



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 17

**FIEVRE MEDITERRANIEENNE FAMILIALE
RESISTANTE A LA COLCHICINE :
INTERET DE LA BIOTHERAPIE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Kenza KHACHANI

Née le 07 Septembre 1996 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : FMF; Biothérapie (Anakinra); Efficacité; Tolérance

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Madame Bouchra CHKIRATE

Professeur de Pédiatrie

Madame Yamna KRIOUILE

Professeur de Pédiatrie

Madame Amal THIMOU

Professeur de Pédiatrie

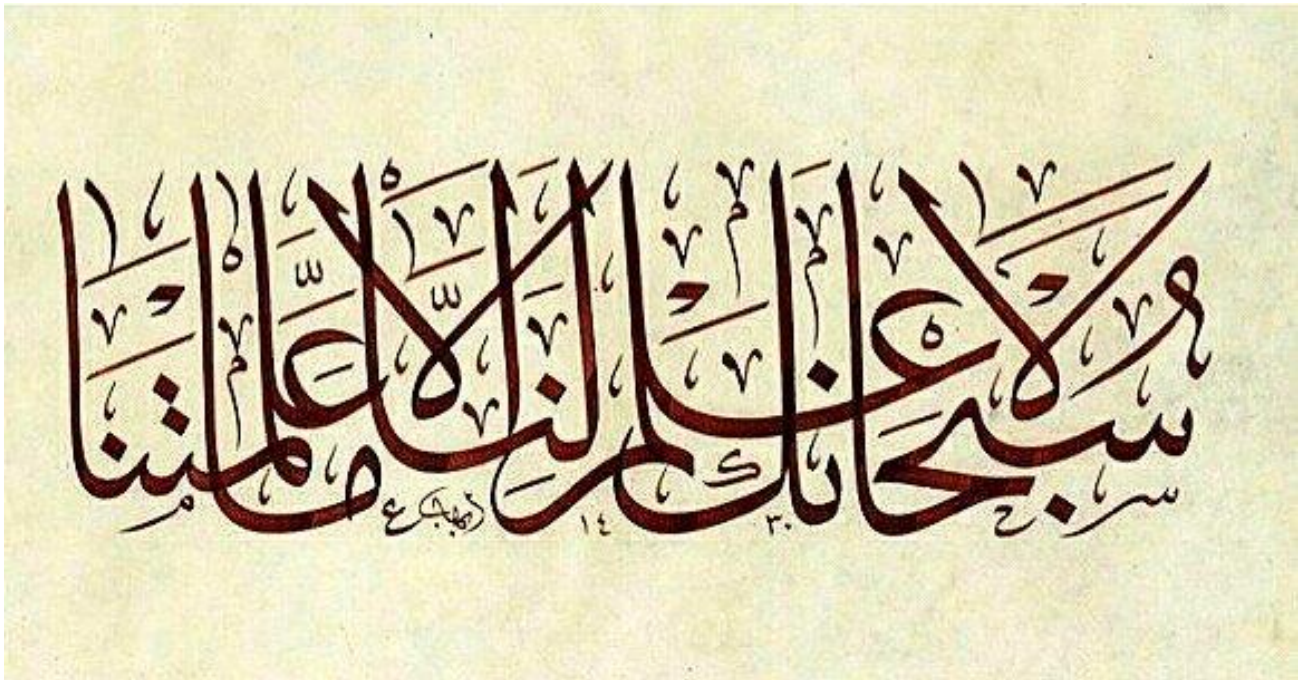
Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



صدق الله العلي العظيم



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOL

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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*

****Enseignant militaire***

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. 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. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

**Enseignant militaire*

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
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. 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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

**Enseignant militaire*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
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. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat

**Enseignant militaire*

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie [*Doyen FP de l'UM6SS*](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

**Enseignant militaire*

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

Pharmacie

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*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

****Enseignant militaire***

Médecine interne
Pharmacologie ***Directrice du Méd. Phar.***
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la***

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation ***Dir. ERSSM***
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

**Enseignant militaire*

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUFAA
Pr. BAKALI Youness
Pr. BAMOUS Mehdi*

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie
Chirurgie Générale
CCV

**Enseignant militaire*

Pr BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des

 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-ptisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



*À ma très chère maman, mon ange gardien, ma confidente,
Je suis tellement chanceuse et fière d'être ta fille.
Depuis toute petite, j'ai eu la chance d'assister à quelques unes
de tes consultations que tu fais par amour et dévouement,
et c'est là que tout a commencé, je suis tombée amoureuse de cette profession
noble, un rêve s'est créé et alhamdoulillah j'ai pu le réaliser grâce
à Dieu et à ton soutien inconditionnel.
Merci pour ta bonté, ta bienveillance, ta présence, tes douaes,
ta générosité et ton amour.
J'espère te rendre heureuse et fière chaque jour.
Que Dieu te protège et te donne une longue vie pleine de santé,
de joie et de tout ce que tu souhaites.*

À mon très cher papa,

*Mon modèle, mon pilier, ma source de motivation, ton sens du sacrifice,
ta bonté, ton don sans rien attendre en retour me rendent
très chanceuse d'être ta fille.*

*Tu as toujours tout donné pour nous et bien plus
et j'espère un jour pouvoir te le rendre même si c'est inégalable.*

Te rendre fière représente tout pour moi.

*Aucun mot ni texte ne pourra exprimer réellement
la place que tu portes dans mon coeur.*

*À ma très chère petite soeur, ma meilleure amie,
ma confidente, ma Zinouba,*

*Tu es le plus beau cadeau offert par nos parents pour mes 3ans,
Je ne saurais exprimer ma gratitude de t'avoir comme soutien,
tu as toujours été là à mes côtés, à m'encourager, à m'écouter..*

*Notre relation unique et notre complicité si sincère
et bienveillante sont très chères à mes yeux,*

Merci d'être la personne que tu es.

*À mes chers grand-parents maternels et ma chère grand-mère paternelle,
mes tantes et oncles maternels et paternels, et toute ma famille,*

*Je n'ai pas les mots pour exprimer ma profonde gratitude et reconnaissance
pour vos encouragements et votre soutien inconditionnels, merci pour tout.*

À la mémoire de mon grand-père paternel,

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour partager ce moment
de joie et de bonheur et aussi pour t'exprimer ma gratitude
et reconnaissance les plus sincères.*

*Que Dieu le tout puissant t'accorde sa miséricorde
et sa clémence et t'accueille dans son paradis.*



Remerciements



*À notre cher Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Abdelali BENTAHIL.A.
Professeur de Pédiatrie*

*Je vous remercie cher professeur d'avoir accepté de présider
le jury de cette thèse. Je suis très reconnaissante et honorée par votre présence.*

*Vous m'avez transmis votre savoir lors de mon stage d'externat
en 4ème année de médecine au service de Pédiatrie IV.*

*Votre dévouement et vos qualités d'enseignement
sont un exemple pour nous.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre profond
respect et notre grande reconnaissance*

*À notre cher Maître et Rapporteur de thèse
Madame le Professeur Bouchra CHKIRATE
Professeur de Pédiatrie*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude et reconnaissance
de vous avoir comme rapporteur et mentor de ma thèse. En effet,
j'ai une grande admiration envers votre rigueur, votre gentillesse
et votre dévouement à m'encadrer et m'orienter durant ce travail
que j'ai fait avec passion.*

*J'ai beaucoup appris en travaillant à vos côtés chère professeur,
une des expériences les plus instructives durant mon parcours universitaire.*

*Je ne vous remercierai jamais assez pour tout le temps
que vous m'avez accordé lors de l'élaboration de ce travail.*

*Je vous prie d'agréer chère maître l'expression de mes remerciements
les plus distingués et sincères.*

*À notre chère Maître et Juge de thèse
Madame le Professeur Yamna KRIOUILE
Professeur de Pédiatrie*

*C'est un grand honneur d'avoir accepté chère professeur
d'être un membre du jury de cette thèse. Vos compétences
et vos innombrables qualités inspirent une grande admiration.*

Les mots ne pourraient exprimer ma gratitude.

*À notre chère Maître et Juge de thèse
Madame le Professeur Amal THIMOU
Professeur de Pédiatrie*

*Je vous remercie chère professeur du grand privilège
de vous intéresser à mon travail de thèse et d'accepter de le juger.
Votre dévouement, vos compétences et votre rigueur sont un exemple pour nous.
Permettez-moi de vous exprimer ma reconnaissance
la plus sincère pour votre disponibilité.*



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|------------------|---|
| AA | : Amyloid associated |
| ADN | : Acide désoxyribonucléique |
| ALAT | : Alanine aminotransférase |
| Anti-IL1 | : Anti-interleukine 1 |
| Anti-IL1R | : Anti-récepteur de l'interleukine 1 |
| Arf/Sar | : ADP-ribosylation factor/Secretion-associated and Ras-related |
| Ran | : Ras-like nuclear |
| Rho | : Ras homologue |
| ASAT | : Aspartate aminotransférase |
| ASC | : Protéine de type speck associée à l'apoptose contenant une CARD |
| ASP | : Abdomen sans préparation |
| CAPS | : Syndromes périodiques associés à la cryopyrine |
| CD4 | : Cluster de différenciation 4 |
| Cm | : Centimètre |
| Cmax | : Concentration plasmatique maximale |
| CRP | : C-réactive protéine |
| DAMP | : Damage-Associated Molecular Patterns |
| DFG | : Débit de filtration glomérulaire |
| ECBU | : Examen cyto-bactériologique des urines |
| EMG | : Électromyogramme |
| EULAR | : European League Against Rheumatism |
| EVA | : Échelle visuelle analogique |
| FMF | : Fièvre méditerranéenne familiale |
| GDP | : Guanosine diphosphate |
| GGT | : Gamma-glutamyltransférase |
| GTP | : Guanosine triphosphate |
| HAMP | : Processus moléculaires altérant l'homéostasie |
| IgA | : Immunoglobuline A |
| IL-1 | : Interleukine 1 |
| IL-18 | : Interleukine 18 |

| | |
|-------------------------------|---|
| IL-1R | : Récepteur de l'interleukine 1 |
| IL-1Ra | : Antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 |
| IL-6 | : Interleukine 6 |
| IMC | : Indice de Masse Corporelle |
| ISSF | : The international severity scoring for familial Mediterranean fever |
| Kg | : Kilogramme |
| LAF | : Leucocyte activating factor |
| MEFV | : MEditerranean FeVer |
| MICA | : Major histocompatibility complex class I chain-related gene A |
| NF-kB | : Nuclear factor-kappa B |
| NK | : Natural killer |
| NOD-like" | : Receptor (NLR) proteins : nucléotides répétition riche en leucine (NLR) protéines |
| PAL | : Phosphatases alcaline |
| PAMP | : Pathogen Associated Molecular Patterns |
| PNA | : Pyélonéphrite aigue |
| PNN | : Polynucléaires neutrophiles |
| Pro-IL-1b | : Pro-interleukine1b |
| PRR | : Pattern Recognition Receptors |
| Rab | : Ras-like proteins in brain |
| SAA | : Sérum Amyloid A |
| SNC | : Système nerveux central |
| SubQ | : Sous-cutané |
| TDM | : Tomodensitométrie |
| Th17 | : T-helper 17 |
| TLR | : Récepteurs de type Toll |
| Tmax | : Temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale |
| TNFα | : Tumor Necrosis Factor alpha |
| VS | : Vitesse de sédimentation |



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

| | |
|---|-----|
| Figure N°1 : Arthrite du genou droit chez notre malade..... | 10 |
| Figure N°2 : Résultat de l'étude génétique | 16 |
| Figure N°3 : Arbre généalogique de la famille du patient | 16 |
| Figure N°4 : Évolution de la température et de la douleur | 18 |
| Figure N°5 : Évolution de la VS et de la protéine SAA sous anakinra..... | 19 |
| Figure N°6 : Principales mutations du gène MEFV..... | 26 |
| Figure N°7 : Schéma du gène MEFV, de l'ARNm et de la pyrine | 27 |
| Figure N°8 : Stratégie de diagnostic de la FMF d'après le centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant | 30 |
| Figure N°9 : Mode autosomique récessif..... | 31 |
| Figure N°10 : Structure de l'inflammasome NLRP3..... | 38 |
| Figure N°11 : Modèle d'activation de l'inflammasome NLRP3 et libération d'IL-1 β | 39 |
| Figure N°12 : Physiopathologie de la FMF. | 42 |
| Figure N°13 : Action de l'interleukine 1 sur les cellules de l'organisme. | 48 |
| Figure N°14 : Effets principaux de l'interleukine 1..... | 50 |
| Figure N°15 : Mécanisme d'action de l'interleukine 1 et de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine1 (IL1-Ra) | 51 |
| Figure N°16 : Théorie pro-inflammatoire de la protéine responsable de la FMF..... | 52 |
| Figure N°17 : Répartition géographique mondiale de la FMF | 55 |
| Figure N°18 : Répartition géographique de la FMF au Maroc | 57 |
| Figure N°19 : Pseudo-érysipèle de la cheville droite chez un patient atteint de FMF..... | 71 |
| Figure N°20 : Image du colchique | 89 |
| Figure N°21 : Structure de la Colchicine | 90 |
| Figure N°22 : Proposition d'un algorithme thérapeutique pour l'amylose AA chez les patients atteints de FMF. | 94 |
| Figure N°23 : Structure chimique de l'anakinra | 97 |
| Figure N°24 : Représentation moléculaire de l'anakinra..... | 97 |
| Figure N°25 : Anakinra solution injectable | 99 |
| Figure N°26 : Doses quotidiennes d'anakinra en fonction du poids corporel | 103 |
| Figure N°27 : Mécanisme d'action de l'anakinra | 104 |
| Figure N°28 : Évolution de la CRP (ligne noire) et de la VS (ligne grise) avant et après Anakinra dans l'étude de Roldan | 108 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1: Mutations les plus fréquentes du gène MEFV | 25 |
| Tableau 2: Recommandations européennes concernant le diagnostic génétique de la FMF. | 32 |
| Tableau 3: Fréquence des mutations du gène de la FMF chez les patients marocains en comparaison avec d'autres pays | 58 |
| Tableau 4: Facteurs de risque de l'amylose AA | 75 |
| Tableau 5: Le score international de sévérité de la fièvre méditerranéenne familiale..... | 87 |



Sommaire



PLAN DE LA THESE :

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| MATERIEL ET METHODES | 4 |
| 1/ MATÉRIEL : | 5 |
| 2/ MÉTHODES :..... | 5 |
| 2-1/ Recueil des données :..... | 5 |
| 2-2/ Références bibliographiques :..... | 5 |
| 2-3/ Considérations éthiques :..... | 5 |
| RESULTATS :OBSERVATION MEDICALE | 6 |
| DISCUSSION | 21 |
| A. RAPPEL THÉORIQUE | 22 |
| I. Historique..... | 22 |
| II. Rappel génétique, physiopathologique et étio-pathogénique de la FMF : | 23 |
| A. Rappel génétique de la FMF : | 23 |
| 1/Gène MEFV: | 24 |
| 2/Gènes modificateurs :..... | 28 |
| 3/Diagnostic moléculaire..... | 28 |
| 4/ La transmission: | 30 |
| 5/Conseil génétique :..... | 32 |
| B.Rappel physiopathologique: | 33 |
| B-1 Rappel physiologique..... | 33 |
| 1. Le système immunitaire inné: | 34 |
| 1-1- Les principales cellules du système immunitaire inné : | 34 |
| 1-2. Les récepteurs cellulaires:..... | 35 |
| 1-2-1: les récepteurs membranaires: | 35 |
| 1-2-2 : Les récepteurs intracellulaires :..... | 37 |
| 2 – La réaction inflammatoire :..... | 43 |
| B-2- Étiopathogénie: | 48 |

| | |
|---|-----|
| B. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES : | 53 |
| C. DIAGNOSTIC POSITIF DE LA FMF : | 61 |
| 1. Sur le plan clinique: | 61 |
| 1. 1. Le début des symptômes : | 61 |
| 1-2 : Manifestations cliniques : | 62 |
| 1-2-1 : Le déroulement de la crise en poussée: | 62 |
| 1-2-2 La forme typique de la FMF | 64 |
| 1-2-3 les formes frustrées ou atypiques : | 76 |
| 1-3 : En rémission des crises: | 76 |
| 2- Critères diagnostiques de FMF : | 79 |
| 2-1-Critères de Tel HaShomer : | 79 |
| 2-2- Critères simplifiés de Livneh : | 80 |
| 2-3- Les critères de Yalçinkaya : | 81 |
| 2-4 : Les complications : | 82 |
| 3. Sur le plan paraclinique : | 83 |
| D. LES MESURES THÉRAPEUTIQUES: | 88 |
| A. But principal : | 88 |
| B. Moyens et indications : | 88 |
| 1/ Analgésiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-spasmodiques : | 88 |
| 2/ Colchicine: | 88 |
| 3/ La biothérapie : | 95 |
| a. Définitions: | 95 |
| b. Structure de la molécule de l'anakinra: | 96 |
| c. Technique de production de l'anakinra | 98 |
| d. Résumé des caractéristiques du produit | 99 |
| e. Pharmacocinétique de l'anakinra | 100 |
| f. Mécanisme d'action de l'anakinra: | 104 |
| g. Indications thérapeutiques: | 105 |
| h. Contre-indications : | 105 |
| i. Posologie et mode d'administration : | 106 |

| | |
|--|-----|
| j. Efficacité de l'anakinra: | 107 |
| k. Tolérance: | 111 |
| CONCLUSION | 113 |
| RÉSUMÉS | 117 |
| RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 121 |



Introduction



La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) fait partie des syndromes de fièvres périodiques héréditaires.

C'est la plus ancienne et la plus fréquente de ces pathologies.[1]. Elle se caractérise par une sécrétion anormale d'une cytokine : l'interleukine 1.

En effet, c'est une maladie auto-inflammatoire à transmission autosomique récessive, liée chez la majorité des patients à des mutations du gène MEFV qui code pour une protéine nommée pyrine. Cette dernière agit comme un régulateur de l'inflammation médiée par l'IL-1b, qui joue un rôle majeur dans la pathogénèse de la FMF. [2], [3]

Les populations originaires du pourtour méditerranéen présentent le risque le plus élevé de FMF. Néanmoins, cette pathologie est de plus en plus observée dans de nombreuses régions du monde.

Le diagnostic de FMF repose sur les critères de Yalçinkaya validés chez la population pédiatrique [4]. C'est un diagnostic clinique caractérisé par des accès de fièvre et de sérites spontanément résolutifs.

La principale complication à long terme de la maladie est l'amylose AA. [5]

La base du traitement est la colchicine. Son administration est quotidienne et à vie. Cette thérapeutique vise la prévention de la récurrence des accès fébriles et de la survenue de l'amylose. [6]

Cependant dans 10 à 30% des cas, la colchicine reste inefficace et/ou non tolérée [7]. Pour ces situations cliniques, des alternatives thérapeutiques à base d'agents anti-interleukine1 ont été mises en place.

En effet, ces derniers comme l'anakinra et le canakinumab, sont des biothérapies ciblant la cytokine pro-inflammatoire : Interleukine-1. [8]

Leur efficacité a été prouvée dans le traitement des FMF résistantes à la colchicine.

À la lumière des données de la littérature médicale et à travers l'étude d'un cas clinique à l'unité de rhumatologie pédiatrique du service de Pédiatrie 4 de l'hôpital d'enfant de Rabat, l'objectif de ce travail est de :

- 1/ Évaluer l'efficacité de l'Anakinra dans le traitement des FMF résistantes à la colchicine.
- 2/ Analyser la tolérance de l'Anakinra dans cette situation.
- 3/ Mettre en valeur la place des anti-IL1 dans les maladies auto-inflammatoires notamment la FMF.



Matériel et méthodes



1/ MATÉRIEL :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, qui a porté sur le cas d'un enfant suivi pour une fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine et traité par l'Anakinra.

L'étude a été réalisée à l'unité de rhumatologie pédiatrique du service de Pédiatrie IV à l'Hôpital d'enfant de Rabat.

2/ MÉTHODES :

2-1/ Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué à partir de l'exploitation du dossier médical du patient et de son suivi en consultation de rhumatologie pédiatrique.

Les paramètres recueillis sont :

- L'anamnèse
- Les données cliniques
- Les examens complémentaires : Biologie, Imagerie, Génétique
- Les mesures thérapeutiques
- Les données évolutives

2-2/ Références bibliographiques :

Pour discuter et analyser notre observation, nous avons réalisé une recherche bibliographique dans les sites de recherche : Pubmed, ScienceDirect.

2-3/ Considérations éthiques :

Un consentement éclairé a été obtenu des parents pour l'utilisation de l'iconographie du patient dans notre étude.



Résultats : Observation médicale



Identité :

Il s'agit d'un enfant de **sexe masculin né en Juillet 2005**, 2ème d'une fratrie de deux, scolarisé, originaire de Fès, habitant Rabat, niveau socio-économique moyen, ayant une couverture sociale.

Motif d'hospitalisation :

Hospitalisé à l'âge de 4 ans, en 2009, à l'unité de Rhumatologie pédiatrique au service de Pédiatrie IV, pour prise en charge d'une fièvre récurrente associée à des douleurs abdominales.

Antécédents :

Familiaux :

- Parents bien portants, non consanguins
- Aftose buccale chez la sœur
- Pas de maladie périodique dans la famille
- Pas de fièvre récurrente dans la famille
- Pas de cas similaires dans la famille

Personnels :

Médicaux :

- Grossesse bien suivie, Accouchement par voie basse
- Cris immédiat à la naissance
- Alimentation : Allaitement, Diversification à l'âge de 6 mois
- Bon développement psychomoteur et staturo-pondéral

- Pas d'infection à répétition
- Notion de contagé tuberculeux
- Hospitalisé au service de Pédiatrie1 à l'âge de 2 ans pour suspicion d'un déficit immunitaire

Chirurgicaux :

Le patient n'a jamais été opéré.

Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à **l'âge de 2 ans (2007)** par la survenue de prodromes à type de myalgies et d'asthénie suivis d'accès de douleurs abdominales dans un contexte fébrile.

Ces accès étaient fréquents à raison de 2 crises par semaine.

Depuis, l'enfant présente des pics fébriles chiffrés à 39-40 °C, associés à des douleurs abdominales concomitantes, une asthénie, des arthralgies, sans éruption cutanée ni autres signes associés.

Les pics survenaient tous les 5 jours et duraient 6 heures environs, puis ils sont devenus de plus en plus fréquents. Entre les crises, l'enfant redevenait asymptomatique.

Devant ces accès fébriles récurrents, le patient a été hospitalisé à l'unité de Rhumatologie pédiatrique au service de Pédiatrie IV pour complément de prise en charge.

Examen clinique à son admission:

État général :

- Patient conscient, état général altéré au cours des accès, conjonctives normocolorées, Poids : 13 kg (normal) , **Taille : 90 cm (-2DS)**
- Température : **39- 40 °C** au cours des crises

Examen abdominal :

- Abdomen respire normalement, pas de cicatrice
- **Abdomen sensible**
 - Pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie
 - Pas de masse palpable
 - Pas de défense ni de contracture
 - Orifices herniaires libres

Examen ostéo-articulaire :

- Articulations libres, pas de signes inflammatoires locaux mais **mobilisation douloureuse**
- Signe du glaçon négatif

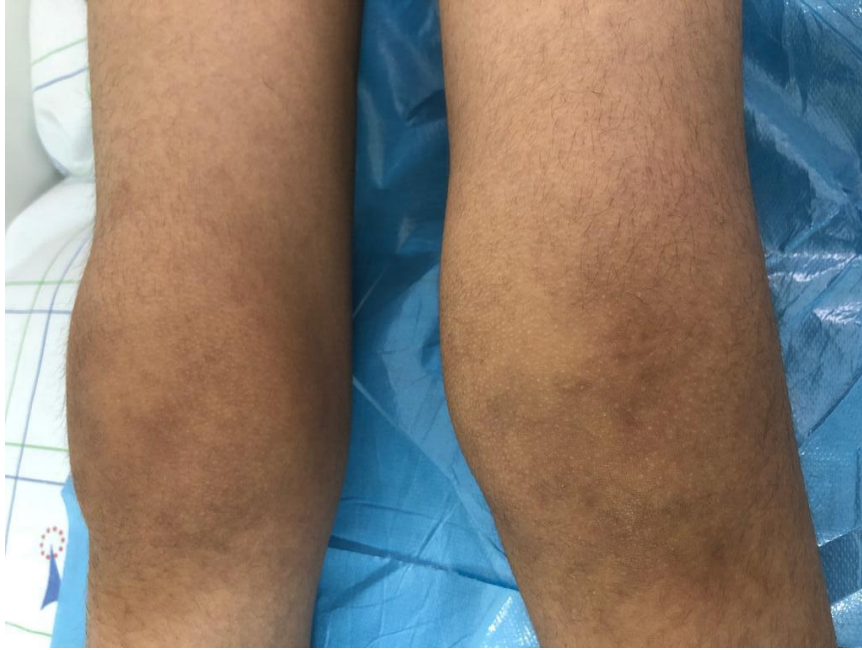


Figure N°1 : Arthrite du genou droit chez notre malade. On note bien la disparition du relief articulaire du genou droit.

Examen pleuro-pulmonaire :

- Eupnéique
- Pas de déformation thoracique, pas de cyanose, pas d'hippocratisme digital
- Murmure vésiculaire bien perçu, pas de râles à l'auscultation
- Vibrations vocales bien transmises

Examen cardio-vasculaire :

Tension artérielle : 90/65 mmHg

Fréquence cardiaque : 85 bpm

B1 et B2 bien perçus, pas de souffle cardiaque à l'auscultation, pas de bruit surajouté

- Pouls présents et symétriques

Examen uro-génital :

- Pas de contact lombaire

- Organes génitaux externes de type masculin

Examen cutanéomuqueux : pas de lésion, pas d'érythème.

Examen des phanères : sans anomalie

Examen neurologique :

- Patient conscient, pupilles égales et réactives

- Pas de déficit sensitivo-moteur

- Réflexes ostéo-tendineux présents et symétriques

Aires ganglionnaires: Libres

Examen ophtalmologique : Lampe à fente + fond d'oeil

- Examen de la chambre antérieure normal, pas d'uvéite

- Segment postérieur sans anomalie

Examen otoscopique : tympan normal, pas d'inflammation

Résumé clinique :

Il s'agit d'un enfant de 4 ans ayant comme antécédent un contact tuberculeux récent, présentant depuis l'âge de 2ans, une fièvre vespérale récurrente associée à des douleurs abdominales et articulaires, chez qui l'examen clinique est sans particularité, en dehors d'une discrète pâleur, un abdomen sensible et une mobilisation articulaire douloureuse.

Discussion étiologique :

3 diagnostics ont été évoqués après avis rhumato-pédiatrique : Pr Chkirate :

- Infection : Bactérienne (Tuberculose), Virale, Parasitaire
- FMF ou autre maladie auto-inflammatoire (Déficit en mévalonate kinase..)
- Arthrite systémique débutante : fièvre vespérale récurrente + douleurs abdominales + perturbations intermittentes du bilan inflammatoire
- Déficit immunitaire

Devant ce tableau clinique, un bilan a été réalisé, notamment :

=> Bilan inflammatoire :

NFS :

GB = 7980/mm³

PNN = 930/mm³ : Devant la neutropénie, plusieurs NFS ont été refaites :
pas de neutropénie cyclique identifiée

Lymphocytes = 5910/mm³

Hb = 11.6g/dL

Plaquettes = 508000/mm³

VS = 150 mm/h

CRP = 80-100 mg/L

SAA = 630 mg/L

⇒ Syndrome inflammatoire biologique important

⇒ Bilan rénal : normal

Urée = 0.21 g/L

Créatinine = 4.3 mg/L

Ionogramme sanguin :

Sodium = 139 mEq/L

Potassium = 4.1 mEq/L

Chlore = 101 mEq/L

Réserves alcaline = 24 mEq/L

Glycémie = 0.87 g/L

Protides totaux = 71 g/L

Protéinurie des 24h < 30mg/24h : normale

Compte d'Addis : normal

=> Bilan hépatique : normal

ASAT = 22 UI/L

ALAT = 20 UI/L

GGT = 17 UI/L

PAL = 77 UI/L

=> Bilan infectieux :

Radiographie du thorax : normale

ECBU : stérile

Ponction lombaire : stérile

Hémocultures : négatives

Coprocultures et examen parasitologique des selles : négatifs

Intradermoréaction à la tuberculine : négative

PCR de la tuberculose : négative

Sérologies des hépatites A, B, C : négatives (en dehors d'une immunisation contre HVB)

Sérologie HIV : négative

Widal et Félix : négative

Sérologie de la Leishmaniose : négative

Latex waler rose : négatif

=> Bilan immunologique : normal

Anticorps anti-nucléaires : négatifs

Une immunoelectrophorèse des immunoglobulines n'a pas objectivé d'hyper IgD

- IgA : 0,6g/L
- IgD : <20mg/L
- IgM : 1g/L
- IgG : 9,5g/L

C3 : 1,76 g/L C4 : 0,4 g/L

Autres :

- acide mévalonique dans les urines : négatif (fait au moment des crises)
- Catécholamines urinaires : normales

=> Imagerie :

- Radiographie de thorax : normale

- TDM thoracique : normale

- Échocardiographie : normale

- Plusieurs échographies abdominales ont été réalisées, l'une d'elles avait noté un boudin d'invagination grêlo-grêlique au niveau de la fosse iliaque droite ainsi que quelques adénopathies mésentériques. L'indication opératoire a été posée aux urgences mais les parents avaient refusé.

L'épisode d'invagination s'est résolu spontanément. En effet, l'échographie abdominale a été refaite 3 jours après, objectivant une disparition du boudin d'invagination avec discret épaissement de la paroi intestinale d'allure inflammatoire, ainsi que des adénopathies.

- Coelioscopie : présence de quelques adénopathies abdominales avec granulations péritonéales. Une biopsie a été faite. Le résultat anatomopathologique est en faveur d'une adénite non spécifique sans signes de malignité.

⇒ Étude génétique :

Détection de la **mutation M694v / M694i** à l'état **hétérozygote composite**

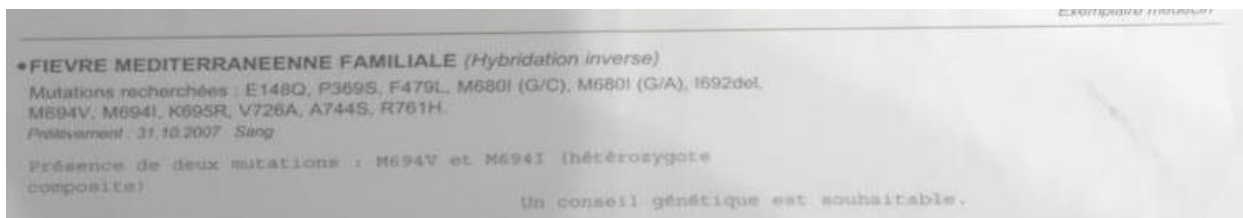


Figure N°2: Résultat de l'étude génétique

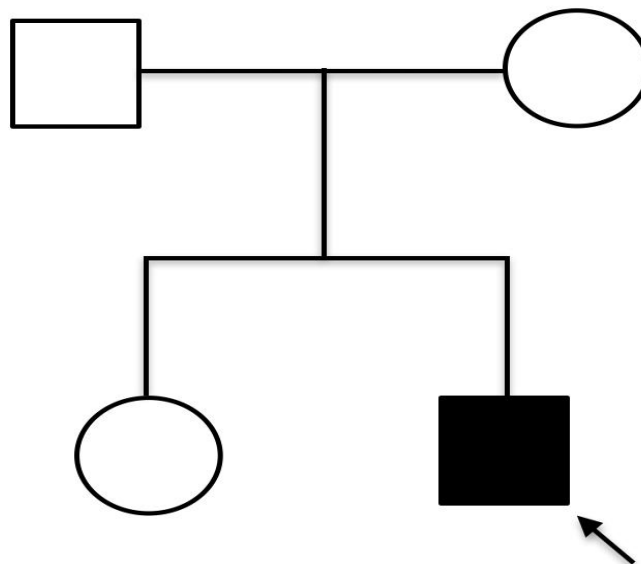


Figure N°3: Arbre généalogique de la famille du patient

Diagnostic retenu :

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale a été posé au service de Pédiatrie IV à l'hôpital d'enfant de Rabat, en se basant sur les **critères de Yalçinkaya** et sur la **confirmation génétique** :

- 3 critères de Yalçinkaya :

- Une fièvre supérieure à 38,5 °C d'une durée de 6 heures avec plus de 3 accès.
- Douleur abdominale d'une durée de 6 heures avec plus de 3 accès.
- Arthralgies

- **Confirmation génétique** : Mise en évidence de la mutation M694v / M694i à l'état hétérozygote composite.

Prise en charge thérapeutique :

L'enfant a été mis sous :

- Paracétamol : 60mg/kg/j en 4 prises
- Antispasmodique
- Colchicine : initialement sous 0,5 mg/jour, puis devant la non-amélioration 1mg/j et puis 1,5mg/j, avec la survenue d'une diarrhée importante et des signes de déshydratation.

Évolution :

Sous colchicine, aucune amélioration n'a été observée ni sur le plan clinique ni sur le plan biologique malgré la bonne observance thérapeutique.

Ceci a nécessité l'augmentation de la dose de la colchicine à 1,5 mg/jour pendant 6 mois.

Malgré cette mesure thérapeutique durant plus de 6 mois, l'évolution a été marquée par la survenue de multiples poussées fébriles, et par la fréquence et l'intensité des douleurs affectant la qualité de vie, du sommeil, de la croissance et de la scolarité de l'enfant.

Par ailleurs, le patient a présenté une diarrhée importante comme effet secondaire à la colchicine.

Dans le cadre du bilan de retentissement, le bilan rénal est resté normal.

Devant l'inefficacité, la résistance et la mauvaise tolérance au traitement par la colchicine, le traitement par une biothérapie type Anakinra a été indiqué. Elle a été démarrée à la dose de 1mg/kg/j en association avec la colchicine dont la posologie a été réduite de 50% avec une évolution clinique immédiatement favorable.

Le suivi du patient n'a retrouvé aucun effet secondaire à l'anakinra.

La symptomatologie ainsi que les marqueurs biologiques ont régressé après quelques semaines de traitement.

Sur le plan clinique : Apyrexie et amélioration de la douleur sur l'échelle EVA en 3 mois .

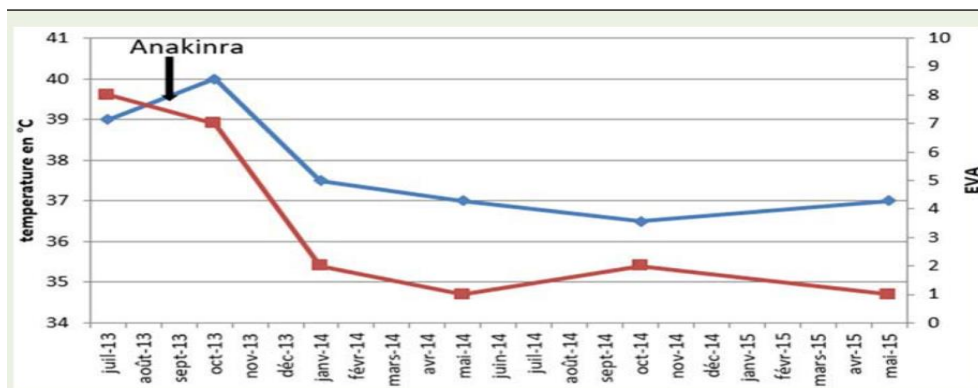


Figure N°4 : Évolution de la température et de la douleur

Sur le plan biologique : Négativation de la VS et de la protéine SAA en 3 mois .

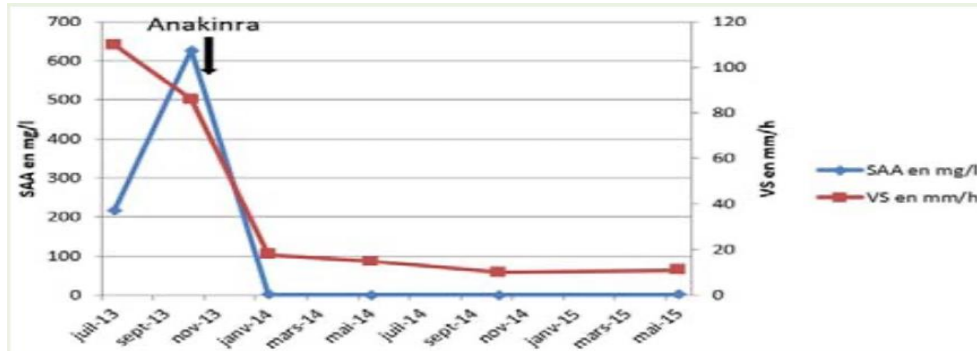


Figure N°5 : Évolution de la VS et de la protéine SAA sous anakinra

Après 6 mois de traitement, la rémission a été complète et aucun effet secondaire n'a été rapporté durant les années qui ont suivi l'instauration de la biothérapie. Ceci a indiqué l'espacement de la prise d'anakinra.

En 2020, au début de la pandémie covid-19, les parents ont arrêté le traitement d'eux même ce qui a déclenché une rechute modérée de la maladie.

Actuellement, le patient est sous Anakinra, Colchicine et traitement symptomatique de la douleur.

L'évolution actuelle de notre patient âgé de 17 ans est satisfaisante, en dehors de légères réactions cutanées aux sites d'injection.

En Juin 2022, le patient est sous un stress psychologique, il passe son examen de baccalauréat, facteur favorisant la rechute.

En conclusion :

Il s'agit d'un enfant de sexe masculin né en juillet 2005, suivi pour des accès fébriles et des douleurs abdominales depuis l'âge de deux ans.

Le diagnostic de FMF a été évoqué à l'âge de 4ans et confirmé par la génétique à l'âge de 7 ans: c'est la mutation M694v / M694i à l'état hétérozygote composite.

Sous colchicine, le patient n'a pas eu d'amélioration clinique ni biologique.

Le diagnostic de FMF résistante à la colchicine a été retenu, et l'enfant a été mis sous Anakinra à l'âge de 8 ans.

L'évolution est favorable avec une amélioration clinique et biologique après 3mois de traitement par cette biothérapie. Cette amélioration est maintenue jusqu'à ce jour avec une rémission de la maladie. De légères réactions cuta



Discussion



Devant la fréquence du retard diagnostic de cette maladie auto-inflammatoire en pédiatrie et les actualités thérapeutiques sur l'intérêt de la biothérapie notamment les anti-interleukine 1, particulièrement l'ANAKINRA dans la FMF, il nous a paru intéressant de faire un rappel historique, physiopathologique, génétique de la maladie ainsi qu'un rappel de la molécule de l'anakinra avant de discuter notre cas à travers une revue actualisée de la littérature.

A/ RAPPEL THÉORIQUE

I/ Historique [9] [10]

La fièvre méditerranéenne familiale, autrefois appelée fièvre périodique, fait partie des maladies auto-inflammatoires.

En 1908, Janeway et Mosenthal ont décrit le premier cas de fièvre périodique chez un adolescent ayant une fièvre récurrente accompagnée de douleurs abdominales.

En 1945, Siegal médecin d'origine juive et atteint de fièvre périodique a publié une première série de fièvre récurrente.

En 1954, Reimann et al. ont décrit 72 patients du Liban, la plupart arméniens atteints de FMF.

En 1955, Heller a proposé le terme de fièvre méditerranéenne familiale et depuis lors cette nomination fût retenue ultérieurement.

En 1959, Sokmen a recensé de nombreux cas de FMF en Turquie chez des personnes sans ascendance arménienne connue. Cette affection a été appelée « la polysérite paroxystique familiale».

En 1964, par Siegal a été le premier à délimiter clairement la maladie aux États-Unis, il a observé des cas assez nombreux chez les Ashkénazes. Il avait nommé, cette affection « la péritonite paroxystique bénigne ».

Plusieurs appellations ont été octroyée à cette affection, comme : sérite périodique, maladie Arménienne, Siegal, Cattan, Syndrome de Mamou et maladie de Reimann.

En 1972, deux rapports liés à l'efficacité de l'administration continue de colchicine ont été publiés [9,10]. Cette thérapeutique reste toujours le pilier du traitement de la FMF et a considérablement amélioré le pronostic de cette maladie autrefois mortelle.

En 1997, Le gène MEFV: **M**editerranean **F**e**V**er gene a été identifié sur le bras court du chromosome 16.

Durant la même année, la protéine correspondante, appelée pyrine-marénostrine a été identifiée. La pyrine agit comme un régulateur de l'inflammation médiée par l'IL-1b, qui joue un rôle majeur dans la pathogénèse de la FMF.

II/ Rappel génétique, physiopathologique et étio-pathogénique de la FMF :

A/ Rappel génétique de la FMF :

L'objectif de ce rappel est de souligner l'intérêt de l'identification du gène de la FMF dans la compréhension de la physiopathologie, des mécanismes moléculaires de la maladie, de la thérapeutique et de l'aspect évolutif de la maladie. [11]

1/Gène MEFV:

Le gène MEFV (Mediterranean fever) de la FMF a été mis en évidence en 1992 sur le bras court du chromosome 16, en position télomérique. [12]

Grace au clonage positionnel, 2 équipes, française et américaine, ont pu identifier le gène en 16p13.3. Ce gène MEFV comporte 10 exons et couvre un ADN génomique comprenant 14 Kilobases (Kb).

Il est transcrit en un ARNm (ARN messenger) de 3.7 Kilobases qui va coder pour une protéine de 781aa (acides aminés), nommée marénostrine par les Français et pyrine par les Américains. Cet ARNm a été localisé initialement dans les leucocytes du sang périphérique.

Il a été supposé, en se basant sur la similitude de séquences avec d'autres protéines de transcription comprenant le domaine B30.2, que ce dernier interviendrait dans le contrôle de la réponse inflammatoire au niveau des polynucléaires. [13]

Le gène MEFV comprend 2 principaux exons intervenant dans la maladie, à savoir : l'exon 10 codant pour le domaine B 30.2 de la pyrine et l'exon 2. [14] [15]

Il a été supposé, en se basant sur la similitude de séquences avec d'autres protéines de transcription comprenant le domaine B30.2, que ce dernier interviendrait dans le contrôle de la réponse inflammatoire au niveau des polynucléaires. [14]

❖ Les mutations de l'exon 10 :

La plupart des mutations pathogènes sont situées dans le 10ème exon.

Ces mutations, telles que M694V, V726A, M680I, M694I, R761H, K695R, induisent les symptômes de FMF. La mutation M694V est responsable de la forme précoce de la FMF avec une évolution sévère et un risque élevé d'amylose surtout pour les formes homozygote à cette mutation.[16]

La pénétrance est définie comme la proportion des individus porteurs d'une mutation qui développent la maladie. La pénétrance de la mutation M694V est donc très élevée.

Par ailleurs, on peut également avoir un phénotype sévère chez les malades homozygotes pour les mutations M680I ou M696I ou hétérozygotes composites pour 2 mutations concernant les codons 694 et 680 [17].

Tableau 1:Mutations les plus fréquentes du gène MEFV [14] [15]

| Mutation | Description |
|-----------------|---------------------------------|
| M694V | Substitution Arginine → Guanine |
| M680I | Substitution Guanine → Cytosine |
| V726A | Substitution Thymine → Cytosine |

❖ Les mutations de l'exon 2 :

Les mutations situées sur l'exon 2, principalement E148Q, sont associées à une forme d'apparition tardive avec un meilleur pronostic : les crises sont moins fréquentes et le risque d'amylose est faible.[18]

La mutation E148Q est considérée la moins pénétrante des mutations. Sa pathogénie est favorisée par l'association à une autre mutation chez un patient hétérozygote composite et par l'implication d'autres facteurs génétiques et environnementaux [17].

On constate que les différentes mutations du gène MEFV n'ont pas le même degré de pathogénicité. En effet, la variabilité génétique est à l'origine de la variabilité clinique. Cette dernière, peut aller d'une latence totale à des crises sévères avec une amylose rénale.[19]

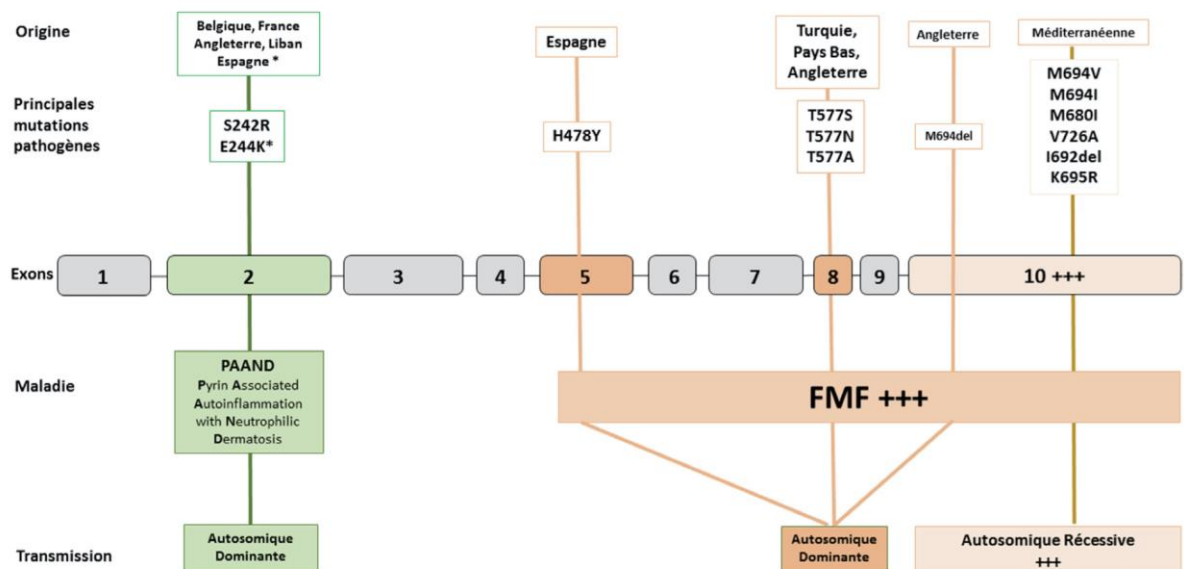


Figure N°6 : Principales mutations du gène MEFV [31]

Centola et al. ont mis en évidence en l'an 2000 par la technique de la RT-PCR (Reverse Transcriptase polymerase chain reaction), que l'ARNm du gène MEFV est aussi exprimé dans les cellules de la lignée granulocytaire et monocytaire de la moelle osseuse ainsi que dans les PNN, PNE et les monocytes. [21]

Dans ces cellules, l'expression de l'ARNm du gène MEFV est régulée par le lipopolysaccharide (LPS) et diverses cytokines telles : IFN γ , TNF α , IL4, IL10, TGF β selon certaines expériences in vitro. [19][21]

L'analyse du promoteur du gène de la FMF, a mis en évidence 2 facteurs jouant un rôle principal dans la transcription de ce gène induite par le TNF α . Ces facteurs sont : C/EBP- β et NF κ B-p65. [22]

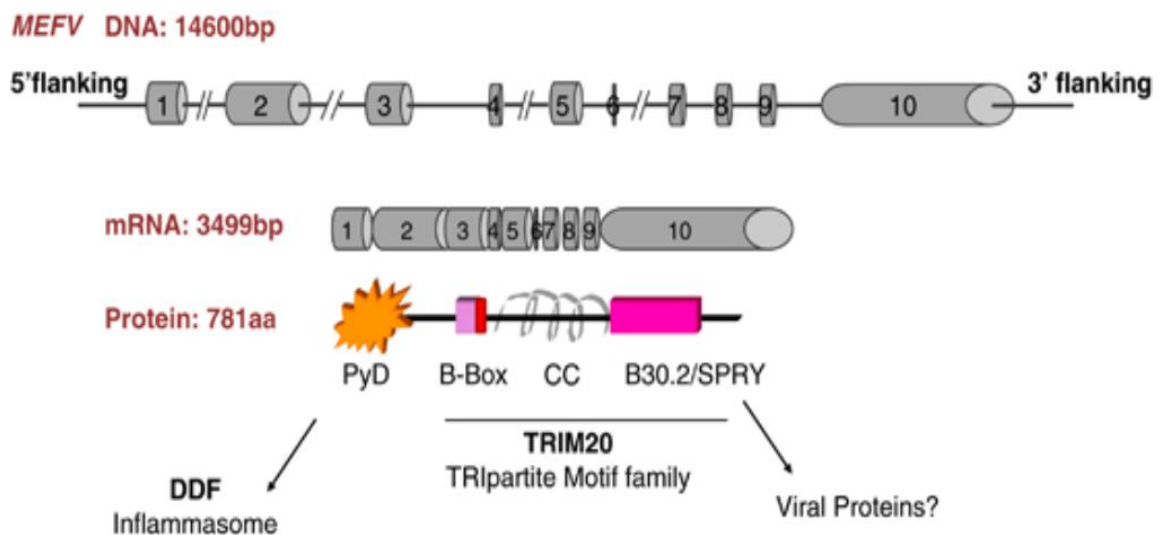


Figure N°7 : Schéma du gène MEFV, de l'ARNm et de la pyrine [23]

2/Gènes modificateurs :

Les manifestations cliniques de la FMF peuvent varier d'un malade à l'autre et dans une même fratrie ayant le même génotype MEFV. Cette variabilité suppose la présence de facteurs modificateurs de certains gènes entraînant une modification des manifestations clinique de la pathologie.

Certains gènes dits modificateurs de la FMF ont été cités dans les études suivantes :

- Le gène MICA : L'allèle MICA- A9 entraîne un début précoce de la maladie. L'allèle MICA-A4 entraîne des crises moins fréquentes et moins sévères chez l'homozygote M694V. [24]
- L'allèle DRB *15:02 serait protectrice dans les formes complète et incomplète de FMF selon une étude japonaise en 2015. En cas de coexistence avec l'allèle B*40 :01, cet effet disparaît. L'allèle B*35 :01 serait un prédictif de l'échec de la colchicine [25] Les formes faiblement pénétrantes sont dues principalement à l'effet des gènes modificateurs.
- Concernant le génotype SAA1 α/α , le risque d'association à l'amylose rénale est multiplié par 7 par rapport aux autres génotypes SAA1, surtout chez les homozygotes pour M694V. [26].

3/Diagnostic moléculaire

Repose sur l'identification de(s) mutation(s) du gène MEFV pour confirmer le diagnostic suspecté cliniquement ou pour dépister les membres de la famille du patient.

Un prélèvement sanguin sur tube EDTA permet d'extraire l'ADN selon différentes méthodes : NaCl, au phénol chloroforme ou par kit commercial.

La biologie moléculaire permet de mettre en évidence les mutations les plus fréquemment retrouvées dans le gène MEFV. Parmi ces techniques : la PCR, ARMS (Amplification Refractory Mutation System), séquençage direct de Sanger ou le séquençage à haut débit. Ce dernier analyse rapidement tout le gène MEFV. [27].

Pour poser le diagnostic de FMF, il faut mettre en évidence 2 mutations des allèles du gène MEFV :

- si les 2 allèles présentent la même mutation : le patient est homozygote
- si les 2 allèles comportent des mutations différentes : le patient est hétérozygote composite

En cas de non détection de 2 mutations, le diagnostic n'est pas écarté. En effet, dans les laboratoires de génétique médicale, l'étude génétique de routine recherche que les mutations les plus fréquentes, principalement localisées au niveau de l'exon 10 et 2. Les mutations les moins fréquentes ne sont pas dépistées en routine. [19]

D'ailleurs, 1 seule mutation est retrouvée chez certains malades présentant des manifestations cliniques semblables à celles des homozygotes, même après séquençage total du gène MEFV. [19]

La confrontation clinique et génétique est nécessaire pour retenir le diagnostic de FMF. L'étude génétique a son intérêt devant un tableau clinique atypique ou une forme pauci-symptomatique de la maladie.[28].

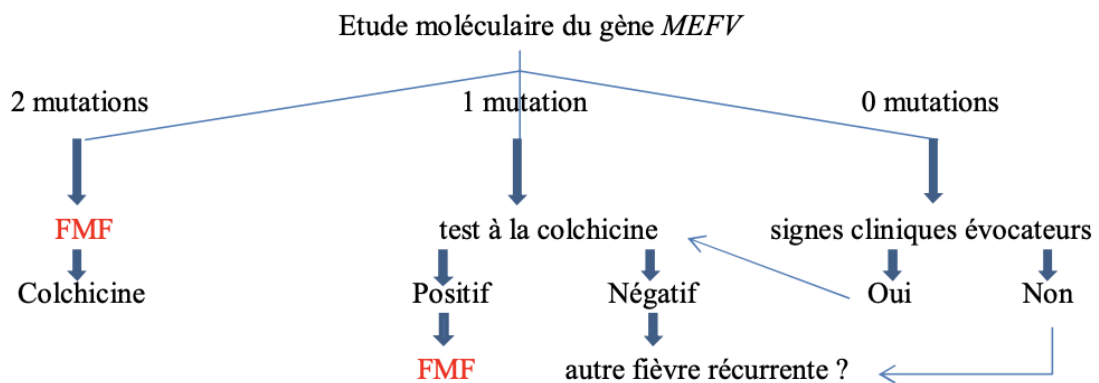


Figure N°8 : Stratégie de diagnostic de la FMF d'après le centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant

4/ La transmission: [19]

- Elle est autosomique récessive
- Situations à risque comprennent un couple formé de:
 - 2 porteurs sains hétérozygotes : A/a : la plus fréquente :
 - Le risque d'avoir un enfant ayant 2 gènes mutés a/a (malade) est de 1/4.
 - Le risque d'avoir un enfant ayant 1 seul gène muté A/a (porteur sain) est de 1/2
 - Le risque d'avoir un enfant sain sans mutation A/A est de 1/4.
 - 1 parent sain A/A et 1 parent malade a/a :
 - Tous les enfants seront hétérozygotes A/a
 - 1 parent porteur A/a et 1 parent malade a/a

- Le risque d'avoir un enfant ayant 2 gènes mutés a/a (malade) est de $1/2$
- Le risque d'avoir un enfant ayant 1 seul gène muté A/a (porteur sain) est de $1/2$
- 2 parents malades a/a : Tous les enfants seront malades a/a
- 1 parent porteur A/a et 1 parent sain A/A
- Le risque d'avoir un enfant A/A (sain) est de $1/2$
- Le risque d'avoir un enfant ayant 1 seul gène muté A/a (porteur sain) est de $1/2$

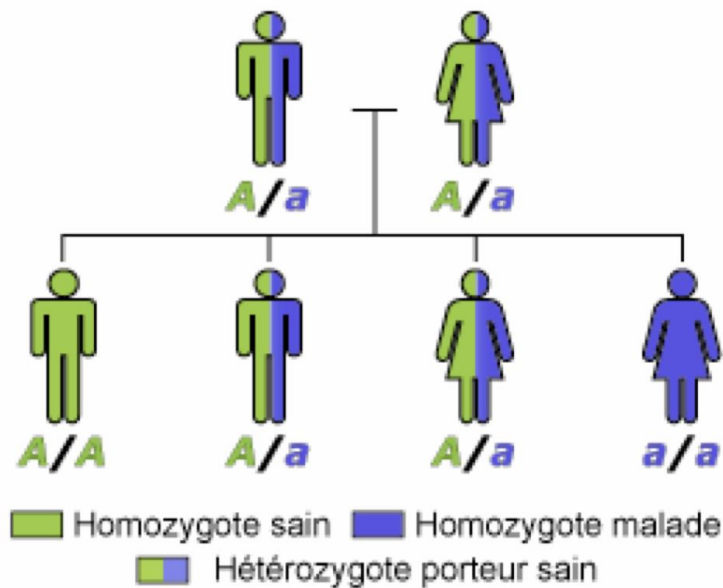


Figure N°9 : Mode autosomique récessif

5/Conseil génétique :

Le conseil génétique a pour objectifs :

- Identifier le risque de récurrence de l'affection chez la progéniture d'un couple à risque
- Réaliser le dépistage chez les apparentés en cas d'homozygotie ou d'hétérozygotie composite.

Son intérêt permet d'octroyer une prise en charge diagnostique précoce et thérapeutique adéquate avec une réduction de l'errance diagnostique et une prévention des complications telle l'amylose rénale.

Tableau 2
Recommandations européennes concernant le diagnostic génétique de la FMF [17].

| | Niveau de preuve |
|--|------------------|
| 1. Le diagnostic de FMF est clinique et peut être conforté mais pas exclu par une analyse génétique | B |
| 2. Les patients homozygotes pour la mutation M694V doivent être considérés comme à risque de développer un phénotype sévère avec une forte probabilité | B |
| 3. Les patients ayant une FMF et étant porteur de 2 mutations (à l'état homozygote ou hétérozygotes composites), plus spécialement la mutation M694V ou les mutations siégeant dans l'exon en entre les positions 680 et 694 doivent être considérés comme à risque d'avoir une maladie plus sévère | B |
| 4. Le variant E148 est fréquent dans la population générale et sa signification est inconnue ; lorsqu'un patient est porteur uniquement de ce variant, on ne peut conclure à une FMF | B |
| 5. Les patients homozygotes pour la mutation M694V sont à risque de développer la maladie très tôt dans la vie | C |
| 6. Les individus homozygotes pour la mutation M694V mais cependant asymptomatiques doivent être évalués et suivis régulièrement afin de discuter la nécessité ou non d'introduire un traitement | A |
| 7. Pour les individus porteurs de 2 mutations pathogènes de <i>MEFV</i> mais asymptomatiques, s'il y a des facteurs de risque de développer une amylose AA (comme le pays d'origine, une histoire familiale et une élévation persistante des marqueurs inflammatoires, notamment la protéine sérique amyloïde A) un suivi rapproché doit être débuté et l'instauration d'un traitement discuté | B |
| 8. Une consultation avec un spécialiste des maladies auto-inflammatoires peut être utile pour aider à poser l'indication et l'interprétation du test génétique ainsi qu'au diagnostic de la FMF | C |

Tableau 2: Recommandations européennes concernant le diagnostic génétique de la FMF[32]

Il repose sur l'éducation et sensibilisation des patients et de leurs familles sur le mode de transmission de la maladie, des risques de récurrences et des propositions pour une enquête génétique au sein de l'entourage familial en vue d'établir leurs statuts génétiques.[28].

L'élaboration de l'arbre généalogique représente un outil d'information pour interpréter la situation de la famille en tenant compte de la consanguinité éventuelle.[29] [30].

B/Rappel physiopathologique: [31] [33] [34] [35] [36] [37] [38]

La FMF est une pathologie auto-inflammatoire héréditaire secondaire à un dérèglement du système immunitaire inné. Ce dernier représente la première réponse immunitaire immédiate non spécifique de l'organisme vis-à-vis des situations délétères.

Pour la compréhension de sa physiopathologie, un rappel physiologique relatif au système immunitaire inné et à la réaction inflammatoire est rappelé ci-dessous :

B-1 Rappel physiologique

Afin de protéger l'organisme des infections et du développement tumoral, le système immunitaire agit par deux grands axes de réponses immunitaires :

- * l'immunité innée : non spécifique et existante dès la naissance,
- * et l'immunité adaptative : spécifique et acquise

1. Le système immunitaire inné:

Concernant l'immunité innée, elle intervient rapidement dans de nombreuses situations dangereuses pour l'organisme par des réactions immunitaires.

Ces dernières sont non spécifiques et mises en œuvre immédiatement en moins de 24 heures lors des situations diverses telles que : les lésions tissulaires, une agression par un agent infectieux.

Les moyens de défense mis en jeu, englobent la barrière cutanéomuqueuse et la réaction inflammatoire aiguë induite par les cellules phagocytaires et les cytokines.

1-1- Les principales cellules du système immunitaire inné :

Les cellules intervenant dans l'immunité innée sont les polynucléaires, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques.

Ces cellules sécrètent des protéines solubles comportant des propriétés variées à savoir : le recrutement d'autres cellules, l'activation des cellules à produire des médiateurs de l'inflammation, ou ayant des propriétés pro-inflammatoires comme IL-1, IL-6 et le TNF α .

Ces cellules expriment une variété de récepteurs de reconnaissance de formes « *Pattern Recognition Receptors* » (PRR) qui détectent les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes « *Pathogen Associated Molecular Patterns* » (PAMP).

Ainsi, l'agression de l'organisme par des bactéries pathogènes provoque une réponse immunitaire innée par l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi: PRR et des molécules du non-soi: PAMP composants moléculaires des agents pathogènes.

Ces plates-formes moléculaires permettent de reconnaître et de différencier les signaux de danger des signaux de l'hôte.

En effet, dès sa reconnaissance par l'interaction PRR-PAMP, l'agent infectieux sera phagocyté par une cellule phagocytaire entraînant la formation du **signal danger**. Ce dernier induira la réaction inflammatoire par synthèse des cytokines

1-2. Les récepteurs cellulaires:

1-2-1: les récepteurs membranaires:

➤ La famille des récepteurs de type Toll (TLR) :

La famille des récepteurs de type Toll (TLR) liés à la membrane est le groupe de PRR (pattern recognition receptor), le plus étudié et qui reconnaît les PAMP (modèles moléculaires associés aux agents pathogènes) dans le milieu extracellulaire et dans différents types d'endosomes intracellulaires. La stimulation de ces récepteurs entraîne l'expression de cytokines pro-inflammatoires, tels que NF-kB.

De plus, la signalisation TLR déclenche l'activation des facteurs régulateurs de l'interféron qui interviennent dans la réponse antivirale dépendante de l'interféron de type I.

➤ À propos des récepteurs cellulaires : RhoA GTPase transmembranaire

Les GTPases d'homologie Ras (RHO) sont des protéines de signalisation qui jouent un rôle crucial dans le déclenchement de multiples fonctions immunitaires. Par leurs interactions avec un large éventail d'effecteurs et de kinases, ils

régulent la dynamique du cytosquelette, la polarité cellulaire ainsi que le trafic et la prolifération des cellules immunitaires.

* Organisation phylogénétique

Les protéines Rho sont des protéines G monomériques, de faible masse moléculaire (20 à 30 kDa) appartenant à la superfamille Ras. Tous les membres de la superfamille Ras possèdent un domaine G permettant la fixation du GTP (Guanosine triphosphate) ou du GDP (Guanosine diphosphate). Les petites GTPases peuvent initier ou arrêter la transduction de signaux sous le contrôle de différents stimuli, pour réguler de nombreuses fonctions cellulaires. Sur la base de leur structure et/ou de leur fonction, les petites GTPases, constituées de plus de 150 membres, sont divisées en 5 sous familles :

- **Ras** : Régulation de l'expression du gène, de la prolifération, de la différenciation, de la morphologie cellulaire et de l'apoptose.

- **Rab** (Ras-like proteins in brain) : Régulation du trafic vésiculaire intracellulaire.

- **Arf/Sar** (ADP-ribosylation factor/Secretion-associated and Ras-related) : Régulation du trafic vésiculaire intracellulaire, en particulier au niveau de l'appareil de Golgi.

- **Ran** (Ras-like nuclear) : Régulation du transport nucléocytoplasmique et organisation des microtubules lors de la mitose.

- **Rho** (Ras homologous) : Organisation du cytosquelette d'actine, progression du cycle cellulaire et migration cellulaire

Les petites GTPases de la famille RHO telles que RHOA, RAC1 et CDC42 sont considérées comme de véritables interrupteurs moléculaires car elles oscillent entre un état inactif lié au GDP et un état actif lié au GTP.

L'activité et la localisation des RHO GTPases sont fortement contrôlées par des familles classiques de régulateurs qui partagent des motifs de consensus. la découverte récente de modulateurs atypiques et de partenaires des RHO GTPases, qui apportent une couche supplémentaire de régulation et de plasticité au contrôle des activités des RHO GTPases dans le système immunitaire

1-2-2 : Les récepteurs intracellulaires :

➤ **NLRP** : Une deuxième série de capteurs de reconnaissance d'agents pathogènes est présent dans le cytosol et comprend la famille de domaines de liaison aux nucléotides répétition riche en leucine (NLR) protéines (NLRP1, NLRP3, NLRP7 et NLRC4), la protéine absente dans le mélanome 2 (AIM2) et la pyrine.

Ces capteurs sont essentiels pour la détection :

*Des agents pathogènes PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns)

*Et des modèles moléculaires endogènes associés au danger (DAMP : Damage-Associated Molecular Patterns) à l'intérieur de la cellule

Leur activation déclenche la formation de complexes multi protéiques, appelés inflammasomes

➤ **L'inflammasome:**

C'est un complexe multiprotéique situé dans le cytoplasme cellulaire. Les études ont surtout intéressées l'inflammasome NLRP3 anciennement nommé

cryopyrine NALP3. En effet ce dernier joue un rôle non négligeable dans diverses maladies inflammatoires comme : Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine CAPS, la goutte, la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde.

Il est exprimé de façon importante dans les macrophages ou les monocytes.

Sa structure comporte : une protéine adaptatrice ASC (adaptor protein apoptosis-associated speck- like protein containing a CARD), la pro-caspase-1 et la protéine NLRP3.

Il est activé par divers stimuli d'origine pathogène ou non . Cette activation est responsable de la maturation de la pro-caspase1 en caspase1.

Cette dernière induit le clivage de la pro-IL-1b en IL-1b active qui est libérée dans le milieu extracellulaire.

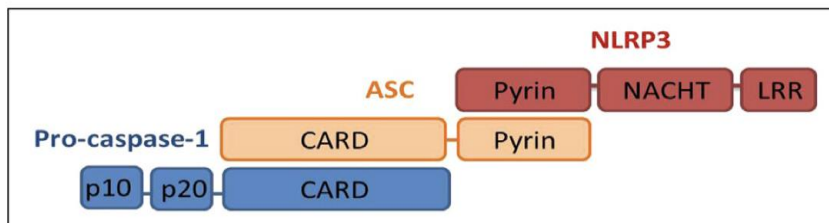


Figure N°10 : Structure de l'inflammasome NLRP3 [20]

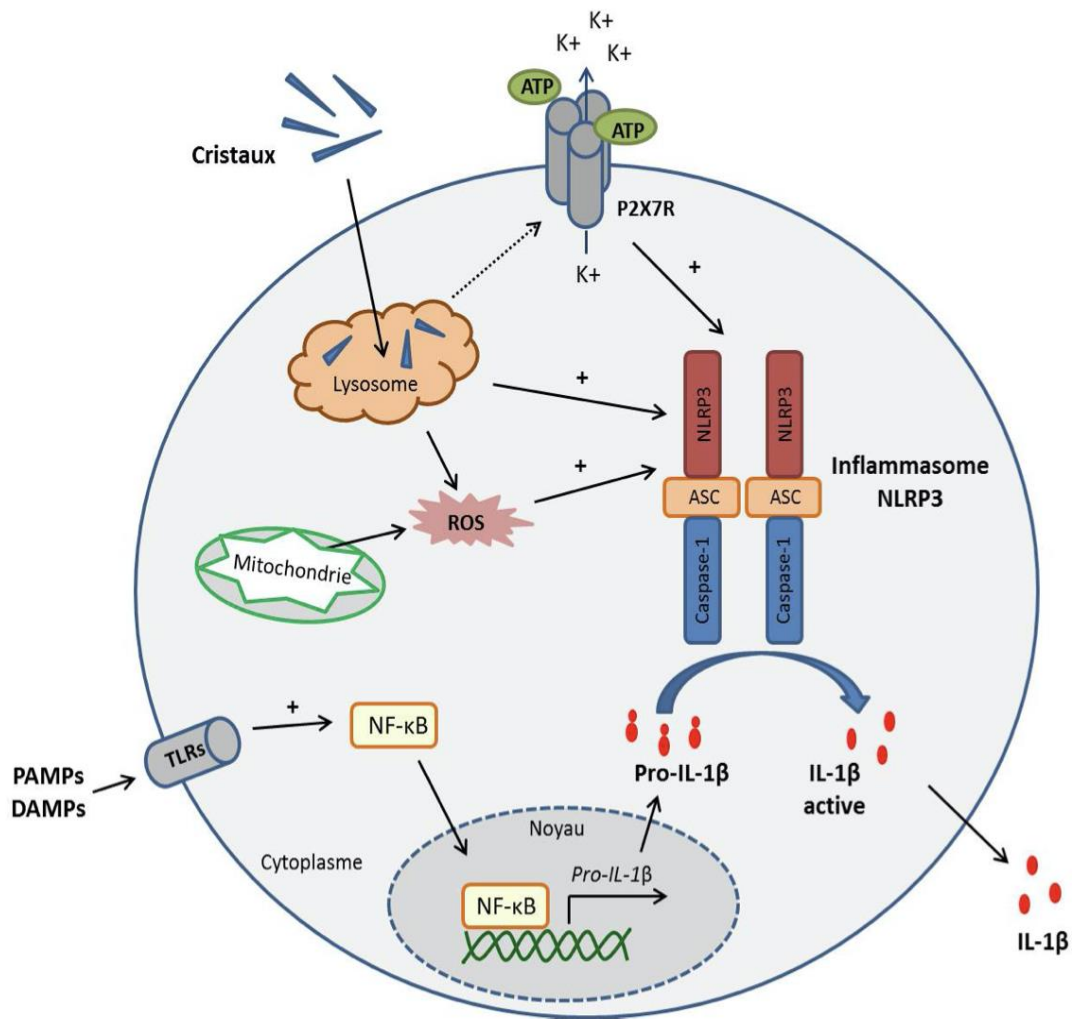


Figure N°11 : Modèle d'activation de l'inflammasome NLRP3 et libération d'IL-1β [20]

➤ **La pyrine:**

La pyrine est une protéine codée par le gène MEFV. Cette protéine est constituée de 781 acides aminés contenant un domaine N-terminal éponyme et un domaine C terminal appelé domaine B30.2.

La majorité des mutations du gène MEFV inhérentes à cette maladie concernent ce domaine (C ou N).

Elle est exprimée principalement dans le cytoplasme des monocytes mais aussi dans celui des neutrophiles, des cellules dendritiques et des fibroblastes.

La pyrine ne reconnaît pas directement les molécules dangereuses dérivées de l'agent pathogène ou de l'hôte (comme les PAMP/DAMP), ces derniers se fixent sur la RhoA GTPase transmembranaire et la stimulent.

Cette stimulation entraîne des perturbations de l'homéostasie cytoplasmique causées par l'infection.

Ce qui engendre la réaction de la pyrine à ces perturbations récemment définies comme des « processus moléculaires altérant l'homéostasie » (HAMP)

En réponse aux signaux pathogènes, la pyrine fonctionne comme un capteur immunitaire inné impliquée dans la régulation de l'inflammation. Cette protéine interagit avec l'ASC, protéine adaptatrice indispensable à l'assemblage de l'inflammasome, ce qui active ce dernier et permet donc la production des médiateurs inflammatoires lors de l'infection.

En effet, des données récentes ont actuellement révélé la base moléculaire et le mode d'activation de la pyrine pendant l'infection.

Ainsi, la pyrine est un récepteur intracellulaire de reconnaissance de formes qui assemble des complexes inflammasomes en réponse à des infections pathogènes. Cette protéine pyrine activée, induit le clivage de la pro-interleukine (IL)-1 et pro-IL-18 via la caspase 1 vers les IL-1 et 18 actifs.

Cette protéine agit comme un pattern recognition receptor (PRR), capable de reconnaître des molécules fréquemment associées à des agents pathogènes PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns), ou des molécules libérées par des cellules endommagées DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns).

Tout ceci a permis la compréhension des répercussions moléculaires de telles mutations pathogènes du gène MEFV de la pyrine.

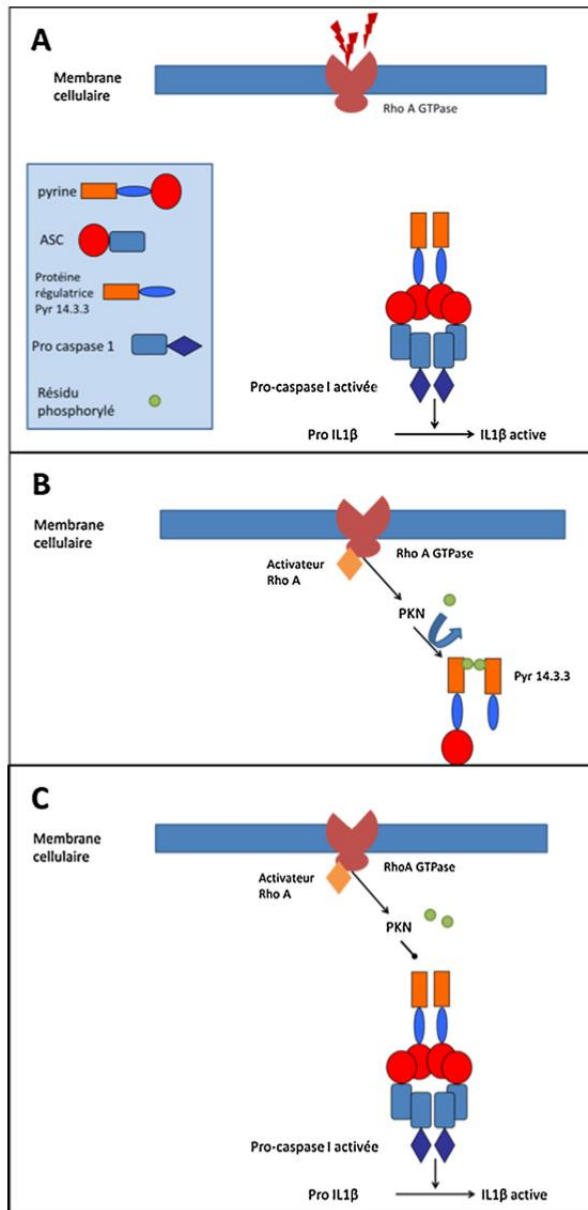


Figure N°12 : Physiopathologie de la FMF. [31]

A. Inflammasome pyrine activé.

B. Inactivation de l'inflammasome pyrine grâce à la Rho A GTPase.

C. Activation constitutionnelle de la pyrine mutée par impossibilité de phosphorylation.

2 – La réaction inflammatoire :

➤ Les actions de l'IL 1 sécrétée sur les cellules de l'organisme :

Les cytokines (du grec « cyto » : cellules et « kinos » : mouvement), qui sont au premier rang sont l'IL-1 et le TNF α .

Les **interleukines** sont des protéines naturelles produites par le système immunitaire, qui agissent sur le système immunitaire lui-même.

Elles servent de messagers entre les cellules du système immunitaire, permettant les interactions locales entre les leucocytes.

Les cytokines sont des médiateurs solubles qui assurent les communications entre les cellules du système immunitaire. En effet, la communication cellulaire peut être assurée soit par des contacts cellule/cellule au moyen des molécules d'adhésion, soit par des molécules telles les cytokines.

Ces dernières sont des glycoprotéines de faible masse moléculaire. Leur production va notamment permettre d'orienter la réponse immunitaire en fonction de la nature du signal détecté : Présence d'un agent infectieux tels qu'un virus ou une bactérie, ou de l'un de leurs constituants.

Ces médiateurs que constituent les cytokines peuvent agir de manière synergique ou antagoniste.

- L'interleukine-1 (IL-1) a été nommée LAF (leucocyte activating factor), est une cytokine pro-inflammatoire majeure intervenant dans l'immunité innée et dans la réponse inflammatoire [19].

➤ Production et régulation de l'IL-1

Initialement, la famille de l'IL-1 comportait deux cytokines, l'IL-1a et l'IL-1b

Plusieurs cytokines ont été découvertes au fil des années conduisant au concept de la « superfamille de l'IL-1 » comprenant :

- sept cytokines : IL-1a, IL-1b, IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36b, et IL-36gamma
- trois récepteurs anti-inflammatoires antagonistes : IL-1Ra, IL-36Ra et IL-38
- une cytokine anti-inflammatoire : IL-37
- La fixation de ces cytokines sur leurs récepteurs (IL-1R)
- induit : la transduction du stimulus, ou un effet régulateur négatif.

➤ SYNTHESE de l'IL-1 :

- **L'IL-1 beta** est une cytokine synthétisée par les cellules présentatrices de l'antigène telles que les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques, les fibroblastes et les cellules épithéliales, en réponse à une lésion tissulaire, une toxine via les toll-like récepteurs (TLR) ou à un agent infectieux.
- La pro-forme (pro-IL-1beta) de cette cytokine, est formée de 269 acides aminés (31 kDa). Le gène IL1B code pour ce précurseur qui est absent du cytoplasme cellulaire à l'état basal.

- L'activation de divers stimuli induit l'activation du facteur de transcription NF-kB, entraînant à son tour la transcription du précurseur de l'IL-1beta. Ce dernier n'a pas d'action biologique et n'est pas (ou peu) sécrétée en dehors de la cellule.
- L'activation puis la sécrétion de l'IL-1beta sont dépendantes d'un second stimulus induisant une forme active de 17 kDa.

L'activation de l'IL-1beta □ nécessite donc le clivage protéolytique de leurs pro-formes. Ce clivage est assuré par l'inflammasome.

- Le précurseur de l'**IL-1a** est constitutivement présent dans le cytoplasme des cellules épithéliales du tube digestif, du foie, des poumons et des reins, ainsi que dans les kératinocytes, les cellules endothéliales et les astrocytes.

➤ **EFFETS DE L' IL1 [39]**

L'interleukine-1beta

Presque toutes les cellules de l'organisme présentent des récepteurs à l'IL1 telles : les lymphocytes T, les lymphocytes B, les polynucléaires neutrophiles et les ostéoclastes. Ceci explique l'action pléiotrope de cette cytokine.

En effet, la liaison de l'interleukine 1 bêta à son récepteur génère une inflammation systémique. Il induit:

- La fièvre et la stimulation de l'axe corticotrope (action sur le système nerveux central (SNC))
- La synthèse des protéines de l'inflammation (complément, CRP, fibrinogène) par action sur le foie via l'IL-6.

- La synthèse des plaquettes et la granulopoïèse par action sur la moelle osseuse.
 - La production de collagénases et de métalloprotéases secondaire à l'action respective sur les synoviocytes et les chondrocytes.
 - La synthèse de chémokines et de protéines d'adhésion pour le recrutement leucocytaire par l'action sur les cellules endothéliales.
 - Une prolongation des fonctions effectrices des PNN et des macrophages
 - Une stimulation des cellules natural killer (NK), la maturation des cellules dendritiques, l'activation des lymphocytes B et CD4 ainsi que la polarisation Th17.
 - Une stimulation d'autres cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-6, IL-18)
- **Antagoniste du récepteur de l'IL1, inhibiteur naturel de l'interleukine 1**

Elles ont une demi-vie très courte. De ce fait, l'activité d'une cytokine est assurée par la présence, à la surface de la cellule cible, de récepteurs spécifiques : ceux-ci permettront de transmettre le message se sont les IL1-Ra.

*** IL1-Ra :**

IL-1RA est une protéine antagoniste du récepteur de l'interleukine1 qui inhibe l'interleukine 1. Présente à l'état physiologique dans l'organisme, elle est produite par les monocytes activés.

Elle peut être présente sous forme sécrétée ou dans le milieu intracellulaire dans les cellules épithéliales ou les fibroblastes.

Sous l'effet de l'IL1 et de la TNF (Tumor Necrosis Factor), l'IL1Ra est transportée à la membrane.

Son rôle consiste à l'inhibition compétitive de la fixation de l'IL-1 au niveau de son récepteur IL1R1 sans entraîner de signal de transduction[37].

Un déséquilibre entre l'activation et l'inhibition de l'IL1 peut engendrer des pathologies inflammatoires.

*une polymérisation de l'inflammasome pyrine, pour l'activation de la pro-caspase1 en caspase-1 active.

Cette activation conduit ensuite au clivage de la proIL-1b entraînant son activation puis la sécrétion de sa forme active : l'IL-1b puis sa sécrétion.

L'IL1-Ra (antagoniste du récepteur de l'IL1) est une protéine inhibitrice produite par les monocytes activés qui se fixe de manière compétitive au récepteur IL1RI sans induire de signal de transduction ; elle régule ainsi les effets de l'IL1.

En l'absence de stimulation par des signaux pathogènes, la stimulation de la RhoA GTPase transmembranaire ne se réalise pas, de ce fait une phosphorylation de la pyrine s'effectue permettant sa liaison avec la protéine régulatrice nommée Pyr 14.3.3 et en conséquence la pyrine est inhibée n'induisant pas la sécrétion d'IL-1.

Tout ceci explique comment l'immunité innée détecte en permanence les signaux de danger dans les tissus.

Grâce à des récepteurs présents sur leur membrane plasmique, la détection des signaux de danger entraîne une réaction inflammatoire aiguë par la sécrétion de médiateurs chimiques de l'inflammation les cytokines.

Ces derniers vont provoquer un afflux sanguin au niveau du site touché avec l'apparition du gonflement, de la rougeur et de la chaleur associés, Afin de faire face à de nouvelles infections.

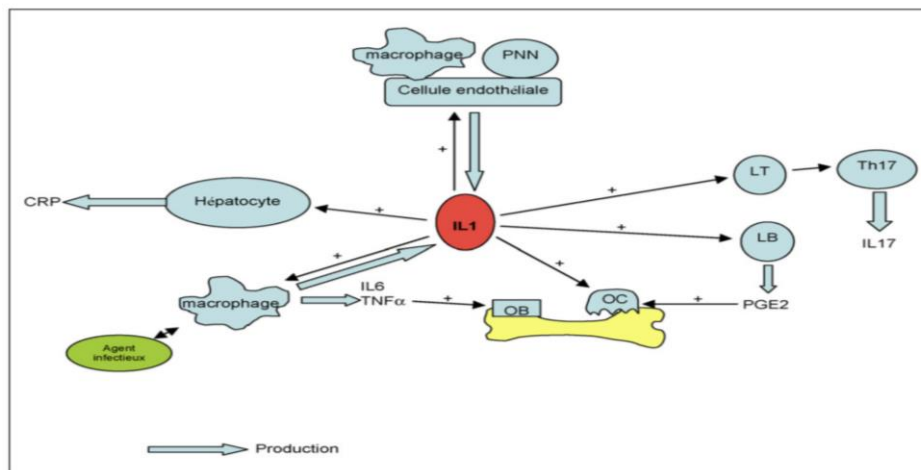


Figure N°13 : Action de l'interleukine 1 sur les cellules de l'organisme. [38]

B-2- Étiopathogénie:

La mutation MEFV est responsable du dérèglement de l'immunité innée.

En cas de mutation du gène codant la pyrine, la protéine mutée ne peut être phosphorylée et donc ne se lie pas avec la protéine régulatrice Pyr 14.3.3. La pyrine mutée, n'étant pas inhibée, active l'inflammasome pyrine entraînant une sécrétion accrue d'interleukine 1.

Ceci explique le rôle majeur de la pyrine non phosphorylée dans la genèse de l'auto-inflammation responsable de la pathogenèse de la FMF [39]

En effet, les monocytes et les polynucléaires neutrophiles secrètent anormalement certaines cytokines telles que l'IL-1, IL-6 et le TNF α .

La synthèse accrue des interleukines IL-1 agissent au niveau cérébral, endothélial, tissulaire et hépatique. (Figure N°11)

- Au niveau du cerveau, elles entraînent l'anorexie, l'asthénie, la somnolence et elles induisent la fièvre par leur action sur l'hypothalamus. L'augmentation de la température corporelle permet à l'organisme de se défendre contre l'agent pathogène. En effet, les lymphocytes se divisent plus vite et le système immunitaire adaptatif est donc mobilisé plus rapidement.
- Au niveau endothélial, les cytokines provoquent la perméabilité des vaisseaux qui conditionnent la migration des leucocytes circulant dans les tissus. Cette vasodilatation explique les signes locaux tels que rougeur, douleur, tuméfaction, et chaleur.
- Au niveau tissulaire et hépatique, les cytokines sont à l'origine de la synthèse des protéines de la phase aiguë responsables du syndrome inflammatoire biologique : CRP, SAA, ... et les signes cliniques inflammatoires systémiques : Fièvre, rougeur, douleur et œdème.

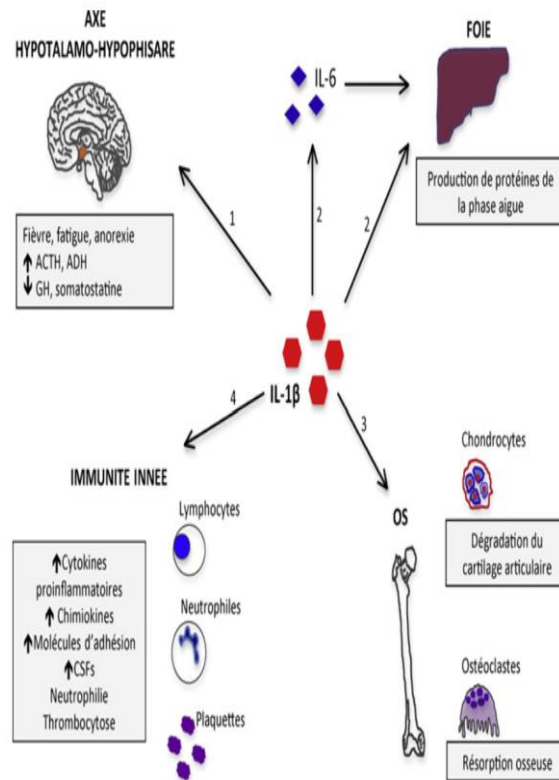


Figure N°14 : Effets principaux de l'interleukine 1

En présence de la colchicine, la phosphorylation pourrait être restaurée, expliquant l'efficacité de ce médicament dans la fièvre méditerranéenne familiale.

Dans les formes résistantes à la colchicine, les antagonistes du récepteur de l'interleukine1 (anti-IL1R) ont un rôle dans la prise en charge thérapeutique.

Ils se fixent de façon compétitive au récepteur membranaire de l'interleukine1(IL1R).

L'efficacité des biothérapies agissant sur l'IL-1 corrobore le rôle indispensable de cette cytokine dans diverses pathologies auto-inflammatoires.

L'IL1-Ra existe sous forme sécrétée (sIL1-Ra) ou intracellulaire (icIL1-Ra 1, 2 ou 3) dans les fibroblastes ou les cellules épithéliales. Les formes intracellulaires d'IL1-Ra sont transportées à la membrane, notamment sous l'effet de l'IL1 et du TNF. Un déséquilibre de la balance entre stimulation et inhibition de l'IL1 peut être à l'origine de maladies inflammatoires. Il a ainsi été montré que les souris déficientes en IL1-Ra développent des arthrites spontanées par déséquilibre de la balance en faveur de l'IL1, pro-inflammatoires ; l'administration d'IL1-Ra recombinant chez l'animal prévient ou améliore les maladies inflammatoires. L'anakinra est un agent biologique recombinant qui mime l'action de l'IL1-Ra.

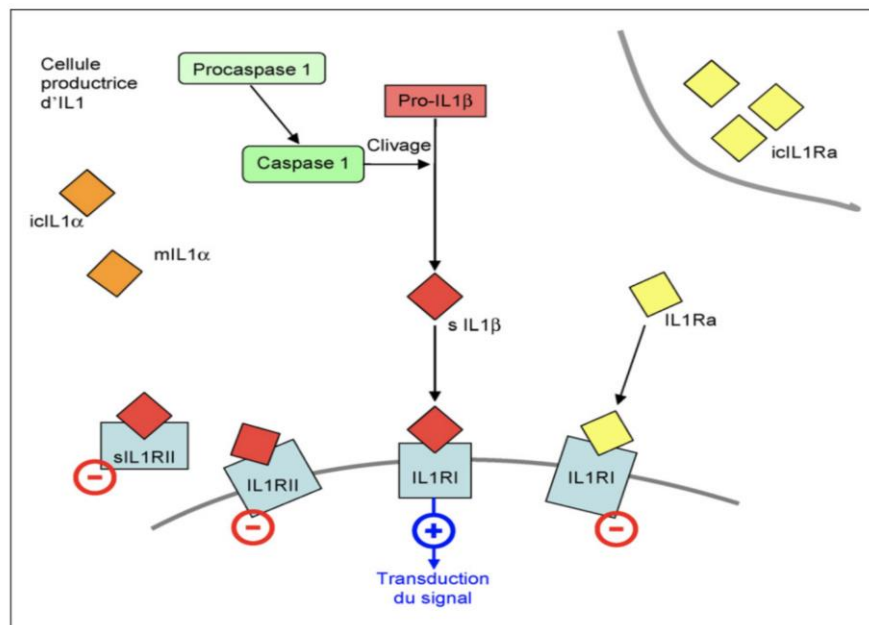


Figure N°15 : Mécanisme d'action de l'interleukine 1 et de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine1 (IL1-Ra)

Ic : intracytoplasmique

m : membranaire

S : soluble

Au total :

Ci-dessous est un schéma résumant l'action pro-inflammatoire des protéines impliquées dans la FMF

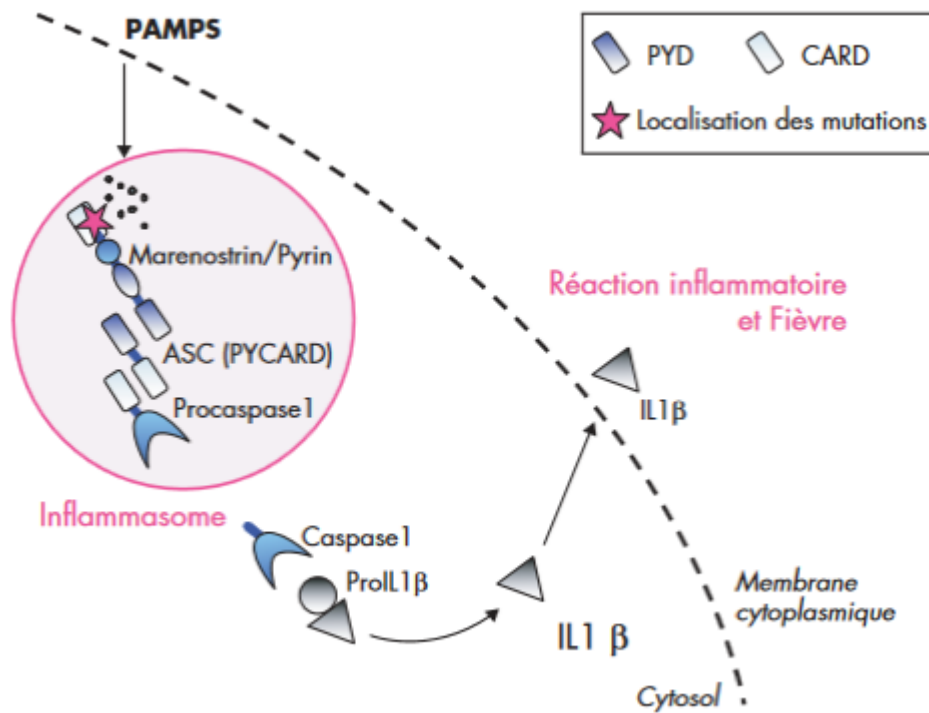


Figure N°16 : Théorie pro-inflammatoire de la protéine responsable de la FMF

Pour bien évaluer l'efficacité et la tolérance de l'anti-IL1 dans la FMF, il est important de discuter notre cas sur les plans épidémiologique, clinique, paraclinique.

B. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :

Données générales :

La fièvre méditerranéenne familiale fait partie des fièvres récurrentes héréditaires auto-inflammatoires et reste la plus fréquente de ces affections.

Autosomique récessive par mutation du gène MEFV, cette maladie est responsable d'un dérèglement du système immunitaire inné.

Elle se caractérise par des poussées récurrentes de fièvre et de sérites.

Au niveau mondial, environ 100 000 personnes sont atteintes de FMF [31]

Cette pathologie affecte particulièrement des groupes ethniques du pourtour méditerranéen et du moyen orient à savoir : les Arabes de l'Est et l'Ouest, les juifs sépharades, les Arméniens et les Turcs. [40]

La prévalence de cette maladie est très élevée pour ces ethnies, elle varie de 1/2000 à 1/1000.[41]

Chez les enfants arabes du nord de la Jordanie, notamment d'origines jordanienne, palestinienne ou syrienne, elle est de 1/2 600, alors qu'elle n'est que de 1/3 500 chez les enfants turcs et de 1/73 000 chez les Juifs.

La fréquence de portage d'un seul allèle muté parmi ces populations à risque est très élevée pour une transmission autosomique récessive [42], qui est en moyenne de 1/5 et allant de 1/3 à 1/10 [43][44]

En Arménie et en Israël, la prévalence de cette maladie est de l'ordre de 1 à 2 pour 1000 [45][46]

En Turquie, la prévalence de la FMF a été estimée à 1/1000 [43][44]

En France, la fréquence de la FMF est de l'ordre de 1/5000 individus en 2013.

Environ 90% des patients débutent les crises de FMF débutent avant l'âge de 20 ans. Elle apparaît durant les 10 premières années de la vie pour plus de la moitié d'entre eux [28]

Après la description du gène MEFV, d'autres populations sont aussi touchées mais de façon moindre.

En effet, du fait des mouvements de populations, la FMF est davantage retrouvée dans d'autres pays autre que le bassin méditerranéen à savoir : l'Angleterre, l'Allemagne, les États-Unis, le Brésil, l'Australie, l'Iran, et le Japon [43][47]

Les séries de FMF au Japon étaient rares avant l'avènement de la génétique.

Actuellement, les cas sont rapportés à une fréquence croissante. En 2016, selon une étude japonaise, environ 320 patients sont recensés [48] [49] [31]

Certaines de ces études incluent des patients issus de populations à haut risque ayant déménagé pour vivre dans ces pays ainsi que des descendants de la population locale [44].

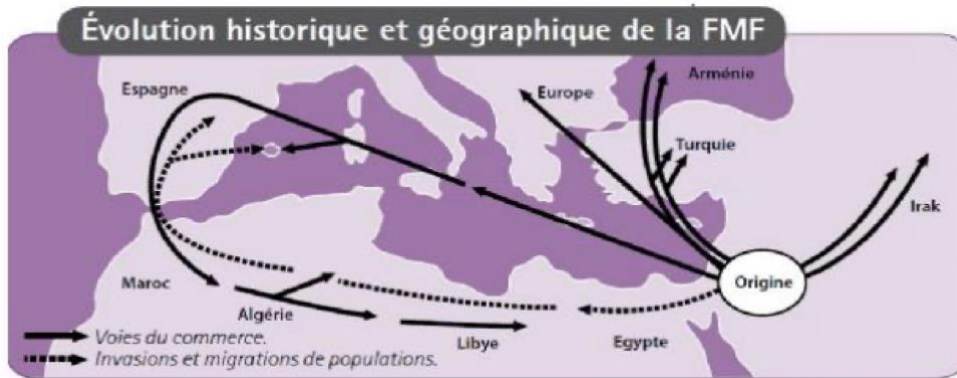


Figure N°17 : Répartition géographique mondiale de la FMF

Un travail du consortium International de la FMF [13], stipule que la mutation la plus fréquente du gène de la FMF est partie du bassin Méditerranéen oriental pour se propager vers l'Espagne, la Turquie, l'Arménie, l'Irak et l'Afrique du Nord, selon le mouvement de l'expulsion des Sépharades en 1492. La 2ème mutation la plus fréquente s'est propagée vers l'Europe [50]

Au Maroc

Le Maroc est un pays du bassin méditerranéen et fait partie des populations à risque de développer la FMF.

Une étude de Belmahi et al concernant 120 patients marocains atteints de FMF, souligne une fréquence importante des mutations MEFV chez les patients ayant une suspicion clinique de FMF. D'ailleurs, 56 sur 120 patients de leur cohorte (47%) portaient 1 ou 2 mutations. [51]

Selon Belmahi et al, la fréquence des hétérozygotes au Maghreb a été estimée à 1% [27].

La FMF serait encore sous-diagnostiquée au Maroc vu le retard diagnostic et la variabilité des manifestations cliniques.

Comme la Turquie et la France, un protocole et un registre national doivent être établis pour dépister la FMF et avoir des données épidémiologiques de plus en plus concrètes dans notre pays.

La répartition géographique de la FMF au Maroc met en évidence une prédominance des malades dans la région Fès-Meknès (26%) suivie par la région orientale (13%) et la région Rabat-Salé (13%) et enfin la région Tanger Tétouan (12%).

30 cas de FMF confirmés génétiquement sont recensés à l'Hôpital d'enfant de Rabat, dont notre patient.

Ce taux variable entre les régions peut être expliqué par la variabilité du taux de consanguinité selon la région, favorisant ainsi l'expression de la maladie. Un taux de patients atteints de FMF faible dans une région peut être expliqué par la rareté de cette pathologie dans cette région ou par le sous-diagnostic de cette maladie

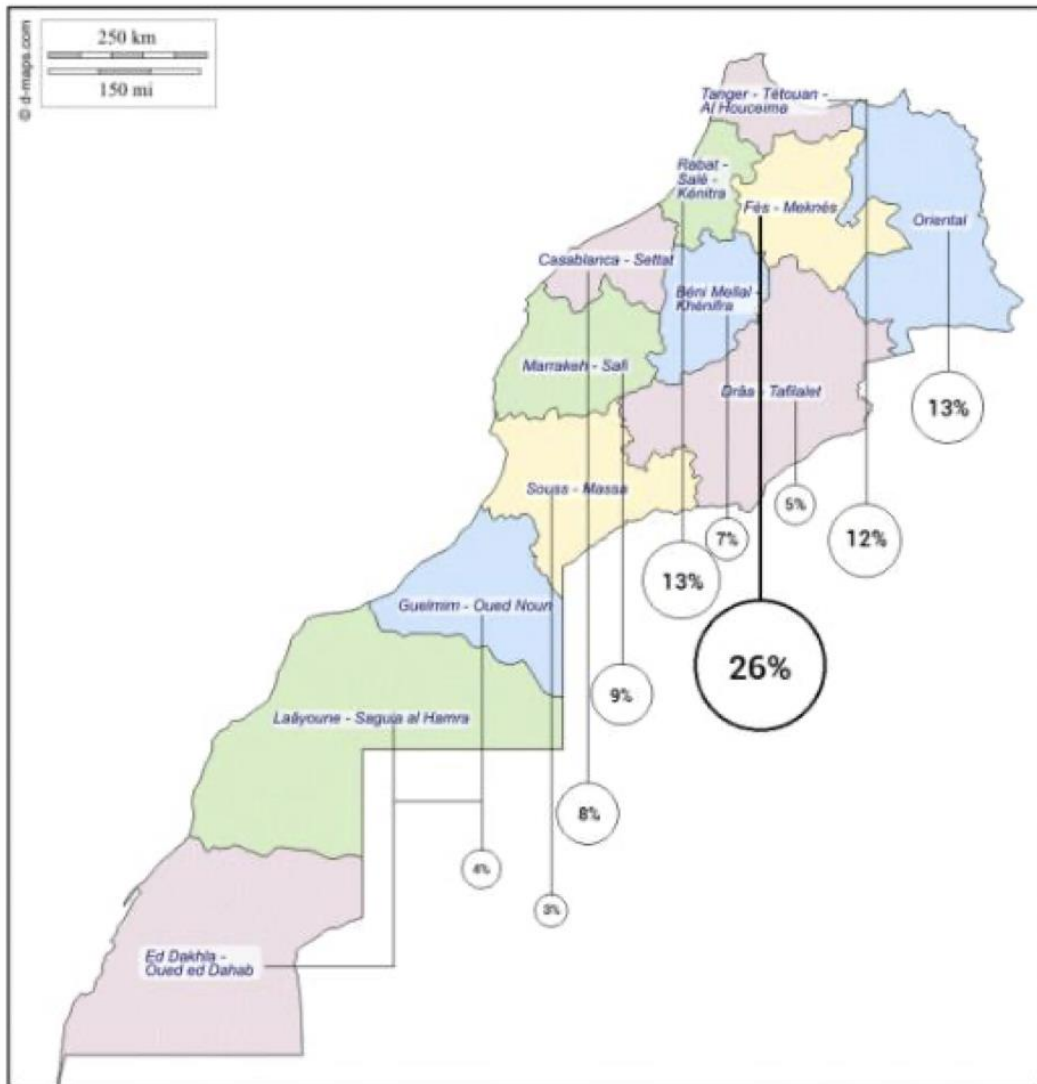


Figure N°18 : Répartition géographique de la FMF au Maroc [27]

Sexe-ratio :

Théoriquement, le sexe ratio est de 1, vu que le gène impliqué est un auto-some. Mais certaines études montrent que le sexe masculin est plus affecté par la maladie [19] [52]. Le cas présenté est un garçon.

Selon Cazeneuve et al, le sexe masculin représente un facteur de risque de développer l'amylose rénale. [53]

Consanguinité :

La consanguinité joue un rôle non négligeable dans la prévalence et fréquence de la FMF. En effet, les mariages consanguins augmentent la fréquence des gènes récessifs dans la descendance. [54].

Nous n'avons pas trouvé de consanguinité chez notre cas.

| Groupes ethniques (nombre de patients) | Mutation M694 V | Mutation M694 I | Mutation A744S | Mutation M680L | Mutation E148Q |
|--|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Algériens (85) | 5 | 80 | 3 | 0 | 9 |
| Tunisiens (139) | 27 | 13 | 3 | 0 | 18 |
| Syriens (242) | 45.8 | 4.8 | 1.2 | ND | 6 |
| Turques (1090) | 52 | 4 | ND | ND | 4 |
| Arméniens (163) | 45 | ND | ND | ND | 2 |
| Marocains (120) | 47 | 32 | 6.5 | 4 | 6.5 |

Tableau 3: Fréquence des mutations du gène de la FMF chez les patients marocains en comparaison avec d'autres pays [51]

Selon Cherkaoui et al, la prévalence de la consanguinité au Maroc a été estimée à 15.25%, ce qui favorise la survenue de pathologies autosomiques récessives comme la FMF. [55]

Dans l'étude de Belmahi et al., 60% des cas de FMF étaient issus de mariages consanguins [51].

| Type de mutation | Génotype | Nombre | |
|-----------------------------------|---------------|--------|--|
| Homozygote | M694V/M694V | 14 | |
| | M694I/M694I | 8 | |
| | M680L/M680L | 2 | |
| Hétérozygote composite | M694V/M694I | 9 | |
| | M694V/A744S | 1 | |
| | M694I/E148Q | 1 | |
| | M694V/M694del | 1 | |
| | M694I/M694del | 1 | |
| Une mutation identifiée | M694V/N | 5 | |
| | M694I/N | 3 | |
| | I692del/N | 1 | |
| | M680L/N | 0 | |
| | E148Q/N | 3 | |
| | A744S/N | 5 | |
| | R761H/N | 1 | |
| | | | |
| | K695R/N | 1 | |
| Total des patients avec mutation | | 56 | |
| Patients sans mutation identifiée | | 64 | |
| Total | | 120 | |

Tableau N°4: Distribution des génotypes de la FMF chez 120 patients marocains [51]

Concernant la génétique : [51]

Le gène MEFV comporte 10 exons et code pour une protéine, la pyrine, comportant 781 acides aminés. La plupart des mutations ont été trouvées sur le dernier exon (10ème).

Dans notre contexte marocain, l'étude de Belmahi et al a montré que les mutations du gène MEFV ont été identifiées chez 56 patients sur 120 (47%), dont : 24 étaient homozygotes, 13 étaient hétérozygotes et 19 avaient une seule mutation identifiable. [51] 2 mutations prédominaient au niveau du codon 694. La plus fréquente est la mutation M694V (47 %) des allèles testés dans cette étude (**Tableau N°3**).

Cependant, cette fréquence est différente des chiffres rapportés en Algérie, où la mutation M694I était la plus fréquemment observée.

Les deux mutations M694V et M694I sont associées avec les caractéristiques cliniques les plus sévères avec le risque d'AA amylose.

La mutation M694I semble être la deuxième plus mutation commune dans la population marocaine. Cette mutation est connue pour être caractéristique de la population maghrébine, surtout en Algérie (80%), Maroc (33%) et Tunisie (13%).

Le spectre mutationnel de la FMF au Maroc aussi reflète les origines multiples de la population marocaine qui s'est élargie au cours de son histoire.

La mutation à l'état homozygote était la plus fréquente dans cette étude (**Tableau N°4**)

C/ DIAGNOSTIC POSITIF DE LA FMF :

1. Sur le plan clinique:

1. 1. Le début des symptômes :

La FMF est une pathologie qui se manifeste dans 90% des cas avant l'âge de 20ans et dans plus de 2/3 des cas avant l'âge de 10ans. [52]

L'âge de début moyen est de 4 ans avec des extrêmes allant de quelques mois à plus de 40 ans.

10% des patients présentent leurs premières crises durant la première année de vie, sous formes de fièvres isolées.

Cette affection est caractérisée par des accès aigus de symptômes tels la fièvre et les douleurs abdominales, entrecoupés de phases de rémission. Le caractère non spécifique de ces symptômes retarde le diagnostic de FMF durant le bas âge.

Chez un même enfant et d'un enfant à un autre, les crises sont variables en durée et en fréquence. [56]

Le diagnostic précoce permet la prise en charge thérapeutique adaptée pour prévenir l'apparition secondaire d'amylose responsable de complications graves.

Le diagnostic de FMF repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, génétiques et thérapeutiques.

1-2 : Manifestations cliniques :

1-2-1 : Le déroulement de la crise en poussée: [56] [57] [58]

La crise survient souvent après un facteur déclenchant : émotion forte, stress, manque de sommeil, activités physiques intenses, menstruations chez la fille pubère.

Elle est précédée par des prodromes à type d'irritabilité, fatigue, vertiges, frissons, myalgies et parfois constipation.

Quelques heures après ces prodromes, la crise s'installe et atteint son acmé et perdure moins de 72heures.

La crise se caractérise par la survenue de fièvre et de sérites, se manifestant par des douleurs abdominales, thoraciques, articulaires, testiculaires. L'éruption érythémateuse est aussi fréquente dans la fièvre méditerranéenne familiale. La guérison est spontanée, le patient est fatigué quelques jours après l'accès.

La fréquence des poussées diffère chez un même enfant et d'un enfant à l'autre.

Elle peut varier d'une ou plusieurs crises par mois à plusieurs crises par an.

La gravité des crises peut être différente même chez le même patient. Parfois les crises peuvent être graves nécessitant une hospitalisation, d'autres sont bénignes.

Notre patient présentait des crises sévères et fréquentes faites de fièvre, douleurs abdominales, arthralgies, le tout évoluant dans un contexte d'asthénie et d'altération de l'état général, d'où l'indication d'hospitalisation.

Ainsi, Un patient a généralement un type d'attaque prédominant, comme de la fièvre et des douleurs abdominales, mais peut éprouver d'autres types d'attaques, indépendants les uns des autres. Cette diversité clinique concernant la fréquence, la sévérité et la présentation des crises est l'une des principales raisons du retard diagnostic.

Les récurrences surviennent après un intervalle libre où le patient est asymptomatique. La fréquence des accès est variable selon le degré de sévérité :

- Dans les formes sévères, les crises surviennent plus d'une fois par semaine, comme c'est le cas de notre patient.
- Pour les formes modérées, les crises sont en nombres de 1 à 2 par mois.
- À propos des formes légères : les crises ne dépassent pas une crise par mois.

Quelle que soit la symptomatologie clinique, l'interrogatoire détaillé permet d'identifier les antécédents personnels et familiaux à savoir :

- l'âge du début du syndrome fébrile,
- la durée du syndrome fébrile
- les signes accompagnateurs,
- la répétition des crises,
- les cas similaires familiaux,
- l'origine ethnique,
- l'absence d'autre étiologie évidente expliquant ces symptômes.

1-2-2 La forme typique de la FMF [56]

Les manifestations cliniques débutent durant la petite enfance. Elles sont intermittentes entrecoupées de périodes asymptomatiques de durée variable.

Durant la première année de vie, les crises sont sous formes de fièvres isolées.

Au-delà de cet âge, les accès aigus typiques de la FMF se caractérisent par une fièvre associée à une inflammation des séreuses, la description des symptômes est la suivante :

- Des douleurs abdominales par inflammation aseptique du péritoine
- Des douleurs thoraciques faisant suite à une péricardite, ou à l'atteinte de la plèvre.
- Des arthralgies ou des arthrites avec atteinte mono ou oligo-articulaires.
- Des douleurs testiculaires par inflammation de la vaginale testiculaire.

Habituellement un organe est touché lors de la crise. La durée de l'accès fébrile varie de quelques heures à 72 heures et s'arrête spontanément. La génétique permet de corroborer le diagnostic dans 70% des cas.

La description des symptômes est la suivante :

a-Concernant la fièvre :

La fièvre est la principale manifestation de la FMF.

En général, la température augmente de façon brutale jusqu'à 39-40 degrés dans les crises sévères, mais une fièvre légère peut être le cas dans les épisodes bénins. [56]

Dure 2 à 3 jours. Souvent, elle dure moins longtemps que la sérite qui l'accompagne [59].

Peut être isolée, mais elle est souvent associée à des frissons, une asthénie anorexie, amaigrissement.

Les accès sans fièvre sont une exception.

Elle était constamment retrouvée chez notre patient.

b- À propos des sérites :

b-1 La péritonite : Est le type d'attaque le plus fréquent survenant chez près de 90 % des patients [60] [61].

Elle révèle maladie dans 50 % des cas. C'est un tableau d'abdomen aigu au cours duquel la douleur est initialement localisée, souvent à l'épigastre parfois au niveau de la fosse iliaque droite ou hypochondre droit. Elle diffuse par la suite à l'ensemble de l'abdomen.

Il s'agit d'une péritonite inflammatoire qui s'accompagne d'une défense voire une contracture à la palpation.

Les signes sub-occlusifs sont habituels telle une constipation, anorexie, nausées et plus rarement des vomissements. Après la crise, le transit reprend son cours normal souvent à la suite d'une diarrhée transitoire.

Si un ASP est réalisé, il peut objectiver des niveaux hydro-aériques redoutant le diagnostic d'une occlusion intestinale.

En effet, l'installation brutale du tableau abdominal aigu peut engendrer des interventions chirurgicales telles une appendicectomie surtout si le diagnostic de FMF n'a pas encore été établi. [62]

En effet, notre patient avait fait un abdomen aigu et l'indication d'intervention chirurgicale a été posée aux urgences.

Quand le diagnostic est connu, le malade reconnaît les accès ce qui permet d'éviter tout examen ou geste inutile. Ce qui est le cas chez notre patient, chez qui les parents ont refusé l'intervention, connaissant le type des accès.

Par ailleurs, tout symptôme atypique et inhabituel doit faire discuter une éventuelle imagerie.

La récurrence des accès de péritonites inflammatoires peut être à l'origine du développement d'adhérences ou brides péritonéales responsables d'occlusions intestinales. [63]

- Quand une laparotomie est pratiquée en crise, elle montre une congestion péritonéale avec épanchement liquidien trouble stérile contenant de la fibrine et des leucocytes. L'appendice et le reste des organes sont en règle normaux. Des brides et des adhérences péritonéales peuvent résulter de l'organisation de l'exsudat produit lors de la crise inflammatoire et être dans de rares cas, à l'origine d'occlusions intestinales.

- L'examen histologique du péritoine en crise montre une inflammation associant congestion vasculaire, œdème et infiltrat de cellules mononuclées et des polynucléaires.

- En l'absence d'intervention, la douleur cède en six à douze heures. Sa disparition est complète en 24 à 48 heures, accompagnée souvent d'une diarrhée transitoire.

b-2 : La pleurésie

Elle se voit chez environ 30 à 50% des patients.

Elle se manifeste par une douleur thoracique typique généralement unilatérale exacerbée par l'inspiration profonde et entraînant une polypnée superficielle.

Il s'agit souvent d'un épanchement pleural de faible abondance rarement décelable à l'examen clinique, mis en évidence sur les radiographies standards : L'épanchement, généralement minime, à type de comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique. L'atteinte est rapidement résolutive (2jours, voire moins). Les adhérences pleurales secondaires à une pleurésie récurrente sont rares.

Rarement, des épanchements importants ou une atélectasie peuvent être observés [59]. La douleur peut irradier vers l'épaule, le dos ou l'abdomen.

Elle peut être associée à une péritonite et rarement à une péricardite.

Notre malade n'a pas présenté de pleurésie.

b-3 : Les autres sérites [56]

La péricardite se voit chez moins de 1 % des patients.

L'autre sérite plus rare est la vaginalite testiculaire, responsable d'une grosse bourse aiguë inflammatoire douloureuse.

Le diagnostic de torsion testiculaire peut être porté à tort chez le jeune garçon avec intervention chirurgicale inutile.

L'atteinte des séreuses n'a pas été retrouvée chez notre patient (péricarde, plèvre).

c- Quant à l'atteinte articulaire

Elle est fréquente chez l'enfant [64][65].

L'atteinte articulaire pose des difficultés diagnostiques avec l'arthrite juvénile idiopathique si elle est isolée ou inaugurale.

Un traumatisme minime ou un effort physique peut déclencher l'accès articulaire.

L'atteinte concerne une ou plusieurs articulations. La présentation polyarticulaire est très rare.

L'atteinte concerne surtout les membres inférieurs, les moyennes et grosses articulations (chevilles, genoux).

Néanmoins la localisation de l'atteinte peut varier d'un accès à un autre.

L'atteinte des articulations des membres supérieurs et des petites articulations est peu fréquente.

L'atteinte articulaire dans la FMF peut aller de la synovite aiguë à l'arthrite chronique déformante.

La plus typique et la plus fréquente des atteintes est la monoarthrite de la cheville ou du genou de durée courte. [59]

Dans environ la moitié de ces crises, une éruption cutanée érythémateuse est présente en regard de l'articulation atteinte. Cette éruption peut être plus marquée sur les malléoles médiales et/ou latérales ou sur le dos du pied. Elle a donc été décrite comme "l'arthrite rouge". Ceci souligne l'importance l'importance d'éliminer les diagnostics différentiels [66].

Des épanchements articulaires peuvent être mis en évidence, surtout au niveau des genoux. Le liquide synovial est stérile, mais riche en neutrophiles.

Elles n'entraînent en général pas d'érosions osseuses ni de destruction articulaire.

La durée des crises articulaires est d'environ 4 jours. Elles se résolvent sans séquelle.

Dans moins de 5 % des cas il peut y avoir des arthropathies prolongées majoritairement aux hanches ou genoux.

Notre patient avait des arthralgies importantes lors des accès sans signes inflammatoires locaux.

d-Pour l'atteinte musculaire :

Elle est observée chez 20 % des patients. [67]

Il s'agit surtout de myalgies ainsi que des douleurs des plantes et des talons, impactant la qualité de vie des patients. C'est le cas pour notre patient.

L'étiopathogénie reste encore indéterminée. Des biopsies cutanées réalisées chez différents patients supposent que cette atteinte serait liée à une vascularite avec un bilan musculaire normal, à savoir : enzymes musculaires, EMG, biopsie [58][68].

Les myalgies sont déclenchées par un effort prolongé : à type de station debout ou de marche et siègent surtout aux mollets. Elles sont présentes souvent en dehors des poussées fébriles mais peuvent se voir au cours des accès.

À l'examen musculaire, les mollets sont douloureux à la pression et peuvent être tendus, augmentés de volume et chauds.

La douleur à l'effort au niveau des jambes, non associée à la fièvre, fait partie des critères mineurs de diagnostic [69].

Ces myalgies régressent spontanément en quelques heures ou jours sans qu'aucun traitement ne soit réellement efficace.

Notre patient avait des myalgies importantes et invalidantes accompagnant la fièvre et les douleurs articulaires.

Le syndrome des myalgies fébriles prolongées comprend des myalgies intenses, de la fièvre, des douleurs abdominales et des arthralgies ou arthrites pour une durée de **4 à 6 semaines**. Un purpura vasculaire mimant une vasculite à immunoglobulines A, peut survenir. Les enzymes musculaires sont normales mais le syndrome inflammatoire est important.

Une étude réalisée par Vildan F et al [70], objective des myalgies invalidantes et graves entraînant une impotence fonctionnelle totale avec une prédominance au niveau des membres inférieurs. Dans d'autres séries, ces myalgies ont été diffuses [62].

Majeed et al. ; et Odabas et al. [71] ont retrouvé des cas sporadiques d'enfants souffrant du syndrome de myalgies fébriles prolongées

Dans une étude réalisée au niveau du service P4 [72], un seul patient sur 10 a présenté des myalgies spontanément résolutive.

e- Concernant l'atteinte cutanée :

e-1 Pseudo-érysipèle :

C'est la manifestation cutanée la plus typique et spécifique de la FMF.

Quand ces signes cutanés sont soigneusement recherchés, ils sont présents chez un patient sur deux. C'est un critère mineur dans les critères de Hashomer. Souvent, le pseudo-érysipèle est déclenché par un traumatisme local mineur.

Il s'agit de placards rouges, de grandes tailles, douloureux, chauds, indurés.

Il sont généralement localisés au niveau des membres inférieurs: situés électivement sous le genou au niveau de la région crurale, la région pré-tibiale, la région péri-malléolaire et du dos du pied, parfois associées à de la fièvre. Ils durent 3 à 4 jours. [72]

Certains auteurs distinguent soigneusement le pseudo-érysipèle de l'arthrite rouge. L'examen histologique révèle une infiltration de PNN au niveau du derme surtout au début. [73].



Figure N°19 : Pseudo-érysipèle de la cheville droite chez un patient atteint de FMF [72]

e-2 D'autres lésions cutanée à type d'érythèmes : Ce sont des lésions uniques ou multiples à type de placards cellulodermiques, siégeant au niveau du tronc, des quatre membres, du visage et du cou

e-3 : Rarement

- Des œdèmes indolores non inflammatoires du visage, du dos des mains, des mollets.
- Des lésions d'urticaire accompagnant les crises sont parfois observés.
- L'aphtose buccogénitale, les nodules sous-cutanés et de purpura vasculaire déclive témoignent de la présence de pathologies associées telles : purpura rhumatoïde, périartérite noueuse cutanée, maladie de Crohn, maladie de Behçet.

Nous n'avons pas retrouvé des signes cutanés de la maladie chez notre patient.

f- Par rapport à l'atteinte rénale [82]

Cette atteinte est fréquente et documentée dans plusieurs études.

Notre malade n'a pas présenté d'atteinte rénale.

On distingue, l'atteinte rénale dans le cadre de la néphropathie non amyloïde et l'amylose rénale.

Néphropathie non amyloïde:

La maladie rénale non amyloïde est une manifestation rare mais bien connue de la FMF [74]

Elle est due au retard de traitement ou à la non observance thérapeutique.

Environ 1/4 des patients FMF présentent ce type de néphropathie.

On distingue : la glomérulonéphrite rapidement progressive, la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA ou d'IgM, la PNA récurrente, .. [75] [11][76]

Dans le cadre des vascularites associées à la FMF, telles que la vascularite à IgA et la périartérite noueuse, l'atteinte rénale à type de glomérulonéphrite a été décrite [78]

En effet, une étude italienne réalisée chez des enfants atteints de FMF, a objectivé un cas d'hématurie macroscopique avec protéinurie au cours des accès (fièvre + douleurs abdominales). L'étude anatomopathologique de la biopsie rénale a montré une néphropathie à IgA, pas d'amylose. [79]

L'évolution était favorable après traitement par colchicine avec disparition totale des signes cliniques et normalisation de la fonction rénale.

Ceci souligne l'importance du dépistage de l'atteinte rénale dans la prise en charge de la FMF.

L'amylose rénale [72] [80] [83] [89]

L'amylose secondaire est due à un dépôt rénal de la substance amyloïde A, elle représente la complication la plus redoutable et la plus grave de la FMF.

Elle est généralement liée au génotype M694V

En effet, les patients homozygotes pour le génotype M694V présentent un risque six fois plus élevé d'amylose par rapport aux patients atteints de FMF porteurs d'autres mutations du gène MEFV. Néanmoins, cette association n'est pas obligatoire, d'ailleurs d'autres génotypes avec différentes mutations hétérozygotes composites et homozygotes ont été décrites en association à l'amylose rénale.

L'amylose rénale est révélée typiquement par un syndrome néphrotique avec une progression rapide vers une insuffisance rénale terminale.

4 principales étapes évolutives de l'amylose rénale :

- Dépôts de substance amyloïde asymptomatique
- Protéinurie
- Syndrome néphrotique
- Insuffisance rénale terminale

Il est indispensable d'éliminer les différentes causes primaires et secondaires du syndrome néphrotique pour déterminer le bon choix thérapeutique.

La microalbuminurie est le premier signe d'insuffisance rénale dans la FMF, mais de nouveaux marqueurs tels que la lipocaline associée à la gélatinase neutrophile (NGAL) peuvent modifier radicalement l'évolutivité de la maladie sur le plan rénal.

La protéine sérique amyloïde A (SAA) est actuellement considérée comme un indicateur fiable de l'inflammation infra-clinique et de l'observance du traitement.

Selon de nouvelles preuves, le SAA pourrait également avoir un rôle pathogène actif dans la régulation de l'activité de l'inflammasome NALP3 et être un prédicteur de l'évolution clinique de l'amylose AA.

Une étude turque a montré une diminution significative de la CRP, de la VS et de la protéinurie après un traitement par les anti-IL1 chez 17 patients atteints de FMF compliquée d'amylose avec normalisation de ces paramètres biologiques chez 12 patients sur 17.

Cette étude a objectivé le rôle des inhibiteurs de l'IL-1 dans le contrôle des crises et de l'activité inflammatoire dans la FMF chez 17 patients compliqués d'amylose AA. Ceci a permis de préserver la fonction rénale. [83]

Au stade d'insuffisance rénale terminale, la transplantation rénale est le seul traitement possible. Une étude réalisée par Altindal M et al, a montré que le résultat de la transplantation rénale chez les patients atteints d'amylose rénale secondaire à la FMF, était similaire à celui observé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale secondaire à d'autres étiologies.

La récurrence amyloïde post-transplantation malgré un traitement à la colchicine, une intolérance gastro-intestinale et des infections mortelles restent une préoccupation majeure après le geste. [84]

Tableau 4: Facteurs de risque de l'amylose AA [81]

| Facteurs de risques | Augmentation du risque multiplié par |
|---|--------------------------------------|
| Sexe masculin | 1.7-4 |
| Arthrite | 2.3-2.4 |
| Crises très fréquentes ≥ 20 par an | 2.0 |
| Histoire familiale d'amylose AA | 2.0 |
| Inflammation chronique | 3.59-13 |
| Homozygotie M694V | 2.6-4.3 |
| Génotype SAA1 α/α | 3-6.9 |
| Habitant en Turquie, Moyen orient, Arménie vs. Europe | 1.5-3.2 |

Notre patient n'a pas fait d'atteinte rénale, ainsi que dans la série de FMF de notre formation.

g- Les autres manifestations :

L'atteinte neurologique : l'association avec la FMF n'est pas claire, la méningite aseptique récidivante (méningite de Mollaret) a été décrite comme une manifestation rare de FMF [85]. Il s'agit d'attaques spontanées de fièvre, de maux de tête et de signes de méningisme.

L'hépatosplénomégalie : elle peut être retrouvée chez un tiers des patients atteints de FMF. Chez certains patients, elle est secondaire à une amylose AA.

1-2-3 les formes frustrées ou atypiques :

Elles avoisinent les 30% des cas. Les manifestations cliniques sont articulaires ou musculaires isolés. La FMF est évoquée devant les antécédents familiaux et aussi l'origine ethnique à risque.

1-3 : En rémission des crises:

Le patient est souvent asymptomatique et son état général est conservé. Certaines formes subaigües ou chroniques sont décrites, faisant suite à la récurrence des crises.

- La phase de rémission est de durée variable, entre 3 à 4 ans en moyenne. Les crises s'installent pendant toute la vie avec une tendance vers l'extinction définitive avec l'âge.

Le profil des crises peut varier dans le temps chez un même patient :

- Certains patients ont des crises très atténuées et/ou très peu de crises qui rendent leur vie tout à fait supportable d'autant que les signes ont tendance à diminuer après 40 ans.

- D'autres patients, vivent un véritable «état de mal périodique» et ont des crises sévères quasi quotidiennes et résistantes aux traitements.
- Dans tous les cas de figure, de longues rémissions sont possibles : La période
- des rémissions peut être de quelques jours à plusieurs années chez un même patient. [53].

Les facteurs déclenchant une crise sont :

- L'Activité physique intense,
- La fatigue,
- Le stress émotionnel,
- L'exposition au froid,
- Certains aliments : choux, chocolat, oignons,
- La chirurgie,

mais aucun de ces facteurs n'a été clairement démontré[53].

Le pronostic est fonction essentiellement de la survenue d'une amylose qui est liée à:

- La sévérité de la maladie,
- L'âge de début,
- L'intensité et la fréquence des crises,
- L'origine ethnique du patient.

En l'absence d'une prise en charge thérapeutique précoce et adaptée, la répétition des crises engendre des complications. Ceci souligne l'importance du suivi des malades.

Ainsi, La surveillance des patients se base principalement sur l'évaluation :

- Clinique: Température, poids, taille, tension artérielle et signes cliniques.
- Para clinique:
- VS, CRP, urée, créatinine , protéinurie
- et l'imagerie Elle permet d'évaluer l'évolution de la maladie sous traitement et de dépister les complications inhérentes à l'affection et aux thérapeutiques.

2- Critères diagnostiques de FMF :[52] [32] [69] [86] [87]

2-1-Critères de Tel HaShomer :

Critères de Tel HaShomer pour le diagnostic de la fièvre méditerranéenne familiale*

Critères majeurs

Attaques typiques † de

- Péritonite (généralisée)
- Pleurite (unilatérale) ou péricardite
- Arthrite monoarticulaire de la hanche, du genou ou de la cheville
- Fièvre seulement

Crises incomplètes‡ de l'abdomen

Critères mineurs

Crises incomplètes‡ impliquant le thorax et/ou les articulations

Douleur des jambes à l'effort

Réponse favorable au traitement par la colchicine

* Le diagnostic nécessite ≥ 1 critère majeur *ou* ≥ 2 critères mineurs.

† Les crises typiques sont récurrentes (au moins 3 épisodes du même type), fébriles (température rectale $\geq 38^\circ \text{C}$) et de courte durée (12 heures à 3 jours).

‡ Les crises incomplètes sont douloureuses et récidivantes. Elles diffèrent des attaques typiques par 1 ou 2 caractéristiques:

- La température est normale ou $< 38^\circ \text{C}$.
- L'attaque dure plus longtemps ou moins longtemps qu'une attaque typique, mais ne dure pas moins de 6 heures et ne dure pas plus d'une semaine.
- Il n'y a aucun signe de péritonite pendant les crises abdominales.
- Les crises abdominales sont localisées.
- L'arthrite se produit dans une articulation autre que la hanche, le genou ou la cheville.

2-2- Critères simplifiés de Livneh :

Critères majeurs

Accès typiques récurrents (au moins 3) avec fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$ et d'une durée de 12 à 72h

- péritonite (généralisée)
- pleurésie (unilatérale) ou péricardite
- monoarthrite (hanche, genou, cheville)
- fièvre isolée
- accès abdominal incomplet

Critères mineurs incomplet touchant un ou plus des sites suivants :

- articulation
- Douleurs des membres inférieurs à l'effort
- Réponse favorable à un traitement par colchicine

Diagnostic positif de FMF si :

- Présence de 1 critère majeur
- Ou présence de 2 critères mineurs

2-3- Les critères de Yalçinkaya :

Plusieurs critères cliniques ont été élaborés pour aider à poser le diagnostic de FMF. Cependant, seule une équipe Turque a développé des critères pédiatriques : **Critères de Yalçinkaya**

| Critère | Description |
|---------------------------|---|
| Fièvre | Température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, pendant 6 à 72 heures, ≥ 3 épisodes fébriles |
| Douleurs abdominales | pendant 6 à 72 heures, ≥ 3 épisodes douloureux |
| Douleurs thoraciques | Pendant 6 à 72 heures avec au moins 3 épisodes douloureux |
| Arthrite | pendant 6 à 72 heures, ≥ 3 épisodes d'arthrites, oligoarthrite |
| Histoire familiale de FMF | |

Le diagnostic est retenu si présence d'au moins 2 critères pour les populations avec une haute endémicité de FMF ou présence de 3 critères pour les populations non obligatoirement méditerranéennes.

Le diagnostic est :

- probable si 2 critères sont présents
- peut être retenu si 3 critères sont présents

2-4 : Les complications :

***L'amylose secondaire : [72]**

Peut concerner l'atteinte rénale mais aussi le système cardiovasculaire, le tractus gastro-intestinal et le système nerveux central.

***Le retard staturo-pondéral**

***Les troubles psychologiques** à type d'anxiété et d'irritabilité.

3. Sur le plan paraclinique :

3- 1- Le bilan biologique :

Comme pour la clinique, les anomalies biologiques sont paroxystiques.

1. Recherche d'un syndrome inflammatoire :

il est caractéristique lors des poussées.

Les anomalies les plus constantes concernent certaines protéines de la phase aiguë de l'inflammation :

- Élévation de la C-réactive protéine (CRP),
- Élévation du fibrinogène,
- Élévation vitesse de sédimentation qui est supérieure à 20mm/h.
- Élévation des leucocytes pouvant atteindre 20000/mm³ mais elle est inconstante et de durée brève (<24h)
- D'autres anomalies peuvent se voir notamment : une thrombocytose, une anémie et moins fréquemment une augmentation des immunoglobulines surtout les immunoglobulines A et D. [88]
- protéine Sérum Amyloid A (SAA) : c'est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation.

La protéine sérique amyloïde A (SAA) est actuellement considérée comme un indicateur fiable de l'inflammation infra-clinique et de l'observance du traitement.

Selon de nouvelles preuves, le SAA pourrait également avoir un rôle pathogène actif dans la régulation de l'activité de l'inflammasome NALP3 et être un prédicteur de l'évolution clinique de l'amylose AA.[89]

Synthétisée par les hépatocytes sous le contrôle de cytokines, notamment de l'IL-1, sa demi-vie plasmatique est d'environ 10 heures. Sa concentration sérique peut augmenter très rapidement (en 6 à 12 heures) et dans des proportions très importantes (jusqu'à 1000 fois la valeur de base) en réponse à un stimulus inflammatoire.

Le retour aux valeurs normales se fait en trois à quatre jours, si la réaction inflammatoire évolue sans complication.

Chez les sujets sains, les valeurs de SAA sérique sont habituellement inférieures 15 mg/l.

La SAA sérique atteint des valeurs comprises entre 100 et 1000 mg/l au cours des infections bactériennes et fongiques, des cancers, des traumatismes tissulaires, de l'infarctus du myocarde et des maladies auto-immunes comme les vascularites ou la polyarthrite rhumatoïde. Des élévations modérées (10 à 100 mg/l) sont souvent retrouvées au cours des infections virales, du lupus érythémateux systémique et des réactions inflammatoires localisées avec lésion tissulaire (cystite, infarctus cérébral, appendicite).

Notre patient avait un syndrome inflammatoire à chaque poussée.

- Bilan rénal:

Il est systématiquement demandé à chaque consultation pour dépister précocement l'amylose rénale et même au moment du diagnostic dès qu'on suspecte la maladie.

- Fonction rénale : urée et créatinine sanguine
- Microalbuminurie [89]
- Compte d'Addis à la recherche d'une hématurie microscopique
- ECBU
- Protéinurie des 24h [88]

Le bilan rénal est resté normal chez notre patient durant toute l'évolution de la maladie.

3-2- Imagerie :

Radiographie thoracique de face :

- Souvent normale, parfois met en évidence une lame d'épanchement pleural et/ ou bande d'atélectasie persistante entre 2 à 10jours [90] [91] [92].

Radiographie des articulations :

- Les lésions de déminéralisation et de destruction cartilagineuse sont les principales lésions décrites dans la littérature . [92].

Échographie abdominale :

- Examen simple, non irradiant, manque de spécificité dans cette maladie
- Intérêt pour écarter une urgence chirurgicale. [92].
- Pour certains, la Tomodensitométrie (TDM) abdominale peut aider dans la vérification de la normalité de l'appendice et l'absence d'occlusion intestinale. Elle peut mettre en évidence d'autres signes évoquant une crise de FMF comme un épanchement péritonéal de

faible abondance (70%), des adénopathies mésentériques (45%) et une splénomégalie (20%) [93].

- Une série de 31 cas, a retrouvé une splénomégalie homogène chez 2 patients et une hépatosplénomégalie avec ganglions mésentériques chez 1 patient. [92].
- Notre patient a présenté des adénopathies abdominales et des granulations péritonéales

3-3- Le test génétique :

a. Déroulement du test

Si la démarche clinique et biologique a permis de suspecter le diagnostic de FMF, les examens génétiques sont intéressants pour conforter ce dernier.

Le test peut être réalisé au Maroc à l'Institut National d'hygiène INH ou d'autres laboratoires.

b. Les mutations recherchées

Aujourd'hui, on dénombre 314 mutations pour le gène MEFV. Toutefois, certaines sont retrouvées beaucoup plus fréquemment, telles que M694F, M694I, M680I et V726A. À elles quatre, elles représentent 80 % des mutations rencontrées chez les malades. Ces quatre mutations sont retrouvées au niveau de l'exon 10 du gène.

c. Interprétation du test

Voir partie du rappel génétique ci-dessus

Bien que la forme homozygote est la plus fréquente, l'étude génétique de notre patient a révélé une forme hétérozygote composite.

Score de sévérité

Actuellement, un groupe international d'experts de FMF a établi un nouveau score de gravité consacré aux enfants (**Tableau N°6**), montrant de meilleures spécificités et sensibilités par rapport aux scores préexistants [130].

Selon une étude réalisée par Özdemir et al sur 160 enfants âgés entre 6 mois et 18ans, le score ISSF peut être considéré comme un moyen adaptée et efficace pour le suivi de la gravité de la maladie chez les patients pédiatriques atteints de FMF permettant ainsi une meilleure prise en charge. [131] (**Tableau N°5**)

Tableau 5: Le score international de sévérité de la fièvre méditerranéenne familiale

| | | |
|--|--|----------|
| 1/ Séquelle chronique | Amylose, Retard de croissance, Splénomégalie | 1 point |
| 2/ Dysfonction d'organe | Protéinurie d'origine rénale secondaire à la FMF | 1 point |
| 3/ Insuffisance d'organe | Cœur, Foie, etc. dû à la FMF | 1 point |
| 4/a/ Fréquence des crises | 1-2 par mois | 1 point |
| 4/b/ Fréquence des crises | Plus de 2 par mois | 2 points |
| 5/ Élévation des facteurs de la phase aiguë pendant la période de rémission, au moins 2 semaines ou plus doivent s'être écoulées après la dernière crise | Au moins un des marqueurs suivant : CRP, SAA, VS, fibrinogène | 1 point |
| 6/ Survenue de 2 types d'attaques ou plus lors d'une crise aiguë | Péricardite, pleurésie, péritonite, synovite, érythème érysipèle-like, atteinte testiculaire, myalgies, etc. | 1 point |
| 7/ Plus de 2 types d'attaques au cours de l'évolution de la maladie | Fièvre isolée, péricardite, pleurésie, péritonite, synovite, érythème érysipèle-like, atteinte testiculaire, myalgies, etc | 1 point |
| 8/ Durée d'attaque | Au moins 3 attaques qui durent plus de 72h en un an | 1 point |
| 9/ Douleur au niveau des membres inférieurs à l'effort | Après avoir éliminé toutes les autres causes : douleurs dues à la position debout prolongée et/ou l'exercice physique | 1 point |

Chez notre patient, le score de sévérité est de 6 en faveur d'une forme sévère.

D/ LES MESURES THÉRAPEUTIQUES:

A/ But principal :

L'amélioration de la qualité de vie des patients en vue de :

- Améliorer les symptômes et juguler la douleur.
- Diminuer les poussées et obtenir une rémission
- Supprimer l'inflammation infra-clinique pour éviter le développement de l'amylose secondaire

B/ Moyens et indications :

1/ Analgésiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-spasmodiques :

C'est un **traitement symptomatique**, introduit lors des poussées pour améliorer les manifestations cliniques. Son efficacité est partielle.

On peut utiliser des antalgiques usuels du palier 1 jusqu'aux morphiniques si besoin.

2/ Colchicine [94] [142] :

La colchicine est le **traitement de fond** de la FMF dès 1972. Il a été instauré par Ozkan et Goldfinger.

Trois études réalisées en 1974 ont élucidé son intérêt dans la prévention au long cours des accès et la diminution de l'inflammation sous-jacente.

Objectifs du traitement:

- La prévention de la survenue des crises inflammatoires de la FMF.
- La normalisation du bilan inflammatoire entre les poussées.
- La prévention de la complication la plus grave : l'amylose secondaire.

Mécanisme d'action:

■ C'est un alcaloïde dérivé d'une plante automnale, le colchique appartenant à la famille des "poisons du fuseau". (**Figure N°17**)



Figure N°20 : Image du colchique

- Elle a une action antimitotique par sa liaison avec la tubuline qui est la sous-unité élémentaire des microtubules, empêchant la polymérisation de ces derniers, ce qui entraîne un blocage des cellules en métaphase.
- L'action anti-mitotique au niveau des polynucléaires neutrophiles réalise l'effet anti-inflammatoire.
- L'action sur la répartition des molécules d'adhésion cellulaire sur les polynucléaires neutrophiles diminue leur migration.

- L'activation de la RhoA GTPase puis la phosphorylation de la pyrine qui se lie à la protéine 14-3-3 empêche la constitution de l'inflammasome, c'est une action caractéristique dans la FMF.
- Elle inhibe l'induction de la caspase 1 et de l'IL-1 β .

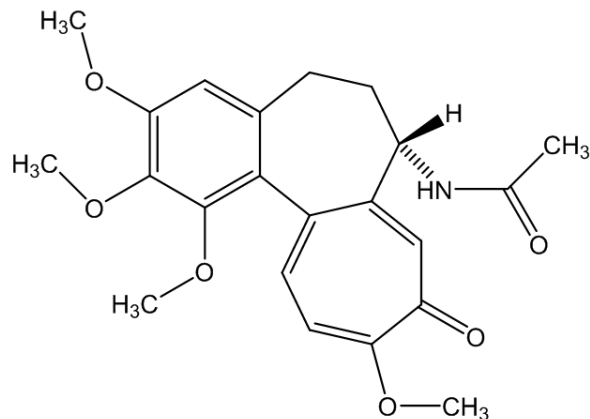


Figure N°21 : Structure de la Colchicine [95]

La colchicine diminue donc la production de certains médiateurs de l'inflammation tels : les leucotriènes, l'interleukine 1 et certaines molécules responsables du chimiotactisme des cellules inflammatoires.

Posologies et voie d'administration: [53]

- La colchicine est administrée par voie orale.
- Au début du traitement, la dose préconisée est de:
- 0,5 mg/j chez l'enfant de moins de 5 ans ;
- 1 mg/j pour la tranche d'âge entre 5 à 10 ans ;
- 1 à 1,5 mg/j pour les enfants de plus de 10 ans.

- Si ce traitement s'avère inefficace après une durée d'au moins 3 mois, la dose est augmentée par paliers de :
 - * 0,25 mg avant 10ans
 - * 0.5 mg pour les enfants âgés plus de 10ans
- Jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique sans dépasser la dose maximale de 2 mg/j au long cours chez l'enfant dans les cas très invalidants durant 3mois en surveillant les effets secondaires.

Selon des études menées par Astvatsatrian et al . [96] [97] chez le petit enfant, la variabilité du poids et de la surface corporelle imposent une prudence concernant les posologies. D'où l'intérêt des posologies en mg/kg/j ou en mg/m²/j qui seraient plus convenables chez ces patients.

Dans ces études, un quart des patients avaient besoin de «doses optimales de colchicine efficaces» supérieure à 0,05 mg / kg / jour, avec un minimum de 0,02 mg / kg / jour.

Événements indésirables :

En général, le traitement par colchicine est bien toléré.

*20% des patients développent des effets indésirables digestifs, d'intensité légère à modérée, à type de diarrhée, douleurs abdominales. Ils sont généralement transitoires au début du traitement et peuvent être contrôlés par l'introduction progressive du médicament ou le fractionnement des doses.

*Rarement, une neutropénie, une myopathie, une neuropathie et une chute de cheveux peuvent survenir. [94]

* Les facteurs de mauvaise tolérance de la colchicine sont:

- Les associations médicamenteuses (macrolides, statines..) ,
- l'insuffisance
- rénale ce qui impose une adaptation des posologies.
- Le surdosage en colchicine

Pharmacocinétique : [98] [99]

La colchicine est métabolisée par le foie via le cytochrome P3A4, et est éliminée par les voies biliaires et rénale via le transporteur P-gp.

- Ceci impose un ajustement des doses selon les fonctions rénales et hépatiques.

En cas de DFG<25ml/min, le risque d'accumulation et de toxicité est élevé.

En cas d'augmentation des transaminases à plus de 2 fois la normale, une diminution de la posologie de la colchicine est recommandée.

- Par ailleurs, les macrolides, l'itraconazole et certains antirétroviraux sont des inhibiteurs du cytochrome P3A4, et le tacrolimus, la cyclosporine sont des inhibiteurs du transporteur P-gp, ce qui impose une diminution des doses de colchicine en cas de prise associée à ces médicaments.

Résistance à la colchicine:[94]

- Dans 2/3 des cas, la prise de colchicine au long cours entraîne une rémission totale.
- Pour 1/3 des cas, elle entraîne une rémission partielle, à savoir une diminution significative de la fréquence des accès.

- Résistance à la colchicine :
 - 5 à 10% des patients ne répondent pas aux doses maximales tolérées.
 - Elle est fréquente chez les patients homozygotes pour M694V
 - Selon l'European League Against Rheumatism (EULAR),
 - la résistance à la colchicine est définie par :
 - la survenue d'au moins 1 poussée par mois chez un patient
 - la bonne observance du traitement à la dose maximale tolérée depuis au moins 6 mois.
- Pour retenir une résistance à la colchicine, Il faut éliminer :
 - une mauvaise observance thérapeutique,
 - une autre étiologie de l'inflammation : pathologie inflammatoire rhumatismale, digestive,
 - un problème psychiatrique

Au-delà de la colchicine, de nouveaux anticorps monoclonaux tels que les inhibiteurs de l'IL-1 anakinra et canakinumab, et le tocilizumab anti-IL-6 peuvent représenter une clé pour optimiser le traitement de la FMF et la prévention ou le contrôle de l'amylose AA. (Figure N 19)

L'alternative thérapeutique est basée sur les anti-IL1 en deuxième intention.

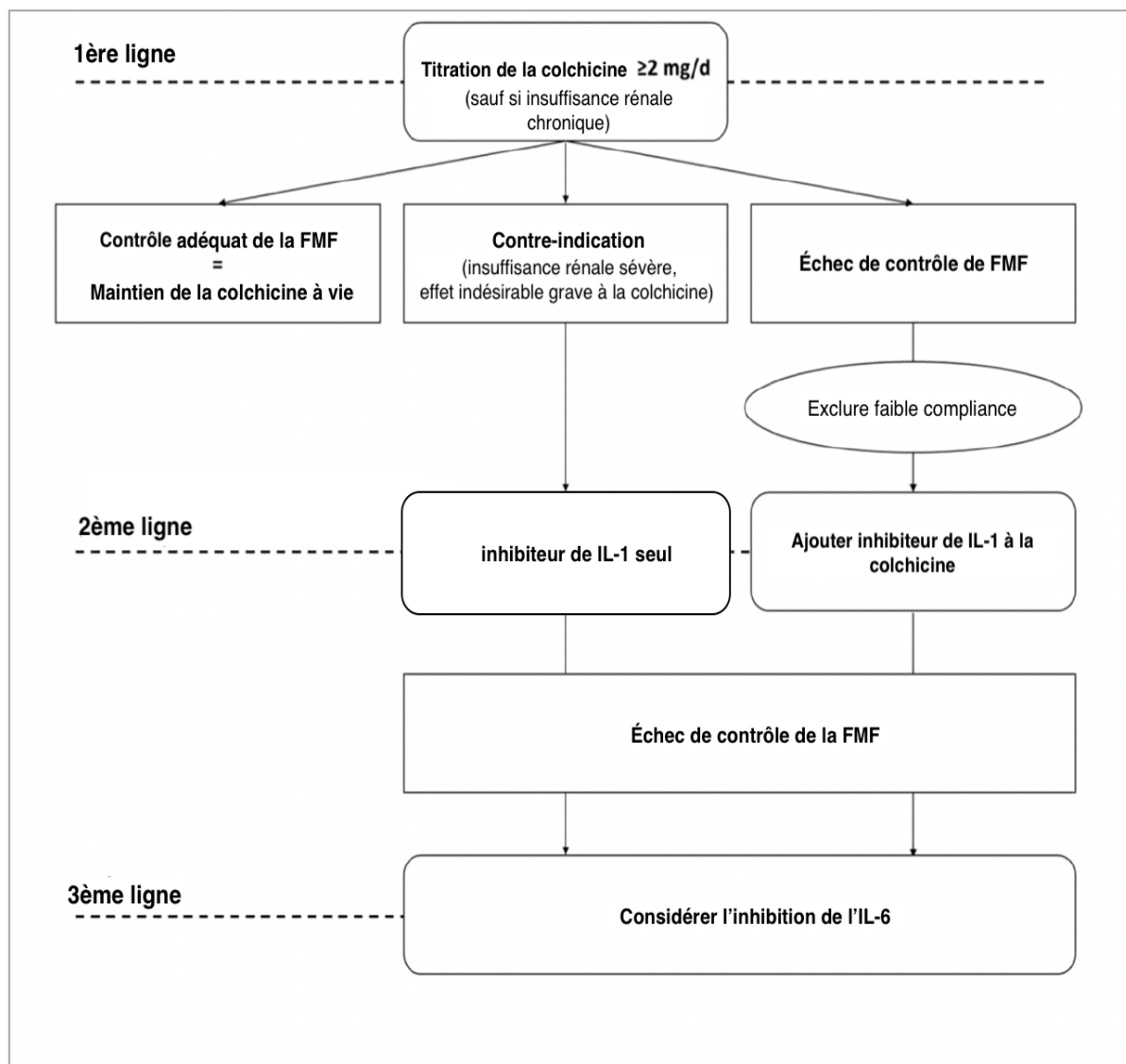


Figure N°22 : Proposition d'un algorithme thérapeutique pour l'amylose AA chez les patients atteints de FMF. [141]

3/ La biothérapie :

Après la mise en exergue du rôle de l'IL-1 (Chapitre physiopathologie), dans la pathogenèse de la FMF, l'inhibition de l'IL-1 par la biothérapie reste une approche thérapeutique prometteuse des FMF résistantes à la colchicine.

a. Définitions: [100]

Les biothérapies recouvrent :

- les thérapies cellulaires utilisant des cellules souches ou différenciées
- les thérapies tissulaires utilisant différentes greffes de tissus vivants
- les thérapies géniques se basant sur le transfert de gènes et l'intervention sur les gènes
- les thérapies à base de molécules naturelles du corps humain synthétisées par des bactéries ou des cellules, tels que des anticorps, des protéines bioactives : facteurs de croissance, les interleukines, protéines recombinantes: Anakinra, insuline, anti-thrombine III recombinante ...

Les biothérapies sont des thérapies élaborées par génie biologique. Elles englobent différentes mesures thérapeutiques, à savoir la thérapie cellulaire, la thérapie génique, et les thérapies immunologiques.

Ce sont des moyens thérapeutiques basés sur l'utilisation de molécules élaborées à partir d'un organisme vivant ou de ses produits.

- Utilisation d'organismes vivants (gènes, cellules, tissus, ferments, levures, certains microbes)

- Substances (ou mimétiques) prélevées d'organismes vivants (hormones, anticorps, interleukines...)

De nos jours, il existe 3 agents anti IL-1 : anakinra, canakinumab et rilonacept.

L'efficacité de ces inhibiteurs ont été testés dans des essais contrôlés randomisés

b. Structure de la molécule de l'anakinra:

L'**anakinra** (Kineret, Laboratoire Amgen) est une protéine recombinante analogue de l'antagoniste endogène du récepteur de l'IL-1 qui inhibe de façon compétitive des récepteurs aux IL1 alpha et beta

La différence de l'anakinra par rapport à son homologue naturel est le fait qu'elle soit non glycosylée et qu'elle possède un **résidu unique de méthionine siégeant à l'extrémité N- terminale**. [38]

Cette protéine recombinée a un poids moléculaire de **17,3 kilodaltons**.et est constituée de **153 acides aminés**. [38]

Les premières études de cette protéine ont concerné le traitement de l'endotoxémie du choc septique ainsi que celui de la pathologie du greffon contre l'hôte corticorésistante.

À l'heure actuelle, l'anakinra est indiqué dans le traitement de diverses pathologies inflammatoires notamment la maladie périodique.

- Formule chimique de la protéine :[101]

C759 H1186 N208 O232 S10

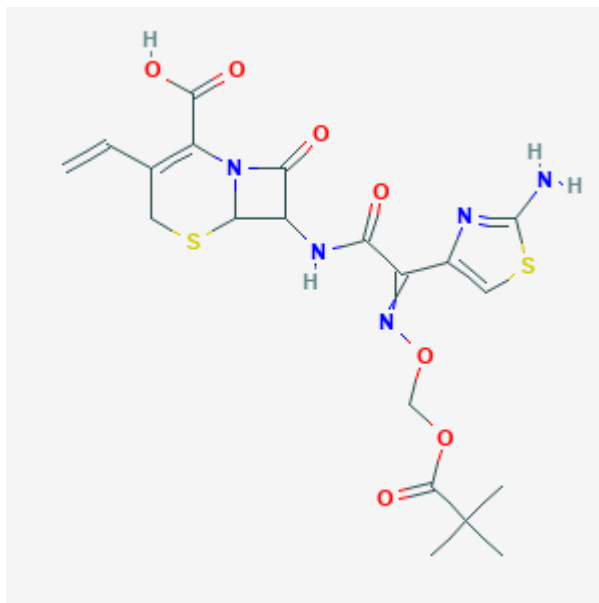


Figure N°23 : Structure chimique de l'anakinra

Poids moléculaire moyen : 17257.6 Da

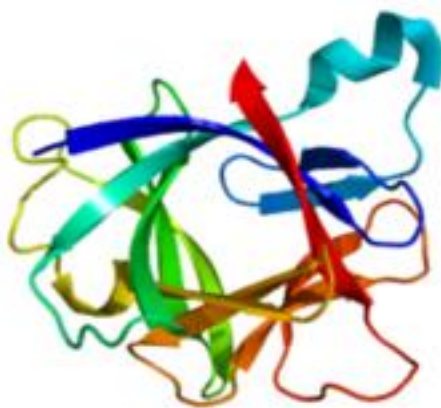


Figure N°24 : Représentation moléculaire de l'anakinra [102]

c. Technique de production de l'anakinra

L'Anakinra est produite par des cellules d' Escherichia coli selon la technique de l'ADN recombinant.

Technique de l'ADN recombinant :

C'est une manipulation au laboratoire d'ADN, ou des fragments d'ADN de génomes complexes. Ces derniers sont coupés puis recombinés au moyen d'enzymes.

L'ADN **recombinant** est ensuite inséré dans un organisme vivant (e.coli) pour synthétiser la protéine recombinante.[103]

d. Résumé des caractéristiques du produit

- ANAKINRA [104]



Figure N°25: Anakinra solution injectable

DÉNOMINATION : Kineret 100 mg/0,67 mL, solution injectable

COMPOSITION :

La seringue est graduée préremplie contient 100 mg d'anakinra* pour 0,67 mL (150 mg/mL).

* c'est un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine (r-metHu IL-1ra) produit sur des cellules d'Escherichia coli par la technique de l'ADN recombinant.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Solution injectable (injection): limpide, incolore à légèrement opalescente pouvant contenir des particules translucides à blanches, amorphes, liées au produit.

e. Pharmacocinétique de l'anakinra [105] [94] [106]

L'anakinra est un gros polypeptide (17 kDa) dont la biodisponibilité est de 95% après une injection sous-cutanée chez des individus sains. [94]

- La demi-vie de l'anakinra : **4 à 6 heures**

La demi-vie correspond au temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa concentration plasmatique diminue de moitié. [107]

La demi-vie terminale de l'anakinra est plus longue lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée que par voie intraveineuse, avec une clairance similaire. Ceci indique que l'absorption est plus lente que l'élimination quand l'injection est sous-cutanée. [106]

Après administration sous-cutanée, la demi-vie augmente significativement avec à la fois le poids corporel et l'IMC. Ceci suggère que la constante du taux d'absorption diminue à mesure que ces variables augmentent. En effet, ce médicament a des demi-vies plus longues chez les personnes plus obèses, ce qui suggère que ceux qui ont un plus grand tissu adipeux ont un transport d'anakinra plus lent et, par conséquent, une absorption sous-cutanée systémique moins rapide. [106]

- La concentration plasmatique maximale (C_{max}):

La concentration plasmatique du médicament augmente avec le degré d'absorption.

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte lorsque la vitesse d'élimination du médicament est égale à sa vitesse d'absorption. [108]

La concentration plasmatique maximale est plus élevée lors de l'administration intraveineuse de l'anakinra par rapport à l'administration sous-cutanée (24 à 29 fois plus élevée).

De plus, le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Tmax) après injection sous-cutanée variait de 3,7 h à 4,3 h chez des volontaires sains.

Tous ces résultats suggèrent que l'administration intraveineuse de l'anakinra permet une concentration plasmatique maximale plus élevée et plus rapide (c'est-à-dire une Cmax plus élevée et un Tmax plus court), par rapport à l'administration sous-cutanée.

- Anakinra et barrière hémato-encéphalique :

Lors de l'administration intra-veineuse de l'anakinra, cette dernière peut traverser la barrière hémato-encéphalique, bien qu'il s'agisse d'une grande protéine avec une pénétration très faible (4 %) dans le liquide céphalorachidien.

L'administration sous-cutanée d'anakinra est neuroprotectrice chez le rat, bien que des doses très élevées soient nécessaires. On pourrait en déduire que l'administration intraveineuse d'anakinra est préférable chez les patients présentant des syndromes de tempête de cytokines et des manifestations neurologiques.

De ce fait, l'anakinra a une action sur l'atteinte neurologique de la FMF.[129]

- Élimination de l'anakinra :

L'anakinra est principalement éliminée par voie rénale.

L'excrétion rénale de l'anakinra est **rapide**. En effet, 24 heures après son administration, les taux plasmatiques de cette biothérapie sont faibles, d'où l'intérêt de son injection quotidienne. [109] Ainsi, des doses sous-cutanées quotidiennes n'entraînent pas d'accumulation.

La clairance de l'anakinra est donc directement liée à la fonction rénale. Elle est variable et augmente avec l'augmentation de la clairance de la créatinine et du poids corporel. Cependant, le sexe et l'âge ne sont pas des facteurs significatifs.

Par conséquent, un ajustement de la dose ou du schéma d'administration est indiqué pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, l'adaptation de la dose n'est pas recommandée pour l'administration sous-cutanée.

En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère ou si une hémofiltration est nécessaire, car l'anakinra n'est que très peu éliminé par dialyse, il y a un risque d'accumulation et de toxicité de l'anakinra chez ces patients. Les mesures pratiques employées comprennent l'administration d'anakinra par voie intraveineuse après les séances de dialyse. [110]

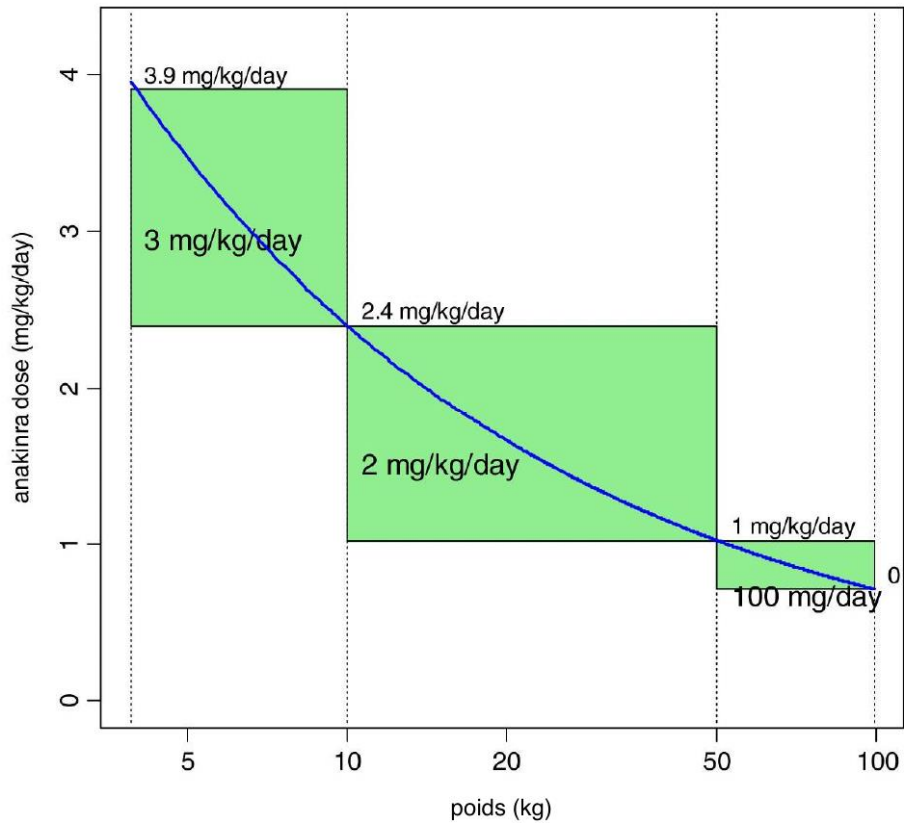


Figure N°26 : Doses quotidiennes d'anakinra en fonction du poids corporel [106]

Cette figure montre la dose quotidienne d'anakinra (mg/kg, courbe épaisse) en fonction du poids corporel afin d'atteindre la concentration moyenne d'anakinra à l'état d'équilibre de 0,4 mg/L.

La cible de 0,4 mg/L correspond à un effet maximal sur le marqueur biologique de l'inflammation CRP. Le texte en gras dans les rectangles définit la recommandation posologique moyenne possible pour 3 plages de poids corporel.

f. Mécanisme d'action de l'anakinra:

La protéine recombinante Anakinra agit par l'inhibition compétitive de la fixation de l'IL-1 α et IL-1 β au récepteur de l'IL-1. [111]

Ce dernier est situé quasiment dans toutes les cellules de l'organisme notamment les lymphocytes B, les lymphocytes T, les polynucléaires neutrophiles et les ostéoclastes.

L'ANAKINRA permet le blocage des effets pro-inflammatoires de cette cytokine. En effet, c'est un agent biologique recombinant qui mime l'action de l'IL1-Ra du récepteur de l'IL1, inhibiteur naturel de l'interleukine 1

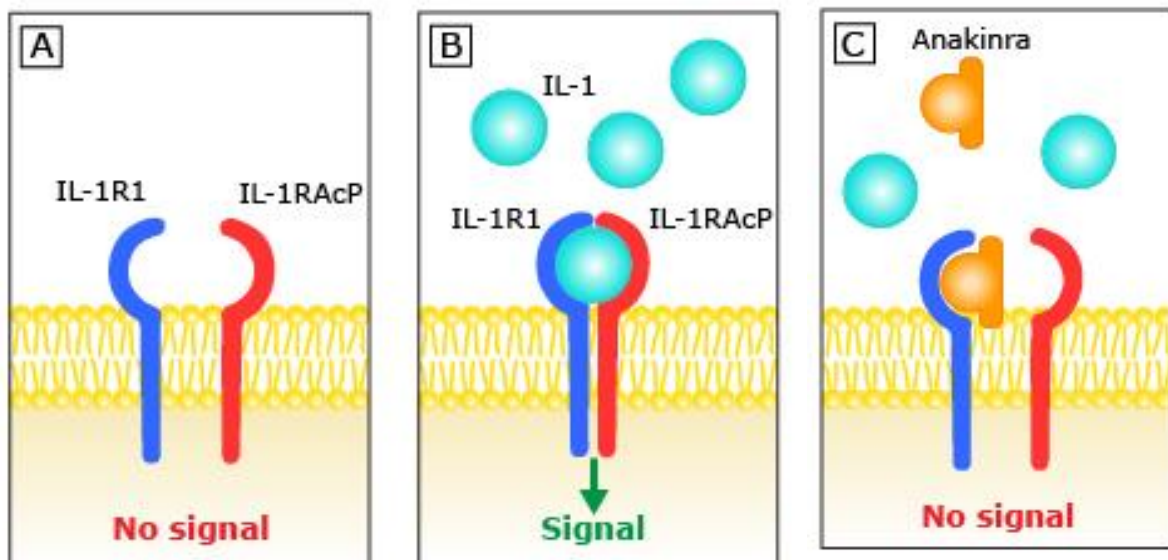


Figure N°27 : Mécanisme d'action de l'anakinra [112]

g. Indications thérapeutiques: [94]

Dans la FMF, l'anakinra est indiquée dans les situations suivantes :

○Résistance à la colchicine avec un contrôle incomplet de l'activité de la pathologie (fréquence élevée des crises et/ ou niveau constamment élevé de SAA et/ou complications rénales, malgré un traitement par colchicine) ;

○Association de la fièvre méditerranéenne familiale à une vascularite ;

○Intolérance sévère à la colchicine.

L'anakinra doit être administré en association avec la colchicine, s'il y a lieu, chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg.

Notre patient a présenté une forme sévère et résistante à la colchicine avec une fréquence élevée des crises et un syndrome inflammatoire important malgré le traitement par colchicine.

h. Contre-indications : [113]

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou à des protéines dérivant d'E coli.
- Polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$

i. Posologie et mode d'administration : [113]

- Posologie:

- 1 à 8mg/kg/j selon les protocoles des différents pays.
- Au Maroc : 1 à 3 mg/kg/j
- Une adaptation à la fonction rénale est nécessaire.

- Mode d'administration :

La seringue graduée de Kineret est préremplie et prête à l'emploi, permettant d'administrer des doses comprises entre 20 et 100 mg.

Administration du médicament se fait par injection sous-cutanée sans secouer la seringue

-Précautions d'emploi [28]

Il est donc fortement conseillé avant le début d'une biothérapie anti-IL1 de :

- Mettre à jour le reste du calendrier vaccinal, qui reste identique à celui de la population générale.
- Vérifier l'absence de primo-infection tuberculeuse : Le quantiferon et le geneXpert sont demandés systématiquement avant le début du traitement
- Faire une vaccination complète contre le pneumocoque.
- En cas de doute à l'anamnèse, vérifier l'absence de déficit immunitaire primitif ou secondaire (HIV), ainsi que le statut sérologique contre HCV et HBV en l'absence de vaccination.

- Vérifier le statut immunologique contre le VZV et en l'absence de séroconversion, faire une vaccination anti-varicelleuse au minimum 3 semaines avant le début de la biothérapie.
- Faire la vaccination annuelle anti-grippale.

Le bilan biologique préthérapeutique :

NFS, VS, CRP , au mieux SAA, transaminases, cholestérol.

j. Efficacité de l'anakinra:

Chez notre patient, l'amélioration clinique est rapportée dès les premiers jours de traitement. Une rémission complète de la FMF est notée après 6 mois de traitement par l'anakinra avec une satisfaction complète des parents.

L'amélioration est maintenue jusqu'à ce jour.

L'anakinra, a été le premier bloqueur de l'IL-1 et le premier à montrer son efficacité dans la FMF[94].

L'efficacité remarquable de l'anakinra chez notre patient, qui a une FMF résistante à la colchicine, confirme les données internationales concernant cette molécule. Ceci est en corrélation aux résultats des études suivantes:

Une étude italienne réalisée par Calligaris en 2007 a montré une efficacité indéniable et rapide de l'anakinra chez une adolescente de 15 ans atteinte de FMF résistante à la colchicine. En effet, le nombre de crises est passé de 2 crises sévères par mois (fièvre, douleurs abdominales et thoraciques, malaises importants et retentissement scolaire) sous colchicine à fortes doses (2mg/j) à 3 épisodes légers en 3 mois faits de douleurs abdominales sans fièvre se résolvant en quelques heures. Par ailleurs, les accès fébriles sont réapparues après l'arrêt de l'Anakinra et ont disparu à nouveau après sa réintroduction, ce qui corrobore l'avantage thérapeutique spectaculaire de l'anakinra. [114]

Une autre étude réalisée en 2008 par Roldan, a montré une bonne réponse clinique 2 jours après le début du traitement et paraclinique après 1 semaine d'anakinra chez un enfant de 9 ans atteint de FMF résistante à la colchicine (**Figure N°29**).[115]

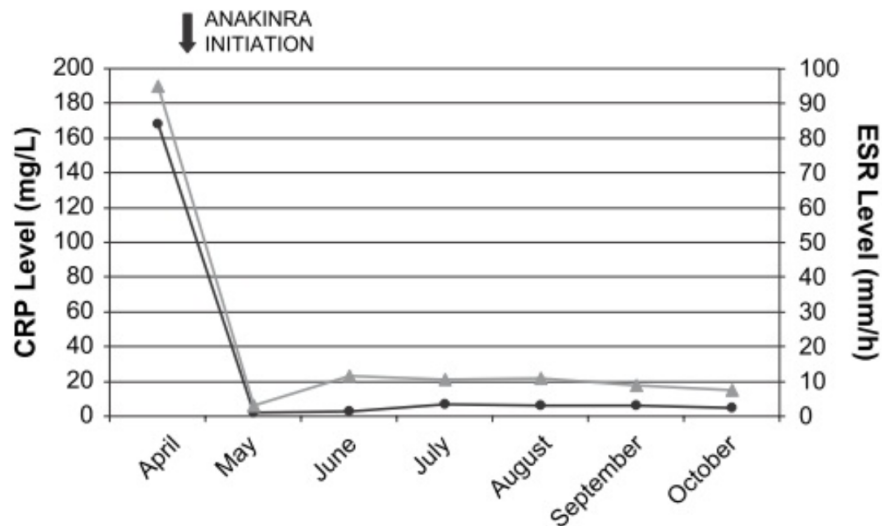


Figure N°28 : Évolution de la CRP (ligne noire) et de la VS (ligne grise) avant et après Anakinra dans l'étude de Roldan [115]

- Une étude d'une série de cas réalisée par Ozen en 2011 sur 5 enfants et 1 adulte atteints de FMF, résistants à la colchicine et traités par anakinra a mis en évidence une réponse satisfaisante sur le plan clinique (diminution des accès douloureux) et aussi sur le plan biologique. [116]

Une étude rétrospective a été réalisée par Özçakar en 2014, a concerné 13 patients traités par Anakinra (10 patients) ou Canakinumab (03 patients) a montré une bonne efficacité des anti-IL1 sur le plan clinique ainsi que biologique. [117]

- Cetin P et al ont réalisé une étude rétrospective sur 20 patients (11 de sexe masculin et 9 de sexe féminin) qui a révélé que 95% des patients résistants à la colchicine répondaient favorablement au traitement par les agents anti-IL1 avec une diminution de l'intensité des épisodes ainsi que leur nombre.

Chez tous les patients, le traitement de fond par colchicine a été administré régulièrement en association aux anti-IL1.

Une diminution significative de la protéinurie ainsi que des protéines de l'inflammation, a été observée chez les patients ayant une FMF compliquée d'amylose. [118]

- **Van der Hilst JCh** et al ont réalisé en 2016, une étude qui a montré une réponse complète au traitement sans une seule crise pendant le traitement chez 76,5% des patients sous traitement par anakinra.

Chez 5 patients, l'anakinra a été débutée après une transplantation rénale sans aucune récurrence de l'amylose sur le rein transplanté.

8 patients étaient au stade d'insuffisance rénale terminale quand l'anakinra a été débutée, 3 de ces patients ont bénéficié d'une transplantation rénale sans aucune récurrence de l'amylose sur le rein transplanté.

Cette étude a montré que le traitement par anti-IL1 peut être une alternative efficace pour les patients atteints de FMF qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas la colchicine.

Chez deux patients, l'inflammation n'a pas été contrôlée par l'anakinra. Chez les deux patients, le canakinumab a entraîné une réponse complète. [119]

Une série de 7 patients traités par anakinra (5 patients) ou canakinumab (2 patients) a confirmé une efficacité indéniable des médicaments ciblant l'interleukine-1 pour tous les patients. Cette efficacité a concerné non seulement la récurrence et l'intensité des crises mais aussi les FMF associées aux vascularites.

Les raisons ayant incité le ciblage de l'interleukine-1 chez les patients atteints de FMF étaient les suivantes :

- contrôle incomplet de l'activité de la maladie malgré la colchicine.
 - taux sériques élevés de substance amyloïde A malgré le traitement par la colchicine.
 - impossibilité d'utiliser la colchicine en raison d'effets secondaires graves.
 - FMF en association avec une vascularite. **[120]**
- L'efficacité de l'anakinra a été observée à la fois chez les patients ayant une réponse inadéquate à la colchicine mais aussi chez les patients atteints d'amylose secondaire, d'insuffisance rénale et ayant bénéficié d'une transplantation rénale avec une régression des effets délétères de l'amylose tels que la protéinurie et l'insuffisance rénale. **[121]**

Par la suite, d'autres études de plus en plus récentes ont bien soulevé l'efficacité de l'anakinra notamment : **[142] [143] [122] [123] [124] [125] [94] [126]**

Notre patient a reçu de l'anakinra en raison de la sévérité de ses symptômes (principalement la fièvre et les douleurs abdominales), la fréquence élevées des crises (chaque semaine) et de sa résistance à la colchicine.

Le traitement par anakinra a montré un effet rapide et durable. En effet, la fréquence des crises est passée d'une crise par semaine à une à deux crises tout les six mois, accompagnés d'une dégression progressive de la dose de l'anakinra.

Il s'agit donc d'un outil thérapeutique important pour les rhumatologues pédiatres et qu'il doit être considéré comme un traitement de deuxième ligne.

k. Tolérance:

Le profil de tolérance de l'anakinra est dépendant des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule.

Cette thérapeutique a prouvé sa bonne tolérance dans diverses études avec des effets secondaires mineurs et peu fréquents. [94] [114] [115] [117] [132] [141]. Ceci nécessite une bonne préparation du malade et une surveillance étroite.

Chez notre cas, le traitement par l'anakinra a été **bien toléré**. Au début du traitement, le patient a présenté quelques réactions au site d'injection. Une variation des sites d'injection a permis d'estomper cet effet indésirable. Aucun autre événement n'est apparu par la suite.

En résumé, les effets secondaires de l'anakinra par ordre de fréquence sont :

- Les réactions au site de l'injection sous-cutanée de l'anakinra est l'effet secondaire le plus fréquent et le plus rapporté. [114, 120, 127,133,134, 135,136,137, 138, 139, 141]

La majorité de ces réactions sont légères à modérées, et comprennent : douleur, érythème, lipoatrophie. [128]

Ces réactions apparaissent typiquement dans les 2 semaines qui suivent le début des injections et disparaissent dans les 4 à 6 semaines au cours d'un traitement continu par l'anakinra. [127]

Pour limiter ces réactions, l'enfant doit varier les sites d'injection et peut appliquer préalablement la lidocaïne crème (1h) et de la glace. [28]

- Les complications infectieuses sont les 2èmes par ordre de fréquence, notamment les infections des voies aériennes. En effet, on note une augmentation de la fréquence des infections au Streptococcus Pneumoniae, surtout si l'enfant n'est pas vacciné, avec une susceptibilité à d'autres infections bactériennes invasives. [28] [141]
- Leucopénie, neutropénie, thrombopénie [141]
- Hépatite médicamenteuse :
 - plus fréquente chez les patients présentant des facteurs prédisposants comme un antécédent d'augmentation des transaminases.
- Le risque de néoplasie secondaire n'est pas établi actuellement mais doit rester l'objet de surveillance épidémiologique prospective. [28]

En cas de survenue d'un de ces événements indésirables, une déclaration au centre de pharmacovigilance est nécessaire pour la surveillance de l'inocuité et la tolérance de l'anakinra.



Conclusion



La fièvre méditerranéenne familiale est une maladie auto-inflammatoire à transmission autosomique récessive, fréquente dans les pays du pourtour méditerranéen et liée à une mutation du gène MEFV. Cette dernière est responsable d'une dysrégulation de l'immunité innée. L'Interleukine-1 β joue un rôle principal dans cette immunité. Ceci explique l'intérêt des anti-interleukine-1 dans le traitement des FMF résistantes à la colchicine.

Une meilleure compréhension de la place des anti-interleukine-1 dans la thérapeutique de la FMF a permis d'obtenir des résultats cliniques et biologiques satisfaisants avec une amélioration considérable de la qualité de vie des patients.

Notre travail a concerné l'observation d'un enfant atteint de la fièvre méditerranéenne familiale dans sa forme résistante à la colchicine, colligée à l'unité de rhumatologie pédiatrique du service de Pédiatrie IV à l'Hôpital d'enfant de Rabat.

❖ Sur le plan épidémiologique :

La FMF est fréquente dans les pays du pourtour méditerranéen tels les Turcs, les Arabes de l'Est et l'Ouest, les juifs sépharades, les Arméniens.

Au Maroc, la FMF est également fréquente mais méconnue par les professionnels de santé. En effet, sa fréquence est sous-estimée. Il faut donc y penser pour un diagnostic précoce car le retard diagnostique et thérapeutique favorise l'évolution de cette maladie auto-inflammatoire, notamment vers la survenue de l'insuffisance rénale et l'amylose.

Par ailleurs, les formes sévères résistantes à la colchicine, comme notre patient, et nécessitant le traitement par anakinra représentent 10 à 30% des cas.

❖ Sur le plan clinique et paraclinique:

La FMF se manifeste par des accès fébriles associés de façon variable à des douleurs abdominales, arthralgies, myalgies, douleurs thoraciques avec altération de la qualité de vie des patients.

Chez notre patient, le début des symptômes était à l'âge de 2ans par des accès fébriles et des douleurs abdominales, arthralgies et myalgies, en faveur d'un phénotype sévère.

Le diagnostic de FMF a été confirmé par la génétique, qui a mis en évidence une mutation M694v / M694i à l'état hétérozygote composite.

Le patient présentait un syndrome inflammatoire important avec une VS accélérée, une CRP élevée et le SAA élevée. La protéine SAA est indicateur fiable de l'inflammation infra-clinique, de l'observance thérapeutique et un facteur prédicteur de l'évolution clinique vers l'amylose AA.

Le bilan rénal était normal. Le dosage de l'acide mévalonique urinaire a été négatif.

Les clichés radiologiques réalisés étaient normaux.

❖ Sur le plan thérapeutique :

La colchicine est le traitement de première intention dans la FMF. Cependant, en cas de résistance d'intolérance ou de contre-indication, l'anakinra représente l'alternative thérapeutique qui a prouvé son efficacité indéniable et son innocuité dans différentes études et aussi chez notre patient.

Ce dernier a été mis sous colchicine, antalgiques et antispasmodiques sans amélioration malgré l'augmentation des doses de colchicine à 1,5mg/j et malgré une bonne observance thérapeutique pendant plus de 6mois. Le diagnostic de FMF résistante à la colchicine a été retenu, et l'enfant a été mis sous anakinra à l'âge de 8ans.

L'évolution a été spectaculaire avec une amélioration clinique et biologique après 3 mois de traitement par l'anakinra. Cette amélioration est maintenue jusqu'à ce jour avec une rémission de la maladie. De légères réactions cutanées aux sites d'injection ont été observées qui se sont rapidement résolues en changeant les sites d'injection.

En résumé, les données scientifiques et notre travail soulignent l'intérêt de l'anakinra dans les formes de FMF résistantes à la colchicine par son efficacité et sa bonne tolérance.

Par ailleurs, la promotion du diagnostic précoce par les professionnels de santé dans notre pratique quotidienne va non seulement permettre une prise en charge adaptée en évitant les complications, mais aussi la réalisation d'études sur un échantillon plus large pour mieux analyser l'efficacité et la tolérance de l'anakinra dans notre contexte.



Résumés



RÉSUMÉ

Titre : Fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine : intérêt de la biothérapie

Auteur: Kenza KHACHANI

Rapporteur: Pr Bouchra CHKIRATE

Mots clés: Fièvre méditerranéenne familiale, Biothérapie(Anakinra), Efficacité, Tolérance

Introduction: La FMF est une maladie auto-inflammatoire, à transmission autosomique récessive, par mutation du gène MEFV. En cas de résistance à la colchicine, l'anakinra permet l'amélioration du pronostic avec une bonne tolérance.

Objectif: L'illustration de l'efficacité et la tolérance de l'anakinra dans le traitement de la FMF à la lumière d'un patient colligé à l'unité de rhumatologie pédiatrique du service de pédiatrie IV-Hôpital d'Enfants-Rabat.

Matériel-Méthodes: Notre étude est rétrospective et descriptive. Une fiche d'exploitation a été élaborée comportant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives du cas recensé.

Observation: Il s'agit d'un patient de sexe masculin, né en Juillet 2005, qui a été admis pour fièvre récurrente associée à des douleurs abdominales évoluant depuis l'âge de 2 ans. La symptomatologie clinique a débuté par des épisodes inflammatoires survenant tous les deux à trois semaines. Chaque épisode comportait une fièvre, des douleurs abdominales et thoraciques avec des myalgies. Les bilans biologiques ont révélé un syndrome inflammatoire. Le bilan immunologique systémique était négatif. Aucune amélioration n'était observée par les thérapeutiques classiques.

Le diagnostic de FMF a été retenu par les critères de Yalçinkaya, avec détection de la mutation M694v/M694i à l'état composite hétérozygote.

L'enfant a été traité par colchicine avec persistance des accès fébriles et douloureux et apparition d'effets secondaires à la colchicine, d'où la prescription de l'anakinra. L'amélioration clinique et biologique après quelques semaines a été observée. Une rémission complète a été notée après 6 mois du début du traitement. L'évolution actuelle est satisfaisante.

Conclusion: Notre cas corrobore l'intérêt de l'Anakinra dans la FMF résistante à la colchicine. Cette biothérapie a prouvé son efficacité et sa bonne tolérance.

SUMMARY

Title: Familial Mediterranean fever resistant to colchicine: interest of biotherapy.

Author: Kenza KHACHANI

Rapporteur: Pr Bouchra CHKIRATE

Keywords: Familial Mediterranean fever, Biotherapy (Anakinra), Efficacy, Tolerance

Introduction: FMF is an autoinflammatory disease, with autosomal recessive transmission, linked to a mutation of the MEFV gene. In case of resistance to colchicine, the use of anakinra improves the prognosis of this severe form with good tolerance.

Objective: Illustration of the efficacy and tolerance of anakinra in the treatment of FMF in the light of a patient collected at the pediatric rheumatology unit of the IV-Children's Hospital-Rabat pediatric department.

Material-Methods: Our study is retrospective and descriptive. An exploitation sheet was drawn up containing the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary data of the identified case.

Observation: This is a male patient, born in July 2005, who was admitted for recurrent fever associated with abdominal pain evolving since the age of 2 years. Clinical symptoms began with inflammatory episodes occurring every two to three weeks. Each episode included high fever, abdominal and chest pain with myalgia. The biological assessments revealed an inflammatory syndrome. The systemic immunological assessment was negative. No improvement was observed.

The diagnosis of FMF was retained according to the Yalçinkaya criteria, and confirmed by the detection of the M694v/M694i mutation in the heterozygous composite state.

The child was treated with colchicine with persistence of febrile and painful bouts and some colchicine side effects. This led to the prescription of anakinra. Clinical and biological improvement after a few weeks were observed. Complete remission was noted after 6 months from the beginning of treatment. The current evolution is satisfactory.

Conclusion: Our case corroborates the interest of Anakinra in colchicine-resistant familial Mediterranean fever. This biotherapy has proven its efficacy and good tolerance.

ملخص

العنوان: حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية المقاومة للكولشيسين: مكانة العلاج الحيوي
المؤلف: كنزة خشاني

المقرر: الأستاذة بشرى شكيرات

الكلمات الرئيسية: أحمى البحر الأبيض المتوسط العائلية؛ العلاج الحيوي (أناكينرا)؛ الفعالية؛ تحمل

مقدمة: حمى المتوسط الفطري مرض التهابي ذاتي ، مع انتقال وراثي جسدي متنحي ، مرتبط بطفرة في جين MEFV في حالة مقاومة الكولشيسين ، فإن استخدام أناكينرا يحسن تشخيص هذا الشكل الحاد مع تحمل جيد
الهدف: توضيح فعالية أناكينرا وتحمله في علاج حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية في ضوء مريض تم جمعه في وحدة أمراض روماتيزم الأطفال قسم 4 طب الأطفال في مستشفى الأطفال - الرباط
معدات: طرق -

تموضع ورقة استغلال تحتوي على البيانات الوبائية والسريرية والشبه السريرية والعلاجية والتطورية للحالة المحددة التي تم تشخيصها بالإضافة الى تطور المرض تحت تأثير مضادات الإنترليوكينات I-

ملاحظة: هذا مريض ذكر من مواليد يوليو تم ، 2005 قبوله بسبب الحمى المتكررة المرتبطة بألم في البطن يتطور منذ سن عامين بدأت الأعراض السريرية بنوبات التهابية تحدث كل أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع. تضمنت كل نوبة ارتفاع في درجة الحرارة وألم في البطن والصدر مصحوباً بألم عضلي مما أدى إلى دخول المستشفى عدة مرات. كشفت التقييمات البيولوجية عن التهاب والتقييم المناعي النظامي سلبياً. لم يلاحظ أي تحسن في العلاجات

وتم تأكيد ذلك من خلال اكتشاف طفرة M694v / M694i في الحالة المركبة غير المتجانسة تم ، الإبقاء على

تشخيص حمى البحر المتوسط وفّقاً لمعايير Yalçinkaya

عولج الطفل بالكولشيسين مع استمرار نوبات حموية ومؤلمة وظهور أعراض جانبية للكولشيسين. أدى عدم الفعالية العلاجية هذه إلى وصف أناكينرا

لوحظ تحسن أعراض وبيولوجي بعد أسابيع قليلة تمت. ملاحظة تحسن كامل بعد 6 أشهر من بدء العلاج التطور الحالي مرٍض.

الخلاصة: تؤكد حالتنا اهتمام مضاد الإنترليوكينات I في حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية المقاومة للكولشيسين

أثبت هذا العلاج الحيوي فعاليته وتحمله جيد.



Références bibliographiques



- [1] Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Int Med* 1945; 23: 1-21
- [2] The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoR et gene family are Likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90:797- 807.
- [3] The French FMF Consortium. A candidate gene For familial Mediterranean fever. *NatGenet*1997; 17:25-31.
- [4] Aydın F, Kurt T, Sezer M, Tekgöz N, Ekici Tekin Z, Karagöl C, et al. Performance of the new Eurofever/PRINTO classification criteria in Familial Mediterranean fever patients with a single exon 10 mutation in childhood. *Rheumatol Int.* janv 2021;41(1):95-101.
- [5] Adwan MH. A brief history of familial Mediterranean fever. *Saudi Med J.* sept 2015;36(9):1126-7.
- [6] TouitouI, Lesage S, McDermott M et al. Infevers: an evolving mutation Data base for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004 ;24: 194-98
- [7] Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 12 déc 2013;39(6):1003-18.
- [8] Masson E. Les anti-IL-1 : nouvelles molécules et nouvelles indications [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/245807/les-anti-il-1-nouvelles-molecules-et-nouvelles-ind>
- [9] Adwan MH. A brief history of familial Mediterranean fever. *Saudi Medical Journal.* sept 2015;36(9):1126.

- [10] Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean Fever. Arch Int Med 1958 ; 102 : 50-71
- [11] Touitou I. Fièvre méditerranéenne familiale et autres maladies auto-inflammatoires : de la génétique à la pratique médicale. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 1 mai 2020;204(5):517-23
- [12] Méry JP, Dodé C, Grateau G. Les fièvres récurrentes héréditaires à l'ère de la biologie moléculaire. Médecine/Sciences 2001 ; 17 : 1008- 16.
- [13] The International FMF Consortium (1997) Ancient missense mutations in a new member of the Ro-Ret gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell 90:787–807.
- [14] The French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. Nature Genetics 1997;17: 25-31.
- [15] The French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. Nature Genetics 1997;17: 25-31.
- [16] Westwell-Roper C, Niemietz I, Tucker LB, Brown KL. Periodic fever syndromes: beyond the single gene paradigm. Pediatr Rheumatol Online J. 14 mai 2019;17(1):22.
- [17] Isabelle Touitou. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. European Journal of Human Genetics (2001) 9, 473 - 483.
- [18] Bilge ŞY, Solmaz D, Şenel S, Emmungil H, Kılıç L, Öner SY, et al. Exon 2: Is it the good police in familial mediterranean fever? Eur J Rheumatol. janv 2019;6(1):34-7.

- [19] S.El Khattabi, Pathologie moléculaire de la fièvre méditerranéenne familiale au Maroc, à propos de 100cas, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, thèse 344/2016
- [20] :Gicquel T, Robert S, Victoni T, Lagente V. L'inflammasome NLRP3 : physiopathologie et application thérapeutique. *La Presse Médicale*. avr 2016;45(4):438-46.
- [21] Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000 ; 95 : 3223-31
- [22] Medlej-Hashim M, Nehme N, Chouery E, Jalkh N, Megarbane A. Novel MEFV transcripts in familial Mediterranean fever patients and controls. *BMC Med Genet* 2010; 11: 87
- [23] S Grandemange, I Aksentijevich, I Jeru, et al. The regulation of MEFV expression and its role in health and familial Mediterranean fever. *Genes and Immunity* (2011) 12, 497–503.
- [24] Touitou I, Picot MC, Domingo C et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2001 Jan;44(1):163-9.
- [25] Yasunami M, Nakamura H, Agematsu K, Nakamura A, Yazaki M, Kishida D, et al. Identification of Disease-Promoting HLA Class I and Protective Class II Modifiers in Japanese Patients with Familial Mediterranean Fever. *Speletas M, éditeur. PLoS ONE*. 14 mai 2015;10(5):e0125938.

- [26] Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr; 48(4):1149-55.
- [27] L. BELMAHI, A. LAAMRI1, I. CHERKAOUI et A. SEFIANI. Diagnostic moléculaire de la Fièvre Méditerranéenne Familiale A propos de 42 cas. *Biologie et Santé* vol. 6, n°2, 2006
- [28] La HAS (Haute Autorité de Santé). PNDS (protocole national de diagnostic et de soins) la fièvre méditerranéenne familiale 2013 [en ligne]http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/pnds_-_fièvre_mediterraneenne_familiale.pdf (consulté le 04-12-2022)
- [29] Mordechai Shohat, MD and Gabrielle J Halpern. Familial Mediterranean Fever. *GeneReviews*. Initial Posting: August 8, 2000; Last Update: June 19, 2014
- [30] Shohat M. Familial Mediterranean Fever. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1227/>
- [31] Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Stankovic Stojanovic K, Bachmeyer C, Rodrigues F, Savey L, et al. La fièvre méditerranéenne familiale. *La Revue de Médecine Interne.* avr2018;39(4):240-55

- [32] Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635–41
- [33] V.Hentgen, Quand suspecter un syndrome auto-inflammatoire?, page 221–224, in *Maladies inflammatoires en pédiatrie*, Doin éditeurs, 2012
- [34] Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity* 2013;39:1003–18.
- [35] L.Mouly, Rôle de la GTPase dans la réponse cellulaire à la camptothécine, inhibiteur de la topoisomérase I, *Pharmacologie*. Université Paul Sabatier- Toulouse III, 2018
- [36] Moltó A, Olivé A. Anti-IL-1 molecules: new comers and new indications. *Joint Bone Spine*. mars 2010;77(2):102-7.
- [37] Laurent Arnaud, Julien Haroche, Jean-charles piette, Zahir Amoura, Les biothérapies immunomodulatrices du futur : Quelles perspectives ?. *Presse Med*. 2009 Mai ;38(5):749-760.
- [38] Chauffier K, London J, Beaudouin C, Fautrel B. Indications de l’anakinra. *La Presse Médicale*. mai 2009;38(5):799-807.
- [39] Jamilloux Y, Bourdonnay E, Gerfaud-Valentin M, Py BF, Lefeuvre L, Barba T, et al. Interleukine-1, inflammasome et maladies auto-inflammatoires. *La Revue de Médecine Interne*. avr 2018;39(4):233-9.
- [40] Heller H, Sohar E, Pras M. Ethnic distribution and amyloidosis in familial Mediterranean fever (FMF). *Pathol Microbiol (Basel)*. 1961;24:718-23.

- [41] Orphanet: Fièvre méditerranéenne familiale [Internet]. [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=342
- [42] Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998;351:659–64
- [43] Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 15 oct 2009;61(10):1447-53.]
- [44] Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* févr 2019;48(1 Pt 2):e61 76.].
- [45] Twig G, Livneh A, Vivante A, Afek A, Shamiss A, Derazne E, et al. Mortality risk factors associated with Familial Mediterranean Fever among a cohort of 1.25 million adolescents. *Ann Rheum Dis* 2014;73:704–9.]
- [46] Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shamsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News.* mars 2008;(156):105 11.]
- [47] Nobakht H, Zamani F, Ajdarkosh H, Mohamadzadeh Z, Fereshtehnejad S, Nassaji M. Adult-onset familial Mediterranean Fever in northwestern Iran; clinical feature and treatment outcome. *Middle East J Dig Dis.* mars 2011;3(1):50-5.
- [48] Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:175.

- [49] Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S ichi. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther.* 27 sept 2014;16(5):439.]
- [50] Ozen S. Familial Mediterranean fever : revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003 : 162 ; 449–454.
- [51] Latifa Belmahi, Imane Jaouad Cherkaoui, Iman Hama , Abdelaziz Sefiani. MEFV mutations in Moroccan patients suffering from familial Mediterranean fever. *Rheumatology international.* 2012. vol. 32,p. 981- 984.
- [52] Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227–53.
- [53] Cécile Cazeneuve, Hasmik Ajrapetyan, Stéphanie Papin et al. Identification of MEFV-Independent Modifying Genetic Factors for Familial Mediterranean Fever. *Am J Hum Genet.* 2000 Nov; 67(5): 1136–1143
- [54] Anwar WA, Khyatti M, Hemminki K. Consanguinity and genetic diseases in North Africa and immigrants to Europe*Eur J Public Health.* 2014 Aug.24 Suppl 1:57-63.

- [55] Jaouad IC, Elalaoui SC, Sbiti A, Elkerh F, Belmahi L, Sefiani A. Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders. *J Biosoc Sci.* sept 2009;41(5):575-81.
- [56] V.Hentgen, Fièvres récurrentes héréditaires, page 225-231, in *Maladies inflammatoires en pédiatrie*, Doin éditeurs, 2012
- [57] Yenokyan G, Armenian HK. Triggers for attacks in Familial Mediterranean Fever: application of the case-crossover design. *Am J Epidemiol* 2012;175:1054–61.
- [58] Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, Yilmaz S, Cinar M, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2013;33:893-7
- [59] Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in Familial Mediterranean Fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:477–98.
- [60]
- [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;84:1–11.
- [62] Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998;351:659–64.
- [63] Portincasa P, Scaccianoce G, Palasciano G. Familial Mediterranean Fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. *Eur J Clin Invest* 2013;43:1314–27.

- [64] Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, Kamali S, Dalkilic E, Gul A, et al. Characteristics of patients with adult-onset Familial Mediterranean Fever in Turkey: analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract* 2005;59:202–5.
- [65] Majeed H, Rawashdeh M. The clinical patterns of arthritis in children with Familial Mediterranean Fever. *QJM* 1997;90:37–43.
- [66] Ugurlu S, Mehmedali F, Nalci F, Gurbuz A, Canbay B, Sengul Y, et al. THU0389 Erythema over the joint may help to distinguish Familial Mediterranean Fever from other rheumatologic conditions. *Ann Rheum Dis* 2013;71:287.
- [67] Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *La Presse Médicale*. févr 2019;48(1):e61-76.
- [68] Langevitz P, Zemer D, Livneh A et al (1994) . Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 21:1708–1709.
- [69] Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879–85.
- [70] Vildan Ertekin , Mukadder Ayse , Handan Alp , Nebahat Yilmaz . Familial Mediterranean fever protacted febrile myalgia in children : report of two cases . *Rheumatol Int* (2005) 25 : 398- 400.
- [71] Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y et al (2002) .Familial Mediterranean fever. *South Med J* 95:1400–1403.
- [72] L.Meyaz, La fièvre méditerranéenne familiale : expérience de l’hôpital d’enfant de Rabat, thèse de médecine N 40/2013.

- [73] Ben-Zvi I, Lidar M, Giat E, Kukuy O, Zafrir Y, Grossman C, et al. Clinical picture in adulthood and unusual and peculiar clinical features of FMF. In: Gattorno M, editor. *Familial Mediterranean Fever*. Cham:Springer International Publishing; 2015. p. 47–80.
- [74] 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;84:1–11.
- [75] De Boysson H. Actualités sur l’inhibition de l’interleukine-1. *Rev Med Interne* 2012;33:235–7.
- [76] Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011;117:3720–32.
- [77]
- [78] Abbara S, Saadoun D, Fain O, Bachmeyer C, Mekinian A, Stankovic K, et al. Vascularites associées à la fièvre méditerranéenne familiale : étude de 17 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2015;36:A48-9.
- [79] Donato Rigante , Gilda Federico , Pietro Farrara , Nicola Maggiano , Laura Avallone . IgA nephropathy in an Italian child with familial Mediterranean fever . *Pediatr Nephrol* (2005) 20 : 1642-1644
- [80] Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G, Santoro D. Amyloidosis and Glomerular Diseases in Familial Mediterranean Fever. *Medicina (Kaunas)*. 1 oct 2021;57(10):1049.
- [81] Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 3 nov 2020;50(SI-2):1591-610.

- [82] Benjelloun Z, Benlachhab Z, Borgi Y, Kabbali N, Houssaini TS. Atteinte rénale au cours de la fièvre méditerranéenne familiale. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 sept 2018;14(5):344.
- [83] Varan Ö, Kucuk H, Babaoglu H, Guven SC, Ozturk MA, Haznedaroglu S, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod Rheumatol*. mars 2019;29(2):363-6.
- [84] Altindal M, Turkmen E, Yildirim T, Yilmaz R, Aki FT, Arici M, et al. Kidney transplantation for end-stage renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Clin Transplant*. juill 2016;30(7):787-90.
- [85] Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of Familial Mediterranean Fever? A systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:127–32.
- [86] Sohar E, Gafni G, Pras M. Tel Hashomer criteria for the diagnosis of FMF. In *Proceedings of the First International Conference on FMF London and Tel Aviv*. Freund Publishing House; 1997.
- [87] Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar Z, Aktay N, Cakar N, Duzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean Fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:395–8.
- [88] 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

- [89] Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G, Santoro D. Amyloidosis and Glomerular Diseases in Familial Mediterranean Fever. *Medicina (Kaunas)*. 1 oct 2021;57(10):1049.
- [90] S Padeh, Y Berkun, Familial Mediterranean fever, *Current Opinion in Rheumatology*, 2016;28(5):523–529
- [91] Padeh S, Berkun Y. Autoinflammatory fever syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:585–623
- [92] LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES EN PEDIATRIE (A PROPOS DE 31 CAS), Fatima Zahra FIKRAT, Thèse de Doctorat en Médecine, Université Mohamed V - Rabat, Faculté de Médecine et de Pharmacie - Rabat, 2017].
- [93] Zissin R, Rathaus V, Gayer G, Shapiro-Feinberg M, Hertz M. CT findings in patients with familial Mediterranean fever during an acute abdominal attack. *Br J Radiol*. janv 2003;76(901):22-5.
- [94] Giat E, Ben-Zvi I, Lidar M, Livneh A. The Preferential Use of Anakinra in Various Settings of FMF: A Review Applied to an Updated Treatment-Related Perspective of the Disease. *Int J Mol Sci*. 2 avr 2022;23(7):3956.
- [95] Cotton S. Colchicine - Molecule of the Month April 2015 [Archived version]. 2017;806752 Bytes, (consulté le 15/12/2022)
- [96] Ozkaya N , .Y alcinkaya F . Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever . *Clin Rheumatol* (2003) 22: 314–317.

- [97] Astvatsatrian V, Sargysyan H, Arzumanian I (2000). Colchicine treatment with the children suffering from Familial Mediterranean fever. Familial Mediterranean fever II International Conference. 3–7 May, Antalya-Turkey. (Abstract) G10
- [98] Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou AR, Zacharoulis A, Kolokathis F, et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des.* 2018;24(6):659-63.
- [99] Savey L, Grateau G, Georgin-Lavialle S. Fièvre méditerranéenne familiale en 2020. *Néphrologie & Thérapeutique.* 1 avr 2021;17:S119-25.
- [100] Michaela Semeraro, Principe de biothérapies: Classification & mécanismes d'action, Mars 2018, <https://fr.readkong.com/page/principe-de-biotherapies-classification-8947537>, consulté le 27/08/2022
- [101] Anakinra | Drug Information, Uses, Side Effects, Chemistry [Internet]. PharmaCompass.com. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacompass.com/chemistry-chemical-name/anakinra>
- [102] Lungoci E. Hypersensibilité retardée allergique à l'anakinra (KINERET®). *Revue Française d'Allergologie.* 1 avr 2015;55(3):248.
- [103] Disponible sur: <http://genet.univ-tours.fr/angers/chap4-2.htm>][cité 27 août 2022].
- [104] Anakinra for Gout Flares: Is There a Role? | MedPage Today [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.medpagetoday.com/rheumatology/generalrheumatology/91319>

- [105] Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2003;74(1):85-94.
- [106] Urien S, Bardin C, Bader-Meunier B, Mouy R, Compeyrot-Lacassagne S, Foissac F, et al. Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes. *BMC Pharmacol Toxicol.* 5 août 2013;14:40.
- [107] <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/38-quantification-du-devenir-des-concentrations-plasmatiques/80-demi-vie>
- [108] (<https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocinétique/biodisponibilité-des-médicaments>)
- [109] Granowitz EV, Porat R, Mier JW, et al. Pharmacokinetics, safety, and immuno- modulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in healthy humans. *Cytokine* 1992;4:353–60
- [110] Granowitz EV, Porat R, Mier JW, et al. Pharmacokinetics, safety, and immuno- modulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in healthy humans. *Cytokine* 1992;4:353–60
- [111] Chauffier K, London J, Beaudouin C, Fautrel B. Indications de l’anakinra. *La Presse Médicale.* 1 mai 2009;38(5):799-807.] =>38
- [112] [Mechanism of action of IL-1 inhibitors - UpToDate [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur:
https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=RHEUM%2F128248&topicKey=RHEUM%2F127997&source=see_link]

- [113] MONOGRAPHIE DE PRODUIT , INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT , PrKINETMD , 27 mars, 2018
- [114] Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr.* juin 2008;167(6):695-6.
- [115] Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine.* juill 2008;75(4):504-5.
- [116] Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol.* mars 2011;38(3):516-8.]
- [117] Özçakar ZB, Özdel S, Yılmaz S, Kurt-Şükür ED, Ekim M, Yalçınkaya F. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol.* févr 2016;35(2):441-6.]
- [118] Cetin P, Sari I, Sozeri B, Cam O, Birlik M, Akkoc N. Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial Mediterranean fever. *Inflammation* 2015; 38: 27-31.
- [119] van der Hilst JCh, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics.* 2016; 10: 75-80.

- [120] Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 265-271.
- [121] Kucuksahin O, Yildizgoren MT, Ilgen U, Ates A, Kinikli G, Turgay M, et al. Anti- interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. *Modern rheumatology*. 2017; 27: 350-355.
- [122] Ilan Ben-Zvi et al, Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Arthritis Rheumatol*, 2017 Apr;69(4):854-862
- [123] Marko L, Shemer A, Lidar M, Grossman C, Druyan A, Livneh A, et al. Anakinra for colchicine refractory familial Mediterranean fever: a cohort of 44 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 18 juin 2021;60(6):2878-83
- [124] Atas N, Eroglu GA, Sodan HN, Ozturk BO, Babaoglu H, Satis H, et al. Long-term safety and efficacy of anakinra and canakinumab in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre real-life study with 101 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 132(5):30-6.
- [125] Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 3 nov 2020;50(SI-2):1591-610.
- [126] Green EA, Metz D, Galinsky R, Atkinson R, Skuza EM, Clark M, et al. Anakinra Pilot - a clinical trial to demonstrate safety, feasibility and pharmacokinetics of interleukin 1 receptor antagonist in preterm infants. *Front Immunol*. 2022;13:1022104

- [127] Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P, Ohlman S, Osterling Koskinen L, Kullenberg T, et al. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 1 nov 2019;58(Suppl 6):vi9-22
- [128] TUFAN A, LACHMANN H. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 1 janv 2020;50(10):1591-610.
- [129] HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Kineret, Fiche d'information thérapeutique, modifiée le 19/05/2015
- [130] 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
- [131] Özdemir FMA, Gülez N, Makay B. Evaluation of the international severity score for FMF (ISSF) scores in Turkish children diagnosed with FMF: a single-center experience. *Clin Rheumatol*. août 2021;40(8):3219-25.
- [132] H.Baidi, efficacité et tolérance des anti-interleukines1 dans les maladies inflammatoires chroniques de l'enfant, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, thèse de médecine N 219 / 2017
- [133] Gattringer R, Lagler H, Gattringer KB, Knapp S, Burgmann H, Winkler S, et al. Anakinra in two adolescent female patients suffering from colchicineresistant familial Mediterranean fever: effective but risky. *Eur J Clin Invest*. (2007) 37:912–4. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01868.x

- [134] Başaran Ö, Uncu N, Çelikel BA, Taktak A, Gür G, Cakar N. Interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever: an experience of pediatric patients. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* (2015) 25:6214. doi: 10.3109/14397595.2014.987437
- [135] Eroglu FK, Başbaş N, Topaloglu R, Ozen S. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int.* (2015) 35:1733–7. doi: 10.1007/s00296-015-3293-2
- [136] Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis.* (2015) 10:19. doi: 10.1186/s13023-015-0228-7
- [137] Kucuksahin O, Yildizgoren MT, Ilgen U, Ates A, Kinikli G, Turgay M, et al. Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. *Mod Rheumatol.* (2017) 27:350–5. doi: 10.1080/14397595.2016.1194510
- [138] Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* (2017) 69:854–62. doi: 10.1002/art.39995
- [139] Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M, et al. Nationwide Experience with off-label use of Interleukin-1 targeting treatment in familial mediterranean fever patients. *Arthritis Care Res.* (2018) 70:10904. doi: 10.1002/acr.23446

- [140] Sargin G, Kose R, Senturk T. Anti-interleukin-1 treatment among patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine treatment. Retrospective analysis. *São Paulo Med J.* (2019) 137:39–44. doi: 10.1590/1516-3180.2018.0311101218
- [141] Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. *Front Immunol.* 28 mai 2020;11:971.
- [142] Yin X, Tian F, Wu B, Xu T. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 mars 2022;3(3):CD010893.
- [143] Oudrhiri M, Ouardi H, Bentahila A, Chkirate B. The Efficacy of Anakinra in Colchicine-Resistant Familial Mediterranean fever: a Case Report. 9 nov 2019;

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.





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 بالجهد الذي يستحقونه.
- ❖ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضمير يهني وشرف في جلاء 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 مرضائي 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ❖ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 17

سنة : 2023

حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية المقاومة للكولشيسين: مكانة العلاج الحيوي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف
السيدة كنزة خشاني

المزادة في 07 شتنبر 1996 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية؛ العلاج الحيوي (أناكينرا)؛
الفعالية؛ تحمل

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة بشرى شكيرات

أستاذة في طب الأطفال

عضوة

السيدة يامنة كريويل

أستاذة في طب الأطفال

عضوة

السيدة أمال تهيمو

أستاذة في طب الأطفال