

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 35

LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES EN PEDIATRIE
(A PROPOS DE 31 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Fatima Zahra FIKRAT
Née le 29 Novembre 1991 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Maladies auto-inflammatoires – Enfant – Fièvre récurrente –
Génétique – Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Mme. B. CHKIRATE

Professeur de Pédiatrie

Mr. A. SEFIANI

Professeur de Génétique

Mme. Y. KRIOULE

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الْعَلِيمِ الْحَكِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

اللَّهُ
صَلَّى
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



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 ALAOU
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 Taoufik 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
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNABOU Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI 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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

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**

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



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. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI 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. SABBABH 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 *

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

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 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 Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 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



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI 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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

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

Anesthésie Réanimation

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



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 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 Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 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*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 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
 Hématologique
 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*

Médecine interne
Pédiatrie
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-phtisiologie



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

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

Chirurgie plastique et réparatrice
 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 ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI 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 HANCHI 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

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



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG 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*

Toxicologie
 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
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

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





Dédicaces

A mes très chers parents
Abdelbasit Fikrat & Mina El-Graini

A vous qui m'avez encouragée et soutenue sans relâche toutes ces années et qui m'avez permis d'avancer malgré les obstacles,

A vous qui m'avez supportée et avez fait preuve de beaucoup de patience,

Vous êtes ma source de bonheur, dont le vôtre est passé après le mien.

L'amour, la générosité, les sacrifices et la tendresse dont vous avez fait preuve à travers ces 25 dernières années.

Si aujourd'hui, votre petite famille, vos enfants, dont moi, avons réussi, il n'y a nul doute que c'est grâce à vous. Nos exploits, nos réussites, sont les vôtres.

Recevez ce travail comme signe de reconnaissance, et comme fruit de votre dur labeur. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui, et je ne vous en remercierai jamais assez.

Puisse Dieu, le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie, et me donner le courage et la force pour être à la hauteur de vos attentes.

Je t'aime papa, je t'aime maman.

A mes chers frères,

Mohammed ElMahdi et Zakaria

Je vous dédie ce travail en mémoire de tous nos souvenirs et en reconnaissance de votre soutien, votre affection et votre générosité.

Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi et vous souhaite une vie longue, heureuse, sereine et couronnée de succès.

Les continents nous séparent, mais nous resterons unis par le cœur...

*A mon cher mari,
Youssef Ouharakat*

Ta bonté, ta générosité, tes sacrifices sans limites, ton grand cœur, ton enthousiasme contagieux et tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral.

Aucune dédicace, aucun mot, aucune expression aussi élaborée qu'elle soit ne pourrait traduire au juste le respect, la reconnaissance et l'amour que je te porte.

Puisse Dieu te garder et te procurer bonheur et réussite.

A ma meilleure amie

Rim Elmesnaoui

Tu es la sœur que je n'ai jamais eue... J'espère que l'amitié profonde qui nous relie depuis plusieurs années se prolongera indéfiniment Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie et une carrière pleine de bonheur et de réussite

A toute la famille Fikrat

A toute la famille El-Graini

A toute la famille Ouharakat

A tou(te)s mes ami(e)s et enseignant(e)s de l'Ecole Belbachir

*A tou(tes)s mes ami(e)s, collègues et maîtres de la Faculté
de Médecine de Rabat*

*Que ce travail soit le témoignage de tous les bons moments que nous
avons passés ensemble*

Que dieu le tout puissant vous garde



Remerciements

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur BENTAHIL A Abdelali

Professeur de Pédiatrie

Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame CHKIRATE Bouchra

Professeur de Pédiatrie

Merci de m'avoir proposé ce sujet si intéressant, et de m'avoir aidé dans sa réalisation. J'ai eu tout l'honneur à travailler sous votre direction. Vous avez été mon guide dans ce travail pendant plusieurs mois, me recevant en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance, et répondant à tous mes doutes et toutes mes questions. Votre haute compétence, votre gentillesse et vos qualités humaines et professionnelles m'ont facilité l'élaboration de ce travail. Merci pour tout l'accompagnement, pour tous les conseils, et merci d'avoir cru en moi. Veuillez accepter mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.

A notre Maître et Juge de thèse

Monsieur Sefiani Abdelaziz

Professeur de génétique

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

Votre large compétence, votre dévouement et votre rigueur dans le travail sont autant d'exemples pour nous.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A notre Maître et juge de thèse

Madame Kriouile Yamina

Professeur de pédiatrie

J'ai été touché par la bienveillance et la cordialité de votre accueil.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail.

C'est pour moi l'occasion de vous témoigner estime et respect



Liste des illustrations

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **AAN** : Anticorps Antinucléaire
- **Ac** : Anticorps
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **ANA** : Antinuclear antibody
- **APLAID** : Auto-inflammation and PLC γ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation
- **AZA** : Azathioprine
- **CAMPS** : CARD14 mediated psoriasis
- **CAPS** : Syndromes périodiques associés à la cryopyrine
- **CAPS** : Cryopyrin associated periodic syndrome
- **CIAS1** : Cold induced autoinflammatory syndrome 1
- **CINCA** : Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular syndrome
- **CRP** : Protéine C Réactive
- **CS** : Corticosteroids
- **CsA** : Cyclosporine
- **DIRA** : Deficiency of interleukin 1 receptor antagonist
- **DITRA** : Deficiency of interleukin 36 receptor antagonist
- **EEG** : Électroencéphalogramme

- **EO-IBD** : Early-onset inflammatory bowel disease
- **F** : Féminin
- **FCAS** : Familial cold autoinflammatory syndrome
- **FMF** : Fièvre méditerranéenne familiale
- **HER** : Hôpital d'enfants de rabat
- **HIDS** : Hyper IgD syndrome
- **HSCT** : Hematopoietic stem cell transplantation
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IL-1** : Interleukine 1
- **IMID** : Immune mediated inflammatory disorders
- **ISSF** : International severity scoring system for familial Mediterranean fever
- **IVIG** : Intravenous immunoglobulin
- **LRR** : Leucine rich repeat
- **M** : Masculin
- **MAI** : Maladies auto-inflammatoires
- **MEFV** : Mediterranean fever
- **MKD** : Mevalonate kinase deficiency
- **MTX** : Methotrexate
- **MVK** : Mévalonate kinase
- **MWS** : Muckle-Wells syndrome

- **NAD** : NACHT associated domain
- **NFS** : Numération formule sanguine
- **NLRP3** : Nod-like receptor containing a pyrin domain 3
- **NOMID** : Neonatal-onset multisystem inflammatory disease
- **NSAIDs** : Non-steroidal anti-inflammatory drugs
- **PAPA** : Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum & Acne
- **PFAPA** : Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenitis
- **PGA** : Pediatric granulomatous arthritis
- **PL** : Ponction lombaire
- **PLAID** :PLC γ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation
- **PNN** : Polynucléaires neutrophiles
- **PRAAS** : Proteasome associated auto-inflammatory syndromes
- **SAA** : Sérum amyloïde A
- **SNC** : Système nerveux central
- **TAC** : Tacrolimus
- **TNF** : Tumor necrosis factor facteur de nécrose tumorale
- **TRAPS** : TNF receptor associated periodic syndrome
- **VS** : Vitesse de sédimentation

LISTE DE FIGURES

- **Figure 1** : Diagramme montrant la répartition des patients selon le sexe et selon type de maladie auto-inflammatoire
- **Figure 2** : Âge des patients au moment du diagnostic en fonction de chaque maladie auto-inflammatoire
- **Figure 3** : Âge de début de la symptomatologie chez nos patients atteints de maladies auto-inflammatoires
- **Figure 4** : Répartition des patients selon la présence ou non des douleurs abdominales
- **Figure 5** : Répartition des patients selon la présence de douleurs abdominales et selon le type de maladie auto-inflammatoire
- **Figure 6** : Hypertrophie rotulienne chez un patient (CINCA) de notre série
- **Figure 7** : Répartition des patients selon la présence des signes articulaires
- **Figure 8** : Répartition des différents signes articulaires
- **Figure 9** : Répartition des patients selon la présence de lésions cutanées
- **Figure 10** : Lésions urticariennes généralisées chez un patient de notre série
- **Figure 11** : Répartition des patients selon la présence ou non de retard staturo-pondéral et selon le type de maladie auto-inflammatoire

- **Figure 12** : Photos prises chez des patients de notre série présentant un faciès dysmorphique (front bombé, ensellure nasale)
- **Figure 13** : Classification nosologique des maladies inflammatoires à médiation immunitaire
- **Figure 14** : Pseudo-érysipèle au niveau de la cheville droite d'un patient atteint de FMF
- **Figure 15** : Pseudo-érysipèle du pied gauche et purpura rhumatoïde chez un patient suivi pour une fièvre méditerranéenne familiale
- **Figure 16**: Lésions cutanées chez des patients ayant le CINCA syndrome
- **Figure 17**: mécanisme de l'atteinte du système nerveux au cours du CINCA syndrome
- **Figure 18**: Les différentes atteintes au cours du CINCA syndrome
- **Figure 19** : Différentes photos de la littérature montrant des patients ayant un faciès dysmorphique (Front bombé, ensellure nasale) dans le cadre du CINCA syndrome
- **Figure 20**: Hypertrophie rotulienne chez un patient ayant le CINCA syndrome
- **Figure 21** : Lésions cutanées au cours d'épisodes fébriles de syndrome hyper-IgD (HIDS)
- **Figure 22** : Aphte buccal superficiel sur la portion antérieure de la langue chez un patient ayant le syndrome de Marshall

- **Figure 23** : Gène MEFV cloné en 1997
- **Figure 24** : Radiographie des genoux de face (a) et de profil (b) à l'âge de 9 ans
- **Figure 25**: Radiographie des genoux de face et de profil, droit (a) et gauche (b) à l'âge de 22 ans
- **Figure 26** : Scanner des genoux et métaphyses tibiales, coupes transverses
- **Figure 27** : IRM des genoux et métaphyses tibiales, coupe sagittale T1 (a) et T1 gadolinium (b)
- **Figure 28** : Manifestations inflammatoires chez des patients atteints du CINCA syndrome avant et après 3 mois de traitement par Anakinra
- **Figure 29** : Algorithme pour le diagnostic devant une fièvre récurrente

LISTE DES TABLEAUX

- **Tableau I** : Les critères pédiatriques de Yalcinkaya pour la FMF
- **Tableau II** : Les critères diagnostiques d'Anne Marie Prieur pour le CINCA syndrome
- **Tableau III** : Critères diagnostiques modifiés du Syndrome de Marshall
- **Tableau IV**: Les différents antécédents de nos patients atteints de maladie auto-inflammatoire
- **Tableau V** : Valeurs de la VS au diagnostic
- **Tableau VI** : répartition des patients selon la dose de colchicine
- **Tableau VII** : Récapitulatif des observations
- **Tableau VIII** : Classification des maladies auto-inflammatoires selon les données cliniques et thérapeutiques
- **Tableau IX** : Le score de sévérité international pour la FMF (The international severity scoring system for familial Mediterranean fever :ISSF)



Sommaire

Introduction	1
Matériels et méthodes	4
I. Matériels d'étude	5
a. Patients	5
b. Matériels d'étude	5
II. Méthodes d'étude	5
Résultats	10
III. Résultats	11
1. Epidémiologie	11
a. Sexe	11
b. Âge au moment du diagnostic	12
2. Clinique	13
a. Antécédents	13
b. Manifestations cliniques	14
b-1 âge de début de la maladie	14
b-2 La fièvre récurrente	14
b-3 Les signes systémiques	15
3. Paraclinique	21
a. Manifestations biologiques	21

a-1 Bilan inflammatoire	21
a-2 Bilan rénal	22
a-3 Perturbations immunologiques	23
a-4 Bilan bactériologique	23
a-5 dosage de l'acide mévalonique urinaire	23
a-6 Etude génétique	24
b. Manifestations radiologiques	24
b-1 Radiographie thoracique	24
b-2 Radiographie des articulations	25
b-3 Echographie abdominale et rénale	25
b-4 Autres	25
4. Traitement	26
a- Les antalgiques	26
b- Les antispasmodiques	26
c- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	26
d- La corticothérapie	26
e- la colchicine	26
f- La biothérapie	26
i- Autres	27
5. Evolution et pronostic	27

6.Récapitulatif	27
Discussion	34
I-Données épidémiologiques	41
1) La fréquence	41
2) L'âge	43
3) Le sexe	44
II-Données cliniques	45
1) FMF	45
2) CINCA syndrome	48
3) MKD ou HIDS	53
4) Syndrome de Marshall	54
III-Données paracliniques	56
1.Manifestations biologiques.....	56
a. Syndrome inflammatoire biologique	56
b. Autres perturbations spécifiques	58
c. Etude génétique.....	59
2.Manifestations radiologiques.....	63
a. Radiographie thoracique de face	63
b. Radiographie des articulations	63
c. Echographie abdominale et rénale	65

IV- Traitement	66
1-FMF	66
2-CINCA syndrome	68
3-MKD	69
4-Syndrome de Marshall	70
V-Evolution et pronostic	71
1-FMF	71
2-CINCA syndrome	73
3-MKD	74
4-Syndrome de Marshall	75
Conclusion	78
Résumés	83
Références	87



Introduction

Les syndromes ou maladies auto-inflammatoires (MAI) sont des épisodes inflammatoires récurrents non infectieux sans stigmates d'auto-immunité; Ces maladies sont le résultat d'une activation incontrôlée du système immunitaire inné [1, 2, 3, 4]. Les MAI peuvent être appelées «Inflammasopathies» en référence à «l'inflammasome», un complexe protéique capable de détecter des signaux de danger générés par les agents infectieux ou des facteurs de stress métabolique. Il en résulte une production de cytokines pro-inflammatoires, principalement l'interleukine-1 β (IL-1 β), qui conduit à une auto-amplification de circuits de rétroaction, ce qui explique la chronicité des MAI [5, 6, 7, 8].

Souvent héréditaires, parfois acquis, ces syndromes sont distingués cliniquement par des épisodes de fièvre récurrents, de durée variable, avec multiples sites d'inflammation : peau, muqueuses, surfaces sèches, articulations et autres tissus. Sur le plan biologique, l'inflammation se manifeste par l'élévation des protéines de l'inflammation telle que la CRP et la protéine SAA. La complication à long terme la plus redoutable est l'amylose secondaire qui peut toucher plusieurs organes ; sa prévention est conditionnée par l'utilisation précoce de traitements de fond efficaces, notamment la biothérapie [2, 3, 9].

Les plus fréquentes de ces MAI sont la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ; associée à la présence de deux mutations du gène MEFV (Mediterranean fever). Le syndrome de Marshall ou PFAPA (Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenitis) qui est marqué par une guérison spontanée sans séquelles, le déficit en mévalonate kinase (MKD). Le syndrome périodique associé au récepteur du tumor necrosis factor (TRAPS) caractérisé par la présence d'une mutation du gène TNFRSF1A. Les syndromes périodiques

associés à la cryopyrine (CAPS) associés à des mutations du gène NLRP3 (Nod-like receptor containing a pyrin domain³) dont la forme la plus sévère est définie par le CINCA syndrome. Plus récemment le syndrome de DIRA (déficit de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1) et le syndrome lié aux mutations de NLRP12 ont été décrits.

L'objectif de notre travail est d'étudier les caractéristiques cliniques, biologiques, génétiques et thérapeutiques de 4 types de maladies auto-inflammatoires diagnostiquées au service de pédiatrie 4 et à la consultation de rhumatologie pédiatrique (Pr B.CHKIRATE) de l'Hôpital d'Enfants Rabat, à partir d'une étude rétrospective descriptive et analytique de 31 cas de MAI durant la période entre 2000 à 2016. Par la suite, et à travers une revue actualisée de la littérature, nous allons comparer nos données avec celle des autres études réalisées sur ce sujet.



Matériels et méthodes

I. Matériels d'étude

a. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur des cas d'enfants Marocains colligés au service de pédiatrie IV et à la consultation de rhumatologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants de Rabat sur 15ans durant la période qui s'étend de 2000 à 2016.

Les malades sont recrutés par le biais des urgences médicales, adressés par des confrères pédiatres ou encore par des médecins spécialistes (ophtalmologistes, neurologues, maladies infectieuses...)

b. Matériels d'étude

Le travail a été réalisé à partir de l'exploitation du registre des archives du service de Pédiatrie IV à l'HER, du registre de consultation de rhumatologie pédiatrique (Pr B.CHKIRATE) et des dossiers des malades.

II. Méthodes d'étude

Nous avons retenu 31 dossiers en se basant sur :

- Les critères de Yalcinkaya pour les 23 cas de FMF (Tableau I)
- Les critères d'Anne Marie Prieur pour les 5 cas de CINCA syndrome (Tableau II)
- Le dosage de l'acide mévalonique urinaire pour les 2 cas de MKD
- Les critères diagnostiques modifiés pour le cas du syndrome de Marshall (Tableau III)

Tableau I : Les critères pédiatriques de Yalcinkaya pour la FMF

Critères	Description
Fièvre	Température axillaire >38°C, durée 6-72h, ≥ 3 attaques
Douleurs abdominales	Durée 6-72h, ≥ 3 attaques
Douleurs thoraciques	Durée 6-72h, ≥ 3 attaques
Arthrites	Durée 6-72h, ≥ 3 attaques oligoarthrite
Histoire familiale de FMF	

Deux critères sont suffisants pour porter un diagnostic clinique de FMF [10]

Tableau II : Les critères diagnostiques d'Anne Marie Prieur pour le CINCA syndrome[11]

• Eruption cutanée de type pseudo-urticarien
<i>et au moins un des deux signes suivants</i>
• Arthropathie symétrique hypertrophiante se manifestant radiologiquement par des remaniements épiphysaires et/ou métaphysaires des os longs, une ossification précoce et irrégulière de la rotule
• Atteinte du système nerveux central secondaire à une méningite chronique à polynucléaires

Tableau III : Critères diagnostiques modifiés du Syndrome de Marshall d'après[12]

• Fièvre récurrente, début avant 5ans
• Au moins 1 des 3 symptômes en l'absence d'infection respiratoire haute
○ Stomatite aphteuse
○ Adénopathies cervicales
○ Pharyngite
• Exclusion d'une neutropénie cyclique
• Pas de symptômes entre les épisodes
• Croissance et développement normal

Pour l'étude des cas, nous avons mis au point une fiche d'exploitation comportant les données suivantes :

➤ Données épidémiologiques

- L'âge du patient au moment du diagnostic
- L'âge de début
- Sexe
- Antécédents personnels
- Antécédents familiaux

➤ Signes Cliniques

- Fièvre récurrente
- Douleurs abdominales
- Signes articulaires
- Signes cutanés

- Signes musculaires
- Signes neurologiques
- Retard staturo-pondéral
- Autres signes
- Examens complémentaires
 - Bilan Biologique
 - Bilan inflammatoire
 - Bilan rénal
 - Perturbations immunologiques
 - Bilan bactériologique
 - Dosage de l'acide mévalonique urinaire
 - Etude génétique
 - Autres
 - Bilan Radiologique
 - Radiographie thoracique
 - Radiographie des articulations
 - Echographie abdominale et rénale
 - Autres

➤ Traitement

- Antalgiques
- Antispasmodiques
- AINS
- Corticoïdes
- Colchicine
- Biothérapie

➤ Evolution



III. Résultats

1. Epidémiologie

a. Sexe

Il s'agissait de 31 patients : 19 garçons et 12 filles. La répartition des patients en fonction du sexe et selon la maladie était la suivante :

- FMF : 14 garçons et 09 filles.
- CINCA : 03 garçons et 02 filles.
- MKD : 01 garçon et 01 fille.
- Marshall : 01 garçon.

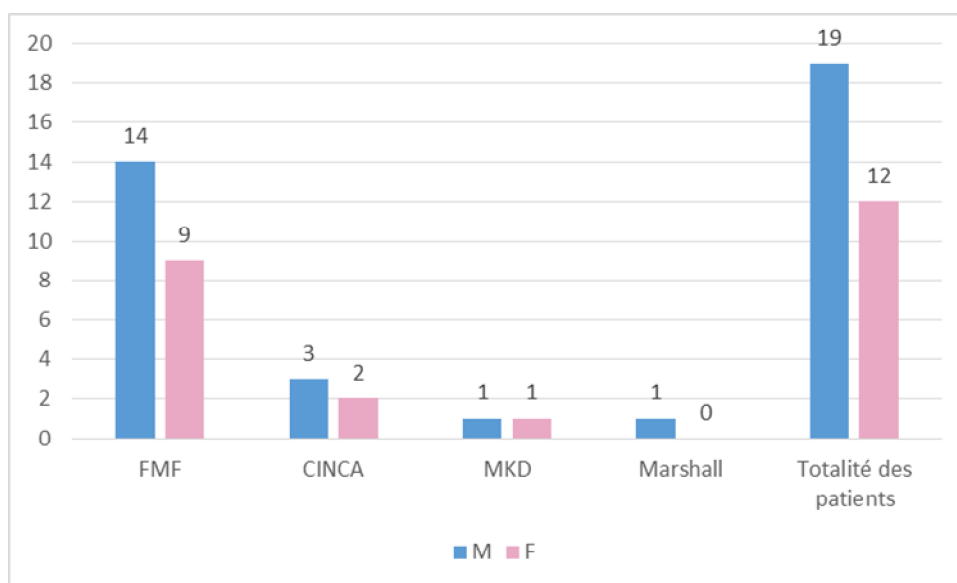


Figure1 : Diagramme montrant la répartition des patients selon le sexe et selon type de maladie auto-inflammatoire

b. Âge au moment du diagnostic

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 07 ans et 04 mois avec des extrêmes allant de 04 mois à 15 ans. L'âge des patients était différent d'une maladie à l'autre.

Pour la FMF, l'âge moyen du diagnostic était de 09 ans et 04 mois avec des extrêmes allant de 03 à 15 ans par contre les patients atteints de CINCA syndrome étaient plus jeunes avec un âge moyen du diagnostic de 02 ans et 02 mois avec des extrêmes allant de 04 mois à 04 ans. Pour les 2 cas atteints de MKD, ils avaient 05 ans et 09 ans, l'enfant ayant le syndrome de Marshall avait 05 ans au moment du diagnostic.

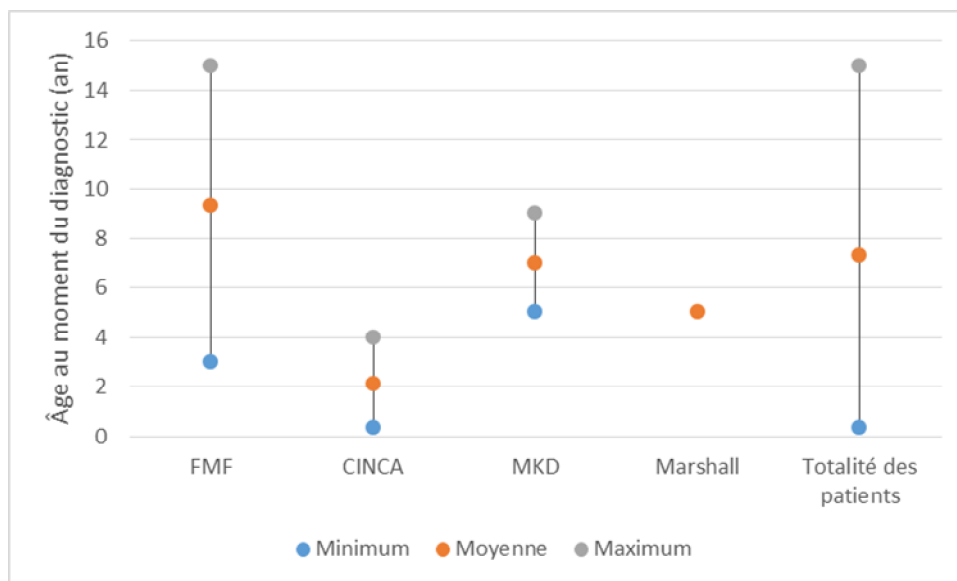


Figure 2 : Âge des patients au moment du diagnostic en fonction de chaque maladie auto-inflammatoire

2. Clinique

a. Antécédents

- Deux patients avaient fait une souffrance néonatale (01 FMF et 01 CINCA).
- Un patient atteint de CINCA présentait une omphalocèle pour laquelle il a été opéré. Le patient ayant le syndrome de Marshall avait une éthmoïdite traitée par cure chirurgicale.
- Une surdité a été notée chez un parent d'un cas de CINCA. 04 patients atteints de FMF avaient une FMF familiale (parent et/ou fratrie).
- La maladie de Bechet a été diagnostiquée chez l'oncle d'un patient atteint de MKD.
- Des conflits familiaux ont été signalés chez 02 cas de FMF.
- Dans notre série 4 patients étaient issus de parents consanguins de 1^{er} degré (02 FMF, 01 CINCA et 01 MKD).

Tableau IV: Les différents antécédents de nos patients atteints de maladie auto-inflammatoire

	Antécédents Personnels			Antécédents familiaux				Consanguinité 1 ^{er} degré
	Souffrance néonatale	Omphalocèle	Ethmoïdite	Surdité familiale	Behcet	FMF	Conflits familiaux	
FMF	1	0	0	0	0	4	2	2
CINCA	1	1	0	1	0	0	0	1
MKD	0	0	0	0	1	0	0	1
Marshall	0	0	1	0	0	0	0	0
Total	2	1	1	1	1	4	2	4

b. Manifestations cliniques

b-1 âge de début de la maladie :

L'âge de début des symptômes variait de 03 mois jusqu'à 11 ans. Il est caractéristique de chaque maladie et permet l'orientation diagnostique:

- FMF: il variait de 02 à 11 ans avec un âge moyen de début de la maladie de 06 ans.
- CINCA syndrome: il variait de 03 à 06 mois avec un âge moyen de 04mois et $\frac{1}{2}$.
- MKD: il variait de 02 à 06 ans avec un âge moyen de 04 ans.
- Marshall: un seul cas avec âge de début de la maladie à 01an.

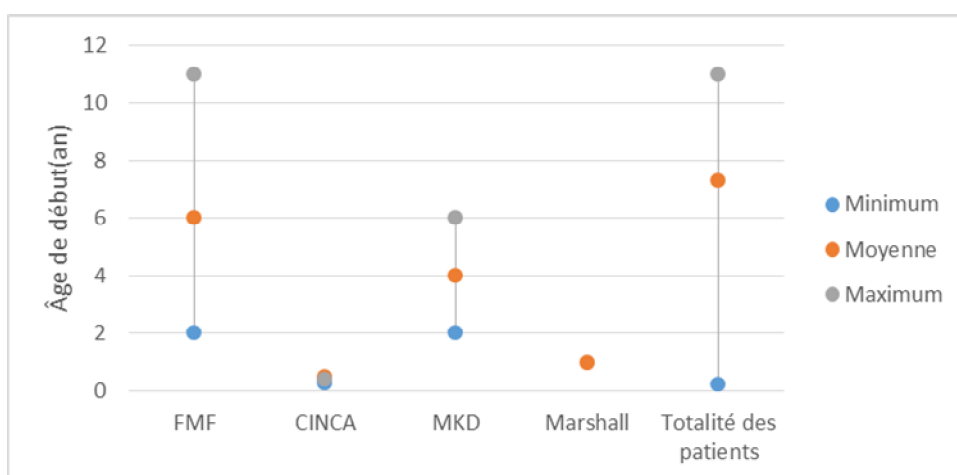


Figure 3 : Âge de début de la symptomatologie chez nos patients atteints de maladies auto-inflammatoires

b-2 La fièvre récurrente :

C'est le signe commun aux quatre maladies ; c'est une fièvre qui dure 02 à 03 jours parfois 05 jours avec un intervalle d'apyrexie de 15 jours jusqu' à 02 à 03 mois.

Tous nos patients avaient une fièvre récurrente soit 100%.

b-3 Les signes systémiques :

❖ Les douleurs abdominales :

La douleur abdominale était présente chez 28 de nos patients ce qui représente 90%. Il s'agissait de douleurs abdominales diffuses, de moyenne intensité sans signes d'irradiations.

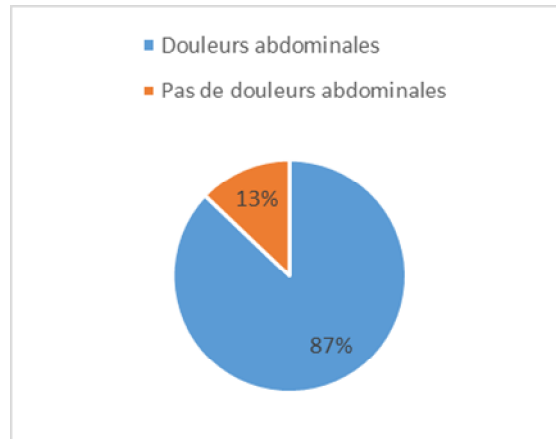


Figure 4 : Répartition des patients selon la présence ou non des douleurs abdominales

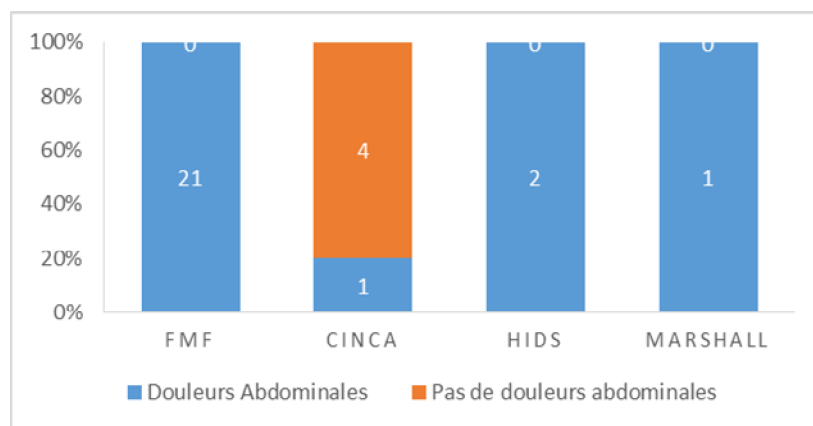


Figure 5 : Répartition des patients selon la présence de douleurs abdominales et selon le type de maladie auto-inflammatoire

❖ **L'atteinte ostéo-articulaire :**

- L'atteinte articulaire était présente chez 21 enfants soit 68%.
- Des arthralgies intéressant les grosses articulations (coudes, poignets, hanches, genoux et chevilles) sans signes d'arthrite chez 19 enfants soit 61.3 %.
- Une Impotence fonctionnelle chez 03 patients (FMF + CINCA) soit 9.6%.
- Une arthrite était présente chez 02 enfants (CINCA) soit 6.4 %.
- Une hypertrophie rotulienne et des synovites a été remarquée chez 01 cas (CINCA) soit 3.2 % (Figure 6).
- L'examen clinique a révélé une raideur rachidienne chez 02 enfants (FMF+ MKD) soit 6.4 %.



Figure 6 : Hypertrophie rotulienne chez un patient (CINCA) de notre série

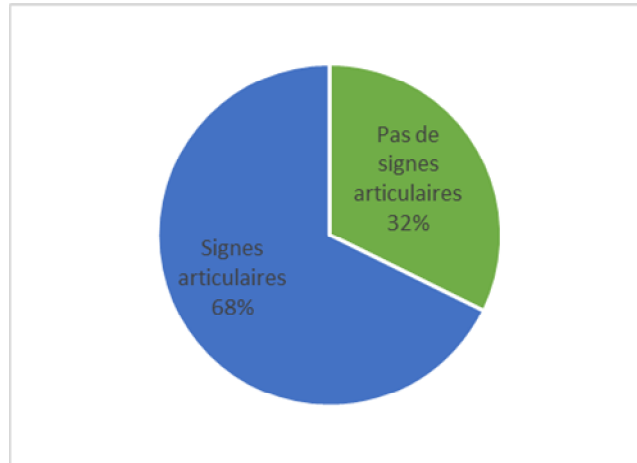


Figure 7 : Répartition des patients selon la présence des signes articulaires

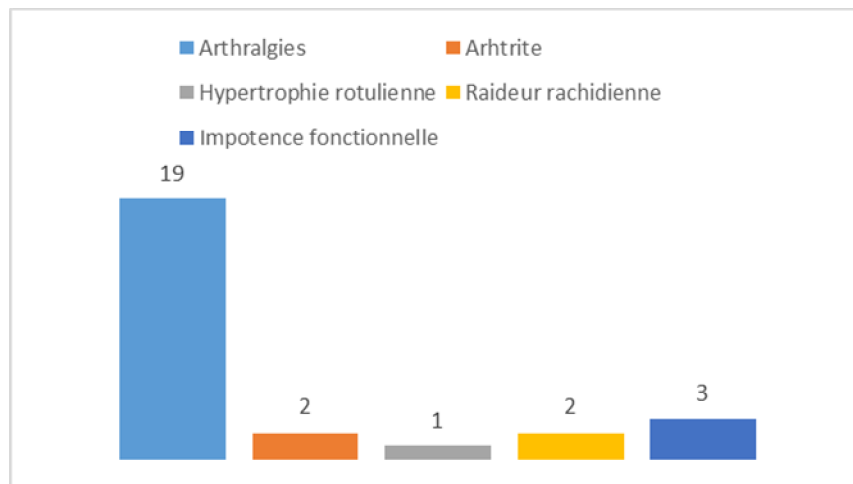


Figure 8 : Répartition des différents signes articulaires

❖ **Atteinte musculaire :**

L'atteinte musculaire était présente chez 02 patients (FMF) soit 6.4 %, se manifestant par des myalgies, une faiblesse musculaire et une diminution de la force musculaire à 3/5.

❖ Signes cutanés :

Des lésions érythémato-papuleuses et urticariennes ont été observées chez 06 enfants soit 19%, dont 04 cas de CINCA (Figure 10), un seul cas de FMF et chez le patient atteint de syndrome de Marshall.

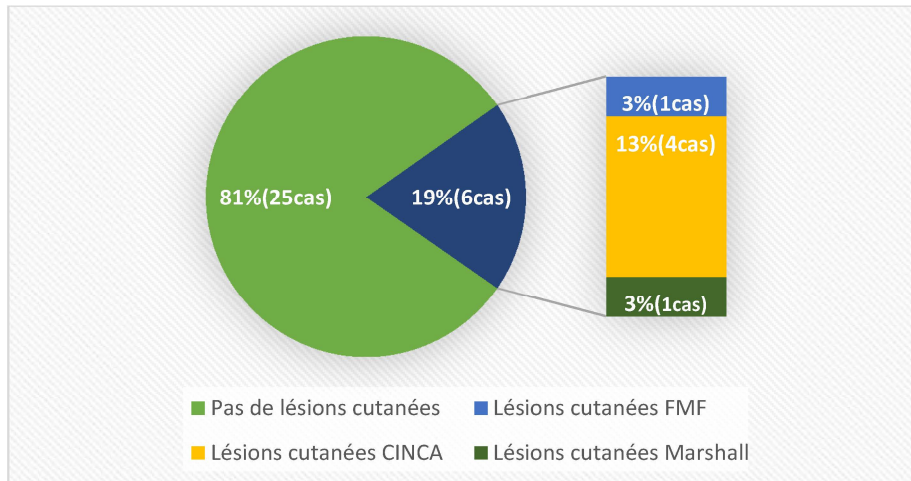


Figure 9 : Répartition des patients selon la présence de lésions cutanées



Figure 10 : Lésions urticariennes généralisées chez un patient de notre série

❖ Retard staturopondéral

Le retard staturo-pondéral était présent chez 13 patients soit 42%.

- 10 cas sur 23 cas de FMF (soit 43.5%).
- 03 cas sur 05 cas de CINCA (soit 60%).

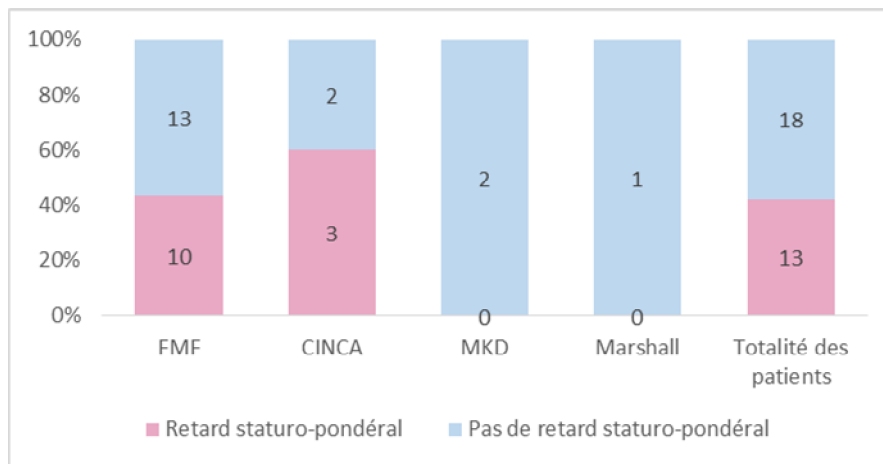


Figure 11 : Répartition des patients selon la présence ou non de retard staturo-pondéral et selon le type de maladie auto-inflammatoire

❖ Autres manifestations cliniques :

- **Neurologiques** : crises convulsives chez deux patients (CINCA + Marshall) mis sous antiépileptiques. 03 patients se plaignaient de céphalées (01 CINCA et 02 FMF).
- **Faciès dysmorphique** (front bombé, ensellure nasale et yeux saillants) chez 03 patients (CINCA) (Figure 12).

- **Adénopathies** infra-centimétriques, non inflammatoires : 05 patients (03 CINCA, 01 MKD, 01 Marshall).
- **Aphthose buccale** chez le patient atteint du syndrome de Marshall.
- **Pharyngites à répétition** : 02 cas (CINCA + Marshall).
- **Uvéo-papillite bilatérale** chez 01 patient (FMF).
- **Signes généraux** : asthénie chez 03 cas (FMF) et amaigrissement chez 01 patient (FMF).



Figure 12 : Photos prises chez des patients de notre série présentant un faciès dysmorphique (front bombé, ensellure nasale)

3. Paraclinique

a. Manifestations biologiques

a-1 Bilan inflammatoire :

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

❖ VS

- Dans notre série, la VS a été réalisée chez tous nos patients à plusieurs reprises. Nous avons retenu les valeurs au diagnostic de la maladie.
- La VS était accélérée dans 100 % des cas, et avait dépassé 60 mm à la 1ère heure dans 10 cas soit une fréquence de 55,5 %.
- La valeur moyenne était de 60,5 mm à la 1ère avec 20 mm comme la valeur la plus basse et 111 mm la plus élevée.

Tableau V : Valeurs de la VS au diagnostic

Valeur de la VS en mm	Nombre de cas	Pourcentage %
< 50	5	16,1
$50 \leq VS < 70$	15	48,4
≥ 70	11	35,5

❖ CRP

- Elle était élevée dans 90.3 % des cas (28 cas) avec des extrêmes allant de 20 à 150.

❖ Fibrinogène

- Le dosage du fibrinogène a été fait chez 03 patients. Le taux était élevé chez 01 patient (FMF).

❖ Protéine SAA

- La protéine SAA a été réalisée chez 04 patients. Elle était élevée dans 03 cas (FMF).

❖ NFS

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

○ L'anémie était présente dans 21 cas (67.7 %) ; il s'agissait d'une anémie hypochrome microcytaire dans 15 cas et d'une anémie normochrome normocytaire dans 06 cas.

○ Une hyperleucocytose a été détectée chez 06 patients dont 02 CINCA, 02 FMF, 01 MKD et 01 Marshall (19.4%).

○ 02 cas avaient une thrombocytose (CINCA).

a-2 Bilan rénal :

- Le bilan rénal (sanguin) a été fait systématiquement chez tous nos malades et a mis en évidence :

○ Une fonction rénale : Normale dans les 31 cas.

- La protéinurie de 24h a été réalisée chez 20 patients, chez qui elle était négative.

a-3 Perturbations immunologiques :

Ce bilan a été réalisé dans certains cas dans le doute d'une arthrite juvénile idiopathique ou autre maladie inflammatoire ou systémique.

❖ Facteur rhumatoïde :

- Le facteur rhumatoïde a été recherché chez 11 patients et a été négatif.

❖ Autres Anticorps :

- Les Ac anti nucléaires ont été recherchés dans 15 cas et ont été négatifs.
- Les Ac anti ADN sont recherchés dans 08 cas et ont été négatifs.

❖ Dosage des immunoglobulines :

- Le taux des Ig a été recherché chez 07 patients et a montré des taux élevés des IgA et Ig D chez les 02 patients atteints de MKD.

a-4 Bilan bactériologique :

Dans le cadre du bilan infectieux devant la fièvre récurrente, une ponction lombaire a été réalisée chez les patients dont le diagnostic de CINCA syndrome a été suspecté et elle a montré une méningite aseptique chez 03 patients.

a-5 dosage de l'acide mévalonique urinaire :

Ce dosage a été réalisé chez les deux patients dont le diagnostic de MKD a été fortement suspecté et est revenu positif.

a-6 Etude génétique :

L'étude génétique à la recherche de mutations a été faite chez 26 patients et a révélé :

- Chez 14 patients :

➤ Dans le cadre de la FMF :

- mutation M694V à l'état homozygote chez 06 patients
- mutation M694I dans 03 cas
- mutation M694I/M680L à l'état hétérozygote dans 01 cas
- mutation M694V/M694I à l'état hétérozygote dans 01 cas
- mutation I692 DEL hétérozygote dans 01 cas
- mutation M680L dans 01 cas

➤ Dans le cadre du CINCA syndrome :

- mutation du gène CIAS 1 chez 01 cas

- Chez 12 patients : étude génétique normale.

- Chez 05 patients : étude génétique non faite

b. Manifestations radiologiques

b-1 Radiographie thoracique :

Des clichés thoraciques de face et profil ont été systématiquement réalisés chez tous nos patients et étaient strictement normaux.

b-2 Radiographie des articulations :

Cette radiographie a été faite chez 23 patients :

- Elle est revenue normale chez 22 patients.
- Elle a montré un trouble de modelage des métaphyses fémorales inférieures associé à une ostéoporose chez un patient (CINCA).

b-3 Echographie abdominale et rénale :

L'échographie abdominale et rénale a été réalisée chez tous les patients et était normale sauf chez 04 patients :

- 01 cas ayant une polysplénie (CINCA)
- 02 cas ayant une splénomégalie homogène (FMF)
- 01 cas ayant une hépatosplénomégalie avec ganglions mésentériques (FMF)

b-4 Autres

- **Une TDM cérébrale** a été réalisée chez 02 patients :
 - o 01 cas CINCA : normale en dehors de la scaphocéphalie
 - o 01 cas Marshall : pansinusite
- **Une échographie trans-thoracique** a été réalisée chez 01 patient objectivant une insuffisance tricuspидienne.
- **Un EEG** a objectivé des ondes lentes et pointes survenues par des brèves bouffées généralisées ainsi que des éléments paroxystiques temporaux gauches chez le patient atteint du syndrome de Marshall.

4. Traitement

a- Les antalgiques

Le paracétamol a été utilisé chez 07 patients (22.6%).

b- Les antispasmodiques :

Ils ont été utilisés chez 07 patients ayant des douleurs abdominales (22.6%)

c- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Ce traitement a été utilisé en raison de l'atteinte articulaire à la dose de 2 à 3 mg/ kg de Diclofénac chez 14 patients (45.2%).

d- La corticothérapie :

La corticothérapie par voie orale a été prescrite chez 04 patients à la dose de 0,5 à 1mg/kg (02 CINCA, 01 FMF et 01 Syndrome de Marshall)

e- la colchicine :

La colchicine était prescrite chez 26 patients (84%) à la dose de 0.5mg/j chez 03cas, 1mg/j chez 19 cas, 1.5mg/j chez 02 cas et 2 mg/j chez 02 cas ayant des signes cliniques sévères (Tableau VI).

Tableau VI : répartition des patients selon la dose de colchicine

Dose de colchicine en mg/j	0,5	1	1,5	2
Nombre de patients	3	19	2	2
Pourcentage %	11,6	73	7,7	7,7

f- La biothérapie :

L'Anakinra a été utilisé chez 01 seul patient atteint de FMF devant l'échec du traitement par colchicine.

i- Autres

La cimétidine a été utilisée chez le patient atteint du syndrome de Marshall à raison d'une gélule de 200mg deux fois par jour.

5. Evolution et pronostic

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

Elle est basée essentiellement sur :

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

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 30 enfants après un recul moyen de 03 ans 03mois. Aucun patient n'a présenté les complications liées au traitement.

L'évolution était marquée par la persistance des signes cliniques chez un enfant atteint de FMF (10 %) après un recul de 03 ans de sa maladie malgré le traitement par colchicine, ce qui a imposé de débiter la biothérapie.

6. Récapitulatif

Nous avons dressé des tableaux récapitulatifs (Tableau VII) des données épidémiologiques, cliniques et paracliniques de nos patients et du traitement instauré, afin d'avoir une vue globale sur l'observation de chaque cas.

Tableau VII : Récapitulatif des observations

N°		1	2	3	4
Nom		A.M	B.N	S.M	S.N
Pathologie		CINCA	CINCA	CINCA	CINCA
Sexe		M	M	F	F
Âge au diagnostic		20 mois	2 ans	4 ans	4 mois
Âge de début		3 mois	6 mois	6 mois	4 mois
Antécédents		SNN	Consanguinité 1er degré	- Omphalocèle - Surdité familiale	-
Signes Cliniques	Fièvre récurrente	+	+	+	+
	Douleurs abdominales	+	-	-	-
	Signes articulaires	+	+	+	-
	Autres	-Lésions cutanées Céphalées	-Lésions cutanées -Retard staturo-pondéral -ADP cervicales -Faciès dysmorphique	-Lésions cutanées -Convulsions -Pharyngites � répétition -Retard staturo-pondéral -ADP cervicales -Faciès dysmorphique	-Lésions cutanées -Retard staturo-pondéral -ADP axillaires -Faciès dysmorphique
Bilan Biologique	Syndrome Inflammatoire	+	+	+	+
	Bilan rénal	Normal	Normal	Normal	Normal
	Autres	-	-Méningite aseptique -Groupage HLA : DRB1*03/ DRB1*15	-	Méningite aseptique
Etude génétique		-	Gène CIAS1	-	-
Bilan radiologique		Scapho-céphalie	-Trouble de modelage des métaphyses fémorales -Ostéoporose	-Polyspl�nie -Anomalies à l'EEG	-
Traitement	Antalgiques	-	-	-	-
	Anti-spasmodiques	-	-	-	-
	AINS	+	+	+	
	Cortico�ides	-	+	-	+
	Colchicine	+	-	-	-
	Biothérapie	-	-	-	-
Evolution		Bonne	Bonne	Bonne	Bonne
Recul		2 ans	3 ans	3 ans	1 an

N°	5	6	7	8	9
Nom	Y.A	M	C.F	O.N	A.L
Pathologie	CINCA	MKD	MKD	Marshall	FMF
Sexe	M	M	F	M	M
Âge au diagnostic	3ans	9ans	5ans	5ans	5ans
Âge de début	4mois	6ans	2ans	1an	5ans
Antécédents	-	Consanguinité 1er degré	Behcet chez l'oncle maternel	Ethmoidite	-
Signes Cliniques	Fièvre récurrente	+	+	+	+
	Douleurs abdominales	-	+	+	+
	Signes articulaires	+	+	-	-
	Autres	-	ADP sous angulo maxillaires	-Lésions cutanées -Aphthose buccale -Pharyngites à répétition -ADP cervicales	-
Bilan Biologique	Syndrome Inflammatoire	+	+	+	+
	Bilan rénal	Normal	Normal	Normal	Normal
	Autres	- Méningite aseptique	-Ig ↑, -Acide mévalonique +	- Ig ↑ -Acide mévalonique +	-
Etude génétique		-	-	-	-
Bilan radiologique		-	-	Pan sinusite	-
Traitement	Antalgiques	-	-	+	-
	Anti- spasmodiques	-	-	+	-
	AINS	+	+	+	
	Corticoïdes	-	-	+	-
	Colchicine	-	+	-	+
	Biothérapie	-	-	-	-
Evolution		Bonne	Bonne	Bonne	Bonne
Recul		2 ans	2 ans	4 ans	5 ans

N°		10	11	12	13	14
Nom		A.G	A.H	Ba.M	Bo.M	E.A
Pathologie		FMF	FMF	FMF	FMF	FMF
Sexe		M	M	F	F	F
Âge au diagnostic		3 ans ½	10 ans	9 ans	8 ans	9 ans
Âge de début		3 ans	9 ans	7 ans	4 ans	8 ans
Antécédents		Parents suivis pour FMF	-	-	-SNN -Conflits familiaux	-
Signes Cliniques	Fièvre récurrente	+	+	+	+	+
	Douleurs abdominales	+	+	+	+	+
	Signes articulaires	-	-	+	-	+
	Autres	-	Uvéopapillite bilatérale	Amaigrissement	-	Céphalées
Bilan Biologique	Syndrome Inflammatoire	+	+	+	+	+
	Bilan rénal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
	Autres	-	-	-	-	-
Etude génétique		M694V	M694V	-	I692DEL	-
Bilan radiologique		-	-	-	-	-
Traitement	Antalgiques	-	+	-	-	-
	Anti-spasmodiques	-	+	-	-	-
	AINS	-	+	-	-	-
	Corticoïdes	-	-	-	-	-
	Colchicine	+	+	+	+	+
	Biothérapie	-	-	-	-	-
Evolution		Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne
Recul		8 ans	4 ans	2 ans	4 ans	2 ans

N°	15	16	17	18	19
Nom	E.L	E.J.M	E.M	E.O	H.O
Pathologie	FMF	FMF	FMF	FMF	FMF
Sexe	F	M	M	M	M
Âge au diagnostic	4 ans ½	6 ans	12 ans	4 ans	10 ans
Âge de début	4 ans	6 ans	9 ans	4 ans	8 ans
Antécédents	-	-	Frère suivi pour FMF	Frère suivi pour FMF	-
Signes Cliniques	Fièvre récurrente	+	+	+	+
	Douleurs abdominales	+	+	+	+
	Signes articulaires	+	+	+	-
	Autres	-	-	-	Céphalées
Bilan Biologique	Syndrome Inflammatoire	+	+	+	+
	Bilan rénal	Normal	Normal	Normal	Normal
	Autres	-	-	-	-
Etude génétique	-	-	M694V	M694V	M694I
Bilan radiologique	-	Splénomégalie homogène	-	Splénomégalie homogène	-
Traitement	Antalgiques	-	-	+	-
	Anti-spasmodiques	+	+	-	-
	AINS	-	+	-	-
	Corticoïdes	-	-	-	+
	Colchicine	+	+	+	+
	Biothérapie	-	-	-	-
Evolution	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne
Recul	4 ans	2 ans	2 ans	2 ans	4 ans

N°		20	21	22	23	24	25
Nom		O.S	R.M	A.I	A.S	B.S	F.S
Pathologie		FMF	FMF	FMF	FMF	FMF	FMF
Sexe		M	M	F	M	M	F
Âge au diagnostic		12 ans	6 ans	9 ans	9 ans	12 ans	5 ans
Âge de début		4 ans	4 ans	5 ans	7 ans	8 ans	4 ans
Antécédents		-	Conflits familiaux	Consanguinité 1er degré	-	-	-
Signes Cliniques	Fièvre récurrente	+	+	+	+	+	+
	Douleurs abdominales	+	+	+	+	+	+
	Signes articulaires	+	+	-	+	-	+
	Autres	-Retard staturo-pondéral -Asthénie	-Lésions cutanées -Myalgies	Retard staturo-pondéral	Retard staturo-pondéral	-	Retard staturo-pondéral
Bilan Biologique	Syndrome Inflammatoire	+	+	+	+	+	+
	Bilan rénal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
	Autres	-	-	-	-	-	-
Etude génétique		M694V	M694I / M680L	-	-	M694V / M694I	M680L
Bilan radiologique		Insuffisance Tricuspidie minime	-	-	-	-	-
Traitement	Antalgiques	-	+	-	-	+	+
	Anti-spasmodiques	+	-	-	-	-	-
	AINS	+	+	-	-	-	-
	Corticoïdes	-	-	-	-	-	-
	Colchicine	+	+	+	+	+	+
	Biothérapie	-	-	-	-	+	-
Evolution		Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne après biothérapie	Bonne
Recul		3 ans	7 ans	4 ans	2 ans	3 ans	5 ans

N°		26	27	28	29	30	31
Nom		H.K	L.H	S.A	S.S	E.S	E.A.A
Pathologie		FMF	FMF	FMF	FMF	FMF	FMF
Sexe		M	F	M	F	M	F
Âge au diagnostic		8 ans	15 ans	15 ans	9 ans	4 ans	12 ans
Âge de début		3 ans	11 ans	11 ans	6 ans	2 ans	10 ans
Antécédents		-Père et frère suivis pour FMF -Consanguinité 1er degré	-	-	-	-	-
Signes Cliniques	Fièvre récurrente	+	+	+	+	+	+
	Douleurs abdominales	+	+	+	+	+	+
	Signes articulaires	+	+	+	+	-	+
	Autres	-	-Retard staturo-pondéral -Asthénie	-Retard staturo-pondéral -Asthénie	-Myalgies -Retard staturo-pondéral	Retard staturo-pondéral	Retard staturo-pondéral
Bilan Biologique	Syndrome Inflammatoire	+	+	+	+	+	+
	Bilan rénal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
	Autres	-	-	-	-	-	-
Etude génétique		-	-	M694V	M694I	-	M694I
Bilan radiologique		-	-	-	-	-	Hépatosplénomégalie avec ganglions mésentériques
Traitement	Antalgiques	-	-	-	-	-	-
	Anti-spasmodiques	-	-	-	-	+	-
	AINS		+	+	+		
	Corticoïdes	-	-	-	-	-	-
	Colchicine	+	+	+	+	+	+
	Biothérapie	-	-	-	-	-	-
Evolution		Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne
Recul		2 ans	4 ans	2 ans	4 ans	2 ans	6 ans



Discussion

Les maladies auto-inflammatoires sont des maladies inflammatoires à médiation immunitaire (IMID : immune mediated inflammatory disorders) et qui comprennent aussi les maladies auto-immunes systémiques (Figure1). Ces maladies auto-inflammatoires sont des affections monogéniques rares bien caractérisées, appelées aussi fièvres récurrentes héréditaires et des affections polygéniques de mécanisme plus complexe. Le point commun entre ces affections est leur polymorphisme et leur caractère récurrent ce qui rend leur diagnostic particulièrement difficile [13].

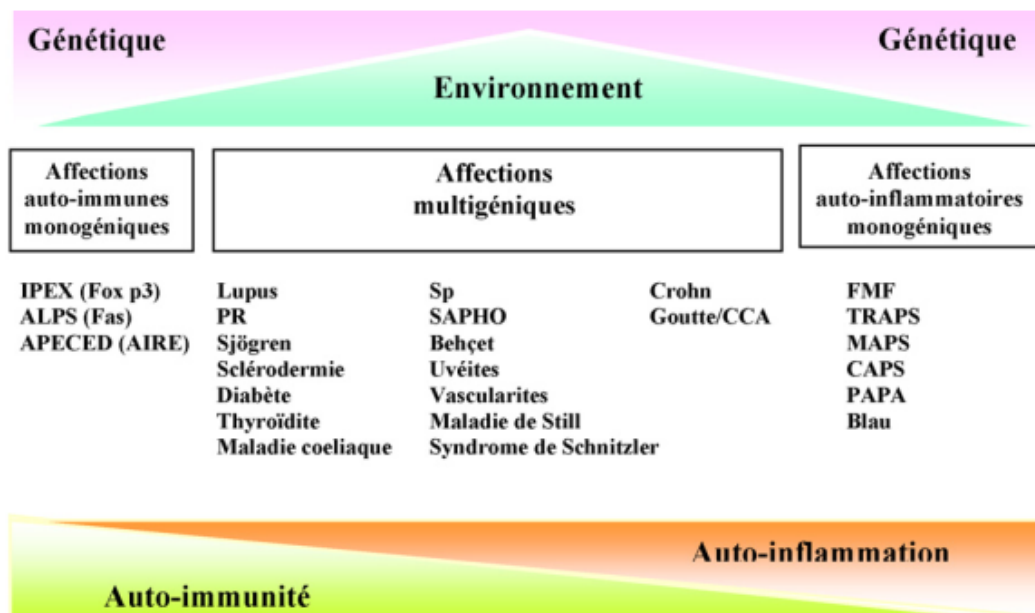


Figure 13 : Classification nosologique des maladies inflammatoires à médiation immunitaire [13]

La FMF reste la plus connue de ces maladies. Son diagnostic est essentiellement clinique. L'étude génétique est un outil indispensable de confirmation mais peut être non contributive. Le traitement repose sur la colchicine. Pour les formes colchicino-résistantes, la biothérapie par l'Anakinra est devenue actuellement une alternative très prometteuse.

Il y a aussi les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) qui comportent 3 entités : urticaire familial au froid ou familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), syndrome de Muckle-Wells (MWS) et le CINCA syndrome (chronique, infantile, neurologique, cutané, articulaire) qui est le plus sévère. Ce dernier est caractérisé par la présence de mutation du gène CIAS1.

Le déficit en mévalonate kinase (MKD) fait partie des maladies auto-inflammatoires et appartient aux syndromes associés à la mévalonate kinase. Ce déficit peut être partiel : syndrome d'hyper IgD (hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome HIDS) ou complet: acidurie mévalonique. Le syndrome de Marshall appelé également PFAPA (Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenitis) est peu connu par les médecins pourtant assez fréquent.

Les autres entités sont :

- TRAPS : Syndrome Périodique Associé de TNF-Récepteur
- Syndrome de Blau ou arthrite pédiatrique de Granulomatous (PGA: pediatric granulomatous arthritis)
- Syndrome de Majeed
- DIRA : deficiency of interleukin 1 receptor antagonist

- PAPA : pyoderma gangrenosum and acne syndrome
- Autres: plus rares.

Les principales données cliniques et thérapeutiques sont représentées dans le (Tableau VII) qui donne un aperçu sur toutes les MAI avec leurs particularités cliniques et thérapeutiques.

Dans notre travail, nous avons choisi de détailler les 4 entités suivantes : FMF, MKD, CINCA syndrome et le syndrome de Marshall.

Tableau VIII : Classification des maladies auto-inflammatoires selon les données cliniques et thérapeutiques [14]

	Disease	Gene	Pathogenesis	Clinical manifestations						Treatment
				Cutaneous	Ocular	Musculoskeletal	Abdominal	Neurological	Specific Characteristics	
Group 1	FMF	MEFV	Predominantly IL-1 mediated + unknown pathway	Erysipell-like erythema	Uncommon	Large joints episodic arthritis	Aseptic peritonitis	Uncommon	Pleuritis, pericarditis, scrotal pain	Colchicine
	HIDS	MVK	Partially IL-1 mediated + unknown pathway	Maculo-papular or purpuric exanthema	Uncommon	Arthralgia, non erosive acute polyarthritis	Abdominal pain, vomiting, diarrhea, hepato-splenomegaly	Uncommon	Painful cervical adenopathy, increased IgD serum levels and urinary mevalonate, flares triggered by immunizations	NSAIDs, CS, simvastatin, anti IL-1 agents (anakinra, canakinumab)
	TRAPS	TNFRF1A	Partially IL-1 mediated + TNF+ ROS	Erysipell-like erythema	Periorbital edema, conjunctivitis	Migratory myalgia, arthralgia, non erosive arthritis	Abdominal pain, peritonitis, diarrhea, constipation	Headache	Rash on myalgia area, periorbital edema, long lasting periodic fever (>7days)	Etanercept, anti IL-1 agents (anakinra)
Group 2	FCAS	NLRP3	IL-1 β mediated	Urticarial exanthema	Conjunctivitis	Myalgia, arthralgia	Nausea	Headache	Cold induced urticaria	Anti IL-1 agents (anakinra, canakinumab, rilonacept)
	MWS	NLRP3	IL-1 β mediated	Urticarial exanthema	Conjunctivitis, episcleritis, optic disk edema	Myalgia, arthralgia, oligoarticular arthritis	Abdominal pain	Sensorineural hearing loss	Sensorineural hearing loss	Anti IL-1 agents (anakinra, canakinumab, rilonacept)
	NOMID	NLRP3	IL-1 β mediated	Urticarial exanthema	Conjunctivitis, uveitis, papilledema, progressive amaurosis	Epiphyseal and patella enlargement, periostitis, chronic arthropathy	Hepato-splenomegaly during exacerbations	Delayed mental development, chronic aseptic meningitis, headache, sensorineural hearing loss	Continuous symptoms with exacerbation periods, typical facies (frontal bossing and saddleback nose)	Anti IL-1 agents (anakinra, canakinumab)
Group 3	PGA	NOD2/CARD 15	NF-kB activation + unknown pathway	Ichthyosis-like exanthema	Chronic uveitis, cataract, glaucoma, amaurosis	Polyarthritis, hypertrophic tenosynovitis	Uncommon	Uncommon	Arthritis, uveitis and exanthema triad	CS, methothrexate, azathioprine, cyclosporine, anti-TNF agents

	Disease	Gene	Pathogenesis	Clinical manifestations						Treatment
				Cutaneous	Ocular	Musculoskeletal	Abdominal	Neurological	Specific Characteristics	
Group 4	DIRA	IL1RN	IL-1 mediated	Pustular dermatitis	Uncommon	Recurrent multifocal aseptic osteomyelitis	Uncommon	Uncommon	Psoriasis-like pustulosis, rapid response to anakinra	Anti IL-1 agents (anakinra)
	Majeed	LPIN2	IL-1 mediated (?)	Pustular dermatitis	Uncommon	Recurrent multifocal aseptic osteomyelitis	Uncommon	Uncommon	Dyserthropoietic anemia	CS, anti-TNF agents
	PAPA	PSTPIP1	Arthritis: IL-1 mediated, Skin features: unknown pathway	Pyoderma gangrenosum, pathergy, skin abscesses, cystic acne	Uncommon	Deforming aseptic pyogenic arthritis	Uncommon	Uncommon	Aseptic pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and pyogenic skin lesions triad	CS, anti-TNF agents, anti IL-1 agents (anakinra)
	EO-IBD	IL10, IL10RA and IL10RB	IL-10 deficiency+ TNF+ unknown pathway	Folliculitis	Uncommon	Arthritis	Severe colitis: bloody diarrhea, abscesses, perianal fistula, oral aphthous lesions	Uncommon	Early-onset severe colitis, failure to thrive, recurrent fever and infections	CS, CsA, AZA, mesalamine, mercaptopurine, MTX, TAC, anti-TNF agents, allogeneic HSCT
	DITRA	IL36RN	IL-36 + IL-36 + IL-17 /IL-23 (?)	Generalized pustular psoriasis	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Generalized pustular psoriasis with high-grade fever (40-42°C)	CS, cyclosporine, retinoids, anti-TNF agents
	CAMPS	CARD14	IL-17L/IL-23+ unknown pathway	Plaque or pustular psoriasis	Uncommon	Arthritis	Uncommon	Uncommon	Plaque or pustular psoriasis	Anti IL-12/IL-23 agents (ustekinumab)
Group 5	PRAAS	PSMB8	IFN-mediated	Nodular exanthema, panniculitis, lipodystrophy	Eyelids edema and erythema	Myositis, arthralgia, arthritis	Increased abdominal volume and hepatosplenomegaly	Basal ganglia calcifications	Panniculitis, lipodystrophy	JAK inhibitors (baricitinib)

	Disease	Gene	Pathogenesis	Clinical manifestations						Treatment
				Cutaneous	Ocular	Musculoskeletal	Abdominal	Neurological	Specific Characteristics	
Group 6	PLAID	PLCG2	Unknown (?)	Cold-induced urticaria	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Cold induced urticarial, recurrent sinopulmonary infection, antibody deficiency, autoimmune manifestation, positive ANA atopy	IVIG
	APLAID	PLCG2	Partially IL-1 mediated + unknown pathway	Erythematous plaques and vesicopustular lesions, cellulitis	Corneal erosions ulcerations, intraocular hypertension, cataracts	Arthralgia	Abdominal pain and bloody diarrhea	Uncommon	Non specific interstitial pneumonitis, mild immunodeficiency, skin lesions worsened by heat and sun exposure	CS and anti IL-1 agents (partial response)
	HOIL-1 DEFICIENCY	HOIL1	Partially IL-1 mediated + NF-kB activation+ unknown pathway	Eczema, diffuse erythroderma	Uncommon	Uncommon	Bloody diarrhea	Uncommon	Periodic fever, hepato-splenomegaly, lymphadenitis, severe immunodeficiency with invasive bacterial pyogenic, fungal and viral infections, cardiomyopathy with amylopectinosis	CS, anti TNF, anti IL-1, allogenic HSCT

- CAPS: cryopyrin associated periodic syndrome
- NOMID: neonatal-onset multisystem inflammatory disease
- MWS: Muckle-Wells syndrome
- FCAS: familial cold autoinflammatory syndrome
- FMF: familial Mediterranean fever
- HIDS: hyperimmunoglobulinemia D syndrome with periodic fever
- TRAPS: TNF receptor associated periodic syndrome
- PGA: pediatric granulomatous arthritis
- DIRA: deficiency of interleukin 1 receptor antagonist
- PAPA: pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome

- EO-IBD: early-onset inflammatory bowel disease
- DITRA: deficiency of interleukin 36 receptor antagonist
- CAMPS: CARD14 mediated psoriasis
- PRAAS: proteasome associated autoinflammatory syndromes
- PLAID: PLCγ2-associated antibody deficiency and immune dysregulation
- APLAID: autoinflammation and PLCγ2-associated antibody deficiency and immune dysregulation
- ANA: antinuclear antibody
- IVIG: intravenous immunoglobulin
- NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

- CS: corticosteroids
- CsA: cyclosporine
- AZA: azathioprine
- MTX: methotrexate
- TAC: tacrolimus
- HSCT: hematopoietic stem cell transplantation

I- Données épidémiologiques :

1) La fréquence :

❖ La fièvre méditerranéenne familiale :

La FMF est la maladie auto-inflammatoire monogénique la plus répandue, touchant plus de 100 000 sujets à travers le monde [15, 16]. Les premiers patients atteints de FMF ont été signalés par Janeway et Mosenthal en 1908 et une série de cas par Siegel en 1945 [17].

La FMF est assez fréquente dans les populations de l'est du Bassin méditerranéen, notamment chez les Juifs sépharades, les Arméniens, les Arabes et les Turcs [18, 19].

Sur une période de 10 ans, 120 cas suspects de FMF (enfants et adultes) ont été adressés à l'institut national d'hygiène pour l'étude génétique [20].

Dans notre série, les patients atteints de FMF représentait 74.2% de l'ensemble des patients ayant une MAI.

❖ CINCA syndrome :

C'est la maladie la plus sévère du spectre CAPS, elle est décrite pour la première fois en 1981 [14].

Le syndrome CAPS a surtout été décrit chez des sujets caucasiens et plus récemment asiatiques. Son incidence est estimée à un cas sur un million. Le nombre de patients diagnostiqués en France serait d'environ 150 selon une récente étude épidémiologique [21].

Dans notre formation, nous avons diagnostiqué 05 cas de CINCA syndrome. Nous ne pouvons pas établir une prévalence réelle de la maladie, vu la sous-estimation liée à la méconnaissance de cette entité par les médecins généralistes et les pédiatres.

❖ MKD (HIDS)

Le MKD a été à l'origine décrit chez des patients d'ascendance hollandaise par van der Meer et al en 1984 [22].

C'est un trouble rare qui commence tôt dans la vie, le plus souvent avant 2 ans. La plupart des cas rapportés ont été vu au nord européen, néerlandais, ou l'ascendance française [23].

Deux cas ont été identifiés dans notre formation. Comme pour le CINCA syndrome, il est difficile d'établir une prévalence à l'échelle nationale.

❖ Syndrome de Marshall

Dans les pays où la prévalence de la fièvre méditerranéenne est basse, le syndrome de Marshall ou PFAPA (periodic fever adenitis pharyngitis and aphtosis) est le syndrome de fièvre récurrente le plus fréquent chez l'enfant. Il a été décrit par Marshall en 1987 [24].

Dans notre série, nous n'avons inclus qu'un seul cas ; un 2^{ème} cas serait suivi par Pr Hafidi (Service de PI) Cependant, il est très probable que la fréquence de cette entité soit élevée ; Vu la présentation clinique de ce syndrome (pharyngites à répétition, adénopathies cervicales ou la stomatite aphteuse) et son profil évolutif bon, les patients n'arrivent pas en milieu hospitalier, et sont fréquemment traités comme des épisodes isolés d'infection respiratoire haute.

2) L'âge :

❖ La fièvre méditerranéenne familiale :

La FMF a tendance à se développer dans 60 % à 70 % des cas avant l'âge de 10 ans, elle est rare avant l'âge de 2 ans, avec une moyenne de 7 ans pour l'ensemble des auteurs [25].

La moyenne d'âge de nos patients est de 06 ans avec des extrêmes allant de 02 à 11 ans, ce qui est conforme à celle retrouvée dans les différentes études.

❖ CINCA syndrome :

CINCA syndrome apparait dès les premières semaines de vie d'où l'ancienne nomination NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory) [14].

Pour les cinq cas de notre série, l'âge de début de la maladie était de 03 à 06 mois avec une moyenne de 04 mois et $\frac{1}{2}$, avec un début précoce néonatal chez un cas : des lésions cutanées urticariennes banalisées par les parents.

❖ MKD :

L'âge moyen de première attaque se produisant à 06 mois (extrêmes: 0-120 mois). Dans le MKD, les accès fébriles et d'autres symptômes des douleurs abdominales commencent dans la petite enfance [26].

Pour nos deux patients atteints de MKD, l'âge moyen du début de la symptomatologie était de 04 ans, ceci rentre dans la tranche d'âge de la maladie rapportée dans la littérature.

3) Le sexe :

❖ La FMF :

La maladie affecte les deux sexes. Cependant, plusieurs études semblent montrer que les garçons sont plus atteints que les filles, dans un rapport approximatif de 3/2, ce qui laisse supposer, soit une pénétrance plus faible du phénotype chez les femmes, soit une plus grande fréquence d'avortements spontanés des fœtus de sexe féminin porteurs de deux allèles mutés [27].

Dans notre série, la maladie a touché les garçons plus que les filles (14 garçons et 9 filles) avec un sexe ratio garçon/fille de 1,55.

❖ CINCA syndrome :

Ce syndrome touche les 2 sexes, c'est une maladie sporadique à transmission autosomique dominante, aucune donnée de la littérature sur la répartition selon le sexe. Pour notre série, nous avons : 3 garçons/2 filles.

❖ MKD :

Le sexe ratio était de 1 selon une étude [28] et de 1.5 selon une autre série plus large, ce qui augmente la possibilité de réduction de la pénétrance chez le sexe féminin [29].

Concernant notre étude, nous avons 1 garçon et 1 fille.

❖ Marshall

Feder et al. ont rapporté en 2010 une série de 105 patients ayant un syndrome de Marshall. 65 patients étaient des garçons contre 40 filles, soit un sexe ratio de 1.62 [30].

Le seul cas que nous avons retenu est de sexe masculin.

II- Données cliniques :

1) FMF :

La maladie se présente habituellement avec des épisodes récurrents de fièvre, associés à des douleurs abdominales aiguës et arthrites des grosses articulations qui durent 1 à 3 jours. Les attaques reviennent périodiquement entre une fois par semaine et une fois par an avec des intervalles libres asymptomatiques entre les poussées [14]. Les accès fébriles se produisent soudainement avec une forte fièvre (38,5 à 40°C) et asthénie sévère [31]. Les douleurs abdominales modérées à sévères, se produisent chez 95% des patients et peuvent simuler une péritonite [32]. Les crises fébriles sont souvent isolées chez le nourrisson et le très jeune enfant, faisant discuter à cet âge des infections bactériennes, en particulier urinaires [9].

Dans notre série, la fièvre récurrente et les douleurs abdominales étaient présentes chez tous nos patients soit 100% et l'asthénie a été rapportée chez 3 de nos patients soit 14.3 %.

A l'examen clinique, les patients ont souvent une distension et une défense abdominales, simulant un abdomen aigu, qui peut conduire à une chirurgie abdominale (appendicectomie ou cholécystectomie) chez 30 à 40% des patients atteints de FMF [32]. C'est le cas de deux patients de notre série ; l'indication chirurgicale a été posée pour les deux cas. L'un d'eux a subi une appendicectomie, tandis que le deuxième en fut épargné puisque ses parents étaient suffisamment alertés quant à la similitude des accès de la maladie et un abdomen chirurgical, et ont refusé l'intervention. D'autres symptômes gastro-intestinaux tels que la constipation et la diarrhée peuvent se produire [33].

L'atteinte articulaire est présente dans près de trois quarts de patients atteints de FMF [34].

Les attaques articulaires sont de courte durée régressant en moins de 24 heures. L'impotence fonctionnelle et les signes inflammatoires locaux persistent pendant environ deux semaines. Ces crises aiguës concernent surtout des grosses articulations des membres inférieurs [9].

Dans notre série, l'atteinte articulaire a été limitée à des arthralgies chez 66.6% et une raideur rachidienne observée chez 01 patient soit 4.7 % des patients atteints de FMF.

Les myalgies, plantalgies et talalgies sont de différents types : spontanées (8%), induites par l'effort (81%), fébriles et prolongées (11%). Les mollets sont les plus touchés devenant douloureux à la pression et peuvent être augmentés de volume, tendus et chauds. Les myalgies fébriles prolongées sont très rares, elles sont intensément douloureuses et diffuses, confinant le patient au lit, et s'accompagnent d'une fièvre élevée qui persiste jusqu'à six semaines en dehors de tout traitement [9, 35, 36]. Les myalgies ont été observées chez deux patients de notre série soit 9.5% des patients atteints de FMF.

Outre la péritonite, d'autres séreuses peuvent être touchées à savoir une pleurésie et une péricardite dans environ 39% et 2% des patients respectivement [37, 38]. Chez les garçons une inflammation scrotale peut imiter une torsion, en raison de la participation de la vaginale, un vestige du péritoine. Cette douleur s'observe chez 9% des sujets [39, 40].

Dans l'ensemble, la participation cutanée est plus variable et souvent absente. Le pseudo érysipèle est la manifestation cutanée la plus fréquente chez les patients atteints de FMF. C'est une éruption érythémateuse, douloureuse et œdémateuse qui siège préférentiellement autour des chevilles et au dos du pied (Figures 14 et 15). Il est souvent diagnostiqué à tort comme une cellulite. Son aspect caractéristique malgré sa relative rareté (5%) représente une vignette clinique de la maladie [9, 41, 42]. L'atteinte cutanée a été observée chez un seul cas dans notre série.



Figure 14 : Pseudo-érysipèle au niveau de la cheville droite d'un patient atteint de FMF [43]



Figure 15 : Pseudo-erysipèle du pied gauche et purpura rhumatoïde chez un patient suivi pour une fièvre méditerranéenne familiale [44]

2) CINCA syndrome :

NOMID ou CINCA syndrome est diagnostiqué cliniquement et caractérisé par une fièvre modérée souvent continue, une éruption cutanée, une méningite aseptique et une arthropathie, dès les premières semaines de vie.

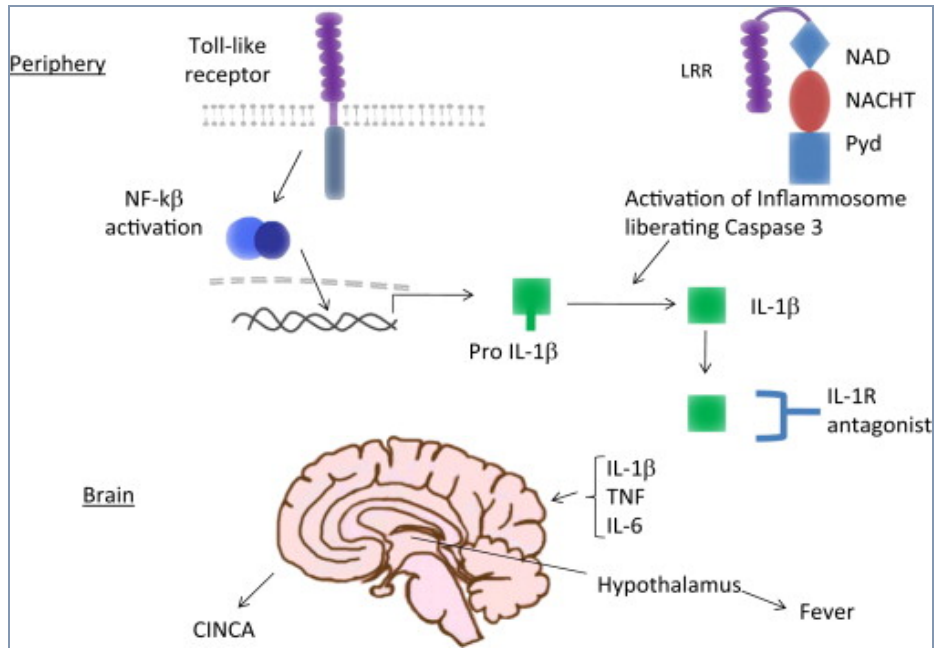
Le CINCA syndrome est caractérisé par la présence d'une éruption d'allure urticarienne souvent permanente avec renforcement vespéral, non prurigineuse, dès la période néonatale (Figure 16); histologiquement, il s'agit d'une dermatose neutrophilique. L'éruption s'accompagne souvent d'œdèmes distaux des membres. Certains patients présentent une aphtose buccale récurrente, des folliculites, un érythème noueux, une hidrosadénite aseptique ou une ichtyose [45]. Dans notre série, 4 patients sur 5 présentaient des lésions cutanées.



Figure 16: Lésions cutanées chez des patients ayant le CINCA syndrome [46]

Le CINCA syndrome induit à partir de la deuxième enfance outre la macrocéphalie déjà présente, des céphalées fréquentes et invalidantes secondaires à une méningite aseptique neutrophile chronique. L'atteinte neurologique peut se manifester également par l'hypertension intracrânienne chronique, un gêne visuel avec uvéite, papillite et un érythème conjonctival, des nausées et des vomissements matinaux et rarement des convulsions (Figures 17 et 18). Le retentissement cognitif est modéré mais certains patients présentent un déficit modéré compatible avec une scolarisation primaire [47, 48].

Dans notre série, l'atteinte neurologique clinique a été notée chez 02 patients, se manifestant par des crises convulsives chez un cas, mis sous anticonvulsivants. Le 2^{ème} cas présentait des céphalées.



Le système immunitaire inné est entraîné par les récepteurs de type Toll sur la surface cellulaire et l'inflammosome dans le cytosol. Les récepteurs de type Toll déclenchent l'activation de NF-κB par l'intermédiaire d'une protéine adaptatrice universelle MyD88. Un système de signalisation intracellulaire agissant par des récepteurs de type Nod consistant dans le cas de NALP3 représenté ici d'un domaine pyrinique (PYR), d'un domaine de type NACHT et d'un domaine NAD (NACHT-associated domain) rejoint des répétitions riches en leucine (LRR : leucine rich repeat), active la caspase 3. La Caspase 3 clive la Pro-IL-1 bêta produite à partir de l'activation de NF-κB. L'IL-1b résultante déclenche certaines maladies auto-immunes du système nerveux telles que le CINCA. IL-1 déclenche également la fièvre qui arrive dans le cerveau par des fenestrations dans la barrière hémato-encéphalique autour de l'hypothalamus [49]

Figure 17: Mécanisme de l'atteinte du système nerveux au cours du CINCA syndrome [49]

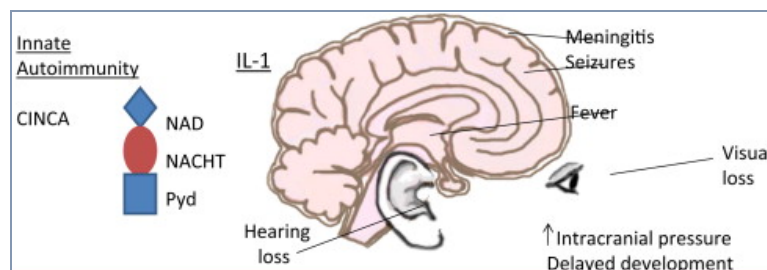


Figure 18: Les différentes atteintes au cours du CINCA syndrome [49]

En l'absence de traitement, les patients atteints du CINCA syndrome développent des lésions inflammatoires chroniques et permanentes des organes affectés [50]. L'inflammation cochléaire chronique conduit à la perte auditive neurosensorielle. La méningite aseptique chronique entraîne une augmentation des pressions intracrâniennes et une hydrocéphalie. Les patients ayant une hydrocéphalie présentent souvent un faciès typique avec des bosses frontales, un périmètre crânien augmenté et une ensellure nasale [47] (Figure 19). Ce faciès dysmorphique a été noté chez 3 sur 5 de nos patients.



Figure 19 : Différentes photos de la littérature montrant des patients ayant un faciès dysmorphique (Front bombé, ensellure nasale) dans le cadre du CINCA syndrome [46, 51, 52]

La méningite aseptique chronique peut occasionner aussi une atrophie cérébrale et un œdème papillaire chronique. Ce dernier peut provoquer une atrophie du nerf optique et une perte progressive de la vision. La manifestation oculaire la plus commune est la conjonctivite. L'uvéite antérieure et rarement l'uvéite postérieure peuvent aussi contribuer à la perte progressive de la vision. Le retard cognitif est multifactoriel et il est dû à la souffrance périnatale, le degré de l'inflammation du système nerveux central et de l'atrophie cérébrale [47].

Dans notre série, un seul patient parmi cinq présentait une hypertrophie rotulienne, deux patients présentaient une arthrite. Selon les données de la littérature, 30 à 40% des patients atteints du CINCA syndrome présentent une arthropathie se traduisant par une calcification anormale de l'épiphyse, une prolifération cartilagineuse et des déformations articulaires. L'ossification prématurée de la rotule et l'hypertrophie rotulienne est un signe typique du CINCA syndrome [53] (Figure 20).



Figure 20: Hypertrophie rotulienne chez un patient ayant le CINCA syndrome [52]

3)MKD ou HIDS :

Le MKD est caractérisé par des épisodes de fièvre et d'inflammation, qui durent entre 5 et 7 jours. Les attaques sont généralement déclenchées par les vaccinations, les traumatismes, la chirurgie ou le stress et sont caractérisées par une forte fièvre avec des frissons.

Les autres manifestations cliniques sont des lymphadénopathies (axillaires, inguinales et abdominales), caractéristiques et fréquentes (94%) retrouvées chez un de nos deux patients ; des céphalées, des douleurs abdominales (72%), une diarrhée (82%), des vomissements (56%), une hépatosplénomégalie, des éruptions cutanées variées (lésions maculeuses, urticariennes) (Figure 21) , des polyarthralgies (80%) dont 68% ont des arthrites non érosives des grosses articulations et parfois des aphtes buccaux [9, 54]. Nos deux patients présentaient des douleurs abdominales et des arthralgies au cours des épisodes fébriles.



Figure 21 : Lésions cutanées au cours d'épisodes fébriles de syndrome hyper-IgD (HIDS) [55]

Les accès fébriles répétés causent une altération de la qualité de vie, même si leur fréquence semble diminuer au cours de la vie. De plus, le déficit en mévalonate kinase est associé à un risque augmenté d'amylose [56] et d'infections bactériennes sévères [3].

4) Syndrome de Marshall

Le syndrome de Marshall ou PFAPA est la cause la plus courante de fièvre périodique. Ses principales caractéristiques sont indiquées dans son nom : Fièvre périodique, aphtes buccaux, pharyngites et adénopathies. Le syndrome de Marshall est caractérisé par des intervalles remarquablement réguliers entre les épisodes, généralement toutes les 4 Semaines (3-8 semaines) ainsi qu'une croissance et un développement psychomoteur strictement normaux.

Les épisodes durent généralement de 4 à 6 jours, commencent et finissent fréquemment d'une manière brusque. Des symptômes tels que les frissons, des maux de tête et un malaise général peuvent également être présents [57].

Moins fréquemment, des symptômes gastro-intestinaux, des éruptions cutanées et des arthralgies peuvent se produire. Les ulcères buccaux sont généralement superficiels (Figure 22) et les lymphadénopathies sont souvent bilatérales et non dures [58].



Figure 22 : Aphthe buccal superficiel sur la portion antérieure de la langue chez un patient ayant le syndrome de Marshall [58]

Le patient que nous avons retenu dans notre série présentait des accès fébriles associés à des douleurs abdominales et une éruption cutanée à type d'exanthème. L'examen clinique révélait des pharyngites à répétition, une aphtose buccale et des adénopathies cervicales bilatérales infra-centimétriques non inflammatoires.

III- Données paracliniques :

1. Manifestations biologiques

a. Syndrome inflammatoire biologique

Toutes les maladies auto-inflammatoires se caractérisent par un syndrome inflammatoire non spécifique mais obligatoire durant les attaques fébriles, mais il y a quelques particularités pour chaque maladie :

❖ FMF

En pratique, la FMF se caractérise par un syndrome inflammatoire non spécifique au moment des poussées. Les anomalies les plus constantes sont une élévation de la CRP, fibrinogène et vitesse de sédimentation. La leucocytose peut atteindre 20 000/mm³, mais elle est inconstante et de durée brève (< 24 heures). Les autres résultats biologiques peuvent inclure une thrombocytose, une anémie et moins fréquemment une augmentation de des immunoglobulines, en particulier des classes A et D [59].

La VS était accélérée chez tous nos patients atteints de FMF soit 100% et la CRP était élevée chez 21 de ces patients soit 91.3%. Le taux de fibrinogène a été réalisé chez 03 patients et était élevé chez un seul patient. La protéine SAA a été demandée chez 04 patients et était élevée dans 03 cas. L'hyperleucocytose a été détectée chez 02 de nos patients. Ce syndrome inflammatoire biologique était concomitant des accès.

Les reins sont les organes les plus touchés et ces patients présentent une protéinurie, un syndrome néphrotique conduisant à une insuffisance rénale chronique. L'amylose secondaire est causée par le dépôt de protéine amyloïde sérique A (SAA). L'amylose secondaire de type AA est la plus fréquente des

complications qui varient d'un pays à l'autre. Dans une étude multicentrique, des 260 patients atteints d'amylose, 74% d'entre eux ont été recrutés en Arménie (28,1%), « Israël » (24,2%) ou Turquie (21,5%). La prévalence de l'amylose secondaire à la FMF n'a pas été rapportée dans la littérature, sauf par des patients turcs où la prévalence était de 13% [14, 60, 61]. Aucun cas d'atteinte rénale n'a été identifié chez nos patients.

❖ CINCA syndrome :

Le bilan inflammatoire n'est pas spécifique mais comprend une leucocytose à prédominance neutrophile, une anémie normochrome normocytaire, une thrombocytose et une augmentation de la VS et de la CRP [42, 47]. Chez nos patients, la VS était élevée chez tous les patients, la CRP augmentée chez 4 patients. L'hyperleucocytose était présente chez 02 patients.

❖ MKD :

Le déficit en mévalonate kinase est invariablement marqué par une hyperleucocytose et une élévation des indicateurs de l'inflammation (VS et CRP) pendant les attaques de fièvre. La CRP peut rester élevée en dehors des pics de fièvre dans les MKD sévères [9].

Les taux sériques des IgD sont élevés de manière persistante (≥ 100 U / mL) chez plus de 90% des patients atteints de MKD, et 80% d'entre eux présentent concomitamment des taux accrus des IgA (≥ 260 mg/dL). Cependant, les concentrations des IgD peuvent être normales, en particulier chez les enfants de moins 3 ans. En outre, des IgD augmentées ne sont pas une constatation spécifique du MKD et peuvent être trouvées dans d'autres maladies auto-inflammatoires, y compris la FMF et TRAPS, bien que dans ces syndromes, les concentrations d'IgD sont habituellement inférieures à 100 U / ml [14,62].

Pour nos deux patients atteints de MKD, le taux des IgD était élevé (327mg/l et 480mg/l). Le taux des IgA était élevé à 303 mg/dL chez un des 2 patients.

❖ Syndrome de Marshall :

L'hyperleucocytose et une légère élévation des marqueurs de l'inflammation sont observés chez la plupart des patients. Des études récentes montrent la présence d'une monocytose, une lymphopénie et une diminution des éosinophiles pendant les épisodes [57, 63, 64]. Notre patient avait une VS accélérée, une CRP augmentée et une hyperleucocytose à PNN.

b. Autres perturbations spécifiques

❖ Méningite aseptique

La ponction pleurale est parmi les examens complémentaires qu'il faut demander devant une suspicion de CINCA syndrome. La PL peut révéler une méningite aseptique à polynucléaires neutrophiles. Celle-ci oriente le diagnostic vers le CINCA syndrome [23]. Dans notre série, la méningite aseptique a été retrouvée chez 3 des 5 patients atteints de CINCA syndrome.

❖ Dosage de l'acide mévalonique

Le moyen que nous avons utilisé pour confirmer le syndrome d'hyper IgD est le dosage de l'acide mévalonique urinaire. Les deux patients présentaient des taux supérieurs à la valeur normale (13 mg/l): 20 et 25mg/l.

Ce dosage a été utilisé pendant longtemps pour corroborer un diagnostic de MKD. Actuellement, un diagnostic définitif n'est établi que par la recherche des mutations du gène MVK [14]. Cette étude n'a pu être faite chez nos 2 patients.

c. Etude génétique

Les maladies auto-inflammatoires désignent à l'origine des affections de transmission mendélienne, associées à un défaut de régulation de l'interleukine 1 (IL-1), une cytokine qui joue un rôle essentiel dans l'inflammation aiguë. Elles sont dues à des mutations qui intéressent différents partenaires de l'immunité innée: protéines, récepteurs, cytokines et récepteurs des cytokines. En conséquence, ces troubles répondent à l'Anti interleukine-1 (Anti IL-1) ou aux Anti-facteur de nécrose tumorale (Anti-TNF α) et généralement pas aux immunosuppresseurs [23]. Ceci nous donne un avant-goût pour les nouvelles thérapeutiques (biothérapie) des formes sévères et résistantes.

▪ **FMF**

La FMF est une maladie autosomique récessive secondaire à des mutations dans le gène MEFV. C'est un gène de taille moyenne, d'environ 14 kb, siégeant dans la région 16p13.3 et comportant 10 exons (Figure 23). Au cours des 15 dernières années, plus de 50 variants de MEFV pathogènes ont été rapportés. Près de la moitié de ces mutations sont dans l'exon 10.

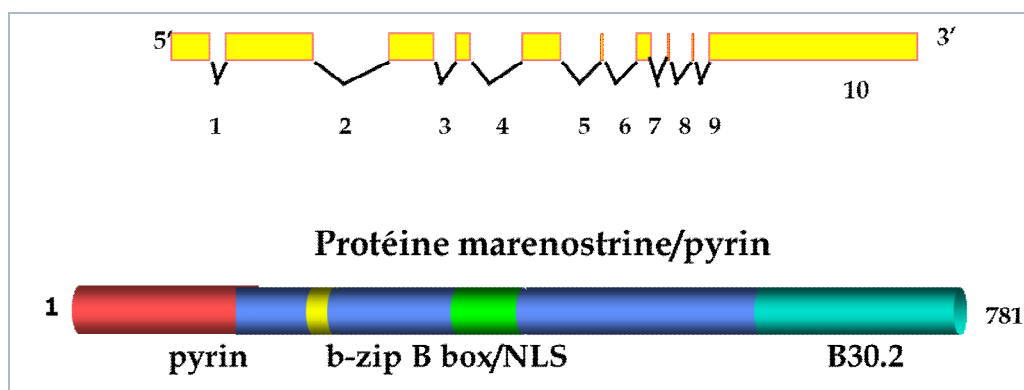


Figure 23 : Gène MEFV cloné en 1997

Toutes les mutations rapportées et les phénotypes associés sont maintenant enregistrés dans la base de données Infevers (<http://fmf.igh.cnrs.fr/> ISSAID / infevers /). Cette base de données nous a montré que tous les génotypes ne sont pas associés à un phénotype de la maladie.

Les mutations les plus fréquemment détectées chez les patients atteints de FMF sont: M694V, M680I, M694I et V726A [65]. Les variantes génétiques qui se trouvent dans les exons 2 et 3 sont souvent associées à des manifestations inflammatoires non spécifiques et ont une signification clinique incertaine. La mutation E148Q au niveau de l'exon 2 du gène MEFV est considérée comme une mutation vraie ou un polymorphisme bénin, sa fréquence est de 0,5 à 5% chez les caucasiens et jusqu'à 23% chez les japonais [66].

Dans une étude effectuée à l'institut national d'hygiène de Rabat [67], colligeant 100 cas (enfants et adultes), 10 mutations ont été mises en évidence : M694V et M694I étaient majoritaires à 48% et 33% respectivement suivies par A744S (7%), I692del (4%), M680L (2,5%), E148Q (2%), K695R (1,25%), M694del (1,25%), R761H (0,5%), et V726A (0,5%). Parmi les 100 cas, 45 sujets étaient homozygotes, 17 étaient hétérozygotes composites, alors qu'une mutation à l'état hétérozygote est identifiée chez 38 patients [67].

La confirmation génétique de la FMF repose sur la présence de deux mutations indépendantes dans le gène MEFV (confirmation possible par un phasage c'est-à-dire une analyse de l'ADN parental) car la maladie est récessive. Dans les formes typiques, la génétique permet de confirmer la FMF dans 60% des cas. Cependant pour environ 30% de ces patients la génétique ne mettra en évidence qu'une seule mutation [68].

Dans notre série, l'étude génétique a été faite chez 21 patients et n'a pas décelé les mutations recherchées dans 08 cas et donc non contributive. Concernant les 13 cas ayant une mutation : 06 patients présentent la mutation M694V à l'état homozygote, la mutation M694I à l'état homozygote dans 03 cas. La mutation M694I/M680L à l'état hétérozygote composite, la mutation M694V/M694I à l'état hétérozygote composite, la mutation I692 DEL hétérozygote et la mutation M680L à l'état homozygote étaient présentes dans 01 cas chacune.

▪ **CINCA syndrome**

Les CAPS sont dus à un gain autosomique dominant de mutations fonctionnelles du NLRP3 / CIAS1 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3/ cold induced autoinflammatory syndrome 1). Ce gène code pour la cryopyrine. Plus de 130 mutations ont été répertoriées, dont 90% sont situées dans l'exon 3 [69, 70]. Le diagnostic de NOMID / CINCA est clinique basé sur la présence des signes caractéristiques, et environ 40% des patients atteints de « NOMID clinique » ont des mutations « négatives » par séquençage de Sanger. Récemment, une mosaïque somatique de NLRP3 a été trouvée chez 70% de ces patients atteints de NOMID ayant « une mutation négative » par séquençage de Sanger. Toutefois, le sous-clonage ou le séquençage profond est nécessaire pour établir un diagnostic génétique. Dans la majorité des cas, la maladie semble être moins sévère chez les patients présentant des mutations de la lignée germinale [71, 72].

La présence de mutation CIAS1 / NLRP3 confirme le diagnostic mais sa recherche ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique chez les patients répondant aux critères diagnostiques cliniques [47].

Dans notre série, l'étude génétique a pu être réalisée chez un seul patient et a retrouvé la mutation du gène CIAS1.

▪ **MKD:**

Le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D ou déficit en mévalonate kinase est une maladie autosomique récessive causée par des mutations du gène codant pour la mévalonate kinase MVK [73]. Parmi plus de 100 variantes de MVK qui ont été décrites, environ un tiers seulement sont suspects d'être responsable de la maladie [56]. Bien que la variante V377I soit présente chez environ la moitié des patients atteints de MKD, il a été suggéré que la présence de cette mutation à l'état homozygote est associée à des phénotypes de MKD légèrement symptomatiques ou asymptomatiques [74].

Des mutations dans MVK peuvent également conduire à un phénotype plus sévère et rare historiquement appelée l'acidurie mévalonique (MA) [75, 76]; la gravité de ce phénotype est en corrélation avec la fonction enzymatique résiduelle de la protéine mutée. Dans le MKD, l'activité de la mévalonate kinase est réduite à 1 à 10% de la normale, chez des patients avec un tableau clinique sévère, l'activité enzymatique est souvent inférieure à 1%(66). Pour nos deux patients l'étude génétique n'a pas pu être faite.

▪ **Syndrome de Marshall**

Aucune mutation génétique n'a encore été déterminée, cependant 14% des patients atteints du syndrome de Marshall ont des antécédents familiaux positifs, donc il peut y avoir une base génétique non encore identifiée pour certains cas [77].

2. Manifestations radiologiques

a. Radiographie thoracique de face :

- Chez tous nos patients, des clichés thoraciques de face et profil ont été systématiquement réalisés.

- Dans la FMF, au cours des douleurs thoraciques, la radiographie standard peut montrer une lame d'épanchement pleural minime et/ ou bande d'atélectasie persistante entre deux et dix jours [78, 79].

b. Radiographie des articulations :

La radiographie des articulations qui a été réalisée chez 23 patients ayant des arthralgies importantes, était normale chez 22 patients. Elle a montré un trouble de modelage des métaphyses fémorales inférieures associé à une ostéoporose chez un patient (CINCA).

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

Dans le CINCA syndrome, des remaniements épiphysaires et métaphysaires des os longs sont rapportés et une hypertrophie des cartilages de croissance (Figures 24, 25, 26, 27) [80].



- a.** Atteinte caractéristique des genoux avec une hypertrophie des cartilages de conjugaison et des épiphyses des os longs. Aspect de tuméfaction pseudo-tumorale bilatérale. Entre la métaphyse et l'épiphyse, le cartilage de conjugaison paraît conservé.
- b.** Tuméfaction développée au niveau de l'épiphyse et de la métaphyse tibiale, d'aspect lytique et floconneux. La ligne de séparation entre la lésion et la métaphyse est bien visible, alors qu'elle est mal limitée dans le cas de l'épiphyse. Aspect irrégulier des métaphyses. Épiphyses élargies, irrégulières, et ossification fragmentée. Malgré tout, les différentes zones osseuses sont individualisables. Réaction périostée possible (absente ici).

Figure 24 : Radiographie des genoux de face (a) et de profil (b) à l'âge de 9 ans [80]



Aspect séquellaire à l'âge adulte, persistance d'un élargissement de l'épiphyse et de la métaphyse. Minéralisation normale. Pas de retentissement sur la croissance chez cette patiente.

Figure 25: Radiographie des genoux de face et de profil, droit (a) et gauche (b) à l'âge de 22 ans [80]

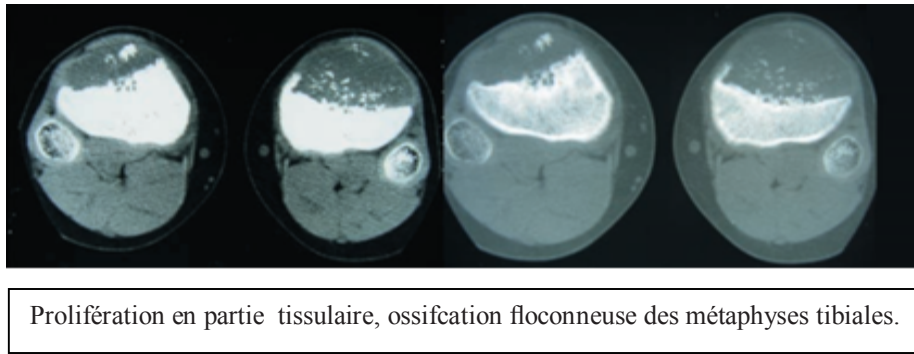


Figure 26 : Scanner des genoux et métaphyses tibiales, coupes transverses [80]

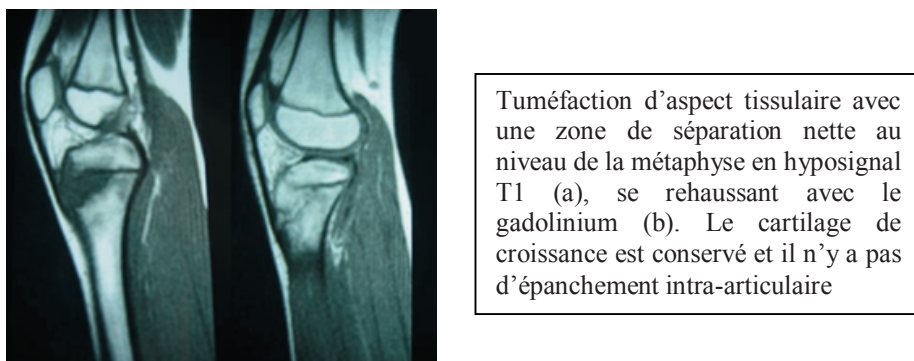


Figure 27 : IRM des genoux et métaphyses tibiales, coupe sagittale T1 (a) et T1 gadolinium (b) [80]

c. Echographie abdominale et rénale:

Elle offre un apport considérable pour éliminer une urgence chirurgicale, et dans le cadre du diagnostic différentiel.

Pour notre série, l'échographie abdominale et rénale a été réalisée chez tous nos patients et était normale sauf chez 4 patients. Les anomalies décelées étaient : une splénomégalie homogène chez deux patients atteints de FMF, une hépatosplénomégalie avec ganglions mésentériques dans un cas de FMF et une polysplénie chez un patient ayant le CINCA syndrome.

IV- Traitement :

1-FMF :

Le but ultime du traitement est d'améliorer la qualité de vie des patients. Il y a deux objectifs principaux dans le traitement de la FMF. Le 1er est d'obtenir la rémission par la prévention des attaques cliniques et le second est de supprimer l'inflammation infra-clinique chronique entre les attaques et l'élévation des protéines de l'inflammation en particulier la protéine SAA, pour éviter l'amylose et les autres complications à long terme. La rémission complète n'est pas possible chez tous les patients, notamment ceux qui ont la mutation M694V homozygote [81, 82].

Le traitement doit être instauré dès que le diagnostic clinique est posé [83]. La colchicine reste le traitement de première ligne pour la FMF. Dans de nombreux cas, elle induit une rémission complète ou diminue la fréquence, la durée ou la sévérité des poussées. En outre, l'utilisation de la colchicine peut prévenir, retarder ou faire régresser l'amylose rénale [14, 84, 85, 86].

Une dose initiale de $\leq 0,5$ mg / jour pour les enfants <5 ans ($\leq 0,6$ mg / jour si les comprimés contiennent 0,6 mg), 0,5-1,0 mg / jour (1,2 mg / jour si les comprimés contiennent 0,6 mg) chez les enfants de 5 à 10 ans, de 1,0 à 1,5 mg / jour (1,8 mg / jour dans le cas où les comprimés contiennent 0,6 mg) chez les enfants > 10 ans [86, 87, 88]. Pour les patients présentant des complications préexistantes (Par exemple : l'amylose) ou une plus grande activité de la maladie, des doses plus élevées peuvent être initiées [83].

Après le début de la colchicine, les patients doivent être suivis de près pendant 3 à 6 mois pour observer son effet thérapeutique, la fréquence et la sévérité des poussées. La plupart des experts préfèrent commencer par une faible dose et l'augmenter en fonction de la réponse du patient au traitement et sa tolérance vis-à-vis de ses effets secondaires [89]. Ces effets incluent : la diarrhée et des douleurs abdominales souvent due à une intolérance au lactose induite par la colchicine, une éruption cutanée, une leucopénie, une thrombocytopénie, une neuropathie, myopathie et des lésions hépatiques [90].

Dans notre série, la colchicine a été utilisée chez 23 patients atteints de FMF soit 100%, à la posologie de 0.5mg/j chez 02 patients soit 8.7% des patients, 1mg/j chez 17 patients soit 74%, 1.5mg/j chez 02 patients soit 8.7% et 2mg/j chez 02 patient devant la sévérité des symptômes. Devant l'échec du traitement par colchicine et ses effets secondaires, la biothérapie par l'Anakinra a été utilisée chez un patient de notre série.

Ces dernières années, des agents biologiques ont été utilisés dans le traitement de patients atteints de FMF qui ne tolèrent pas ou ne répondent pas à la colchicine [36, 91].

La pyrine, une protéine mutée au cours de la FMF, joue un rôle important dans la régulation de l'activation de l'interleukine-1 (IL-1); Le traitement anti IL-1 a montré son efficacité en supprimant l'inflammation chez les patients atteints de FMF résistant à la colchicine. L'Anakinra, un antagoniste du récepteur IL-1 humain inhibe de manière compétitive la liaison de IL-1 α et IL-1 β au récepteur IL-1; Canakinumab, un anticorps monoclonal IgG1 humain dirigé contre IL-1 β ; Et rilonacept une protéine de fusion dimérique entièrement humaine qui se lie aux domaines extracellulaires de IL-1 α et IL-1 β ont été utilisés chez les patients FMF [47].

D'autres modalités de traitement ont été rapportées comprenant l'interféron-alpha [92], la thalidomide [93] et l'anti-TNF tels que l'Etanercept [94] et Infliximab [95].

2-CINCA syndrome :

Les CAPS sont des syndromes de dépendance auto-inflammatoire IL-1, et l'efficacité de la thérapie dirigée contre l'IL-1 a été bien établie au cours de la dernière décennie [96]. D'autres études décrivent l'efficacité et les réponses à long terme des médicaments ciblant l'IL-1 [97]. Tous les patients présentent une réponse rapide à l'Anakinra avec une amélioration spectaculaire des symptômes inflammatoires, de la fièvre, des éruptions cutanées, et des réactions de la phase aiguë (Figure 28) Cependant, l'escalade de dose pour limiter l'inflammation d'organe, particulièrement du SNC et l'inflammation de l'oreille interne, est nécessaire pour obtenir le contrôle approprié de la maladie. Les doses des anti-IL-1 nécessaires pour traiter les patients atteints de FCAS sont inférieures à celles nécessaires pour traiter les patients atteints de CINCA/NOMID [47].

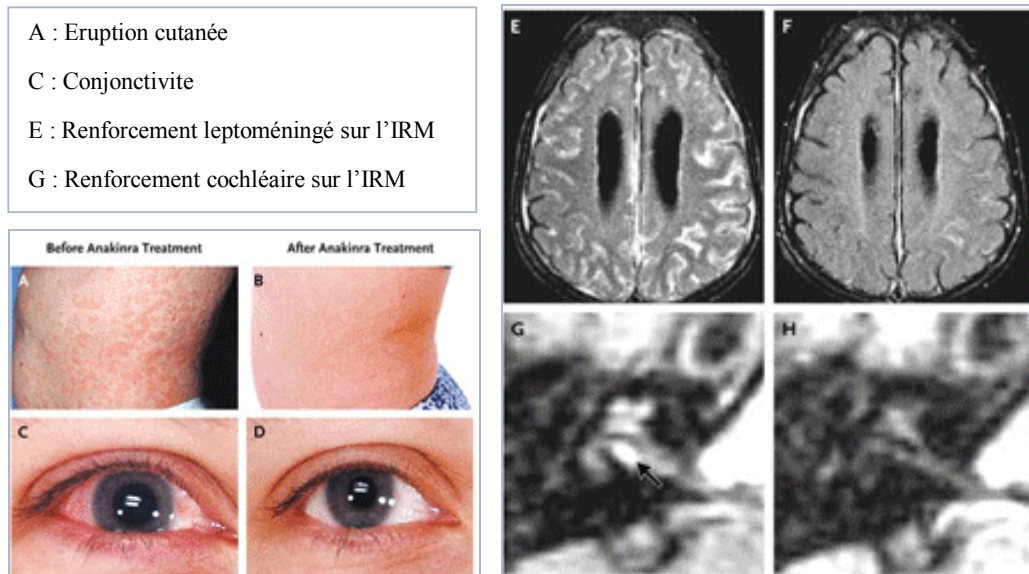


Figure 28 : Manifestations inflammatoires chez des patients atteints du CINCA syndrome avant (A, C, E, G) et après 3 mois de traitement par Anakinra (B, D, F, H) [47]

Dans notre série, aucun de nos patients n'a été mis d'emblée sous anti-IL-1, seulement sous AINS et corticothérapie avec une amélioration clinique à court terme.

3-MKD :

Il n'existe aucune thérapie fondée sur des données probantes pour le MKD. Une analyse rétrospective de 67 patients MKD a été faite dans la cohorte Eurofever [1]. Les AINS semblent bénéfiques pour la majorité des patients, ainsi que les corticoïdes. Une bonne réponse à l'Anakinra et à l'Etanercept a été notée chez la plupart des patients traités avec ces agents (89 et 65%, respectivement) bien que la rémission complète des symptômes était rarement observée (22% avec l'Anakinra et 6% avec l'Etanercept).

Un effet similaire a été observé par Galeotti et al. [2]. Dans cette étude, la réponse aux anti-IL-1 a été évaluée chez 11 patients atteints de MKD. Des réponses complètes et partielles ont été observées respectivement chez 4 et 7 patients.

La plupart des traitements habituels, tels que les AINS, les corticoïdes, la colchicine et la thalidomide, ne sont pas efficaces dans le contrôle des symptômes de MKD [3]. Vu que la mévalonate kinase intervient dans la biosynthèse du cholestérol, la Simvastatine a été utilisée pour le traitement du MKD ; cependant plusieurs études ont objectivé son inefficacité [3, 56, 98].

Chez nos deux patients atteints de MKD, le traitement a été à base de colchicine 1mg/j associée aux AINS. Le traitement symptomatique (antalgiques et antispasmodiques) était prescrit à un des deux patients au cours des accès.

4-Syndrome de Marshall

Le traitement des poussées par une dose unique de cortisone (Prednisone : 1 à 2 mg par Kg de poids corporel) permet en général d'interrompre la crise en quelques heures [99, 104].

Dans plusieurs publications, l'amygdalectomie a été montrée comme efficace pour le traitement du syndrome PFAPA en induisant une rémission complète [100, 101, 102]. Cependant, une récente méta-analyse, qui a repris 15 études dont deux randomisées, n'apporte que des preuves limitées et suggère que le rôle de l'amygdalectomie dans le syndrome PFAPA reste à clarifier [103].

Dans le registre Eurofever, la colchicine a été administrée chez cinq patients, avec une réponse incomplète pour deux patients [104].

Un traitement par cimétidine a permis la résolution des symptômes pour sept patients sur 26 (27%) [30].

Chez notre patient, une corticothérapie à raison de 1mg/kg/j a été utilisée associée au traitement adjuvant. La cimétidine a été administrée à raison d'une gélule de 200mg deux fois par jour chez ce patient ayant permis une évolution favorable avec espacement des crises et amélioration de la qualité de vie.

V- Evolution et pronostic :

1-FMF :

L'évolution de la FMF est imprévisible. Elle varie d'un patient à l'autre.

Il existe une phase de latence de 3 à 4 ans en moyenne, après laquelle les crises s'installent au long cours puis la maladie évolue vers l'extinction définitive avec l'âge.

La survenue des crises est imprévisible. Le stress émotionnel, la fatigue, la chirurgie, la consommation de certains aliments (chocolat, oignons, choux), l'exercice physique intense ou l'exposition au froid peuvent déclencher une attaque, mais aucun de ces facteurs n'est clairement prouvé [78]. Les crises se succèdent à un rythme irrégulier, la durée des remissions peut varier de quelques jours à plusieurs années chez un même enfant.

Dans notre série, nous avons remarqué que chez deux patients les crises étaient déclenchées par des conflits familiaux.

Chez un même patient, le profil des crises peut varier dans le temps. De ce fait, il est difficile de faire une description d'un profil type. Certains patients ont très peu de crises et/ou des crises très atténuées qui rendent leur vie tout à fait supportable. D'autres, vivant un véritable «état de mal périodique», ont des crises sévères quasi quotidiennes et insensibles aux thérapeutiques.

Les scores de gravité les plus couramment utilisés sont ceux développés par Pras et al. [105] et Mor et al. [106]; ces scores sont développés pour les patients adultes et non statistiquement cohérents les uns avec les autres lorsqu'ils sont appliqués à des patients FMF pédiatriques [107]. Un score de gravité pédiatrique a été proposé, mais n'a pas été largement accepté [108].

Un groupe international d'experts de FMF a essayé de développer un nouveau score de gravité pour les enfants (Tableau IX), montrant des spécificités et des sensibilités meilleures que les scores préexistants [109].

	Criteria	Points
1	Chronic sequela (including amyloidosis, growth retardation, anemia and splenomegaly)	1
2	Organ dysfunction (nephrotic range proteinuria, FMF related)	1
3	Organ failure (heart, renal and so on, FMF related)	1
4a ^a	Frequency of attacks (average number of attacks between 1 and 2 per month)	1
4b ^a	Frequency of attacks (average number of attacks >2 per month)	2
5	Increased acute-phase reactants (any of C-reactive protein, serum amyloid A, erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen) during the attack-free period, ≥ 2 weeks after the last attack (at least two times 1 month apart)	1
6	Involvement of more than two sites during an individual acute attack (pericarditis, pleuritis, peritonitis, synovitis, ELE, testis involvement, myalgia and so on)	1
7	More than two different types of attack during the course of the disease (isolated fever, pericarditis, pleuritis, peritonitis, synovitis, ELE, testis involvement, myalgia and so on)	1
8	Duration of attacks (more than 72 h in at least three attacks in 1 year)	1
9	Exertional leg pain (pain following prolonged standings and/or exercising, excluding other causes)	1
	Total score	10

Severe disease ≥ 6 , intermediate disease 3–5 and mild disease ≤ 2 .

^aCriterion 4a/4b can give 0 or 1 or 2 points altogether according to the definition. ELE, erysipelas-like erythema; FMF, familial Mediterranean fever.

Tableau IX: Le score de sévérité international pour la FMF (The international severity scoring system for familial Mediterranean fever: ISSF) [109]

L'amylose conditionne le pronostic de la FMF car elle conduit rapidement à l'insuffisance rénale terminale et au décès du patient. Sa survenue serait favorisée par l'homozygotie M694V dans le gène MEFV et par des mutations homozygotes d'un autre gène, le gène codant pour la protéine SAA (serum amyloid A). Elle atteint surtout des sujets jeunes de moins de 40ans. Le suivi du traitement au long cours par la colchicine permet de prévenir l'amylose secondaire qui est devenue exceptionnelle en Europe et aux états unis [9, 91, 110].

Les reins sont les organes les plus touchés et ces patients peuvent présenter une protéinurie progressive et / ou un syndrome néphrotique qui peuvent conduire à l'insuffisance rénale chronique [61].

La persistance de taux sériques élevés de la protéine SAA provoque un dépôt tissulaire de cette protéine, ce qui en résulte l'amylose secondaire. Le développement de l'amylose AA est peu probable en cas de faibles concentrations sériques de protéines SAA (<4 mg /l) [111].

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 22 patients avec une rémission clinique et biologique après un recul moyen de 3 ans et 3 mois. Une persistance et aggravation des douleurs abdominales sans atteinte rénale chez un enfant après un recul de 3 ans ayant nécessité l'instauration d'un traitement par biothérapie ; depuis, il s'est amélioré.

2-CINCA syndrome :

Le CINCA syndrome peut se manifester d'emblée par des complications oculaires (une uvéite, œdème papillaire, atrophie du nerf optique entraînant la cécité), neurologiques (une atrophie cérébrale, un retard mental, une

augmentation de la pression intracrânienne, une méningite aseptique chronique) et ostéo-articulaires (une déformation ostéo-articulaire caractéristique des grosses articulations et une hypertrophie cartilagineuse) [59].

Comme pour la FMF, il existe un risque d'amylose avec une atteinte rénale progressive fréquente. La mortalité peut s'élever à 20%. D'où l'intérêt, de la prise en charge thérapeutique rapide pour éviter le développement d'un grand nombre de ces complications. Avant l'avènement de la biothérapie par l'anti IL-1, le pronostic des patients atteints de CINCA syndrome était médiocre [25].

Chez nos patients, les complications observées sont l'hypertrophie cartilagineuse chez un patient, les convulsions chez une patiente et les bosses frontales dans 3 cas. Malheureusement, nous n'avons pas assez de recul pour juger l'évolution de ces patients, nous avons une amélioration des signes cliniques sous AINS et aucun cas d'amylose rénale.

3-MKD :

Dans la plupart des cas, le MKD a une évolution bénigne et la fréquence des poussées diminue progressivement au cours de l'âge adulte [56]. L'amylose est rarement observée et seulement cinq cas ont été rapportés [56, 112]. Fait intéressant, le syndrome d'activation macrophagique secondaire a été rapporté chez 7 patients [113].

Même si un pourcentage pertinent de patients MKD montre une amélioration spontanée de la maladie, la plupart d'entre eux présentent une tendance à la persistance d'épisodes de fièvre qui affectent significativement leur qualité de vie [105].

Dans une étude multicentrique incluant 18 pays, la fréquence des crises du MKD diminuait avec l'âge, et l'amylose a été trouvée chez 3 des 103 patients évalués (2,9%). La mortalité dans cette étude a été de 2,9%, une septicémie à pneumocoque était la cause de décès chez l'un des trois patients. Les deux autres décès ne semblaient pas être associés à des complications de MKD (suicide et hémorragie cérébrale) [56].

Dans une enquête française sur les conséquences de la maladie chez 50 patients atteints de MKD, 3 patients sont décédés et les causes de décès étaient : le syndrome d'activation macrophagique secondaire à l'infection par staphylocoques chez un patient et une défaillance multiviscérale secondaire à des causes indéfinies chez deux patients. Parmi les 31 patients symptomatiques qui ont été suivis pendant plus de 5 ans, 14 patients sont devenus asymptomatiques ou l'activité de la maladie a diminué au fil du temps et la maladie est restée active chez 17 patients [3]. Le taux des infections récurrentes était frappant, elles ont été observées chez 27% des patients, y compris les infections à pneumocoques graves, ce qui suggère que MKD pourrait également être associé à une immunodéficience donnant un risque élevé d'infections [3,114].

L'évolution était bonne chez les deux patients atteints de MKD dans notre série ; ils ont bien répondu à la colchicine et aux AINS.

4-Syndrome de Marshall

C'est une maladie bénigne mais son retentissement peut être considérable sur la qualité de vie du patient, notamment sur le cursus scolaire par un absentéisme répété, et sur le fonctionnement familial aussi. En général, la

maladie est marquée par l'espacement puis une disparition des poussées fébriles au fil des années, au plus tard à l'adolescence [12, 115, 116].

De rares cas évoluent jusqu'à l'âge adulte et il y a même quelques cas décrits avec un début de la maladie à l'âge adulte [117]. Une étude sur 59 cas avec un suivi moyen de 12 à 21 ans a montré une résolution dans 50 cas avec une durée moyenne des symptômes de six ans [118].

Nous proposons un algorithme pour le diagnostic devant des épisodes de fièvre récurrents (Figure 29) [119]

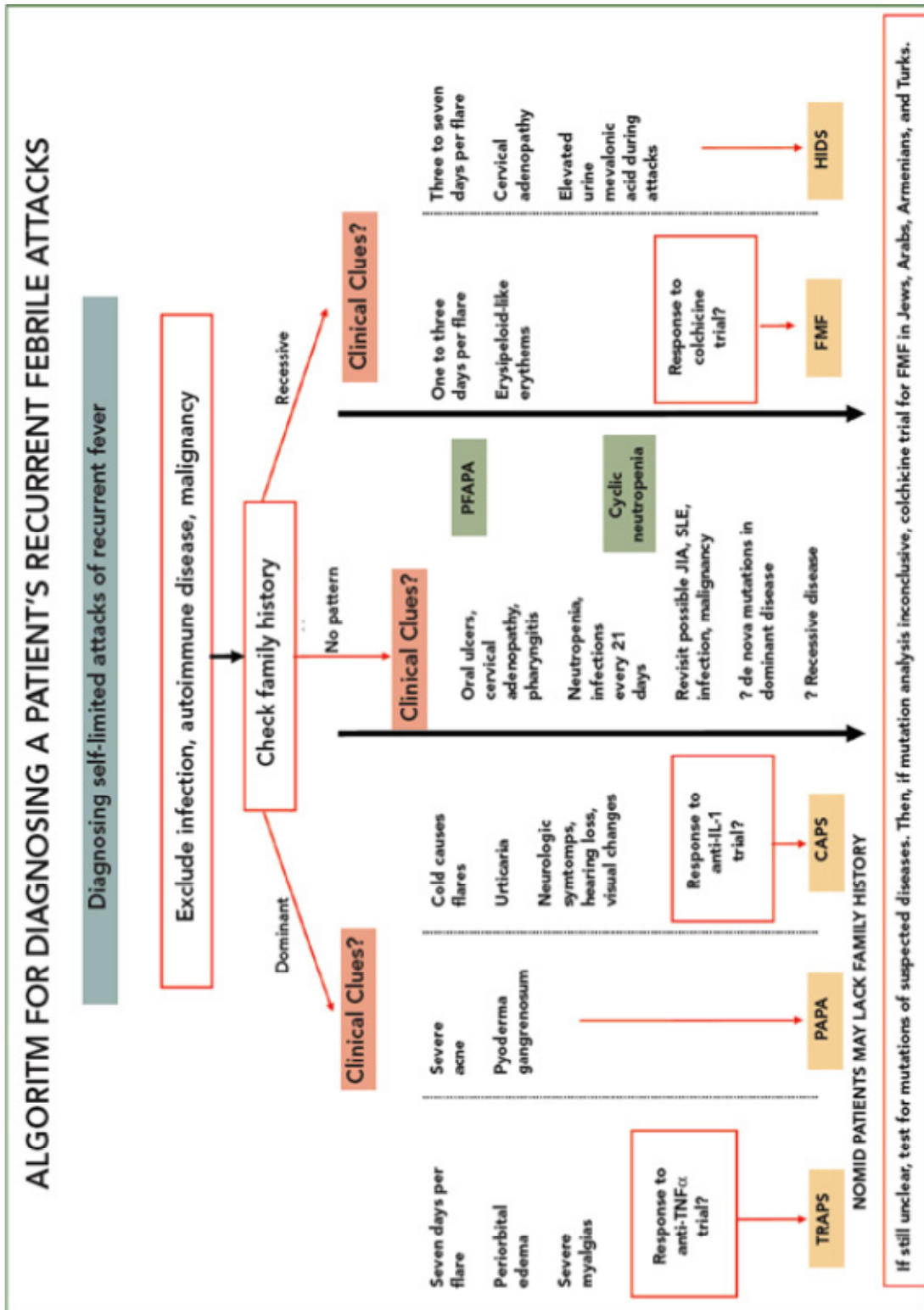
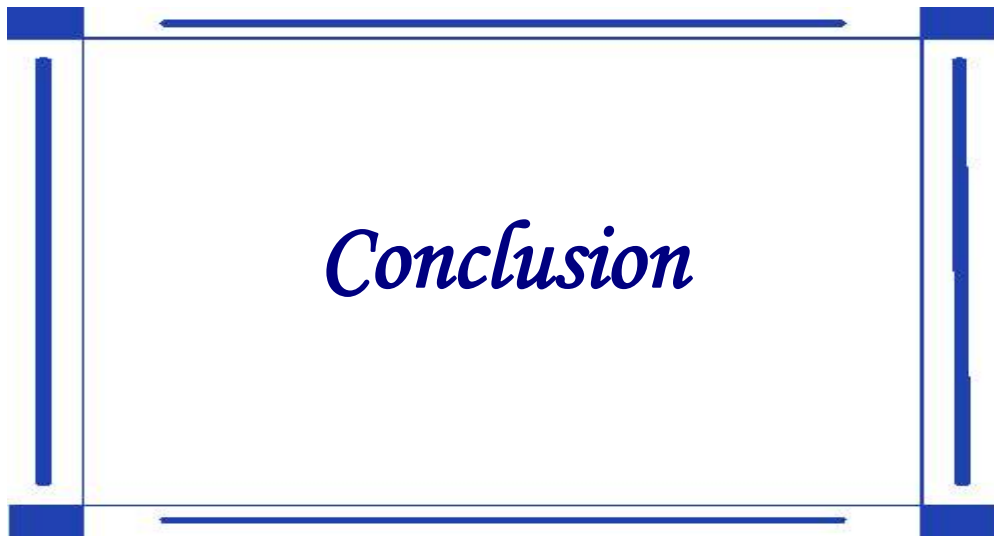


Figure 29 : Algorithme pour le diagnostic devant une fièvre récurrente [119]



Les maladies auto-inflammatoires sont liées à un défaut de régulation de l'immunité innée. L'IL-1b joue un rôle essentiel dans cette immunité. La plupart de ces affections ont une cause monogénique. La découverte des gènes en cause a contribué au progrès des connaissances sur la régulation de l'inflammation et l'immunité innée. Une meilleure compréhension de la pathogénèse de ces MAI et la découverte des gènes impliqués ont permis d'établir un diagnostic précoce et l'administration de traitements plus adaptés et plus efficaces avec une diminution de la morbidité et la mortalité.

Notre étude a intéressé une série de 31 cas colligés au service de pédiatrie IV et à la consultation de rhumatologie pédiatrique (Pr B .CHKIRATE) à l'HER sur une période de 15ans allant de 2000 à 2016.

- ***Sur le plan épidémiologique***

Nos malades se répartissaient selon le sexe en 19 garçons et 12 filles.

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 07ans et 04 mois avec des extrêmes allant de 04 mois à 15ans.

4 patients étaient issus de parents consanguins (1^{er} degré). 4 patients atteints de FMF avaient une FMF familiale

- ***Sur le plan clinique***

L'âge de début des symptômes variait de 03 mois jusqu'à 11ans. Il est caractéristique de chaque maladie et permet l'orientation diagnostique.

Le signe commun aux quatre maladies était la fièvre récurrente qui durait 02 à 03 jours parfois 05 jours. 28 patients (soit 90%) avaient des douleurs abdominales. L'atteinte ostéo-articulaire était présente chez 21 patients (68%) se

manifestant par des arthralgies, une impotence fonctionnelle, une arthrite, une raideur rachidienne ou une hypertrophie rotulienne et des synovites selon les cas. Des signes cutanés ont été observés chez 06 patients (19%). Un retard staturo-pondéral était présent chez 13 patients (42%) et l'atteinte musculaire chez 02 patients (6.4%). D'autres manifestations cliniques étaient présentes et sont caractéristiques de chaque maladie.

- ***Sur le plan biologique***

Tous les patients présentaient un syndrome inflammatoire avec une VS accélérée (100%) et une CRP élevée (90.3%). La protéine SAA a été réalisée chez 04 patients et était élevée.

Le bilan rénal était normal

La PL a été réalisée chez 03 patients (CINCA syndrome) et a objectivé une méningite aseptique.

Le dosage de l'acide mévalonique urinaire a été réalisé chez les deux patients dont le diagnostic de MKD a été fortement suspecté et est revenu positif.

L'étude génétique a été faite chez 26 patients et a révélé des mutations du gène MEFV chez 13 patients atteints de FMF et une mutation du gène CIAS1 chez un patient atteint de CINCA syndrome.

- ***Sur le plan radiologique***

Les clichés thoraciques ont été réalisés chez tous les patients et étaient strictement normaux. La radiographie des articulations faite chez 23 patients a objectivé un trouble de modelage des métaphyses fémorales inférieures associé à

une ostéoporose chez un patient ayant le CINCA syndrome. Les anomalies découvertes chez 04 patients après une échographie abdominale et rénale étaient : une polysplénie, une splénomégalie homogène et une hépatosplénomégalie avec ganglions mésentériques.

- ***Sur le plan thérapeutique***

Les antalgiques, les antispasmodiques et les AINS ont été utilisés respectivement chez 07 (22.6%), 07 (22.6%) et 14 patients (45.2%). La corticothérapie par voie orale a été prescrite chez 04 patients à la dose de 0.5 à 1mg/kg/j. La colchicine a été administrée chez 26 patients (84%) à la dose de 0.5 à 2mg/j selon les cas. La biothérapie (Anakinra) a été utilisée chez un patient atteint de FMF devant l'échec du traitement par colchicine. La cimétidine a été administrée pour le patient atteint du syndrome de Marshall avec une amélioration de la qualité de vie et un espacement des crises.

- ***Sur le plan évolutif***

L'évolution clinique et biologique était favorable chez 30 patients après un recul moyen de 03ans et 03mois. Aucun patient n'a présenté les complications liées au traitement. La persistance des signes cliniques chez un patient atteint de FMF malgré le traitement par colchicine a conduit à l'utilisation de la biothérapie. Depuis, le patient va mieux.

Au terme de ce travail, notre but est d'insister sur les points suivants :

- Au Maroc, les MAI représentent une entité nouvelle méconnue par l'ensemble du personnel de santé. Par conséquent, il est difficile d'établir une incidence de ces maladies. Le retard diagnostique prolonge l'évolution de la maladie.

- Il est primordial que les médecins pédiatres ou les médecins généralistes (de famille) qui sont susceptibles de voir de jeunes nourrissons et des enfants, se familiarisent avec les aspects cliniques de ces maladies afin de les reconnaître, de demander les examens paracliniques adéquats, d'instaurer un traitement précoce et de les adresser rapidement vers des centres spécialisés.

- Pour éviter les séquelles physiques, pour garantir une meilleure qualité de vie pour les patients et leurs familles et pour diminuer la mortalité, il est nécessaire de les prendre en charge rapidement et d'instaurer le traitement précocement.

- La biothérapie est très prometteuse et permet d'améliorer le pronostic vital et fonctionnel.



Résumés

Résumé

Titre: Les maladies auto-inflammatoires en pédiatrie (à propos de 31 cas)

Auteur: Fikrat Fatima Zahra

Mots-clés: Maladies auto-inflammatoires, fièvre récurrente, enfant, génétique, traitement.

Introduction: Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont définies par des épisodes inflammatoires récurrents non infectieux sans stigmata d'auto-immunité. Elles résultent d'une activation incontrôlée de l'immunité innée. La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) reste la plus connue des MAI.

Objectif: Etudier les caractéristiques cliniques, biologiques, génétiques et thérapeutiques de 4 types de MAI.

Matériels-méthodes: Il s'agit d'une analyse rétrospective sur une période de 15 ans (2000-2016) de 31 enfants Marocains suivis pour MAI au service-P4 de l'hôpital d'enfants de Rabat et à la consultation de rhumatologie pédiatrique.

Résultats: Il s'agissait de 19 garçons et 12 filles; l'âge moyen au moment du diagnostic était de 7 ans et 4 mois. 4 patients étaient issus de parents consanguins de 1^{er} degré, 4 patients atteints de FMF avaient une FMF-familiale. Les signes cliniques étaient représentés par une fièvre récurrente chez tous les patients, douleurs abdominales chez 90% des patients, atteinte ostéo-articulaire chez 68%, myalgies chez 6.4%, signes cutanés chez 19%, retard staturo-pondéral chez 42% et d'autres manifestations en fonction du type de la MAI. Le bilan biologique a objectivé un syndrome inflammatoire chez tous nos patients, une élévation des immunoglobulines avec présence de l'acide-mévalonique urinaire chez les deux patients atteints de MKD. Le bilan rénal était normal. L'étude génétique faite chez 26 patients a révélé des mutations du gène-MEFV chez 13 patients atteints de FMF et une mutation du gène CIAS1 chez un patient atteint de CINCA. La colchicine a été utilisée chez 26 patients avec une bonne évolution. Devant la non-amélioration d'un patient, nous avons eu recours à la biothérapie (Anakinra) avec une nette amélioration.

Conclusion: Les MAI sont des maladies rares mais peuvent être graves et souvent méconnues. La prise en charge diagnostique et thérapeutique doit être rapide afin d'éviter les complications et améliorer le pronostic vital.

Summary

Title: Auto-inflammatory diseases in pediatrics (a serie of 31 cases)

Author: Fikrat Fatima Zahra

Key words: Auto-inflammatory diseases (AIDs), recurrent fever, children, genetic, treatment.

Introduction: The AIDs are defined by non-infectious recurrent inflammatory episodes without autoimmunity stigma. They result from uncontrolled activation of innate immunity. Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most known of these diseases.

Objective: To study the clinical, biological, genetic and therapeutic characteristics of 4 types of AIDs.

Material and methods: It is a retrospective analysis over a period of 15years (2000-2016) of 31Moroccan children, followed for AIDs in the department of pediatry P4 in children's hospital of Rabat and the consultation of pediatric rheumatology.

Results: There were 19boys and 12girls; the mean age at diagnosis was 7years and 4months with extremes ranging from 4months to 15years. 4patients were born from consanguineous parents (first-degree), 4FMF patients had a family FMF. Clinical signs were recurrent fever in all patients, abdominal pain in 90% of patients, osteoarticular involvement in 68%, myalgia in 6.4% skin signs in 19%, failure to thrive in 42% and other manifestations depending on the type of AIDs. Laboratory tests showed an inflammatory syndrome in all our patients, an elevation of immunoglobulins with presence of urinary-mevalonic acid in both patients with MKD. Renal functions tests were normal. The genetic study in 26patients revealed mutations of the MEFV gene in 13patients with FMF and a mutation of the CIAS1 gene in a patient with CINCA syndrome. Colchicine was used in 26patients with good evolution. After the non-improvement of one patient's state, we used biotherapy (Anakinra) that gave net improvement.

Conclusion: The AIDs are rare but can be severe and often unrecognized. Diagnostic and therapeutic management should be fast in order to avoid complications and improve life expectancy.

ملخص

العنوان: الأمراض الالتهابية الذاتية في طب الأطفال (بصدد 31 حالة)

المؤلف: فاطمة الزهراء فيكرات

الكلمات الأساسية: الأمراض الالتهابية الذاتية - الحمى الدائرية (الحمى الرجعة) - وراثي - الطفل - العلاج

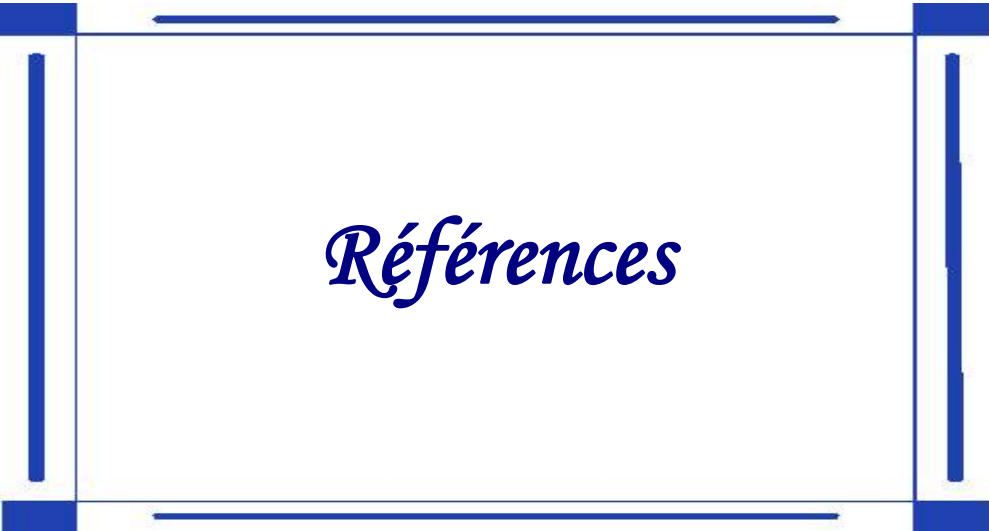
المقدمة: تعرف الأمراض الالتهابية الذاتية بنوبات التهابية راجعة غير معدية وبغياب سمة المناعة الذاتية، وتنتج عن تنشيط غير متحكم فيه للمناعة المنأصلة (المناعة الطبيعية)، ويعتبر الداء الأرمي (حمى البحر المتوسط العائلية) الأكثر شهرة من بين هذه الأمراض.

الهدف: دراسة الخصائص السريرية والبيولوجية والوراثية والعلاجية لأربعة أنواع من الأمراض الالتهابية الذاتية.

الوسائل والمنهجيات: يتعلق الأمر بتحليل استعادي لمدة 15 سنة (2000-2016) لـ 31 طفلا مغربيا متابعا من أجل الامراض الالتهابية الذاتية بمصلحة طب الأطفال-4 بمستشفى الأطفال بالرباط وعيادة طب روماتزم الأطفال.

النتائج: يتعلق الأمر بـ 19 ذكرا و 12 أنثى بمعدل أعمار 7 سنوات و 4 أشهر، بترفي أعمار من 4 أشهر إلى 15 سنة. كان أربعة مرضى من زواج الأقارب من الدرجة الأولى، ووجدت سوابق مرضية عائلية لأربعة مرضى مصابين بحمى البحر الأبيض المتوسط. تجلت العلامات السريرية في حمى راجعة عند جميع المرضى، آلام بطنية عند 90% منهم، إصابة عظمية مفصلية عند 68%، آلام عضلية عند 6.4%، علامات جلدية عند 19%، تأخر قامي ووزني عند 42% وفي علامات أخرى حسب نوع المرض الالتهابي الذاتي. أظهرت التحاليل البيولوجية وجود المتلازمة الالتهابية عند جميع المرضى، وارتفاع الغلوبين المناعي، وجود حمض-الميفالونيك البولي عند جميع المرضى المصابين بعوز الميفالونات كيناز، أما اختبار وظائف الكلي فقد كان عاديا. أُنجزت دراسة وراثية لدى 26 مريضا، وتبين وجود طفرة في جينات الحمى المتوسطية (MEFV) عند 13 مصابا بحمى البحر الأبيض المتوسط العائلية، وطفرة في جينات (CIAS1) عند مصاب واحد بالمتلازمة الطفلية العصبية الجلدية المفصلية المزمنة. أظهر العلاج بالكوتشيسين تحسنا جيدا عند 26 مريضا، باستثناء واحد، حيث دعت الضرورة إلى استخدام العلاج الحيوي والذي أبان عن نتائج جيدة.

الخاتمة: تظل الأمراض الالتهابية الذاتية أمراضا نادرة ووخيمة ومجهولة في الغالب. يجب الإسراع في التدبير التشخيصي و العلاجي تفاديا للمضاعفات وتحسينا للمآل الحياتي.



Références

- [1] TerHaar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:678–685
- [2] Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:1855–1859
- [3] B. Bader-Meunier, B. Florkin, J. Sibilia, C. Acquaviva, E. Hachulla, G. Grateau, et al., Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients, *Pediatrics* 128 (1) (2011) :152–159
- [4] Ciccarelli F, Martinis MD, Ginaldi L. An Update on Autoinflammatory Diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2013;21(3):261-269
- [5] Theofilopoulos AN, Gonzalez-Quintial R, Lawson BR, et al. Sensors of the innate immune system: their link to rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(3):146–56
- [6] Horvath, G. L., Schrum, J. E., De Nardo, C. M., & Latz, E. Intracellular sensing of microbes and danger signals by the inflammasomes. *Immunology Reviews*, (2011); 243: 119–135.
- [7] Wilson, S. P., & Cassel, S. L. Inflammasome-mediated autoinflammatory disorders. *Postgraduate Medicine* 2010; 122:125–133.
- [8] Brant R. Ward, Autoinflammatory Syndromes Compendium of Inflammatory Diseases 2016 :155-173

- [9] Galeotti C, Piram, I.Koné-Paut M. Maladies auto-inflammatoires chez l'enfant. EMC- Pédiatrie 2013;8(13):1–12
- [10] Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzoca A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood, Rheumatology 2009;48: 395-8.
- [11] Neven B, Prieur AM. Pathologies auto-inflammatoires systémiques héréditaires associées à la cryopyrine. Traité des Maladies et syndromes systémiques. 5e édition. 1136–45.
- [12] Thomas KT, Feder Jr HM, Lawton AR, et al. Periodic fever syndrome in children.J Pediatr 1999;135:15–21
- [13] Kaouther Ben Abdelghani , Mahmoud Ines , Emmanuel Chatelus , Jean Sibilia ; Affections auto-inflammatoires : critères de diagnostic et de classification Revue du rhumatisme monographies 2010 ;77:114–120
- [14] De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. Clinical Immunology 2013 ; 155–74.
- [15] Ozen S, Hoffman HM, Frenkel J, Kastner D. Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: a new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda, USA, 6-10 November 2005. Ann Rheum Dis [Internet]. 2006;65(7):961–4.
- [16] Touitou I, Kone-Paut I. Autoinflammatory diseases. Best practice & research Clinical rheumatology. 2008; 22(5):811–29

- [17] Janevay TC MH. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with study of the nitrogen metabolism. *Arch Intern Med*. 1908;2(3):214–25.
- [18] Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. *Am J Med*. 1967;43(2):227–53.
- [19] Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean Fever. *Arch Int Med* 1958; 102: 50-71.
- [20] Belmahi L, Cherkaoui JI, Hama I, Sefiani A. MEFV mutations in Moroccan patients suffering from familial Mediterranean Fever *Rheumatol Int* (2012); 32:981–984
- [21] Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre a, Cochet E, Le Bozec J, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011;70(3):495–9
- [22] Ray PC, Tas DA, Gul Celik G, Yolga Tahiroglu A, Avci A, Erken E. Periodic fever and hyperimmunoglobulin D syndrome in a boy with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with group A-hemolytic streptococcus. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2013;23(4):302–4.
- [23] John J. Cush M. Autoinflammatory Syndromes, *Dermatol Clin* 2013;31:471–80.

- [24] Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphtous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110:43-6.
- [25] C. Masson, B. Bouvard, M. Audran. Syndromes auto-inflammatoires. EMC - Appareil locomoteur 2008:1-10
- [26] Tripathi S V., Leslie KS. Autoinflammatory diseases in Dermatology. CAPS, TRAPS, HIDS, FMF, Blau, CANDLE. *Dermatol Clin* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;31(3):387–404
- [27] Livneh A, Drenth JPH, Klasen IS, et al. Familial Mediterranean fever and hyperimmunoglobulinemia D syndrome : two diseases with distinct clinical, serologic, and genetic features. *J Rheumatol* 1997; 24: 1558-63
- [28] Cuisset L, Drenth JP, Simon A, et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001;9(4):260–6
- [29] Simon A, Cuisset L, Vincent MF, et al. Molecular analysis of the mevalonate kinase gene in a cohort of patients with the hyper-igd and periodic fever syndrome: its application as a diagnostic tool. *Ann Intern Med* 2001;135(5):338–43
- [30] Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2010;99(2):178–84

- [31] Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, et al. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *The Journal of rheumatology*. 2010; 37(4):865–9
- [32] Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever--a not so unusual cause of abdominal pain. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2005; 19(2):199–213
- [33] Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2006; 26(6):489–96
- [34] M. Younes, M.F. Kahn, O. Meyer, Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases, *Joint Bone Spine* 2002; 69(6): 560–565
- [35] Hoffman HM, Simon A. Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. *Nature reviews Rheumatology*. 2009; 5(5):249–56
- [36] Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1994; 21(9):1708–9
- [37] Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 1997; 90(10):643-7

- [38] Barski L, Shalev L, Zektser M, Malada-Mazri H, Abramov D, Rafaely Y. Large hemorrhagic pericardial effusion. The Israel Medical Association journal: IMAJ. 2012; 14(6):367–71
- [39] Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. Pediatric surgery international. 2000; 16(1-2):72–4
- [40] Pepper, R.J. & Lachmann, H.J. Autoinflammatory Syndromes in Children Indian J Pediatr 2016; 83(3): 242-247
- [41] Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. Joint, bone, spine: revue du rhumatisme. 2009; 76(3):227–33
- [42] Glaser RL, Goldbach-Mansky R. The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies. Current allergy and asthma reports. 2008; 8(4):288-98
- [43] Shwin KW¹, Lee CR², Goldbach-Mansky R³. Dermatologic Manifestations of Monogenic Autoinflammatory Diseases Dermatol Clin. 2017; 35:21–38
- [44] Piram M., Koné-Paut I. Recurrent fevers in childhood. Presse Med. 2015; 44:1266–127

- [45] Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Fièvres récurrentes héréditaires Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) Janvier 2013
- [46] Dávila-Seijo P, Hernández-Martín A, Torrelo A et al. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. *Clinics in Dermatology* 2014 ; 32 :488–501
- [47] R. Goldbach-Mansky, N.J. Dailey, S.W. Canna, A. Gelabert, J. Jones, B.I. Rubin, et al., Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition, *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (6): 581–592
- [48] Brigitte Chabrol, Olivier Dulac, Josette Mancini et al. *Neurologie pédiatrique* 3e édition 2010
- [49] Bhat R, Steinman L. Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system. *Neuron*. 2009; 64(1):123-32.
- [50] C.H. Sibley, N. Plass, J. Snow, E.A. Wiggs, C.C. Brewer, K.A. King, et al., Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes, *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (7): 2375–2386

- [51] MM Kostik, LS Snegirev, MF Dubko, VV Masalova, T. Likhachev, OV Kalashnikov, VG Chasnyk. Как распознать пациента? С аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы 2016; 54(11)
- [52] Prieur AM. Rhumatologie pédiatrique 2005
- [53] S.C. Hill, M. Namde, A. Dwyer, A. Poznanski, S. Canna, R. Goldbach-Mansky, Arthropathy of neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA), *Pediatr. Radiol.* 37 (2) (2007) 145–152
- [54] Jaouhari S, Chkirate B, Mémoire : Maladies auto-inflammatoires, 2013
- [55] S Guillaume. Spectre clinique des déficits en mévalonate kinase 2008 ; 11(3)
- [56] J.C. van der Hilst, E.J. Bodar, K.S. Barron, J. Frenkel, J.P. Drenth, J.W. van der Meer, et al., Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome, *Medicine* 2008; 87(6): 301–310.
- [57] F.Dedeoglu, S.Kim. Autoinflammatory disorders, *Pediatric allergy principles and practice* 3rd edition : 131-144
- [58] Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever,aphthous stomatitis,pharyngitis,cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatol(Oxford)* 2014; 53:1125–9

- [59] F. Caso, D.Rigante, A.Vitale, O.M. Lucherini, L.Costa, M.Atteno, A.Compagnone, P.Caso, B.Frediani, M.Galeazzi, L.Punzi and L.Cantarini. Monogenic Autoinflammatory Syndromes: State of the Art on Genetic, Clinical, and Therapeutic Issues. *International Journal of Rheumatology* 2013
- [60] Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 2007; 56(5):1706–12
- [61] Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005; 84(1):1–11
- [62] Simon A, Kremer HP, Wevers RA, Scheffer H, De jong JG, Van Der Meer JW, et al. Mevalonate kinase deficiency: evidence for a phenotypic continuum. *Neurology* 2004; 62:994-7
- [63] Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:7148-53.

- [64] Valenzuela PM, Araya A, Pérez CI, Maul X, Serrano C, Beltrán C, et al. Profile of inflammatory mediators in tonsils of patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1743–9.
- [65] J.J. Chae, I. Aksentijevich, D.L. Kastner, Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy, *Br. J. Haematol* 2009; 146 (5): 467–478
- [66] D. Marek-Yagel, I. Bar-Joseph, E. Pras, Y. Berkun, Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation? *J. Rheumatol* 2009; 36 (10): 2372.
- [67] S.Elkhatabi, I Ratbi, A Sefiani Pathologie moléculaire de la fièvre méditerranéenne familiale au Maroc- à propos de 100 cas. Thèse (FMPR) 2016
- [68] Kone Paut I, Hentgen V, Guillaume-Czitrom S, Compeyrot-Lacassagne S, Tran TA, Touitou I, the clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele, *Rheumatology* 2009; 48: 840-2.
- [69] Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature genetics*. 2001; 29(3):301–5
- [70] Infervers: an online database for autoinflammatory mutations. Available at <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/database> on the Internet

- [71] Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, Kambe N, Nakata-Hizume M, Yoshimoto M, et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis and rheumatism*. 2005; 52(11):3579–85
- [72] Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis and rheumatism*. 2011; 63(11):3625–32
- [73] S.M. Houten, W. Kuis, M. Duran, T.J. de Koning, A. van Royen-Kerkhof, G.J. Romeijn, et al., Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome, *Nat. Genet.* 1999; 22(2):175–177
- [74] S.M. Houten, C.S. van Woerden, F.A. Wijburg, R.J. Wanders, H.R. Waterham, Carrier frequency of the V377I (1129GNA) MVK mutation, associated with Hyper-IgD and periodic fever syndrome, in the Netherlands, *Eur. J. Hum. Genet.* 2003; 11 (2):196–200
- [75] Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1:13

- [76] A. Ruiz Gomez, M. Couce, J. Garcia-Villoria, A. Torres, A. Bana Souto, J. Yague, et al., Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency, *Pediatrics* 2012; 129 (2):535–539
- [77] Delwyn DS. PFAPA syndrome, *DermNet New Zealand All*, 2011
- [78] S Padeh, Y Berkun, Familial Mediterranean fever, *Current Opinion in Rheumatology*, 2016;28(5):523–529
- [79] Padeh S, Berkun Y. Autoinflammatory fever syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:585–623
- [80] V. Devauchelle-Pensec. Le CINCA ou NOMID, une pathologie encore méconnue, *La Lettre du Rhumatologue*, Suppl. 1 au n° 350, 2009
- [81] Akar S, Yuksel F, Tunca M, et al. Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine* 2012;91:131–6
- [82] Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314:1001–5.
- [83] Ozen S, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever *Ann Rheum Dis* 2016; 0:1–8.
- [84] Demirkaya E, Erer B, Ozen S, et al. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean Fever: a systematic review. *Rheumatol Int* 2015.

- [85] Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:477–98
- [86] Berkun Y, Wason S, Brik R, et al. Pharmacokinetics of colchicine in pediatric and adult patients with familial Mediterranean fever. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:1121–30
- [87] Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119:474–83
- [88] Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H, et al. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM* 1999;92:309–18
- [89] Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003;30:185–90.
- [90] M. Lidar, J.M. Scherrmann, Y. Shinar, A. Chetrit, E. Niel, R.Gershoni Baruch, et al., Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization, *Semin. Arthritis Rheum.* 2004 ; 33 (4) : 273–282.
- [91] C. Moser, G. Pohl, I. Haslinger, S. Knapp, D. Rowczenio, T.Russel, et al., Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation, *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (2): 676–678

- [92] N. Tweezer-Zaks, E. Rabinovich, M. Lidar, A. Livneh, Interferon-alpha as a treatment modality for colchicineresistant familial Mediterranean fever, *J. Rheumatol.* 2008; 35 (7): 1362–1365
- [93] E. Seyahi, H. Ozdogan, S. Masatlioglu, H. Yazici, Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient, *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20 (4 Suppl. 26):43–44
- [94] E. Seyahi, H. Ozdogan, S. Celik, S. Ugurlu, H. Yazici, Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents, *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006; 24 (5 Suppl. 42)
- [95] Z.B. Ozcakar, S. Yuksel, M. Ekim, F. Yalcinkaya, Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up, *Clin. Rheumatol.* 2012; 31 (8): 1267–1271
- [96] Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med* 2014; 65:223–244
- [97] Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Long-term efficacy and safety profile of riloncept in the treatment of cryopryin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther* 2012; 34:2091–2103.
- [98] A. Simon, E. Drewe, J.W. van der Meer, R.J. Powell, R.I. Kelley, A.F. Stalenhoef, et al., Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75 (5)

- [99] M Hofer. Syndrome PFAPA : ce que nous a appris la cohorte Européenne, *Revue du rhumatisme monographies* 2012 ; 79 : 38–41
- [100] Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *J Pediatr* 2007; 151:289–92.
- [101] Licameli G, Jeffrey J, Luz J, et al. Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134:136–40.
- [102] Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome: a randomized study. *J Pediatr* 2009;155:250–3.
- [103] Garavello W, Pignataro L, Gaini L, et al. Tonsillectomy in children with Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *J Pediatr* 2011;159:138–42.
- [104] Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al Treatment of autoinflammatory diseases: results from the eurofever registry and a literature review, *Ann Rheum Dis*. 2012
- [105] Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998; 75:216–219.
- [106] Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:57–64

- [107] Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH, et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:743–748
- [108] Ozen S, Aktay N, Lainka E, et al. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:246–248
- [109] Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, et al. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1051–1056.
- [110] Akarsu AN, SaatciU, Ozen S et al. Genetic linkage study of familial Mediterranean fever(FMF) to 16 p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *J Med Genet* 1997; 34:573-78.
- [111] H.J. Lachmann, H.J. Goodman, J.A. Gilbertson, J.R. Gallimore, C.A. Sabin, J.D. Gillmore, et al., Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis, *N. Engl. J. Med.* 356 (23) (2007) 2361–2371.
- [112] H.J. Lachmann, H.J. Goodman, P.A. Andrews, H. Gallagher, J. Marsh, S. Breuer, et al., AA amyloidosis complicating hyper-immunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a report of two cases, *Arthritis Rheum.* 54 (6) (2006) 2010–2014.

- [113] D. Rigante, V. Ansuini, B. Bertoni, A.L. Pugliese, L. Avallone, G. Federico, et al., Treatment with anakinra in the hyper-immunoglobulinemia D/periodic fever syndrome, *Rheumatol. Int.* 27 (1) (2006) 97–100
- [114] Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Déficit en mévalonate kinase (MKD).
- [115] Hofer MF, Mahlaoui N, Prieur AM. A child with a systemic febrile illness – differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;4:627–40.
- [116] Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006;91:981–4.
- [117] Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis. Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA Syndrome) in adults. *IMAJ* 2008;10:358–60.
- [118] Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM, et al. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011
- [119] Samuels, Jonathana; Ozen, Sezab Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever *Current opinion rheumatology* 2006; 18: 108-117

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.**
- **Je m'y engage librement et sur mon honneur.**

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرع 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 .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 35

سنة : 2017

الأمراض الالتهابية الذاتية في طب الأطفال (بصدد 31 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: فاطمة الزهراء فيكرات

المزداة في: 29 نونبر 1991 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأمراض الالتهابية الذاتية – الطفل – الحمى الناكسة (الحمى الراجعة) – وراثي – العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة: بشرى شكيرات

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيد: عبد العزيز السفياي

أستاذ في علم الوراثة

السيدة: يامنة كريول

أستاذة في طب الأطفال