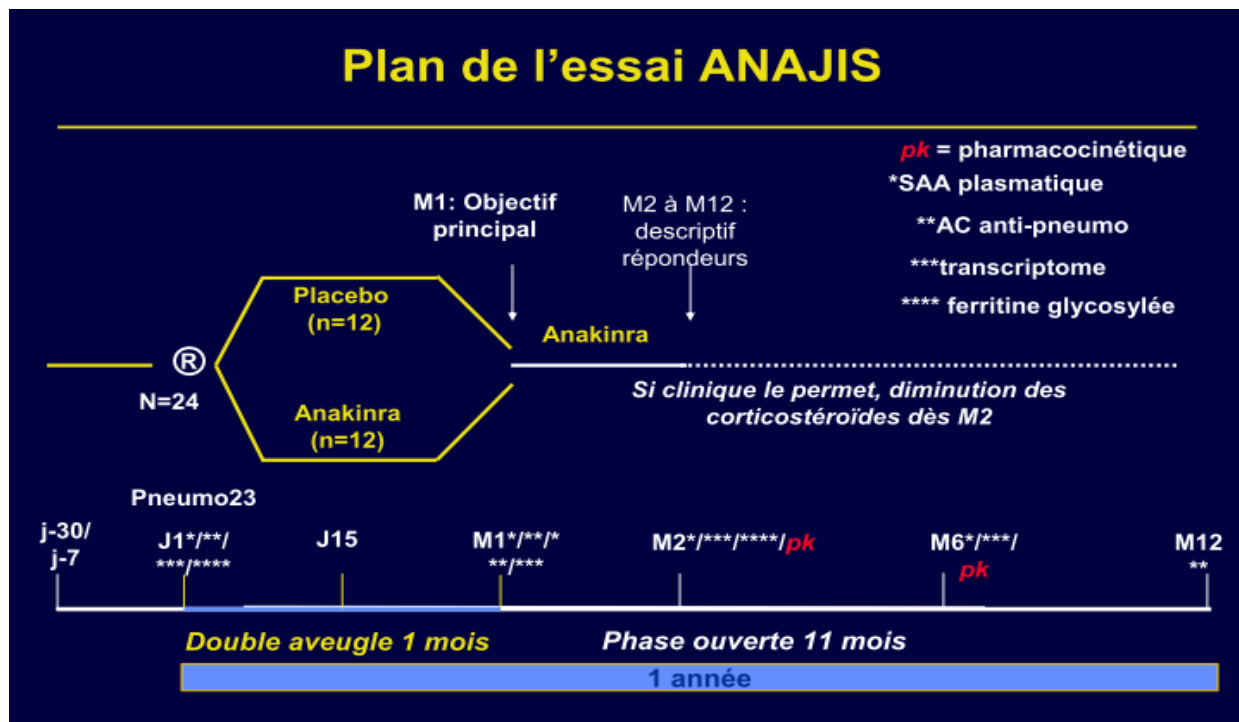
**Figure 02:** Evolution clinique et paraclinique dans la série de Pascual et al [8].

❖ Une expérience préliminaire Française – Lequerre et al- a démontré que parmi 20 FS-AJI pédiatriques, 45% avaient de réponses prolongées [26].



**Figure 03:** Pourcentage de réponse à l’Anakinra à 3 mois et à 6mois dans l’étude de Lequerré.

❖ Un essai français contrôlé, multicentrique contre Placebo (ANAJIS) a été réalisé chez 24 patients âgés de 2 à 20 ans avec une forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique évoluant depuis au moins 6 mois, avec une maladie active sur le plan systémique, en échec d’une corticothérapie bien menée ou avec cortico-dépendance inacceptable, l’essai comportait 2 phases : la 1<sup>ère</sup> était randomisée en double aveugle en deux groupes égaux, l’un recevant l’anakinra dès J1 et pour toute la durée de l’étude, l’autre un placebo pendant le premier mois puis l’anakinra à partir du début du deuxième mois, la 2<sup>ème</sup> phase était ouverte durant 11 mois, dont les 2 groupes les patients ayant reçu l’Anakinra étant traités dans l’étude pendant 12 mois [31].



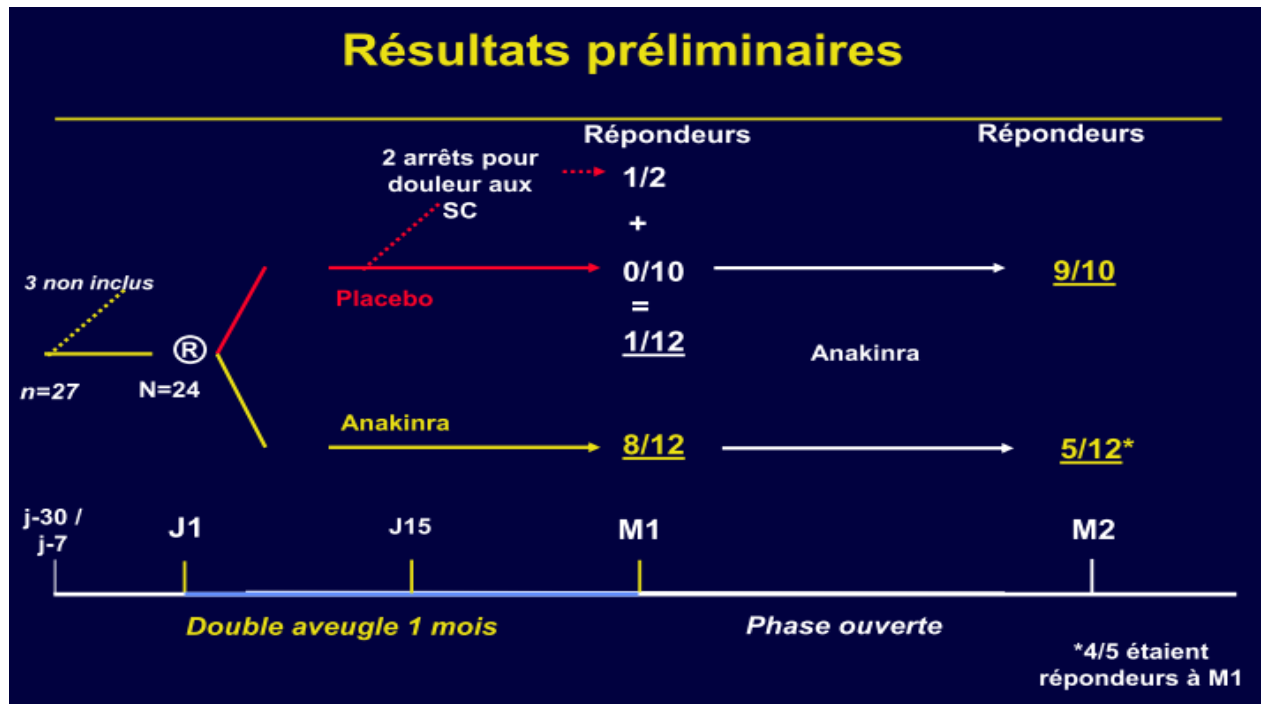
**Figure 04:** Plan de l'essai Français randomisé ANAJIS [32].

→ Une amélioration significative était obtenue dès un mois de traitement chez 08 sur 12 enfants (67%) traités par anakinra contre seulement 01 sur 12 enfants (8%) traité par placebo.

→ A court et moyen terme, ce traitement permettait également de corriger des anomalies du profil d'expression des gènes de l'inflammation et n'altérait pas la capacité des patients à monter une réponse vaccinale satisfaisante au Pneumo23® [3].

→ Des données pharmacocinétiques pourraient expliquer un manque d'efficacité aux doses utilisées chez les enfants de faible poids et être en faveur de l'utilisation de doses quotidiennes de 3 à 5 mg/kg chez ces patients [3].

→ Cependant 2 rechutes de la maladie (M2, M3) étaient observées lors de la diminution de la corticothérapie générale et seulement 6 patients sur 22 exposés à l'anakinra étaient en situation de maladie inactive sans corticostéroïdes à 12 mois d'évolution [3].



**Figure 05:** Résultats préliminaire de l'essai ANAJIS.

❖ Une autre étude multicentrique de Nigrovic a évalué 46 patients ayant reçu l'anakinra comme traitement de 1<sup>ère</sup> ligne pour l'AS, en association avec des corticostéroïdes et / ou DMARD supplémentaires [4], dans l'ensemble, environ 60% des patients ont obtenu une réponse complète avec normalisation des signes biologiques et n'avaient pas besoin de médicaments supplémentaires, la fièvre et l'éruption cutanée ont été résolues chez plus de 95% des patients à un mois et 61% des patients n'avaient pas d'arthrite active après une durée moyenne de suivi de 14,5 mois.

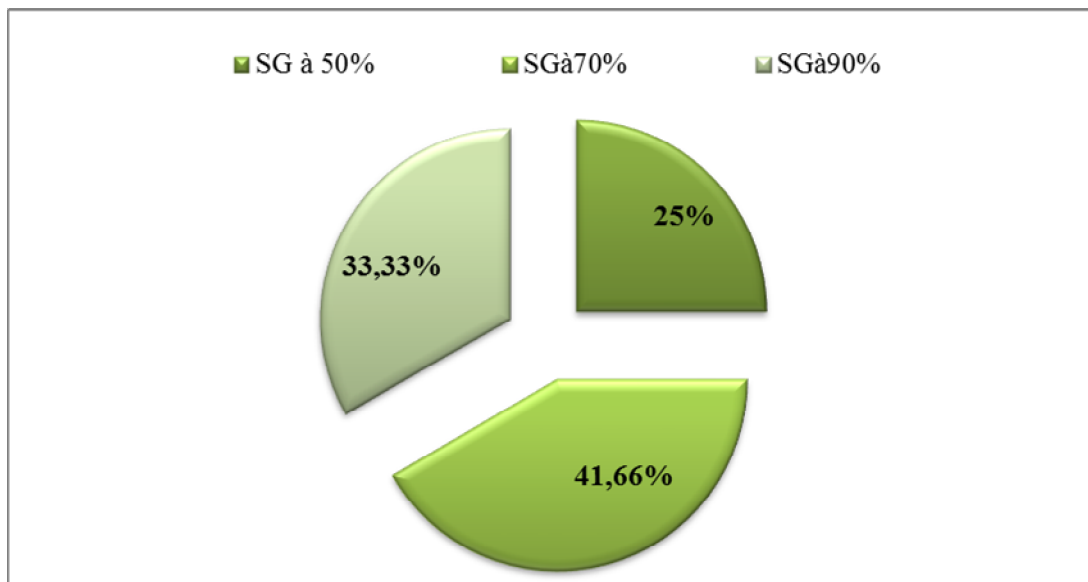
❖ Vastert et al, 2014 [2] ont mené la 1<sup>ère</sup> étude prospective de l'utilisation de l'Anakinra comme traitement de 1<sup>ère</sup> ligne dans la FS-AJI chez 20 patients qui n'avaient pas reçu de corticostéroïdes. A 3 mois, 85% des patients ont obtenu une réponse ACR Pedi 90 adaptée ou avaient une maladie inactive; 75% avec cette réponse ayant reçu l'anakinra en monothérapie, dans la majorité des patients répondants (73%), le traitement pourrait être arrêté dans un délai d'un an, la rémission était maintenue pendant le suivi. Cependant, dans environ un tiers des patients, une thérapie concomitante était nécessaire pour le maintien de la réponse clinique. L'IL-18 ainsi que les protéines myéloïdes (MRP) se sont avérées être des biomarqueurs potentiels pour guider la stratégie d'arrêt du traitement avec des inhibiteurs de IL-1.

❖ Pardeo 2015 [27], une expérience récente de single-center de l'utilisation d'Anakinra chez 25 patients atteints de la FS-AJI a montré que 56% des patients ont obtenu une maladie inactive. La seule variable de base significativement associée à la réponse était l'intervalle de temps entre l'apparition de la maladie et le début du traitement, le traitement précoce étant associé à un meilleur résultat. Une fois de plus, cependant, le taux médian de ferritine tendait à être plus élevé chez les patients atteints d'une maladie inactive que chez ceux qui n'en avaient pas (1506 contre 360 ng / ml). Il est important de noter que la comparaison de la dose administrée avec la dose idéale d'anakinra chez chaque patient n'a pas montré de relation avec la réponse thérapeutique.

Auteurs	Nb total des patients	indication	Pourcentage de Réponse%
Irigoyen [42]	14		93%
Verbsky [34]	2	3 <sup>ème</sup> ligne	100%
Pascual [8]	09	3 <sup>ème</sup> ligne	78% réponse complète 22% réponse partielle
Lequerré [26]	22	-	50%
Livermore [7]	10		80%
Gattorno [24]	22		46%
Ohlossen [14]	7		86%
Pontikaki [41]	16		69%
Wulfraat [43]	7		85%
Zeft [28]	33		79%
Quartier et al, (ANAJIS) [3]	24	2 <sup>ème</sup> ligne	67%
Nigrovic et al [4]	46	1 <sup>ère</sup> ligne en association aux corticoïdes et/ou DMARD	60 RC+ pas besoin de médicaments supplémentaires
Vastert [2]	20	1 <sup>ère</sup> ligne en monothérapie	85% ACRPedi 90 à M3 ou maladie inactive+ arrêt du traitement à 1 an dans 73% et 1/3 nécessitent traitement supplémentaire pour maintenir la réponse
Pardeo et al. [27]	25	-	56%
Notre étude	12	3 <sup>ème</sup> ligne	Rémission : 41,66% Amélioration : 58,33%

**Tableau 10:** Efficacité d'Anakinra dans notre série en comparaison aux résultats des autres études.

Dans notre série, nous avons trouvé à l'immédiat une très bonne évolution sur le plan clinique (résolution complète des signes systémiques et articulaires) et biologique (normalisation de la VS et de la CRP) dans tous les cas d'arthrite systémique ayant reçu l'Anakinra, avec 25% de SG à 50%, 41,66% de SG à 70%, 33,33% de SG à 90%.

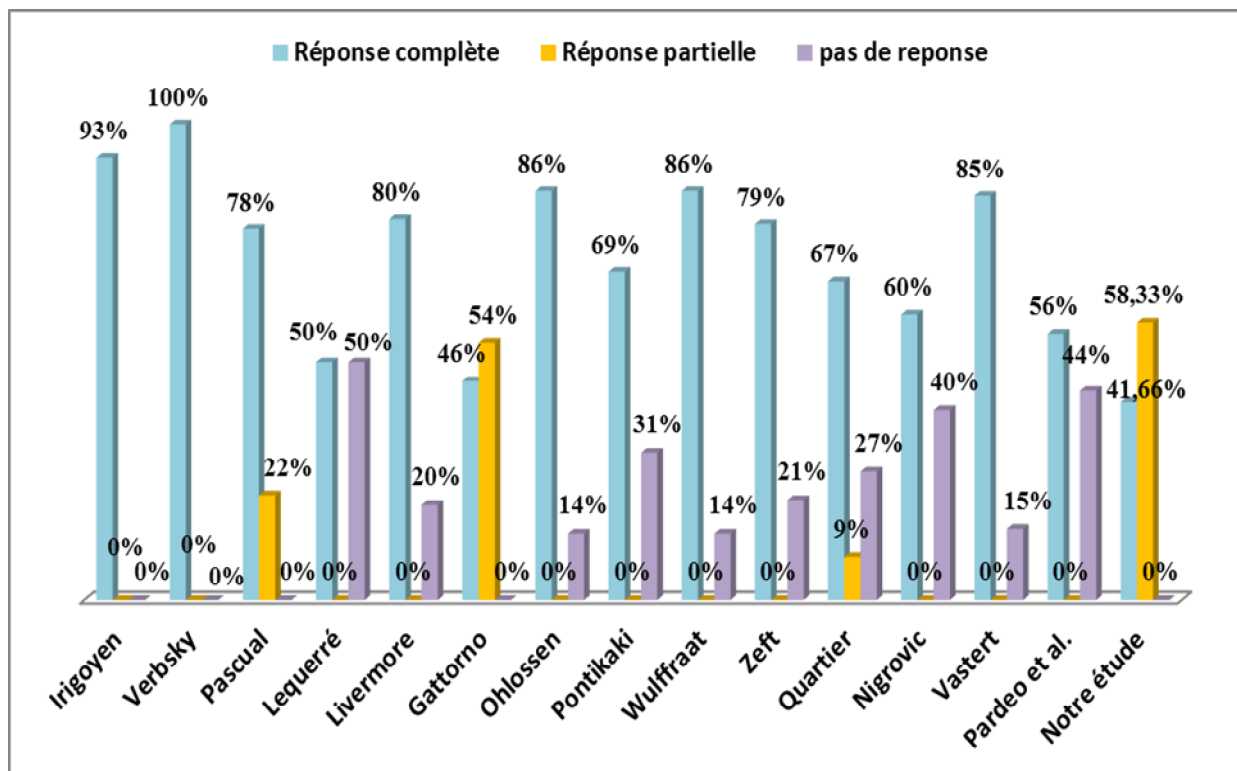


**Graphique 13:** Pourcentage de score de GUANINI chez nos malades.

A moyen terme : Dans 01 cas d'AS, nous avons noté une amélioration de 1 mois et suite à l'arrêt du kineret à cause de non disponibilité de ce traitement à l'hôpital les symptômes sont réapparus, mais après reprise du traitement, l'évolution était favorable avec un recul de 01 an.

Dans un autre cas d'AS, nous avons noté une réapparition des symptômes avec une perturbation biologique suite à une intoxication alimentaire (Mc Do) à 2 reprises, d'où l'arrêt transitoire du Kineret, mais il s'est amélioré après la reprise du traitement.

Nous avons noté une bonne réponse à l'Anakinra chez nos malades atteints d'AS, dont la rémission était constatée dans 91,66% des cas et une amélioration de 02 mois chez 8,33% des cas, ce qui était en corrélation aux données de la littérature comme rapporté dans l'étude de Verbsky qui a trouvé une réponse complète dans 100% des cas, et dans l'étude de Vastert 85%, des résultats proches ont été trouvés dans l'essai ANAJIS de Quartier (64%), Pascual (78%) et Nigrovic (60%).



**Graphique 22:** La réponse à l'anakinra chez des enfants porteurs de la FS-AJI selon différentes études.

✓ **Pour la FMF:**

Certains auteurs ont essayé les inhibiteurs de l'IL1 chez des malades atteints d'une FMF résistante à la colchicine, il était efficace dans plus de 90% des cas.

Dans notre série, une rémission complète de la FMF est notée après 06 mois de traitement avec une satisfaction complète des parents, l'amélioration est maintenue jusqu'à ce jour, l'efficacité remarquable de l'Anakinra chez notre patient qui avait une FMF résistante à la colchicine confirme les données internationales concernant cette molécule, ce qui était en corrélation aux résultats des autres études :

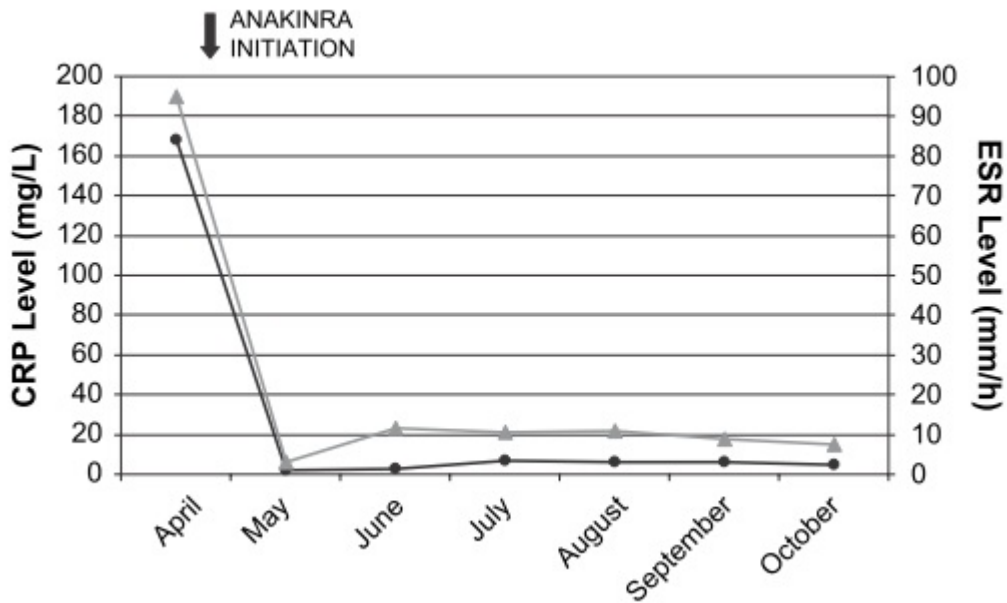
➤ En 2007, Kuijk [46] a montré l'efficacité spectaculaire d'Anakinra chez un enfant de 14 ans atteint de FMF résistante à la colchicine avec disparition des accès douloureux et normalisation du bilan biologique.

	Normal values*	Before	After
C-reactive protein	≤7.0	44.4 ± 9.9	<7.0
IL-1α (pg/ml)	≤0.1	223.9	60.6
IL-β (pg/ml)	≤1.3	4.1	1.2
IL-8 (pg/ml)	≤0.3	238.7	3.8

\*Average values for age-matched healthy children (CRP) or healthy adults (n = 20, cytokines).

**Figure 06 :** Evolution des médiateurs inflammatoires avant et après l'utilisation d'anakinra dans l'étude de Kuijk [46].

➤ Roldan [44] 2008, a montré une bonne réponse clinique dans les 48h et paraclinique après 01 semaine d'Anakinra chez 1 enfant de 9 ans atteint de FMF résistante à la Colchicine sans aucun effet secondaire.



**Figure 07 :** Evolution de CRP (ligne noire avec cercles) et de VS (ligne grise avec triangles) avant et après Anakinra dans l'étude de Roldan [44].

➤ Une étude italienne, Calligaris [47] en 2007 a aussi montré une efficacité rapide d'anakinra chez une fille de 15 ans atteinte de FMF résistante à la colchicine sans aucun effet secondaire.

➤ 1<sup>ère</sup> étude série de cas était réalisée par Ozen [45] en 2011 sur 5 enfants et 1 adulte ; traités par Anakinra ; une réponse satisfaisante a été montrée sur le plan clinique et biologique ainsi que sur le nombre d'accès douloureux.

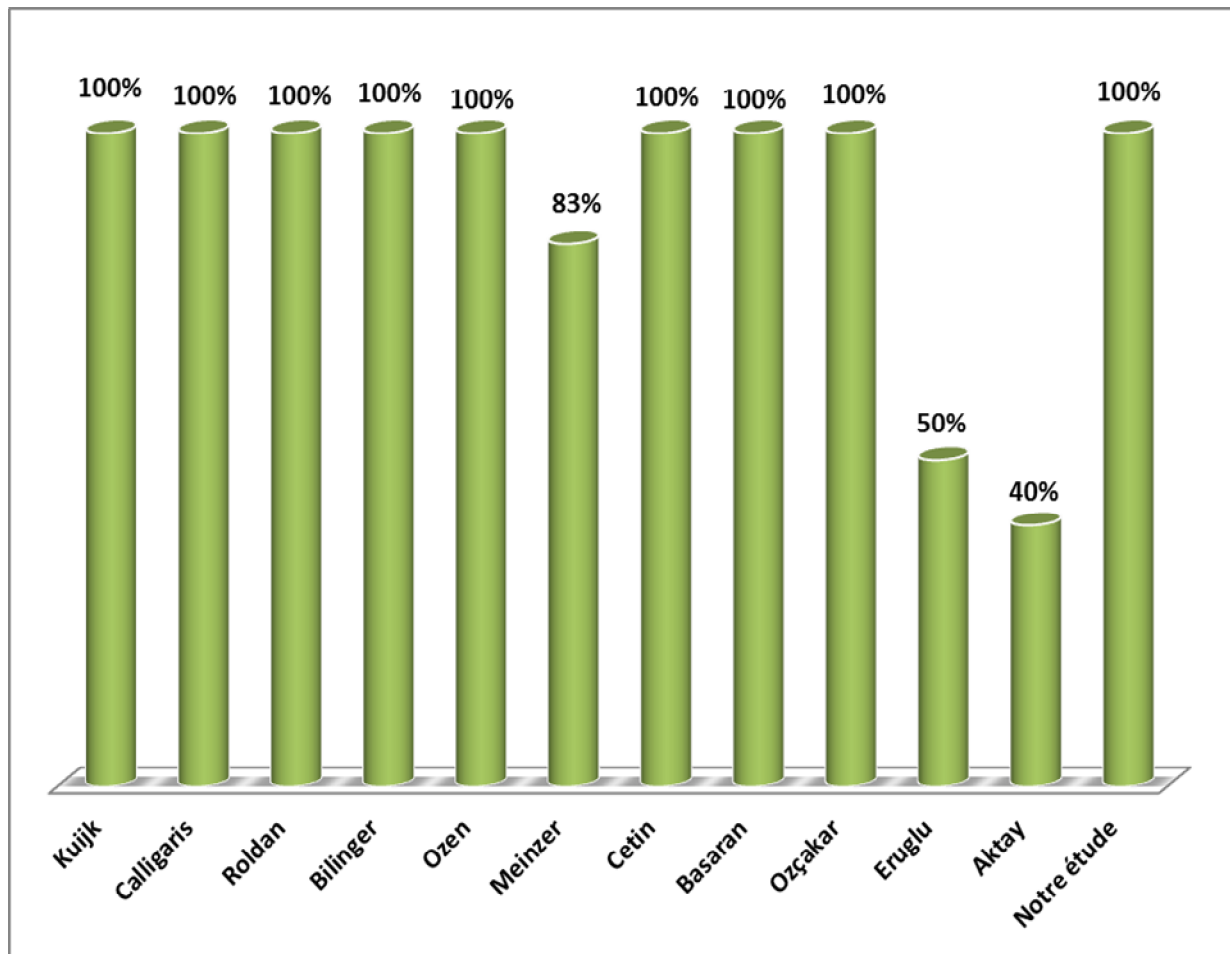
➤ Une étude rétrospective était réalisée par Özçakar [35] en 2014, concerné 13 patients traités par Anakinra (10 patients) ou Canakinumab (03 patients) a montré une bonne efficacité des anti-IL1 sur le plan clinique ainsi que biologique sans aucun effet secondaire.

➤ Une étude turkienne en 2016, a été effectuée par Aktay [29] sur 26 enfants porteurs de FMF, dont l'âge moyen était de 04 ans, une notion de consanguinité dans 46,2% de cas, 19 patients étaient traités par Anakinra, 2 par Etanercept et 5 par Canakinumab, une efficacité spectaculaire a été montrée pour les anti-IL1.

➤ Dans la série de Meinzer faite de 07 patients (dont 05 en âge pédiatrique) ayant traités par Anakinra (05 patients) ou Canakinumab (02 patients) a été récemment rapportée, confirmant une bonne efficacité de ces agents, aussi bien sur la récurrence des crises que des situations de vascularite sévère [30].

<b>Auteurs</b>	<b>Pays</b>	<b>Année</b>	<b>Nb de cas</b>	<b>Indication</b>	<b>Pourcentage de réponse</b>
<b>Kuijk [46]</b>	Hollande	2007	01	CRFMF	100%
<b>Calligaris[47]</b>	Italie	2007	01	CRFMF	100%
<b>Roldan[44]</b>	Espagne	2008	01	CRFMF	100%
<b>Bilginer [36]</b>		2010	01	CRFMF	100%
<b>Ozen [45]</b>	Turc	2011	06	CRFMF	100%
<b>Meinzer [30]</b>	France	2011	7 : 2 adultes 5 enfants	CRFMF	83%
<b>Cetin [48]</b>	Turc	2014	20 : 16 adultes 04 enfants	CRFMF	100%
<b>Basaran [23]</b>	Turc	2014	8	CRFMF	100%
<b>Ozçakar [35]</b>	Turc	2014	13	7CRFMF 6 FMF liée à l'amylose	100%
<b>Eruglu [18]</b>	Turc	2015	14	CRFMF	50%
<b>Aktay [26]</b>	Turc	2016	26	CRFMF	40% Rc à l'Anakinra 60 % canakinumab à cause de douleur au site d'injection
<b>Notre étude</b>	Maroc	2017	01	CRFMF	100%

**Tableau11:** Pourcentage de réponse sous Anakinra chez des patients atteints de FMF dans divers études.



**Graphique 23 :** Pourcentage de réponse sous Anakinra chez des patients atteints de FMF dans divers études.

#### 4) Tolérance :

Dans la plupart des études réalisées chez l'adulte et l'enfant, la tolérance de ce traitement était bonne [33]. Le risque théorique d'infection à pneumocoque fait recommander une vaccination anti-pneumococcique avant le traitement.

Cependant une rare neutropénie et une cytolyse ou insuffisance hépatique exceptionnelle peuvent survenir sous ce traitement. Cette molécule pose le problème d'injections sous-cutanées quotidiennes souvent douloureuses du fait du produit lui-même, surtout au début de traitement. Pour cela, il faut prévenir le

patient et les parents en mettant en œuvre tous les moyens de limiter ces douleurs (crème, pommade à la lidocaïne-prilocaine, application de froid, varier les sites d'injection...) [33].

Dans l'étude de Verbsky, les effets secondaires étaient à type de:

- ✓ Erythème au point d'injection dans les 2 cas (soit 100%).
- ✓ Leucopénie chez 1 patient soit (50%) [34].

Dans l'essai ANAJIS, les effets secondaires étaient à type de :

- ✓ Douleurs aux points d'injections dans 75% de cas.
- ✓ Urticaire généralisée dans 4% de cas.
- ✓ Révélation d'une maladie de Crohn dans 4% de cas (peu après M2, exposition à l'anakinra dès J1, non répondeur).
- ✓ Cytolyse hépatique transitoire dans 4% de cas (M6) [32].

Dans l'étude de Nigrovic [4], les effets secondaires étaient à type de :

- ✓ Réactions au site d'injection dans 44% de cas.
- ✓ Infection grave dans 07% de cas:
  - ➔ Bactériémie pneumococcique dans le cadre de l'infection para-influenza.
  - ➔ Infection au niveau du tube digestif.
  - ➔ Pneumonie.
- ✓ Hépatite éosinophile.
- ✓ Cytolyses hépatiques dans 02% de cas.

- ✓ Neutropénie légère asymptomatique (nombre absolu de neutrophiles 500 cellules /L)

Dans l'étude de Vastert [2], les effets secondaires étaient à type de :

- ✓ Réaction cutanée localisée dans 65% de cas.

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé les effets secondaires : Hépatite, infection pulmonaire, leucopénie, maladie de crohn, par contre nous avons noté une réaction cutanée légère aux points d'injection, quant à l'otite droite survenue sous anakinra avec amélioration sous traitement antibiotique, s'agit-il d'une relation cause-effet ?

<b>Auteurs</b>	<b>Effets secondaires</b>
<b>Verbsky [34]</b>	*100% d'érythème au point d'injection. *50% de leucopénie.
<b>Pascual [8]</b>	*Réaction au point d'injection *1 hypotension * 2 infections virales
<b>Lequerré [26]</b>	*1 Leishmaniose viscérale *1 varicelle * 2 rhinopharyngites *1 herpès labial
<b>Gattorno [24]</b>	*Réaction cutanée *2 SAM
<b>Wulffraat [43]</b>	*Réaction cutanée
<b>Pontikaki [41]</b>	*Douleur au point d'injection *Réaction cutanée
<b>Zeft [28]</b>	*1 EBV *1 SAM *1 abcès cutané
<b>Ohlossen [14]</b>	*1 gastroentérite *1 Varicelle
<b>Quartier et Al [3]</b>	*75% Douleurs aux points d'injections. *4% d'urticaire généralisée. *4% de révélation de maladie de crohn. *4% de cytolysse hépatique transitoire.
<b>Nigrovic [4]</b>	*44% de réactions au site d'injection. *7% d'infection grave : -Bactériémie pneumococcique. -Infection au niveau du tube digestif. -Pneumonie. *Hépatite éosinophile. *2% de cytolyses hépatiques. *Neutropénie légère asymptomatique.
<b>Vastert [2]</b>	*65% de réaction cutanée localisée.
<b>Pardeo [27]</b>	* 2 réactions au point d'injection
<b>Notre série</b>	* 8,33% d'otite droite. * 8,33% de réaction cutanée légère au point d'injection.

**Tableau 11:** les effets indésirables de l'Anakinra dans différentes études.



*VI. CONCLUSION*

Dans les maladies inflammatoires chroniques, il y a une vingtaine d'années les moyens thérapeutiques à disposition étaient limités ne permettant pas un bon contrôle de l'inflammation articulaire et entraînant des effets secondaires importants, notamment à cause de la corticothérapie prolongée. L'Anakinra est le résultat d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'inflammation, elle cible la cytokine pro-inflammatoire: Interleukine-1, elle représente l'avenir dans un grand nombre de maladies inflammatoires chroniques chez l'enfant et leurs indications ne cessent de croître.

Par notre travail, nous avons essayé une analyse descriptive avec un suivi longitudinal de 12 cas de l'ensemble de maladies inflammatoires chroniques ayant reçu l'anti-interleukine 1 (Anakinra) au niveau du service de pédiatrie IV et à la consultation de rhumatologie pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants de Rabat, CHU Ibn Sina. Cette analyse a concerné les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques des patients ayant reçu l'Anakinra ainsi que l'efficacité et la tolérance de ce traitement.

L'analyse de ces patients ayant reçu l'Anakinra a montré :

➤ **Sur le plan épidémiologique:**

- ✓ Il y avait une prédominance masculine avec un sex ratio fille/garçon de 0,5.
- ✓ L'âge moyen au moment du diagnostic était de 4,12 ans avec des extrêmes allant de 01 à 09 ans.

➤ **Sur le plan des antécédents :**

- ✓ Les antécédents personnels les plus rapportés dans notre série étaient la notion de consanguinité familiale observée chez 33,33% de nos patients.

➤ **Sur le plan clinique :**

12 enfants ont reçu l'Anakinra, 91,66 % présentaient une FS-AJI, et 8,33% une FMF.

- ✓ L'atteinte ostéo-articulaire était à type des polyarthrites, elles étaient observées chez 11 de nos patients soit 91,66%.
- ✓ Atteinte systémique :
  - La fièvre était rencontrée chez tous les enfants soit 100%.
  - L'atteinte cutanée était présente chez 02 patients soit 16,66% des cas, sous forme de rash cutané.
  - L'atteinte cardiaque était présente dans 02 cas (16,66%).
  - L'atteinte des organes lymphoïdes était présente chez 16,66% de nos malades, à type des ADP cervicales chez 01cas et une splénomégalie chez un autre.
  - L'atteinte abdominale était présente chez le seul patient ayant la FMF, soit 8,33%, sous forme de douleur abdominale.
  - L'atteinte pulmonaire était retrouvée chez 01 seul patient.

➤ **Sur le plan paraclinique :**

- ✓ Un syndrome inflammatoire biologique important a été enregistré chez tous les cas.
- ✓ Le bilan immunologique était négatif chez tous nos patients.
- ✓ Les lésions radiologiques ont été constatées chez 41,66% des cas, avec 8,33% de Stade I de Steinbroker, 16,66% de stade II de Steinbroker, 8,33% de stade III de Steinbroker et 8,33% Stade IV de Steinbroker.
- ✓ L'échographie abdominale a été réalisée chez 25% de nos patients, elle était pathologiques dans 16,66% de cas :
  - Dans 01 cas, elle a montré un épaissement de la paroi intestinale avec des ADP dans le cadre de la fièvre méditerranéenne familiale.
  - Dans l'autre cas, elle a objectivé une splénomégalie isolée.
- ✓ La cœlioscopie avec biopsie a été réalisée chez le cas de FMF au début dans le doute diagnostique avec la tuberculose péritonéale, elle était en faveur d'une adénite non spécifique sans signe de malignité.
- ✓ L'échocardiographie a été réalisée chez tous nos patients, elle était pathologique dans un seul cas, dans laquelle a révélé un épanchement péricardique minime.
- ✓ L'étude génétique était réalisée chez le seul cas de FMF, elle avait mis en évidence une mutation M694V/M694I à l'état hétérozygote composite de gène MEFV.

➤ **Sur le plan thérapeutique (traitement reçu avant anakinra) :**

- ✓ Les AINS, et en particulier le Diclofénac, associé ou non aux antalgiques constituaient le principal traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez nos patients, 66,66% de nos malades les avait reçu.
- ✓ La corticothérapie orale a été utilisée chez 10 malades (soit 83,33%).
- ✓ Des bolus de corticoïdes ont été indiqués chez 05 enfants (soit 41,66%), qui avaient une poussée sévère de la maladie avec un syndrome inflammatoire clinique et biologique important.
- ✓ Le MTX était le traitement immunosuppresseur le plus utilisé comme traitement de 2<sup>ème</sup> ligne. Le nombre de patients ayant reçu le MTX comme traitement de fond était de 09 malades (soit 75%) :
  - La dose de prescription de MTX allant de 6 à 15 mg/semaine.
  - Les principales indications étaient la cortico-dépendance et l'inefficacité des AINS et des corticoïdes avec la persistance des signes articulaires et du syndrome inflammatoire.
- ✓ Ciclosporine A (Néoral) était prescrite en association aux Corticoïdes chez 04 patients (soit 33,33%) qui ont présenté une complication de leur maladie à type de syndrome d'activation macrophagique.
- ✓ Autre molécules de biothérapie :
  - Anti-TNF $\alpha$  : Etanercept (Enbrel) était prescrit devant la non réponse au traitement de fond chez 04 patients (soit 33,33%) (seule molécule disponible à l'hôpital au début).

- Anti-IL6 : Tocilizumab (Actemra) était prescrit dans 04 cas (soit 33,33%).
- ✓ La Colchicine était prescrite dans le cas de la FMF à dose de 1 mg/j, avec l'augmentation de la dose jusqu'à 2 mg/j devant l'absence de réponse.
- ✓ Traitement orthopédique était prescrit dans 03 cas.
- ✓ Dans notre série, un seul cas a été opéré par la mise en place d'une prothèse de la hanche (c'est un cas d'arthrite systémique avec coxite destructrice (soit 8,33%).

➤ **Sur le plan indication, efficacité et tolérance d'Anakinra :**

❖ **Indication :**

L'Anakinra était indiqué à dose de 1 à 2 mg/kg/j en injection sous cutanée:

- ✓ Dans 11 cas de FS-AJI réfractaire aux traitements de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> ligne ainsi aux autres molécules de biothérapie (AINS, corticoïdes, immunosuppresseurs, anti-TNF $\alpha$  et anti-IL6).
- ✓ Dans 01 seul cas de FMF résistante à la colchicine.

❖ **Efficacité :**

Le traitement par l'anti-IL1 a démontré son efficacité chez tous nos patients soit 100%, avec 25% de SG à 50%, 41,66% de SG à 70%, 33,33% de SG à 90%.

• **clinique :**

➤ Nous avons noté une disparition totale de la fièvre et des arthrites dans tous les cas d'AS.

➤ Une rémission complète de la FMF est notée après 06 mois de traitement avec une satisfaction complète des parents.

- **biologique :**

Nous avons noté une baisse significative des marqueurs de l'inflammation, la valeur moyenne de la vitesse de sédimentation est passée de 100,33 mm avant l'utilisation de l'anti-IL1 à 3 mm après son utilisation.

- **Sevrage cortisonique :**

L'utilisation des anti-Il1 a permis une diminution significative de l'activité de la maladie chez tous nos patients avec sevrage cortisonique dans 04 cas d'AS soit 36,36%.

Pour les autres patients atteints d'AS (58,33%), tous étaient en dégression de corticothérapie en maintenant une bonne évolution.

- ❖ **Tolérance :**

Nous avons noté une otite droite survenue sous anakinra avec amélioration sous traitement antibiotique, et une réaction cutanée légère aux points d'injection.



*VII. RESUMES*

## Résumé

**Titre :** Efficacité et tolérance des anti-Interleukines 1 dans les maladies inflammatoires chroniques chez l'enfant.

**Auteur:** Hajar BAIDI.

**Mots clés :** Anti-IL1 - Forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique - Fièvre méditerranéenne familiale - Efficacité - Tolérance.

**Introduction :** Les anti-IL1, résultats d'avancées spectaculaires de la génétique et de la recherche en biologie moléculaire et cellulaire, a considérablement amélioré la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'enfant. Afin d'apprécier son efficacité et sa tolérance, une étude rétrospective, descriptive avec un suivi longitudinal a été réalisée dans le Service de pédiatrie IV et à la consultation de rhumatologie pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants de Rabat, CHU Ibn Sina.

**Matériel-Méthodes :** Des observations ont été élaborées comportant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des cas diagnostiqués ainsi que leur évolution sous les anti-IL1.

**Résultats-discussion :** 12 enfants ont reçu un traitement par les anti-IL1. 91,66% présentaient une forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique et 8,33% une fièvre méditerranéenne familiale. Le délai moyen de mise sous anti-IL1 était de 16,33 mois [2-36]. On a noté une rémission totale chez 05 patients soit 41,66% des patients, et une amélioration chez 07 patients soit 58,33%. Les effets indésirables relevés étaient : Otite droite, réaction cutanée légère au point d'injection.

**Conclusion :** Au cours de ces dernières années, les anti-IL1 ont prouvé leur très bonne efficacité dans les formes sévères de maladies inflammatoires chroniques de l'enfant, notre petite série a confirmé ces données. Des études multicentriques sont en cours pour mieux apprécier la tolérance et l'efficacité à long terme de ce procédé thérapeutique.

## Abstract

**Title:** Efficacy and Tolerance of Anti-IL1 in chronic inflammatory diseases of children.

**Author:** Hajar BAIDI.

**Keywords:** Anti-IL1- systemic Juvenile idiopathic arthritis - Familial Mediterranean fever- Efficacy- Tolerance.

**Introduction:** The Anti-Interleukins 1, result of Spectacular advances of genetics and research in molecular and cellular biology, has greatly improved the treatment of chronic inflammatory diseases of children. In order to value its efficacy and safety, A retrospective and descriptive study with a longitudinal follow-up was performed in the Department of Pediatrics IV and pediatric rheumatology consultation of children's hospital, CHU Ibn sina Rabat.

**Material –Methods:** the observations were developed including the epidemiological, clinical, paraclinical, and therapeutic of diagnosed cases and their evolution under Anti-Interleukins 1.

**Results-discussion:** 12 children have received treatment with anti-IL1; 91, 66% had systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and 8, 33% had a family Mediterranean fever. The mean time in which they were put under anti-IL1 was 16,33 months [2-36]. A total remission has been noticed in 41,66% of the patients, and a clear clinical and biological improvement in 58,33% of the patients. The side effects noticed were: Straight otitis in 8.33% and a mild skin reaction at the injection spot in 8.33%.

**Conclusion:** During the last years, the anti-IL1 proved their very good efficacy in the severe forms in chronic inflammatory diseases of children, our small series confirmed these data; Multicentric studies are underway to further confirm the long-term tolerability and efficacy of this therapeutic procedure.

# ملخص

**العنوان:** فعالية و سلامة استعمال مضادات الإنترليوكينات-1- في الامراض الالتهابية المزمنة لدى الاطفال.

**الكاتبة:** هاجر بيضي.

**الكلمات الاساسية:** مضادات الإنترليوكينات-1- التهاب المفاصل الجهازى - حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية -

فعالية - سلامة الاستعمال.

**مقدمة:** نظرا للتقدم الهائل في علم الوراثة و الأبحاث في مجالات البيولوجيا الجزيئية و الخلوية فإن

مضادات الإنترليوكينات-1- قد ساهمت بشكل ملحوظ في علاج الأمراض الالتهابية المزمنة لدى الأطفال. ومن

أجل تقييم فعاليتها و سلامة استعمالها تم إجراء دراسة رجعية، وصفية مع متابعة طويلة في قسم طب الأطفال

والفحص الروماتزمي في مستشفى الأطفال بالرباط التابع للمستشفى الجامعي ابن سينا.

**معدات – طرق:** تم وضع ملاحظات تحتوي على المعطيات الوبائية، السريرية، اللاسريرية و العلاجية

للحالات التي تم تشخيصها بالإضافة الى تطور المرض تحت تأثير مضادات الإنترليوكينات-1-.

**نتائج مناقشة:** 12 طفلا تلقوا علاجاً بواسطة مضادات الإنترليوكينات-1- حيث كان يعاني % 91,66 من

التهاب المفاصل الجهازى و% 8,33 من حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية.

16,33 شهرا كان متوسط مدة العلاج [2-32]، وقد سجلنا شفاء تاما عند % 41,66 من المرضى وتحسنا

كلينيكيا و بيولوجيا ملموسا عند % 58,33 من المرضى. الأعراض الجانبية الملاحظة هي: التهاب الأذن اليمنى

عند % 8,33 من المرضى و تفاعل جلدي خفيف في موضع الحقن عند % 8,33 من المرضى.

**خلاصة:** خلال السنوات الاخيرة، أثبتت مضادات الإنترليوكينات-1- فعالية جيدة في الأنواع الحادة

للأمراض الالتهابية المزمنة لدى الأطفال، حيث أكدت سلسلتنا الصغيرة هذه المعطيات. و هناك دراسات متعددة

المراكز لازالت جارية لتأكيد أكثر على سلامة استعمال و فعالية هذه الوسيلة العلاجية على المدى البعيد.



*VIII. ANNEXES*

## **I. Critères diagnostiques pour l'arthrite systémique : (Annexe 1)**

### **Critères de l'Ilar : (40)**

1. Arthrite  $\geq$  1 articulation, Pendant au moins 6 semaines.
2. Fièvre  $\geq$  2 semaines, accompagnant ou précédant l'arthrite, avec une courbe thermique compatible  $\geq$  3 jours.
3. Au moins un des critères suivants :
  - Rash érythémateux évanescent.
  - Adénopathie généralisée.
  - Hépatomégalie et/ou splénomégalie.
  - Epanchement séreux (Pleuro-pulmonaire, cardiaque ou péritonéale, le plus souvent péricardite).

## **II. Critères diagnostiques pour la fièvre méditerranéenne familiale : (Annexe 2)**

### **Critères pédiatriques de Yalcinkaya : (25)**

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

- Arthrite d'une durée 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes d'arthrite.

- Histoire familiale de FMF.

➔ Diagnostic positif de FMF si :

- ✓ Présence d'au moins 2 critères pour les populations avec une haute endémicité de FMF

- ✓ Dans une population mixte (d'origine non obligatoire méditerranéenne), la présence de 3 critères permettra de retenir le diagnostic de FMF avec une spécificité 95% de et une sensibilité de 77%.



*IX. BIBLIOGRAPHIE*

- [1] **Hedrich CM, Bruck NB, Fiebig MG.** Anakinra: A safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Rheumatol Int.* 2012;32:3525–3530.
- [2] **Vastert SJ, Jager W, Noordman BJ et al.** Effectiveness of First-Line Treatment with Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist in Steroid-Naive Patients with New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis; Results of a Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Apr ;66(4):1034-1043.
- [3] **Quartier P, Allantaz F, Cimaz R et al.** A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70:747-754.
- [4] **Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH et al.** Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011;63:545-55.
- [5] **Sagez F, Sibilia J.** Utilisation du Kineret® pendant la grossesse (Juin 2016).  
<http://www.cri-net.com/recherche/etudes-interactives-du-cri/showEtude.asp?ID=4122FE72>
- [6] **Lungoci E.** Hypersensibilité retardée allergique a l’anakinra (KINERET®). doi:10.1016/j.reval.2015.02.114.

- [7] **Livermore P, Woo P.** Experience of one UK site presenting a closer examination of safety and efficacy of Anakinra (Kineret ®) in systemic juvenile idiopathic arthritis [Abstract]. *Pediatr Rheumatol.* 2008;6 Suppl 1:S32.
- [8] **Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J.** Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *JEM.* 2005 May 2;201(9):1479-1486.
- [9] **Pediatria II, Reumatologia, EULAR Centre of Excellence in Rheumatology.** Arthrite Juvénile Idiopathique, <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/FR/info/2/Arthrite-Juv%C3%A9nile-Idiopathique>
- [10] **El Maghraoui A.** (page consultée le 29/11/2016). Arthrite juvénile idiopathique, [en ligne].  
<http://www.rhumato.info/component/content/?view=featured>
- [11] **Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant.** Protocole national de diagnostic et de soins(PNDS). Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF), Février 2013
- [12] **Feldmeyer L.** Syndromes auto-inflammatoires en dermatologie. *Rev Med Suisse* 2012 Avr 4;8:756-61.
- [13] **Hentgen V.** La fièvre méditerranéenne familiale.

- [14] **OHLSSON V, BAILDAM E, F OSTER H, et al.** Anakinra treatment for systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). *Rheumatology*. 2008 Mar 5;47:555–556.
- [15] **Lavialle SG.** Nouvelles cibles thérapeutiques dans les maladies auto-inflammatoires.
- [16] **Laurent Arnaud, Julien Haroche, Jean-charles piette, Zahir Amoura,** Les biothérapies immunomodulatrices du futur : Quelles perspectives ?. *Presse Med.* 2009 Mai ;38(5):749-760 doi : 10.1016/j.Ipm.2008.12.023.
- [17] **Lelièvre JD, Lévy Y, Miossec P.** Cibles et mécanismes d'action des traitements par cytokines et anti-cytokines.
- [18] **Eroglu FK, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S.** Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int.* 2015 Mai 23.doi: 10.1007/s00296-015-3293-2.
- [19] **Interleukine 1, IL-1 et antagonists.**  
<http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/interleukine-1-1-antagonistes/>
- [20] **Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, et al.** On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2155-8.

- [21] **Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, et al.** Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean Fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:265-71.
- [22] **Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al.** Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62:258-67.
- [23] **Başaran Ö , Uncu N , Çelikel BA, Taktak A , Gür G, Cakar N .** Interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever: an experience of pediatric patients. *Mod Rheumatol.* 2014; Early Online: 1–4, DOI: 10.3109/14397595.2014.987437.
- [24] **Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D et al.** The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1505-15.
- [25] **Hentgen V.** Les maladies auto-inflammatoires en pédiatrie.
- [26] **Lequerre T, Quartier P, Rosellini D et al.** Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:302–308. doi:10.1136/ard.2007.076034.

- [27] **Pardeo M, Marafon DP, Insalaco A et al.** Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. *J Rheumatol.* 2015;42:8. doi:10.3899/jrheum.141567
- [28] **Zeft A, Hollister R, LaFleur B et al.** Anakinra for Systemic Juvenile Arthritis the Rocky Mountain Experience. *J Clin Rheumatol.* 2009 Jun;15(4):161–164.
- [29] **Aktay NA , Sözeri B, Çakan M, Gündüz Z , Paç Kısaarslan A, Düsünsel R, Poyrazoglu H.** EFFICACY OF BIOLOGICAL AGENTS IN COLCHICINE RESISTANT CHILDREN WITH FMF. [Abstract]. *Ann rheum dis.* 2016 Jun 9;eular.4774:268.
- [30] **Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF et al.** Interleukin -1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature .*Semin arthritis Rheum.* 2011;41:265-71.
- [31] **Protocole de l'essai clinique.** Traitement par antagoniste humain du récepteur de l'IL-1 (Anakinra) des formes sévères d'Arthrite Juvénile Idiopathique à début Systémique (essai ANAJIS) Orphanet Database. Clinical trial 2006-184. <http://www.orpha.net/data/eth/FR/ID38953FR.pdf>
- [32] **Quartier P.** Traitement de la Forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique(FS-AJI) (« maladie de Still de l'enfant).
- [33] **Quartier P.** Actualités thérapeutiques des Arthrites Juvéniles Idiopathiques.

- [34] **Verbsky JW, White AJ.** Therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31;2071-2075.
- [35] **Özçakar ZB, Özdel S , Yilmaz S, Kurt-Sükür ED, Ekim M, Yalçinkaya F.** Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol.* 2014 Sep 13; DOI 10.1007/s10067-014-2772-2
- [36] **Bilginer Y, Aktay NA, Ozen S.** Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet ' s disease. *Clin Rheumatol.* 2010;29:209-210. DOI 10.1007/s10067-009-1279-8.
- [37] **Wallace CA, Ruperto N, Giannini E et al.** Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2290-4.
- [38] **Rostom S, Amine B, Bensabbah B, Chkirat B, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni.** N.Psychometric properties evaluation of the childhood health assessment questionnaire (CHAQ) in Moroccan juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* DOI 10.1007/s00296-009-1069-2.
- [39] **Woo P, Wilkinson N, Prieur AM et al.** Open-label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R1281-R1288.

- [40] **Quartier P.** Arthrites Juvéniles Idiopathiques (AJI) : Classification, Formes cliniques, Traitement médical.
- [41] **I Pontikaki\*, V Gerloni, M Gattinara and F Fantini.** Anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis (soJIA) non responsive to antiTNF. *Pediatric Rheumatology* [Abstract]. 2008 Sep 15;6 Suppl 1:S30.
- [42] **Irigoyen P, Olson J, Hom C, Ilowite N.** Treatment of systemic onset juvenile idiopathic arthritis with anakinra. Case series. *Pediatr Rheumatol Online J* 2006;4(2):123-34.
- [43] **Wulffraat NM, de Jager W, Prakken B, Kuis W.** Early effects of Anakinra in corticosteroid naïve SOJIA patients. *Pediatric Rheumatology*. 2008 Sep 15;6 Suppl 1:S29.
- [44] **Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E.** Anakinra: New therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine*.2008;75:504-505
- [45] **ÖZEN S, BILGINER Y, AKTAY NA, CALGUNERI M.** Anti-Interleukin 1 Treatment for Patients with Familial Mediterranean fever Resistant to Colchicine. *The Journal of Rheumatology*. 2011;38:3. doi:10.3899/jrheum.100718.
- [46] **Kuijk LM, Govers AMA, Hofhuis WJD, Frenkel J.** Effective treatment of a colchicine-resistant familial mediterranean fever patient with anakinra. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1545–1546. doi: 10.1136/ard.2007.071498.

- [47] **Lorenzo Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A.** The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr.* 2008;167:695-696.
- [48] **Cetin P, Sari I, Sozeri B, Cam O, Birlik M, Akkoc N, Onen F, Akar S.** Efficacy of Interleukin-1 Targeting Treatments in Patients with Familial Mediterranean fever. *Inflammation* (# 2014) DOI: 10.1007/s10753-014-0004-1

# *Serment d'Hippocrate*

**Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.**

- **Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.**
- **Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.**
- **Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.**
- **Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.**
- **Les médecins seront mes frères.**
- **Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.**
- **Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.**
- **Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**

# قسم أبقراط

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

## فعالية وسلامة استعمال مضادات الأنترليوكينات - 1 - في الأمراض الالتهابية المزمنة لدى الأطفال

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيدة: هاجر بيضي**

المزودة في: 26 فبراير 1990 بالقصر الكبير

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

**الكلمات الأساسية:** مضادات الأنترليوكينات -1- - التهاب المفاصل الجهازى -  
حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية - فعالية - سلامة الاستعمال.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد : عبد العالي بنتهيلة أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيدة : بشرى شكيرات أستاذة في طب الأطفال
أعضاء	السيد : حسن آيت وعمر أستاذ في طب الأطفال السيدة : فاطمة جابويريك أستاذة في طب الأطفال