



Année: 2020

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



Thèse N°: 289

SYNDROMES PERIODIQUES LIES A LA CRYOPYRINE -A PROPOS DE 10 CAS-

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2020

PAR :

Madame Aouatif IMESMAD

Née le 22 Avril 1989 à Sidi Slimane

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : syndrome périodique lié à la cryopyrine , maladie auto-inflammatoire , gène NLRP3,
Anti-interleukine

Membres du Jury :

Monsieur BENTAHILA Abdelali

Professeur de Pédiatrie

Monsieur CHKIRATE Bouchra

Professeur de Pédiatrie

Madame JABOURIK Fatima

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION:

Doyen Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

1. ENSEIGNANTS.CHERCHEURSMEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

Pr. MMOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u><i>Clinique Royale</i></u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u><i>Doyen de FMPO</i></u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u><i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i></u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie <u><i>Dir. du Centre National PV Rabat</i></u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale <u><i>Doyen de FMPT</i></u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAÏBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

*Enseignants Militaires

Mars 1994

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

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*
EMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

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

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUEAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL
Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

*Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI Chafiq
Pr. TOUFIQJallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar.-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

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*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZIMEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. IAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie • Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad.
Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir. Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Pr. ELAIAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. FILALIADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. OUIJAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie-Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan	Ophthalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACH Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOURIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardia-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *	Ophthalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophthalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie <i><u>Di recteur Hôp. AL Ayaché Salé</u></i>
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim *	Biophysique
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie <i><u>(mise en disponibilité)</u></i>
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie

*Enseignants Militaires

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELIAT Ibtiassam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardia vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

*Enseignants Militaires

Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. ELBEKKALI Youssef *
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. ELOMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Moncef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa **
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALJAbdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Di recteur Hôp. des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique

*Enseignants Militaires

Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamy	Pédiatrie
Pr. IAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine Interne <i>Directeur ERSSM</i>
Pr. BEIAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine Aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie, Chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie Plastique et Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro-Entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie Générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUEWAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation

*Enseignants Militaires

Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BEIAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSCHIR Mustapha *
 Pr. BENYAHIA Mohammed *
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali *
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha *
 Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI
 Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
 Pr. EL FATEMI 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. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida

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

*Enseignants Militaires

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i><u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u></i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
-------------------------------	---

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss *	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira *	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale *	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JANANE Abdellah *	Urologie
Pr. JEA. IDI Anass *	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Génécologie-Obstétrique
Pr. LEMNOUER Abdelhay*	Microbiologie
Pr. MAKRAM Sanaa *	Pharmacologie
Pr. OUIAHYANE Rachid*	Chirurgie Pédiatrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Génécologie-Obstétrique

*Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELIAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. IAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI Nezha	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAIDIRISSI Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES:

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Noureddine*	O.R.L
Pr. NTASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O. R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie

*Enseignants Militaires

Pr. TAHRI Rjae

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

*Enseignants Militaires

2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURSSCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. AIAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

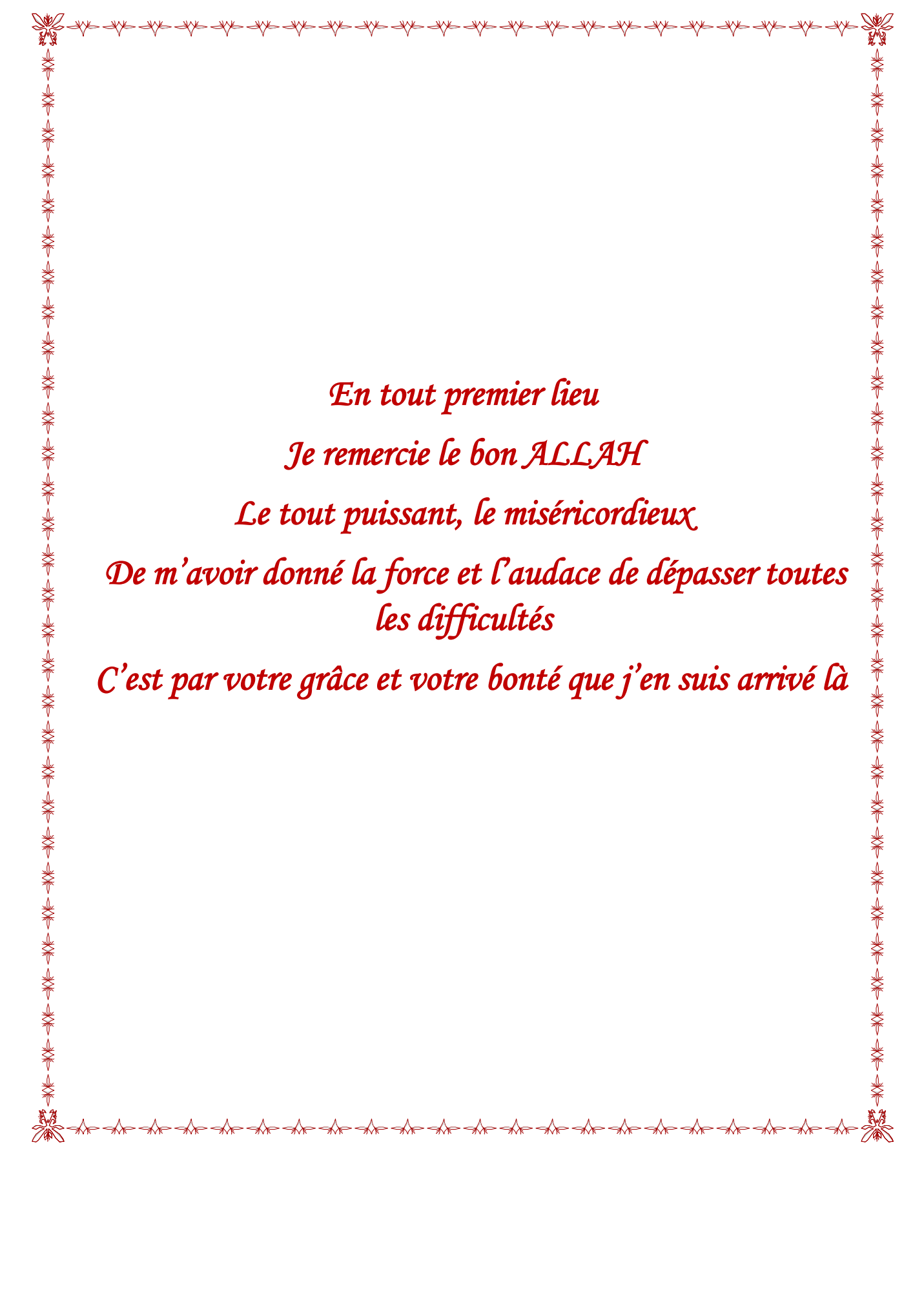
Mise à jour le 11/06/2020
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignants Militaires



DEDICACES





En tout premier lieu
Je remercie le bon ALLAH
Le tout puissant, le miséricordieux
De m'avoir donné la force et l'audace de dépasser toutes
les difficultés
C'est par votre grâce et votre bonté que j'en suis arrivé là

À mon très cher père Mr. Mostafa Imesmad

Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude, mon immense amour, et ma considération pour les sacrifices déployés pour notre éducation et bien-être.

Tu as inculqué en moi le sens de la responsabilité, l'honnêteté et le respect du soi

Tu m'as appris que pour réussir sa vie, il faut suivre le droit chemin du bon dieu et ne jamais oublier ses principes.

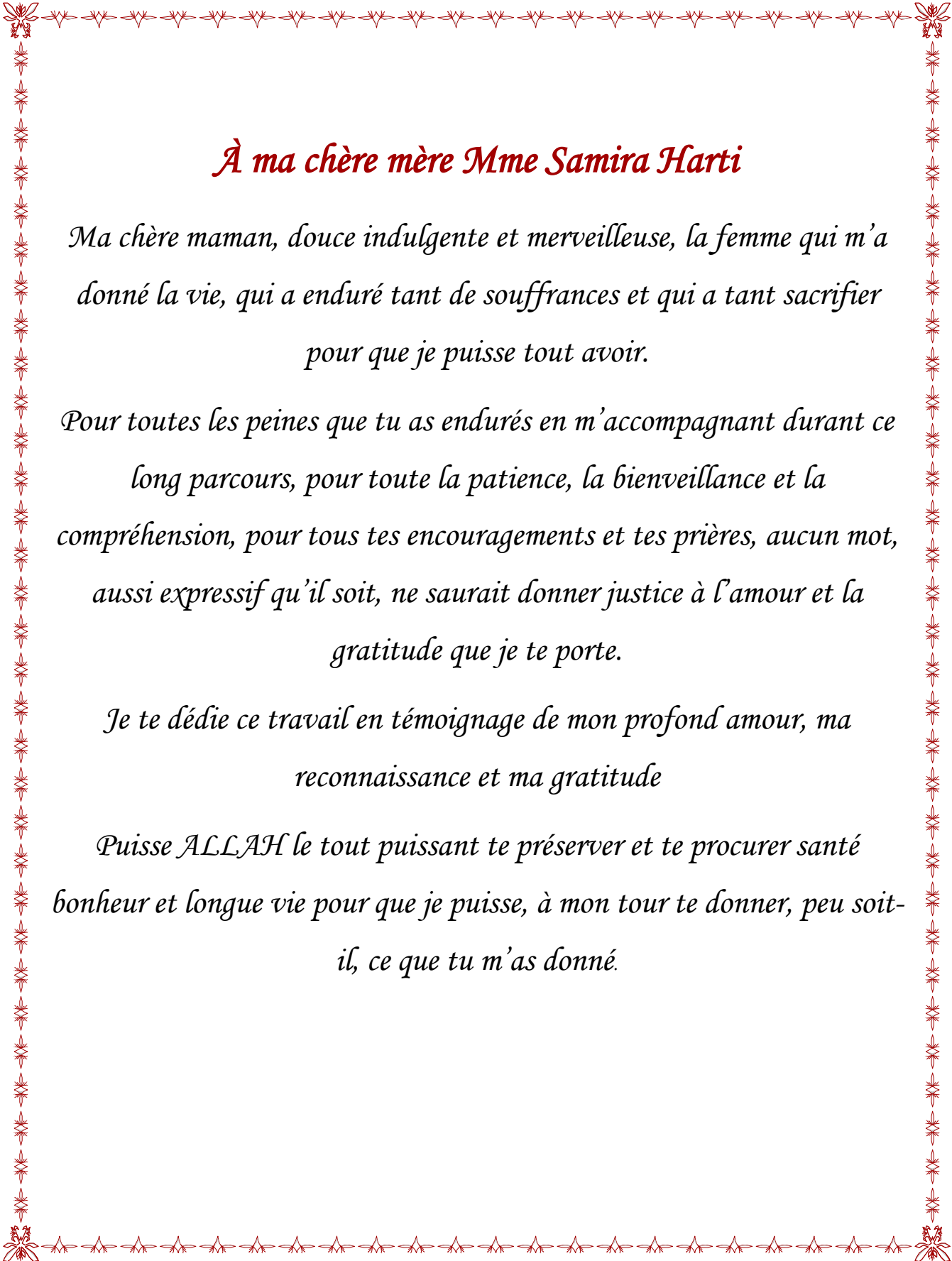
Tes conseils ont toujours guidé mes pas, et font de moi ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain, et tes prières ont été, sont et seront le flambeau illuminant mon chemin.

Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma gratitude, ma reconnaissance et mon amour éternel.

Ce travail est aussi bien le tien que le mien, c'est le fruit de tous tes sacrifices.

J'espère, cher papa, avoir gagné ta satisfaction et ta fierté.

Qu'ALLAH le tout puissant te préserve et t'accorde santé, quiétude de l'esprit, bonheur et longue vie.



À ma chère mère Mme Samira Harti

*Ma chère maman, douce indulgente et merveilleuse, la femme qui m'a
donné la vie, qui a enduré tant de souffrances et qui a tant sacrifier
pour que je puisse tout avoir.*

*Pour toutes les peines que tu as endurées en m'accompagnant durant ce
long parcours, pour toute la patience, la bienveillance et la
compréhension, pour tous tes encouragements et tes prières, aucun mot,
aussi expressif qu'il soit, ne saurait donner justice à l'amour et la
gratitude que je te porte.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, ma
reconnaissance et ma gratitude*

*Puisse ALLAH le tout puissant te préserver et te procurer santé
bonheur et longue vie pour que je puisse, à mon tour te donner, peu soit-
il, ce que tu m'as donné.*

À ma très chère sœur Islam Imesmad et mon très cher frère

Ahmed Imesmad

Ma petite sœur et mon petit frère préférés

*Vous avez toujours été une épaule inconditionnelle, une oreille
attentive et un cœur réconfortant.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour infini et ma
gratitude.*

*Je vous souhaite de tout mon cœur le bonheur du monde, une vie pleine
de succès, et santé et que dieu vous protège et consolident les liens sacrés
qui nous unissent.*

À ma grand-mère paternelle

Oumhani amesmoud

*Source intarissable d'amour, de tendresse, de dévouement de bonté et de
générosité*

*Tes paroles de confiance, d'encouragement et tes prières constantes
m'ont toujours accompagné*

Je te dédie chère grand-mère ce travail en guise de mon amour infailible

Puisse ALLAH le tout puissant te procurer santé bonheur et longue vie

À ma grand-mère maternelle

Je te dédie ce modeste travail en guise de mon amour

À la mémoire de mes grands-pères

Abdelkader Imesmaï et Mohammed Harti

*Vous avez été un exemple de droiture, de dévouement et de sagesse
J'aurais tant voulu que vous soyez présents aujourd'hui pour partager
ma joie*

*Puisse la clémence d'ALLAH régner sur vous, que sa miséricorde
apaise vos âmes et que le paradis soit votre éternelle demeure*

À ma très chère amie Jihane jellouli

Mon âme sœur

Celle qui me comprend d'un seul regard

Celle qui a toujours vu le meilleur en moi, qui a toujours cru en moi

*Celle qui a toujours été l'oreille attentive et le conseil judicieux dans les
temps difficiles et mes périodes de folies*

*Pour tous les moments de joie et de mélancolie, de folie, d'aventure et de
réservations ratées*

Je te dédie ce modeste travail

Que notre amitié dure jusqu'à la fin de nos temps

À mon cher ami Youssef Hamiche

*Nos études médicales nous en réunis, et l'amitié et la fraternité nous en
liés.*

*Pour toutes les périodes très difficiles qu'on a vécus, pour tous les
moments de joies qu'on a partagés*

Pour la présence, le soutien et la motivation que tu m'as procurée

*Je te dédie ce travail pour célébrer la fin d'une grande et longue étape
de notre vie.*

À ma très chère amie Sanae Kdadri

*C'est vrai qu'on se connaît dans pas très longtemps, mais notre amitié
m'est très chère*

*Il est très difficile de trouver une personne de ta bonté, générosité et
grand cœur, tu as toujours été là pour moi et je suis très chanceuse d'être
ton amie*

Je prie Allah que notre amitié soit éternelle

À mes amis

*Hajar Benhommada, mohammed jaddour, doha jaadi, Oumaima jebari,
sanae Jellal, ibtissam jarir, Ilham zeghdoud, itoua yoyo akaba,
maoulida mondoha, Intissar Elarbiti anass Abbas Thameen jaradat*

*En témoignage de l'amitié qui nous unis je vous dedie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite*



Remerciements



À notre maitre et président de thèse

Monsieur BENTAHILA A.

Professeur de pédiatrie

*Permettez-moi d'exprimer ma plus sincère gratitude, pour l'honneur
que vous me faites en acceptant la présidence de ce jury de thèse.*

*Je n'ai qu'admiration et respect pour vos qualités professionnelles et
humaines.*

*Nous vous prions d'agréer, Monsieur le professeur, l'expression de
notre profonde reconnaissance et de nos sincères remerciements.*

À notre maître et rapporteur de thèse

Madame Bouchra CHKIRATE

Professeur de pédiatrie

Vous m'avez honoré par votre confiance et générosité en me confiant ce travail. Votre orientation a permis à ce travail de voir le jour et vos conseils judicieux ont permis de l'affiner.

Je vous remercie de m'avoir toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles ; votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont d'égal que votre compétence.

Travailler sous votre direction était un honneur.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée



À notre maître et juge de thèse

Madame JABOURIK F.

Professeur de pédiatrie

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la
spontanéité de votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger cette thèse.*

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements



Abréviations



AAN	: anticorps anti nucléaire
AINS	:anti inflammatoires non stéroïdiens
ALAT	: alanine amino transferase
AMP	: Anne Marie Prieur
ASAT	:aspartate amino transferase
ASC	: Apoptosis-associated speck-like protein containing a C-terminal caspase recruitment domain
CAPS	: syndromes périodiques liés à la cryopyrine.
CARD	: caspase activation and recruitment domain
CCMH	:concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CIAS1	: cold induced autoinflammatory syndrome 1
CINCA	: chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome
COX2	:cyclooxygenase 2
CRP	: protéine C-reactive
CTC	:corticothérapie
DAE	: diagnostic à évoquer
DAMPS	: Damage Associated Molecular Pattern
ECBU	: examen cytobactériologique urinaire
EMG	: électromyogramme
ETF	: échographie trans-fontanelle
ETT	: échographie trans-thoracique
FCAS	: Familial cold auto-inflammatory syndrome

FCU	: urticaire familial au froid
FMF	: familial Mediterranean fever
FR	: facteur rhumatoïde
GAG	: Glycosaminoglycans
GB	: globule blanc
Hb	: hémoglobine
HLA	: human leukocyte antigen
Ig	: immunoglobuline
IL-1β	: interleukine- 1 β
iNOS	: inducible nitric oxide synthase
LCR	: liquide céphalo-rachidien
LRR	: leucine rich repeat
MAI	: maladie auto-inflammatoire
MEFV	: mediterranean fever
MKD	: déficit en mevalonate kinase
MVK	: mevalonate kinase
MWS	: Muckle Wells syndrome
NFS	: numération formule sanguine
NGS	: new generation sequencing
NLRP3	: NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
NLRs	: NOD-like Receptors
NOD	: nucleotide-binding and oligomerization domain
NOMID	: neonatal onset multisystem inflammatory disease

PAMPS	: pathogen-associated molecular patterns
PFAPA	: Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis
PL	: ponction lombaire
PNN	: polynucleaires neutrophiles
PRRs	: Pattern recognition receptor
PYD	: pyrin domain
SAA	: serum amyloide A
TDM	: tomodensitometrie
TRAPS	: TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome
VGM	: volume globulaire moyen
VS	: vitesse de sedimentation



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: photos de notre patiente montrant un genu valgum avec tuméfaction au niveau des genoux (gauche) et la tuméfaction des poignets et des MCP et IPP (droite)	18
Figure 2: lésions érythémateuses urticariennes chez notre patiente.....	28
Figure 3: lésions cutanées pseudo urticarienne chez notre patiente	37
Figure 4: photos de notre patient B.T. montrant l'hypertrophie articulaire diffuse Examen neurologique.....	47
Figure 5: Rx des genoux de notre patient B.T.....	51
Figure 6: diagramme montrant la répartition des patients selon le sexe	59
Figure 7: répartition des patients selon la présence des signes articulaires	61
Figure 8: répartitions des différents signes articulaires.....	62
Figure 9: hypertrophie rotulienne chez 02 patients de notre série	62
Figure 10: répartition des patients selon la présence de lésions cutanées	63
Figure 11: répartition selon la présence de signes neurologiques ou non et les différents types d'atteinte neurologique.....	64
Figure 12: répartition des différents signes neurologiques	64
Figure 13: répartition des patients selon la présence ou non du retard staturo-pondéral	65
Figure 14: répartition des patients selon la présence ou non de dysmorphie	66
Figure 15: répartition des patients selon la présence ou non de dysmorphieManifestations lymphoprolifératives	67
Figure 16: spectre clinique du CAPS	74
Figure 17: Représentation du gène NLRP3 et des variants et mutations décrits dans les cryopyrinopathies (Source : Infevers : une base de données en ligne pour les mutations des maladies auto-inflammatoires).....	76

Figure 18: illustration schématique de l'activation de l'inflammasome NLRP3	79
Figure 19: structure de l'inflammasome, voies d'activation et cibles thérapeutiques	80
Figure 20: manifestations cliniques des CAPS induites par l'IL-1	81
Figure 21: rash pseudo urticarien chez un sujet FCAS[38]	87
Figure 22: résultats histopathologiques en CAPS. Infiltration interstitielle neutrophilique éparées (a et c).Une infiltration neutrophilique péri vasculaires et/ou péri-ecrine est suggestive des CAPS (b et d)	89
Figure 23: différentes photos de la littérature montrant des patients ayant un facies dysmorphique[44] [45][19,46]	90
Figure 24: rash pseudo-urticarien et hypertrophie cartilagineuse au genou au cours du CINCA.	91
Figure 25: hypertrophie cartilagineuse des doigts au cours du CINCA.....	92
Figure 26: IRM cérébrale d'un patient CINCA montrant une collection liquidienne sous durale, un contraste léptoméningée, un œdème papillaire, et un renforcement cochléaire[19].	93
Figure 27: photographie du fond d'œil droit et gauche objectivant un œdème papillaire chez un patient atteint de CINCA.....	94
Figure 28: Photos de la littérature montrant la Radiographie des genoux de face (a) et de profil (b) à l'âge de 9 ans d'un patient CINCA. a. Atteinte caractéristique des genoux avec une hypertrophie des cartilages de conjugaison et des épiphyses des os longs. Aspect de tuméfaction pseudo-tumorale bilatérale. Entre la métaphyse et l'épiphyse, le cartilage de conjugaison paraît conservé. b. Tuméfaction développée au niveau de l'épiphyse et de la métaphyse tibiale, d'aspect lytique et floconneux. La ligne de séparation entre la lésion et la métaphyse est bien visible, alors qu'elle est mal limitée dans le cas de l'épiphyse. Aspect irrégulier des métaphyses. Épiphyses élargies, irrégulières, et ossification fragmentée.....	98
Figure 29: Scanner des genoux et métaphyses tibiales, coupes transverses. Prolifération en partie tissulaire, ossification floconneuse des métaphyses tibiales chez un patient CINCA. ..	98

Figure 30: radiographie à l'âge de 3 ans d'un patient CINCA (A) vue antéropostérieure : grossièrement irrégulier, malformation trabéculaire des épiphyses élargies, (B) vue latérale : même aspect de malformation trabéculaire et ossification anormal de la rotule[45].....	99
Figure 31: Radiographie d'une fille de 2 ans atteinte de CINCA	100
Figure 32: (a) IRM d'un genou droit montrant des sites anormaux d'ossification dans le fémur distal et le tibia proximal.	101
Figure 33: manifestations inflammatoires organiques chez des patients CINCA avant et après traitement par Anakinra[50].	113
Figure 34: mécanismes de l'inhibition de l'activité biologique de l'IL-1 par tous les médicaments disponible pour traiter les CAPS[83].	115

Liste des tableaux

Tableau 1 : critères diagnostic du CINCA syndrome d'Anne Marie Prieur	6
Tableau 2 : valeurs de la VS au diagnostic	68
Tableau 3 : liste finale des éléments des CAPS (conférence de consensus de Boston)[4]	83
Tableau 4 : modèle de diagnostic des CAPS	84
Tableau 5 : l'âge de début et durée de symptômes après exposition au froid[7]	86
Tableau 6 : critères diagnostic du CINCA d'Anne Marie Prieur	95
Tableau 7 : résultats de quelques études évaluant l'utilisation de l'Anakinra dans les CAPS[83]	111
Tableau 8 : thérapies des CAPS actuellement approuvées	114



Sommaire



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Population étudiée	5
II. Matériels d'études	5
III. Méthodes d'étude.....	5
OBSERVATIONS	7
RESULTATS	58
I. Données épidémiologiques	59
1. Répartition selon l'âge.....	59
1.1. Age de début des symptômes.....	59
1.2. Age de diagnostic.....	59
2. Répartition selon le sexe.....	59
II. Données cliniques	60
1. Les antécédents.....	60
2. Manifestations cliniques	60
2.1. La fièvre récurrente.....	60
2.2. Atteinte articulaires	60
2.3. Atteinte cutanée	63
2.4. Atteinte sensorielle.....	63
2.5. Atteinte neurologique.....	63
2.6. Retard staturo-pondéral.....	65
2.7. Autres manifestations cliniques	65
2.7.1. Syndrome dysmorphique.....	65
2.7.2. Infections à répétition.....	67
III. Données para cliniques.....	67
1. Manifestations biologiques.....	67
1.1. Bilan inflammatoire	67
1.1.1. Vitesse de sédimentation.....	67
1.1.2. Protéine C-réactive	68
1.1.3. NFS.....	68

1.2. Bilan rénal	68
1.3. Bilan hépatique	69
1.4. Perturbations immunologiques	69
1.4.1. Facteur rhumatoïde.....	69
1.4.2. Autres anticorps.....	69
1.4.3. Dosage des immunoglobulines.....	69
1.5. Bilan bactériologique	69
1.6. Etude génétique.....	69
2. Manifestations radiologiques.....	70
2.1. Radiographie thoracique	70
2.2. Radiographie des articulations.....	70
2.3. Echographie abdominale et rénale	70
2.4. Echographie cervicale	70
2.5. TDM.....	71
IV. Traitement	71
1. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens	71
2. La corticothérapie	71
3. La biothérapie	71
V. Evolution et pronostic	71
DISCUSSION	72
I. Historique	73
II. Epidémiologie	74
III. Etiopathogénie	75
1. Aspects génétiques	75
2. Corrélations génotype-phénotype.....	77
3. Physiopathologie	78
IV. Diagnostic clinique.....	82
1. Le spectre CAPS.....	82
2. FCAS	85
3. MWS.....	87

4. CINCA.....	88
V. Diagnostic paraclinique	96
1. Signes biologiques.....	96
1.1. Bilan inflammatoire	96
1.2. Bilan infectieux.....	96
1.3. Bilan immunologique.....	96
1.4. Autres.....	97
2. Signes radiologiques.....	97
2.1. Radiographie thoracique	97
2.2. Radiographie standard des genoux	97
2.3. Histologie osseuse.....	100
2.4. La tomodensitométrie cérébrale.....	102
3. Etude génétique	102
VI. Diagnostic différentiel.....	102
1. Arthrite systémique.....	103
2. FMF	103
3. Fièvre héréditaire périodique liée au récepteur de type 1A du TNF : (TRAPS).....	104
4. Le déficit en mévalonate kinase ou syndrome d’hyperimmunoglobulinémie D :.....	105
VII. Prise en charge thérapeutique.....	108
1. Objectifs.....	108
2. Moyens	109
2.1. Traitement médical	109
2.1.1. L’Anakinra (Kineret®).....	110
2.1.2. Le canakinumab (Ilaris®)	113
2.1.3. Le Rilonacept (Arcalyst®)	114
2.1.4. Les caractères principaux et mode d’emploi des anti-IL-1	114
2.1.5. Mesures entourant la prescription des Anti-IL1.....	115
2.2. Traitement non pharmacologiques :[98].....	116
VIII. Evolution et pronostic.....	118
CONCLUSION.....	119

RESUMES.....	123
REFERENCES	127



Introduction



Les syndromes périodiques associés à la Cryopyrine (CAPS) sont des maladies auto-inflammatoires monogéniques comprenant un spectre de 3 phénotypes de gravité croissante : l'urticaire familiale au froid (FCAS), le syndrome de Muckle Wells (MWS), et le syndrome chronique infantile neurologique cutané articulaire (CINCA/NOMID).

Leur transmission est autosomique dominante dans les 2 premiers syndromes (FCAS et MWS) alors qu'il s'agit essentiellement de neomutations dans le CINCA[1] .

Ces syndromes ont été décrits initialement comme distincts mais qui sont proches tant sur le plan phénotypique que génétique.

Des mutations du gène NLRP3 ont été objectivées dans le syndrome de Muckle Wells et l'urticaire familiale au froid puis dans le CINCA permettant de relier ces trois entités cliniques en un continuum de gravité d'une même entité génétique et physiopathologique en 2002[2].

Le gène NLRP3 code pour la cryopyrine, appelée anciennement CIAS1, protéine qui joue un rôle essentiel dans la réponse inflammatoire du corps humain.

Des mutations du gène codant la cryopyrine, accentue la fonction de celle-ci, d'où une augmentation de l'activité de l'inflammasome et donc une augmentation de la production de l'IL-1B.

L'excès en IL-1 produit une inflammation, qui se manifeste par une fièvre, fatigue, une éruption pseudo-urticarienne caractéristique, et des yeux rouges.

Non contrôlée, l'inflammation chronique peut causer une surdité de perception, une atteinte ophtalmique, une déformation squelettique, une amylose 2aire rénale etc...

L'âge de survenue diffère d'un syndrome à l'autre : le CINCA, qui représente la forme la plus grave des CAPS, est caractérisé par un début précoce parfois anténatal ; Le MWS commence plus tardivement dans l'enfance ou à l'adolescence ; les manifestations de l'urticaire familiale au froid, qui est la forme la moins sévère du spectre, peuvent être de début plus tardif et ne sont généralement présentes qu'après exposition au froid[1].

La rareté et la variabilité phénotypique de la plupart de ces maladies expliquent le retard de diagnostic[3].

En 2016 une étude a été menée pour développer et valider des critères de diagnostic pour enfants et adultes souffrant de CAPS, reposant sur l'augmentation des marqueurs biologiques de l'inflammation, plus, au moins deux des six signes typiques préétablis des CAPS : un rash pseudo-urticarien, des épisodes déclenchés par le stress/froid, surdité neurosensoriel, symptômes musculo-squelettiques, méningite aseptique, anormalités squelettiques ; pour faire un diagnostic précoce et prévenir toute atteinte irréversible[4].

La génétique confirme le diagnostic.

Les CAPS affectent 1 à 3 enfants et adultes sur 1 million dans le monde, aucune prédilection de sexe ou d'ethnie n'a été identifiée[5].

Parmi les très nombreux syndromes auto-inflammatoires d'origine monogénique actuellement connus, les cryopyrinopathies sont parmi les toutes premières entités dont l'origine génétique a été identifiée, la physiopathologie étudiée et ce sont l'une des premières à avoir bénéficié d'une approche thérapeutique ciblée anti-IL-1[1].

Le but de notre recherche est d'essayer de répondre à un certain nombre de questions :

- Quelles sont les particularités étiopathogéniques des CAPS ?
- Quelles sont les particularités cliniques et paracliniques des CAPS ?
- Quelles sont les particularités thérapeutiques des CAPS ?
- Quelles sont les particularités évolutives des CAPS

Et ce on se basant sur les données de la littérature ainsi qu'une analyse rétrospective de 10 observations de patients atteints de CAPS du service de pédiatrie IV et en consultation de rhumatologie pédiatrique à l'hôpital d'enfant de Rabat.



Matériels et Méthodes



I. Population étudiée

Notre travail porte sur l'analyse rétrospective des dossiers de 10 enfants ayant une cryopyrinopathie colligés au service de pédiatrie 4 et à la consultation de rhumatologie de l'hôpital d'enfant Rabat sur une période de 20 ans allant de 2000 à 2020.

II. Matériels d'études

Les malades sont recrutés par le biais des urgences médicales ou adressés par des confrères pédiatres.

Pour effectuer ce travail, nous avons eu recours à l'exploitation :

- Du registre des archives du service de pédiatrie IV à l'HER
- Du registre de la consultation de Rhumatologie pédiatrique (Pr B .CHKIRATE)
- Des dossiers des patients

III. Méthodes d'étude

Cette étude a été basée sur l'exploitation des dossiers cliniques en recueillant les données suivantes :

- Les données épidémiologiques.
- Les données cliniques.
- Les données paracliniques.
- Les données thérapeutiques.
- Les données évolutives.

Le diagnostic a été retenu selon les critères d'Anne Marie Prieur

Tableau 1 : critères diagnostic du CINCA syndrome d'Anne Marie Prieur

Eruption cutanée de type pseudo urticarien	
Et au moins un des deux signes suivants	
Arthropathie	Symétrique hypertrophiante se manifestant radiologiquement par des remaniements épiphysaires et /ou métaphysaires des os longs, une ossification précoce et irrégulière de la rotule
Atteinte du système nerveux central	Secondaire à une méningite chronique à Polynucléaires



Observations



❖ **OBSERVATION 1 :**

Identité :

- Il s'agit de M.H, nourrisson de 9 mois, de sexe masculin né d'une fratrie de 3, originaire et habitant à Tanger, ramédiste.

Motif d'hospitalisation :

- Polyarthrite+ syndrome malformatif

Antécédents :

Personnels :

Médicaux :

- Grossesse suivie se dit à terme
- Accouchement par voie basse médicalisé, cris immédiat, poids de naissance 3500g
- Allaitement maternel exclusif depuis la naissance jusqu'à 1 mois, puis artificiel, diversification à 7 mois
- Vaccination en cours selon le PNI
- Retard des acquisitions psychomotrices

Familiaux :

- Consanguinité de premier degré
- Fratrie bien portante
- Pas de tares familiales connues

Histoire de la maladie

Remonte à la naissance par des cris incessants lors de la mobilisation des membres sans fièvre ni autres signes associés. L'évolution a été marquée par une hypertrophie des grosses articulations avec apparitions de lésions cutanées et urticaire récurrent, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie

Examen clinique a l'admission :

Examen général :

- Nourrisson conscient apyrétique
- FC 125 bpm, FR=35 cpm, SpO2=98% AA, TRC 3s,
- conjonctives normalement colorées
- Faciès dysmorphique : front élargie, micrognathisme, oreilles bas implantées, mal ourlées, cou court.
- Présence de lésions cutanées maculo-papuleuses diffuses, crouteuses par endroit
- Poids=4800g « -2 DS » taille=57 cm « -3DS » périmètre crânien : 41 cm « -2DS »

Examen osteo articulaire :

- Hypertrophie des articulations : coudes, poignets, genoux et chevilles avec rétractions articulaires à ce niveau.
- Douleur à la mobilisation des membres.

Examen neurologique :

- Pas de tenue de tête
- Motricité spontanée diminuée sous réserve des rétractions articulaires
- Poursuite oculaire conservée
- Pas d'atteinte des organes sensoriels

Examen ORL :

- Eczéma du CAE + otite séreuse bilatérale

Examen abdominale :

- Abdomen souple, pas de masse palpable, ni d'HSMG

Examen pleuro pulmonaire :

- Thorax de morphologie normale, pas de râles ni de signes de lutte respiratoires

Examen cardio vasculaire :

- B1B2 bien perçus pas de souffle

Examen des OGE :

- De type masculin avec présence d'une cryptorchidie unilatérale

Examen ophtalmologique :

- Normal

Le reste de l'examen somatique est sans particularités

Conclusion clinique

Nourrisson de 7 mois, ayant comme antécédent : une consanguinité de premier degré, avec des douleurs à la mobilisation des membres depuis la naissance et chez qui l'examen clinique trouve un faciès dysmorphique, un retard staturo-pondéral et des acquisitions psychomotrices, une microcranie, et des lésions cutanées avec hypertrophie et rétractions articulaires.

DAE :

- Maladies auto inflammatoires :

CINCA syndrome MKD

- Mucopolysaccharidose
- Maladie neuro-métabolique

Sur le plan paraclinique :

Biologie :

- NFS :

-Hb: 13g /dl -VGM: 84 -CCMH: 32
-GB : 24940 -PNN : 8170 -lymphocytes : 12510
-plaquettes : 1001000

- VS =20mm à la 1ere heure

- Ionogramme : normale

- créatine kinase : 21 UI/l

- CRP : 0,45 mg/l

- fonction rénale normale :

Urée 0.07 créatinine : 3

- Bilan hépatique :- ALAT : 10 -ASAT : 49 -GGT : 37 -PAL : 249

- Bilan hormonal :

- TSH : 0,43 -T3 : moins de 1,5 -T4 :0,44 -Parathormone : 83,3

- Ponction lombaire non faite car difficile

- Dosage pondéral des immunoglobulines :

- IgG : 2,38 - IgA : 0,60 - IgD :< de 7

- Dosage de l'acide mévalonique urinaire : normal

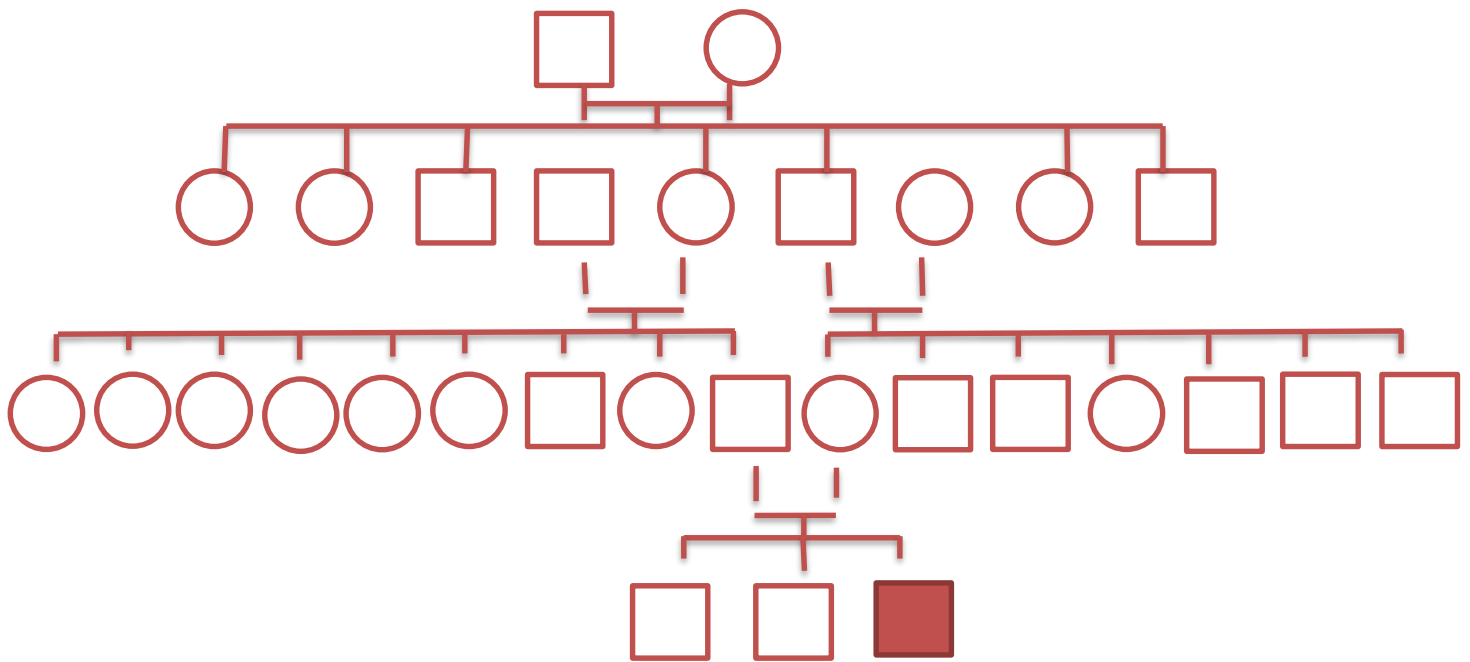
- GAG urinaires normaux

Radiologie :

- Rx thorax normal

- Echographie abdominal (16/07/2019) normale

- ETT (09/07/2019) : normale
- ETF (16/07/2019) : normale
- Echographie cervicale : multiples adénomégalias jugulo carotidiennes bilatérales a hile graisseux central, ovalaires dont la plus volumineuse mesure 6 mm de petit axe. Thymus présent, glande thyroïde normale
- Rx du rachis normale
- Rx du crane normale
- Rx des membres : déminéralisation osseuse avec trouble du modelage de métaphyses.
- Age osseux : correspond à celui du nouveau-né (absence de points d'ossifications)
- TDM du rachis cervico dorso lombaire (22/10/2019) normale
- EMG : non fait par manque du matériel adapté à l'âge
- Etude génétique : non faite



Notre patient

Arbre généalogique objectivant les antécédents familiaux de l'enfant MH

Patient décédé chez lui dans un contexte non précis

❖ OBSERVATION 2:

Identité :

- Il s'agit de Md.Z., 4 ans, 2ème dans une fratrie de 2, habitant à Meknès, mutualiste des FAR.

Motif de consultation :

- Polyarthrite, fièvre récurrente

Antécédents :

Personnels :

Médicaux :

- Grossesse suivie menée à terme
- Accouchement normal en maternité
- Pas de notion de souffrance, cri immédiat, PN : 3kg
- Allaitement maternel pendant 16 mois, diversification à 06 mois
- Vacciné selon le PNI.

Familiaux :

- Issue de mariage consanguin de 1^{er} degré
- Un seul frère souffrant de la même maladie
- Antécédent de mort fœtal chez la mère
- Pas de tares familiales connues

Chirurgicaux :

- Réduction du flectum au niveau du genou gauche.

Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte à l'âge de 6 mois :

- Fièvre récurrente à 40°C
- Gonflement articulaire diffus
- Lésions cutanées d'allure urticarienne fugace

Examen clinique :

Examen général :

- Etat général altéré, fébrile à 39°C, eupnéique.
- Faciès dysmorphique : front bombé large, en selle nasale et rétrognathisme.
- Poids : 12kg « -3DS » taille : 90 cm « -3DS »

Examen ostéo articulaire

- Déformation des genoux en valgus
- Pied bot
- Arthrite au niveau des 2 coudes, poignets et genoux.
- Arthrites au niveau des MCP et IIP
- Limitation d'extension du coude gauche.
- Hypertrophie rotulienne

Examen cutanéomuqueux :

- Lésions cutanées d'allure mycosique au niveau des pieds
- Onychomycose

Examen cardiovasculaire :

- B1 et b2 bien perçus
- Systole et diastole libres

Examen pleuropulmonaire :

- MV bien perçus
- Pas de râles

Examen abdominal :

- Abdomen souple
- Pas d'HSMG

Examen des organes génitaux : Normal

Examen ganglionnaire : Toutes les aires ganglionnaires sont libres

Conclusion clinique :

Enfant de 04 ans issue d'un mariage consanguin, ayant un frère portant la même maladie et qui présente une fièvre récurrente, une polyarthrite aux niveaux des coudes poignets et genoux, un front long et rétrognatisme.

Diagnostics à évoquer :

- Arthrite systémique
- Maladie auto inflammatoire :
 - CAPS (CINCA, Muckle Wells)
 - MKD

Examen paraclinique :

Biologie :

- Syndrome inflammatoire :
 - Anémie hypochrome microcytaire : Hb= 8,2g/dl

-Hyperleucocytose à 19790elts/mm³ a prédominance PNN

-Une hyperplaquettose à 807000

-Une VS à 84 la 1ere heure

- Bilan rénale :

-urée=0.18

-Créatinine=2

- Bilan hépatique : -ALAT= 9UI/l - ASAT=15UI/l

- Bilan immunologique :

IgA : 1,4 IgG : moins de 7 AAN : négatif

Acide mévalonique : normal

- Bilan infectieux :

LCR : 3GB/mm³, culture stérile et chimie normale

- Etude génétique : en cours

Radiologie

- Rx thorax : normale

- Rx articulaires : tuméfaction des parties molles et hypertrophie rotulienne

- Échographie abdominale : normale

- ETF : normale

- Echographie cardiaque : normale

- Examen ophtalmologique à la lampe a fente : normale

- Etude des potentiels évoqués auditifs : normale

Au total :

Enfant de 4 ans :

- Consanguinité 1^{er} degré
- Caractère familiale
- Début très précoce
- Atteinte articulaire
- Atteinte cutanée
- bilan inflammatoire positif

Répondant aux critères d'AMP.

Traitement

- La malade a été initialement mise sous CTC sans amélioration
- Après avoir redressé le diagnostic en MAI suite aux données anamnestiques (cas en famille) et cliniques (début précoce, signes articulaires et cutanés, syndrome dysmorphique), le traitement a été adapté.
- La malade est actuellement sous Anakinra 50mg/jour.

Evolution :

- Bonne amélioration clinique et biologique
- Recul de 03 ans.



Figure 1: photos de notre patiente montrant un genu valgum avec tuméfaction au niveau des genoux (gauche) et la tuméfaction des poignets et des MCP et IPP (droite)

❖ **OBSERVATION 3 :**

Identité :

- Md.A., 10 ans, originaire et habitant à Meknès, 1^{er} d'une fratrie de 2, mutualiste des FAR.

Motif de consultation :

Fièvre récurrente, polyarthrite

Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie menée à terme,
- Pas de notion de souffrance néonatale, cri immédiat

Familiaux

- Issu de mariage consanguin
- Sœur portant la même maladie (frère de Md.Z.)
- Mort fœtale chez la mère

Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 6 mois par l'apparition de polyarthrites dans un contexte fébrile non améliorées sous AINS, avec lésions cutanées d'allure urticarienne associées.

Examen clinique

- Patient conscient, état général altéré, eupneique.
- Retard staturo-pondéral.
- Syndrome dysmorphique : front large, yeux saillants, ensellure nasale et rétrognatisme.

Examen ostéo-articulaire :

- Arthralgies diffuses
- Arthrites des genoux, poignets et coudes.
- Synovites du 2eme et 3eme IPP des 02 mains.
- Leger flessum des coudes
- Genu valgum bilatéral

Examen cutanéomuqueux :

- Lésions squameuses au niveau du cuir chevelu d'allure mycotique

Examen cardiovasculaire :

- B1 et B2 bien perçus
- Systole et diastole libre

Examen pleuro-pulmonaire :

- Murmures vésiculaires bien perçus
- VV bien transmises
- Pas de râles

Examen abdominale :

- Abdomen souple
- Pas d'HSMG

Le reste de l'examen clinique est sans particularités.

Conclusion clinique :

Enfant de 10 ans, issu d'un mariage consanguin, ayant une sœur portant la même maladie, et qui présente une fièvre récurrente, une polyarthrite diffuse au niveau des genoux, poignets et coudes, des synovites du 2eme et 3eme IPP des deux mains, un léger flessum des coudes et un facies dysmorphique : front large, yeux saillants, ensellure nasale et rétrognatisme.

Diagnostics à évoquer :

- Maladie auto-inflammatoire : - CAPS (CINCA, Muckle Wells)
-MKD

- Maladie infectieuse
- Auto immune

Bilan paraclinique :

Biologie :

Bilan inflammatoire:

- Anémie hypochrome microcytaire
- Hyperleucocytose
- VS=20
- CRP =3.44

Bilan immunologique:

- IgA 0,83 g/l
- IgD 13,49 mg/l
- Acide mévalonique : 7,8 normal

Bilan infectieux : négatif

Radiologie :

- Rx thorax : normale
- Rx articulaires : tuméfaction des parties molles
- Echographie abdominale : normale
- Echographie cardiaque : normale
- Examen ophtalmologique à la lampe à fente : normale

- Etude des potentiels évoqués auditifs : normale

Au total :

- Enfant de 10 ans, issu d'un mariage consanguin.
- Caractère familiale de la maladie
- Début d'atteinte à 6 mois.
- Fièvre récurrente
- Atteinte articulaire et cutanée

Ce qui répond aux critères d'AMP.

Traitement :

- Le malade a été mis essentiellement sous CTC sans réponse.
- Puis sous méthotrexate devant la persistance du syndrome inflammatoire
- Après redressement du diagnostic en MAI, le malade a été mis sous Anakinra à l'âge de 6ans.

Evolution :

- Bonne amélioration clinique et biologique
- Recul de 04 ans

❖ **OBSERVATION 4:**

Identité

- Il s'agit de B.N., âgé de 2 ans, de sexe masculin, cadet d'une fratrie de 3, originaire et habitant à Tétouan

Motif de consultation :

- Fièvre récurrente et polyarthralgies

Antécédents :

Médicaux :

Personnels :

- Grossesse non suivie, accouchement pas voie basse mené à terme à domicile
- Poids de naissance à 2kg
- Lésions cutanées minimales à la naissance

Familiaux :

- Issu de mariage consanguin
- 2 décès dans la fratrie

Histoire de la maladie

- Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 6 mois
- Installation de distension abdominale et gonflement articulaire du coude droit accompagné d'une impotence fonctionnelle spontanément résolutive avec apparition d'une tuméfaction latéro-cervicale bilatérale
- Le tout évoluant dans un contexte de fièvre paroxystique et d'éruption cutanée accompagnant les pics fébriles

Examen clinique

- Nourrisson en assez bon état général, conscient subfébrile à 38,3°C eupnéique
- Le poids est de 7kg (-2DS), la taille de 73 cm (-3DS).
- Syndrome dysmorphique fait de cheveux blonds front bombé et des yeux bleus sans aucune ressemblance avec les parents

Examen ostéo-articulaire :

- Arthrite du poignet et coude droit, de la métacarpo-phalangienne et l'inter phalangienne gauches

Examen abdominal :

- Hépatomégalie

Examen ganglionnaires :

- Adénopathies cervicales

Examen cutaneo muqueux :

- Pas de lésions cutanées au moment de la consultation.

Examen cardio-vasculaire :

- B1 et B2 bien perçus
- Systole et diastole libres

Le reste de l'examen clinique est normal en dehors du retard de développement moteur

Conclusion clinique :

Nourrisson de 2 ans, issu de mariage consanguin, qui présente une fièvre récurrente, une arthrite du poignet et du coude droit, des métacarpo-phalangienne et inter-phalangiens gauches, une hépatomégalie et des adénopathies cervicales.

Diagnostics à évoquer :

- Hémopathie maligne vu la présence de fièvre et d'un syndrome tumoral quoique la durée d'évolution ne soit pas en faveur
- Une arthrite systémique vu la présence d'arthrites, de fièvre, d'adénopathies et d'une hépatomégalie.
- Le CAPS vu l'aspect dysmorphique, le retard staturo pondéral, l'atteinte articulaire et l'atteinte cutanée éphémère (CINCA, Muckle Wells).
- Le syndrome d'hyperIgD

Examens paracliniques

Biologie :

• Bilan inflammatoire :

- Anémie sévère à 3,5 g/dl hypochrome microcytaire
- Une hyperleucocytose à 12300 à prédominance PNN
- VS accélérée à 90 mm à la 1ère heure
- CRP élevée à 48 mg/l
- Une hypergammaglobulinémie à l'EPP.

• Bilan infectieux :

L'étude du LCR révèle la présence de 20 GB/mm³ fait de polynucléaire neutrophile +/- altérés. L'examen direct est négatif et la culture est stérile avec une chimie normale.

• Bilan hépatique : normal

• Bilan rénale : normal

- ##### **• Bilan immunologique:**
- AAN : négatif
 - FR : négatif

Radiologie :

- La radiologie des genoux et des deux coudes a montré un trouble de modelage des métaphyses fémorales inférieures associés à une ostéoporose.
- L'examen ophtalmologique à la lampe à fente est sensiblement normal.
- L'étude des potentiels évoqués auditifs n'a pas pu être réalisée car l'appareillage était inadéquat

Groupe HLA : DRB1*03 et DRB1*15

Le complément d'étude génétique a révélé la mutation du gène CIAS1

Traitement :

Le patient a été mis sous AINS puis sous CTC à raison de 1mg/kg/jr ce qui a amélioré partiellement l'atteinte articulaire.

Il a ensuite débuté l'anti IL1 en France

Le recul : le patient a été vu en consultation à 2 reprises puis il a été perdu de vue (suivi en France).

Au total : l'âge du patient, les antécédents de consanguinité et de décès dans la fratrie d'étiologie non étiquetée, le début précoce, la fièvre, l'atteinte cutanée variable migratrice, l'arthrite avec, à la radiographie un trouble de modelage des métaphyses fémorales inférieures et la méningite aseptique nous a permis de retenir le diagnostic du CINCA syndrome selon les critères d'Anne Marie Prieur. Le diagnostic est conforté par la découverte de la mutation du gène CIAS1.

❖ **OBSERVATION 5 :**

Identité :

- Il s'agit de S.N. nourrisson de 4 mois de sexe féminin

Motif d'hospitalisation :

- Fièvre éruptive à répétition

Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie, menée à terme.
- Pas d'antécédents particuliers.

Familiaux :

- Parents non consanguins.
- Pas de cas similaires dans la famille.

Histoire de la maladie :

- Le début de la symptomatologie remonte à la naissance par une éruption d'allure urticarienne évoluant par poussée, sans autres signes associés, le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée

Examen clinique :

Examen général :

- Montre une fièvre à 38,5°C
- Un retard staturo-pondéral : poids à (-2DS) et une taille à (-2DS).
- Une patiente consciente avec un bon tonus, une bonne poursuite oculaire et qui répond aux stimuli sonores.

Examen cutanéomuqueux :

- Eruption érythémateuse maculo-papuleuse d'allure urticarienne généralisée à tout le corps avec atteinte du visage
- Un aspect plissé de la paume des mains et de la plante des pieds.



Figure 2: lésions érythémateuses urticariennes chez notre patiente

Examen ganglionnaire

- Des adénopathies axillaires bilatérales non inflammatoires de 2cmx2cm de diamètre

Examen cardio-vasculaire :

- B1 et B2 bien perçus
- Systole et diastole libres

Examen pleuro-pulmonaire :

- MV bien perçus
- VV bien transmises
- Pas de râles

Le reste de l'examen est sans particularités notamment ostéo-articulaire

Conclusion clinique :

Nourrisson de 4 mois, sans antécédents familiaux notables, qui présente une fièvre à 38,5°, un retard staturo-pondéral, une éruption maculo-papuleuse d'allure urticarienne généralisée à tout le corps et des adénopathies axillaires bilatérales non inflammatoires sans autre signe associé notamment ostéo-articulaire.

Examens para cliniques :

Biologie :

- **Un syndrome inflammatoire :**

- Hyperleucocytose
- Une anémie inflammatoire
- Une VS accéléré à 80mm la 1ère heure
- CRP élevée à 38mg/l

- Bilan rénal : normal

- Bilan hépatique : normal

- La ponction lombaire révèle 30GB/mm³ dont 65 % de lymphocytes et 35% des PNN avec une chimie normale

Radiologie :

- Rx thorax : normale

- La radiologie des genoux est normale

Au total :

Devant :

- L'âge de la patiente
- L'éruption urticarienne évoluant depuis la naissance

- La fièvre récurrente
- La méningite lymphocytaire

Le diagnostic de CINCA syndrome a été soulevé et retenu selon les critères d'AMP.

Traitement : symptomatique

- CTC au moment des poussées à base de Prédnisone à raison de 0.5mg/kg/jr

Evolution :

- Marquée par une apyrexie, régression de l'éruption et régression de la taille des Adp.

❖ **OBSERVATION 6 :**

Identité :

- Il s'agit de M.A, âgé de 20 mois, de sexe masculin, originaire et habitant à Rabat, unique de sa famille, mutualiste : CNOPS

Motif d'hospitalisation :

- Fièvre récurrente+ Eruption cutanée + arthralgies

Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie menée à terme, suivie d'un accouchement médicalisé par voie haute / présentation transverse avec un poids de naissance de 4kg800.
- Notion de souffrance néonatale
- Bien Vacciné selon le PNI
- Allaitement artificiel exclusif avec diversification alimentaire à l'âge de 5 mois
- Notion d'infections à répétition (pneumopathies, otites, muguet buccal)
- Stagnation pondérale depuis l'âge de 1an (12.5Kg)

Familiaux:

- Pas de cas similaires dans la famille
- Pas de notion de consanguinité
- Père tabagique, mère suivie pour sclérodermie (sous corticothérapie et nivaquine)
- Grand-mère et tante maternelles + cousine paternelle suivies pour maladies rhumatismales

Histoire de la maladie :

- Le début de la symptomatologie remontait à 3 mois de son admission par L'installation d'arthralgies au niveau des genoux et des poignets, fixes, bilatérales, atroces et insomniantes, accompagnés d'un rash cutané prédominant au niveau du tronc. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre récurrente chiffrée à 39 /40°, persistante et résistante aux antipyrétiques.

Examen clinique :

Examen général :

- Enfant en assez bon état général, tonique réactif conscient, apyrétique à 37,1° sous ATP
- Poids= 12Kg (N) Taille=85cm (N) PC=52 (+2DS)
- TA : 90/50mmHg ; FC : 100bat /min ; FR : 32cycles /min

Examen cutané –muqueux :

- Conjonctives normalement colorées.
- Eruption maculo-papuleuse au niveau du tronc et des membres inférieurs s'effaçant à la vitro pression, d'allure pseudo-urticarienne

Examen ostéo-articulaire :

- Scaphocéphalie
- Douleur à la mobilisation des genoux et des poignets sans signes inflammatoires locaux, les autres articulations sont libres sans limitation des mouvements.
- Pas d'atteinte rachidienne.

Examen abdominal :

- Abdomen souple, respire normalement
- Pas de sensibilité, pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

Examen cardio- vasculaire :

- Rythme régulier, B1 et B2 normalement audibles
- Pas de souffle ni de bruit surajouté

Examen pleuro –pulmonaire :

- Pas de déformation thoracique
- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus
- Pas de râles à l'auscultation

Examen neurologique :

- La force musculaire globale et segmentaire conservée
- Pas de déficit musculaire
- Les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques.

Examen des aires ganglionnaires :

- Les aires ganglionnaires sont libres.

Examen urogénital :

- Pas de contact lombaire pas de globe vésicale jet urinaire normal, organes génitaux externes présents de type masculin

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Conclusion clinique :

Enfant de sexe masculin, âgé de 20 mois, ayant comme antécédents une notion de souffrance néonatale et une mère suivie pour sclérodémie ,grande mère maternelle et cousine paternelle suivies pour maladies rhumatismales .Qui a présenté depuis 3 mois une fièvre récurrente ,une éruption maculo-papuleuse du tronc associés à des polyarthralgies et chez qui l'examen clinique a objectivé :

- Une dysmorphie crânienne.
- Une éruption cutanée maculo-papuleuse prédominant au niveau du tronc.

Diagnostics à évoquer :

➤ Maladies auto –inflammatoires :

- Fièvre méditerranéenne familiale
- CINCA syndrome
- Syndrome d'hyper Ig D
- Syndrome de Marshall

➤ Arthrite systémique

Bilan para-clinique :

Biologie :

- Un syndrome inflammatoire :

- Une anémie s à 11 g/dl hypochrome microcytaire
- Un taux de globules blancs à 9060elts/mm3
- Une VS accélérée à 40 mm à la 1ère heure
- Une CRP normale à 4mg/l.
- Bilan rénal : -Urée = 0.25 g/l -créatinine = 1.3 mg/l : normal
- Bilan hépatique : normal
- Bilan infectieux :
- Etude du LCR :
- Aspect clair
- Prot 0.14g/l
- gly 0.56g/l
- Cl 120mmol/l
- 70 GB à 100% de lymphocytes
- ECBU : négatif
- Sérologie (TPHA VDRL CMV HIV): négatives
- IDR a la tuberculine : négative
- Bilan immunologique :
- Facteur rhumatoïde (latex/waler-rose) : négatif
- AAN : négatif
- Dosage pondéral des Ig D : 26,1 mg /l Normal
- Complément : C3=1.87 C4=0.48 (normaux)
- Etude génétique : non faite
-

Radiologie :

- Radio des genoux F + P : normal.
- Radiographie thoracique F + P : normale.
- Echographie abdominale + rénale : normale.
- Echographie des hanches : normale
- TDM crânienne : normale en dehors de la scaphocéphalie

Autres :

- Examen ophtalmologique : normal
- Examen ORL : normal

AU TOTAL :

Enfant de 20 mois de sexe masculin, qui a présenté depuis 3 mois :

- Fièvre récurrente.
- Polyarthralgies des genoux et des poignets.
- Eruption maculo-papuleuse prédominant au niveau du tronc.
- Syndrome inflammatoire biologique.

Devant l'âge du patient, la fièvre récurrente, l'éruption urticarienne avec début précoce, l'atteinte articulaire, le syndrome inflammatoire biologique, la méningite aseptique et l'absence de perturbations immunologiques, le diagnostic du syndrome de CINCA a été retenu selon les critères d'AMP.

Traitement :

- Le patient a été mis sous AINS 25mg/jr au début puis 75mg/jr à l'âge de 03 ans

Evolution :

- Amélioration biologique et clinique : patient apyrétique, disparition de l'éruption cutanée avec une nette amélioration de l'atteinte articulaire
- Le patient a été perdu de vue
- Le recul actuel est de 5 ans

❖ **OBSERVATION 7 :**

Identité :

- Il s'agit de S.M, âgé de 4 ans, de sexe féminin, originaire et habitant à Er-Rachidia, non mutualiste.

Motif d'hospitalisation : Fièvre récurrente

Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie, menée à terme, avec un poids de naissance de 3kg 500.
- Opérée pour omphalocèle à J3 de vie.
- Bien vacciné selon le PNI.

Familiaux :

- Parents non consanguins.
- Le père présente une surdité non documentée.
- Pas de cas similaires dans la famille.

Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 6 mois par :

- Installation de lésions cutanées pseudo-urticarienne
- Polyarthralgies des grosses articulations d'allure inflammatoire

Le tout évoluant dans un contexte de fièvre récurrente allant de 3 à 5 j, avec apyrexie de 15jours

L'évolution a été marquée par l'apparition à l'âge de 2 ans et demi de crises convulsives apyrétiques mise sous Dépakine.

Par ailleurs la patiente présentait des pharyngites à répétition.

Examen clinique :

Examen général :

- Nourrisson en bon état général, conscient, apyrétique
- Eupnéique et stable sur le plan hémodynamique.
- Poids= 11Kg (-3DS) Taille=94cm (-1,5DS).
- Syndrome dysmorphique : front bombé, yeux saillants et ensellure nasale.

Examen cutanéomuqueux :

- Cicatrices cutanées au niveau du tronc et du dos.



Figure 3: lésions cutanées pseudo urticarienne chez notre patiente

Examen des aires ganglionnaires :

- Adénopathies cervicales bilatérales lenticulaires.

Examen ostéo-articulaire :

- Les articulations sont libres

Examen abdominal :

- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

Examen cardio- vasculaire :

- Rythme régulier, B1 et B2 normalement audibles
- Pas de souffle ni de bruit surajouté

Examen pleuro –pulmonaire :

- Pas de déformation thoracique
- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus
- Pas de râles à l'auscultation.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Conclusion clinique :

Patiente âgée de 4 ans, ayant comme antécédents une omphalocèle opérée à J3 de vie avec notion de surdité chez le père non étiqueté, qui a présenté depuis l'âge de 6 mois une éruption d'allure urticarienne évoluant par poussées, associés à des polyarthralgies des grosses articulations, le tout évoluant dans un contexte de fièvre récurrente.

La symptomatologie a été marquée à l'âge de 2ans et demi par l'apparition de crises convulsives apyrétiques mises sous Dépakine, avec des épisodes de pharyngites à répétition. Et chez qui l'examen clinique a objectivé :

- Faciès dysmorphique avec front bombé, yeux saillants et ensellure nasale.
- Retard staturo-pondéral.
- Cicatrices cutanées au niveau du tronc et du dos.
- ADP cervicale

Diagnostic évoqués :

- FPAPA
- CAPS : CINCA, Muckle Wells
- MKD, FMF

Bilan paraclinique :

Biologie :

• Bilan inflammatoire :

- Une anémie à 10,4g/dl hypochrome microcytaire
- Une hyperleucocytose à 17400/ μ l à prédominance PNN
- Une thrombocytose à 555000/ μ l
- Une VS accélérée à 61mm à la 1ère heure,
- CRP élevée à 99mg/l.

• Bilan immunologique :

- Facteur rhumatoïde : négatif
- AAN : négatif

• Bilan infectieux :

L'étude du liquide céphalo-rachidien : normale

ECBU : leucocyturie aseptique

Radiologie :

- La radiologie des deux genoux : sans anomalies.
- Radiographie thoracique F+P : sans anomalies.
- Echographie abdominale : polysplénie.

- EEG : des ondes lentes et pointes survenues par des brèves bouffées généralisées ainsi que des éléments paroxystiques temporaux gauches

Etude génétique : N'a pu être réalisée.

Autres :

- Examen ophtalmologique : normal

AU TOTAL :

Devant les antécédents d'omphalocèle, le syndrome dysmorphique, l'atteinte cutanée, articulaire ainsi que l'atteinte neurologique, le diagnostic de CINCA syndrome a été retenu.

Traitement :

La patiente a été mise sous : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

EVOLUTION :

- Bonne évolution clinique et biologique.
- Le recul est de 03 ans.

❖ **OBSERVATION 8**

Identité :

- Il s'agit de Y.A, âgé de 3 ans, de sexe masculin.

Motif d'hospitalisation :

- Polyarthralgies +Fièvre récurrente

Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie, menée à terme, avec un poids de naissanc de 4kg.
- IMF traitée 15j en hospitalier
- Pharyngites à répétition

Familiaux :

- Parents non consanguins.
- Pas de cas similaires dans la famille.

Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 3mois par :

- Apparition de lésions urticariennes minimales avec subfébricules
- L'évolution a été marquée par l'installation à l'âge de 14 mois d'arthralgies avec gonflement articulaire des deux poignets et des genoux avec notion de dérouillage matinal

Le tout évoluant par poussées /rémissions.

Examen clinique :

Examen général :

- Enfant en bon état général, conscient, apyrétique

- Eupnéique et stable sur le plan hémodynamique.
- Poids =15kg (N) ; Taille=1,07 m (+1DS)
- Syndrome dysmorphique modéré : Un front bombé et ensellure nasale

Examen ostéo-articulaire :

- Arthrites des deux genoux avec hypertrophie rotulienne.
- Arthrites des deux poignets avec des synovites .

Examen cutanéomuqueux :

- Pas de lésions cutanées notables.

Examen ORL : Normal

Examen des aires ganglionnaires :

- Les aires ganglionnaires sont libres.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Conclusion clinique :

Il s'agit d'un enfant de 3 ans de sexe masculin sans antécédents notables, qui a présenté depuis l'âge de 3 mois une éruption cutanée d'allure urticarienne accompagnée de fièvre récurrente.

L'évolution a été marquée par l'installation à l'âge de 14 mois de polyarthralgies inflammatoires des genoux et des poignets, et chez qui l'examen clinique a trouvé :

- Un syndrome dysmorphique avec Un front bombé et ensellure nasale.
- Arthrites des 2 genoux avec hypertrophie rotulienne
- Arthrites des 2 poignets avec des synovites.

Diagnostics évoqués :

- Arthrite systémique
- CAPS : CINCA, Muckle Wells

- Syndrome d'hyper IgD
- FPAPA

Bilan paraclinique :

Biologie :

• Bilan inflammatoire :

Une anémie à 9,7g/dl hypochrome microcytaire
thrombocytose à 536000/ μ l
Une VS accélérée à 20mm à la 1ère heure
CRP élevée à 44,6mg/l.

• Bilan infectieux :

- Etude du LCR : objective une méningite aseptique.

• Bilan rénal : normal

• Bilan immunologique :

- AAN et FR : négatifs
- Dosage des Ig D < 20mg/l normal

Radiologie :

- Radiographie des 2 poignets : Normale
- Radiographie des 2 genoux : Remaniement épiphysaire avec ossification irrégulière des rotules.
- Radiographie thoracique F+P : sans anomalies.
- Echo-cardiographie: normale

Etude génétique : N'a pas pu être réalisée.

Autres :

- Examen ophtalmologique : normal

AU TOTAL :

Devant :

- Le faciès dysmorphique
- L'atteinte cutanée éphémère
- L'atteinte ostéo-articulaire
- La méningite aseptique

Le diagnostic du CINCA syndrome a été retenu.

Traitement :

La patiente a été mise sous : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

EVOLUTION :

- Bonne évolution clinique et biologique.
- Le recul actuel est de 02 ans.

❖ **OBSERVATION 9 :**

Identité :

- Il s'agit de B.T. 06 ans, originaire et habitant à Zagora

Antécédents:

Familiaux:

- Consanguinité 1^{er} degré
- 4^{ème} d'une fratrie de 5: frère de 08 ans et sœur de 22 mois qui présentent une surdité congénitale avec une notion d'éruption cutanée fugace, deux sœurs âgées de 13 et 12 ans bien portantes.
- Tante maternelle et oncle maternel décédés à l'âge de la petite enfance

Personnels :

- Grossesse non suivie, menée à terme, accouchement par voie basse à domicile, pas de notion de souffrance néonatale
- Poids de naissance de 2kg
- Allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 06 mois puis diversifié.
- Surdité congénitale et Retard des acquisitions psycho-motrices : tenue de la tête à 06 mois, position assise avec appui à 08 mois, marche à 20 mois
- Vaccination selon le PNI.

Histoire de la maladie :

L'histoire de la maladie remonte à l'âge de 01 an :

- Lésions cutanées papuleuse parfois nodulaire au niveau des mains et du visage
- Fièvre récurrente (01-02j/ 14j),

A l'âge de 02 ans:

- Polyarthrite des 02 genoux et poignets, hospitalisé au CHU de Marrakech où il a été diagnostiqué comme AS et mis sous AINS, corticoïdes, MTX, anti-IL 6.
- Un mois après, strabisme avec des céphalées, l'IRM cérébrale montre une thrombophlébite cérébrale, mis sous Anticoagulant puis relais par AVK (Sintrom*1/4 cp/j).
- Après 10 mois, la mère a arrêté le traitement, l'enfant a fait une récurrence de thrombophlébite cérébrale.

A l'âge de 05ans :

- Le patient a présenté une DAC, révélant le diagnostic d'un diabète sucré, avec hyperthyroïdie biologique (T4: 48pmol/l; T3: 16,9pmol/l; TSH: 0,01uUI/ml, goitre modéré sur thyroïdite à l'écho cervicale.
- Il a été mis sous ATS (carbimazole), et insuline

En juin 2018:

- crise convulsive partielle, l'enfant a été mis sous Dépakine* et Crisepine*,

En Juillet 2018:

- ischémie du gros orteil droit, poussée de polyarthrite des grosses articulations (genoux, poignets), fièvre récurrente

Examen clinique:

Examen général :

- Enfant conscient, eupneïque, apyrétique, FC=95 bpm, conjonctives légèrement décolorés, TA=120/70 mmHg
- Faciès dysmorphique : traits grossiers, front bombant, légère exophtalmie bilatérale
- Retard staturo-pondéral sévère : P=10kg (-4DS) ; T=92cm (-4DS) PC=50cm

Examen pleuro-pulmonaire :

- Pas de déformations thoraciques pas de râles

Examen cardio-vasculaire:

- B1 B2 bien perçu, pas de souffle, pouls périphériques présents

Examen abdominale :

- Abdomen souple pas d'HSM

Examen cutanéomuqueux :

- Plaques d'alopecie, pas de lésion cutanée particulière

Examen articulaire :

- Synovite des 02 poignets, IPP, hypertrophie des 02 genoux sans signe inflammatoire en regard.



**Figure 4: photos de notre patient B.T. montrant l'hypertrophie articulaire diffuse
Examen neurologique**

- Marche normale, retard mental,

Examen des OGE :

- De type masculin

Conclusion clinique :

Enfant de 06 ans, issu d'un mariage consanguin, ayant comme antécédents une surdité congénitale, une thrombophlébite cérébrale, une DAC, un retard des acquisitions psychomotrices et notion d'éruption cutanée et surdité congénitale chez une sœur et un frère. Il a présenté depuis l'âge de 01 an une fièvre récurrente, des lésions cutanées papuleuses.

L'évolution a été marquée par l'installation de polyarthrite à l'âge de 2 ans

Actuellement il présente : une hypertrophie des 2 genoux sans signes inflammatoires en regard, un retard staturo-pondéral sévère et un facies dysmorphique.

Bilan paraclinique :

Bilan inflammatoire :

- NFS : anémie hypochrome microcytaire avec Hb= 10.4

Hyperleucocytose à 14330 à prédominance PNN=11150

Thrombocytose a 524000/mm³

- CRP=47.2 mg/l
- VS=130mm
- Fibrinogène= 3.5g/l

Bilan immunologique :

- Facteur Rhumatoïde = négatif
- Ac anti-nucléaire (Sm, RNP, SSA, SSB, Jo-1, Scl-70, Pm-Scl PCNA, Ribosome P0, Ku, CENP-A/B)= négatif
- Ac anti DNA= négatif

- Complément: C3=1.12g/l ; C4=0.21g/l (normaux)
- Recherche d'agglutinine irrégulière = négative
- Ac anti-muscle lisse = négatif
- Ac anti-mitochondrie = négatif
- Ac anti transglutaminases= négatif
- ANCA= négatif
- Dosage des IgA= <0.25 (normal)
- Dosage des IgD = <8,5mg/l (normal)
- Dosage de mévalonate dans les urines= 1,1mmol/mol de créatinine (normal)

Bilan endocrinien :

- Anticorps anti TPO=négatifs;
- Calcium = 87 mg/l ; P=44 mg ; vitamine-D=7.4
- GAJ= 0.69g/l ; HB glycosylée=6%
- Peptide C négatif
- TSH=20,082 puis 0.25 µUI/ml (0.35-4.94) ;
- LT4=0.91ng/dl (0.7-1.48) ;
- LT3= 3.54 pg/ml (1.71-3.71)
- TG= 05.g/l ; CT=0.99g/l ; HDL= 0.35g/l ; LDL= 0.54g/l

Bilan rénal :

- Urée = 0.13g/l; créat= 2.8mg/l;
- Protéinurie de 24h= 0.048g/24h soit 4.8mg/kg/24h

Bilan hépatique :

- ASAT=28UI/l ; ALAT=15UI/l (normal)

Bilan infectieux :

- ECBU : aspect trouble ; leucocytes <1000/ml ; hématies =180000/ml ; ED =négatif
- Ponction lombaire : normale

Autres bilans biologiques:

- Protides totaux=62g/l ; albumine= 35.9mg/l
- Lactatémie= 3.4mmol/l; amoniémie: 43 (31- 123)
- Recherche de GAG (dans le cadre de la MPS)= NI
- Médullogramme fait à Marrakech: dysmyélopoïèse
- Médullogramme refait au service :hémophagocytose

Radiologie :

- Rx thorax : normal
- Rx articulations : tuméfaction des parties molles et hypertrophie rotulienne
- Age osseux à 5ans= 2ans et 8mois
- Echo-cœur= normale
- EEG = tracé de souffrance cérébrale hémisphérique gauche avec présence d'un foyer épileptique fronto-temporale gauche
- Echo articulaire = synovite au niveau des poignets, coudes Sur l'huméro-radiale en face postérieure, genoux dans le cul-de-sac quadricipital
- Echo abdomino-rénale =HMG homogène (FH 10,3cm)
- Echo cervicale: normale
- Angioscann + Echo-doppler = augmentation des index de résistance au niveau de l'axe fémoro-poplité avec un spectre très amorti au niveau de la pédieuse comparativement au côté contro latéral, absences de TVP des MI



Figure 5: Rx des genoux de notre patient B.T.

Examen ophtalmo :

- Acuité visuelle : comportement de malvoyant
- Motilité oculaire : normale en mono et binoculaire
- Segment antérieur : opacité capsulaire postérieur OG
- FO= atrophie optique bilatérale, macula normale

Examen ORL : surdité de perception bilatérale

Etude génétique : en cours

Au total :

Enfant de 06ans, issu de mariage consanguin, surdité congénitale chez un frère et une sœur, qui présente :

- Un faciès dysmorphique : traits grossiers, front bombant, exophtalmie bilatérale,
- Retard staturo-pondérale sévère
- Des signes articulaires : polyarthrite, gardant des séquelles de synovites, hypertrophie rotulienne.

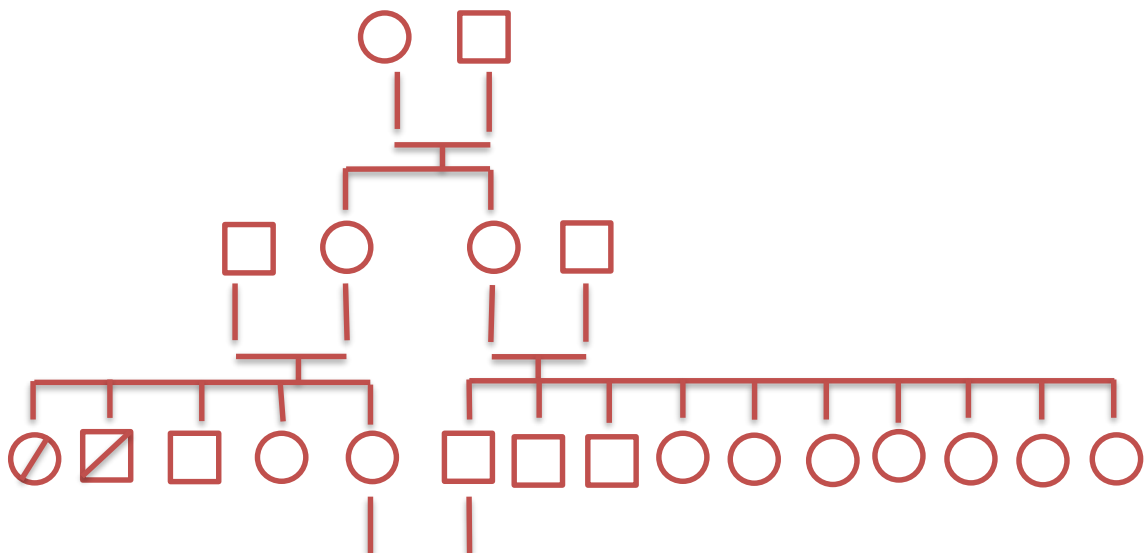
- Des signes cutanés : alopécie, ATCD d'une éruption cutanée papuleuse fébrile récurrente avant l'âge de 04ans
- Des signes neurosensorielles : retard psychomoteur, surdité de perception, atrophie optique bilatérale, thrombophlébite cérébrale
- Une endocrinopathie : diabète sucré non type1, thyroïdite avec hyperthyroïdie biologique

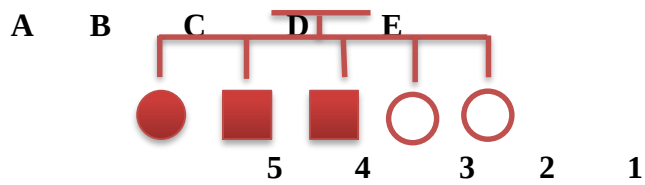
Diagnostic retenu : CINCA associé à une endocrinopathie auto-immune.

Traitement :

Actuellement le patient est sous :

- Corticothérapie : Isonne 20mg/j depuis mois 11-2018 (poussé d'arthrite) + traitement adjuvant
- Insuline : schéma basal bolus : 2UI retard au bed-time et 1UI rapide avant le déjeuner
- Dépakine : 100mg-0-100mg/j ; Crisépine (1ml=20mg) : 2ml * 2/j
- Sintrom 4mg : ¼cp - ¼cp /j
- Dimazol : 10mg/j





A et B : tante et oncle maternelles décédés à la petite enfance

1 et 2 : sœurs bien portantes

3 : frère de 8 ans souffrant de surdité congénitale et lésions cutanées pendant la petite enfance

4 : Notre patient

5 : sœur de 22 mois souffrant de surdité congénitale et de lésions cutanées

Arbre généalogique objectivant les antécédents familiaux de l'enfant B.T.

❖ **OBSERVATION 10**

Identité :

- Y.B, enfant de sexe masculin,
- 3 ans et demi, habitant Meknès

Motif d'hospitalisation : fièvre récurrente et polyarthralgies

Antécédents:

- Parents consanguins 1er degré
- Unique de sa fratrie
- Grossesse suivie, à terme, accouchement par voie basse
- PN: 3 kg 200
- Vacciné selon le PNI

Histoire de la maladie :

A partir de l'âge de 6 mois :

- Apparition des lésions urticariennes accompagnant les pics fébriles
- Gonflement articulaire des 2 genoux + impotence fonctionnelle
- Fièvre récurrente (3 -4 semaines), 4 à 5 j
- Notion de céphalées chroniques

Examen clinique :

Examen général :

- État général conservé, fébrile à 38.8°C, eupnéique P=12kg (-2DS), T=80cm (-2DS)
- Syndrome dysmorphique : front bombé et ensellure nasale

Examen ostéo-articulaire:

- Arthrites de deux genoux droit et gauche

Examen abdominal et aires ganglionnaires : normal

Examen cutané : absence de lésions cutanées

Examen cardio-vasculaire :

- B1 et B2 bien perçus
- Systole et diastole libres

Examen pleuro-pulmonaire :

- MV bien perçus
- VV bien transmises
- Pas de râles

Le reste de l'examen clinique est sans particularité

Conclusion clinique :

Enfant de 3ans et demi de sexe masculin, issu d'un mariage consanguin, qui présente une fièvre à 38,8°, arthrite des deux genoux et un facies dysmorphique : front bombé et ensellure nasale.

Diagnostics évoqués

- Maladie infectieuse: virale, bactérienne..
- Déficit immunitaire
- Maladie inflammatoire chronique:

Rhumatismale: arthrite systémique

Auto-inflammatoire ou les CAPS: CINCA,

Syndrome de Muckle-Wells

- Auto-immune
- Maladie métabolique

Examens complémentaires:

Bilan inflammatoire:

- Anémie hypochrome microcytaire Hb=10 g/dl
- Hyperleucocytose à 13290elts/mm³ à prédominance PNN
- Thrombocytose 519000 VS = 37 mm à la 1ère heure, CRP=42mg/l

Bilan infectieux:

- revenu négatif (LCR: 3 GB/mm³, culture stérile et chimie normale+ ECBU+ Hémoculture normaux)

Bilan immunologique:

- Facteur Rhumatoïde = négatif
- Ac anti-nucléaire (Sm, RNP, SSA, SSB, Jo-1, Scl-70,Pm-Scl PCNA, Ribosome P0, Ku, CENP-A/B)= négatif
- Ac anti DNA= négatif
- Dosage des IgA élevé 2.25 (0.21-1.50)/IgD normal ainsi que le dosage de l'acide mévalonique urinaire
- Le typage sous lymphocytaire ainsi la fonction des PNN: normaux → Chromatographie des AA: normal

Bilan radiologique:

- Rx thorax : normal
- Radiographie des articulations: montre une tuméfaction des parties molles+ hypertrophie rotulienne
- Echographies abdomino-rénale, cardiaques et articulaire: normaux
- TDM cérébral: normal
- L'examen ophtalmologique à la lampe à fente : normal

- L'étude des potentiels évoqués auditifs : normal

Au total:

Syndrome périodique associé à la cryopyrine : CAPS dont le CINCA syndrome est fortement suspecté devant:

- Consanguinité 1er degré
- Début précoce
- Atteinte cutanée
- Faciès dysmorphique
- Céphalées chroniques
- Arthrite
- Bilan inflammatoire positif

Traitement:

- Le malade a été mis initialement sous AINS mais devant la non amélioration on l'a mis sous corticothérapie

Evolution:

- Bonne amélioration des symptômes
- Actuellement sous une dose faible de CTC



Résultats



I. Données épidémiologiques

1. Répartition selon l'âge

1.1. Age de début des symptômes

L'âge de début des symptômes chez les 10 cas recrutés :

- Varie de la naissance à 17mois.
- Une moyenne d'âge de 6.2 mois

1.2. Age de diagnostic

Dans le cadre de notre étude, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 3 ans 1 mois avec des extrêmes allant de 4 mois à 6 ans.

2. Répartition selon le sexe

La répartition de CAPS selon le sexe montre une prédominance masculine avec 7 garçons soit 70% et 3 filles soit 30% et un sexe ratio fille/garçon de 0.4



Figure 6: diagramme montrant la répartition des patients selon le sexe

II. Données cliniques

1. Les antécédents

- Un patient avait présenté une souffrance néonatale
- Un patient a présenté une IMF pour laquelle il a été traité 15jr en hospitalier.
- Un patient a présenté une omphalocèle à J3 de vie pour laquelle il a été opéré
- Deux cas de RCIU.
- Des cas de surdité ont été notés chez des membres de familles de deux patients.
- Un seul patient présente des antécédents familiaux de maladies rhumatismales.
- Antécédents familiaux de mort dans la petite enfance chez 2 cas et une mort fœtale chez un autre patient.
- 8 des patients de notre série présentent des antécédents familiaux dont 6 sont issus de mariage consanguin.

2. Manifestations cliniques

2.1. La fièvre récurrente

- 9/10 de nos patients présentaient une fièvre récurrente
- C'est une fièvre de 38°-40°C d'une durée variant de 2 à 5 jours, avec une période intercritique apyrétique variant de 15 jours à 01 mois chez ces 9 cas.

2.2. Atteinte articulaires

- L'atteinte articulaire est présente chez 9 patients de notre série soit 90%.
- Des arthralgies des grosses articulations ont été notés chez 02 patients soit 20%
- 07 patients ont présenté une arthrite soit 70%
- Une impotence fonctionnelle a été notée chez 02 patients
- Une hypertrophie rotulienne a été remarquée chez 04 patients soit 40%.

- 03 patients ont présenté des synovites soit 30%.
- Un genu valgum a été remarqué chez 02 patients.
- Une rétraction articulaire a été notée chez un seul patient.

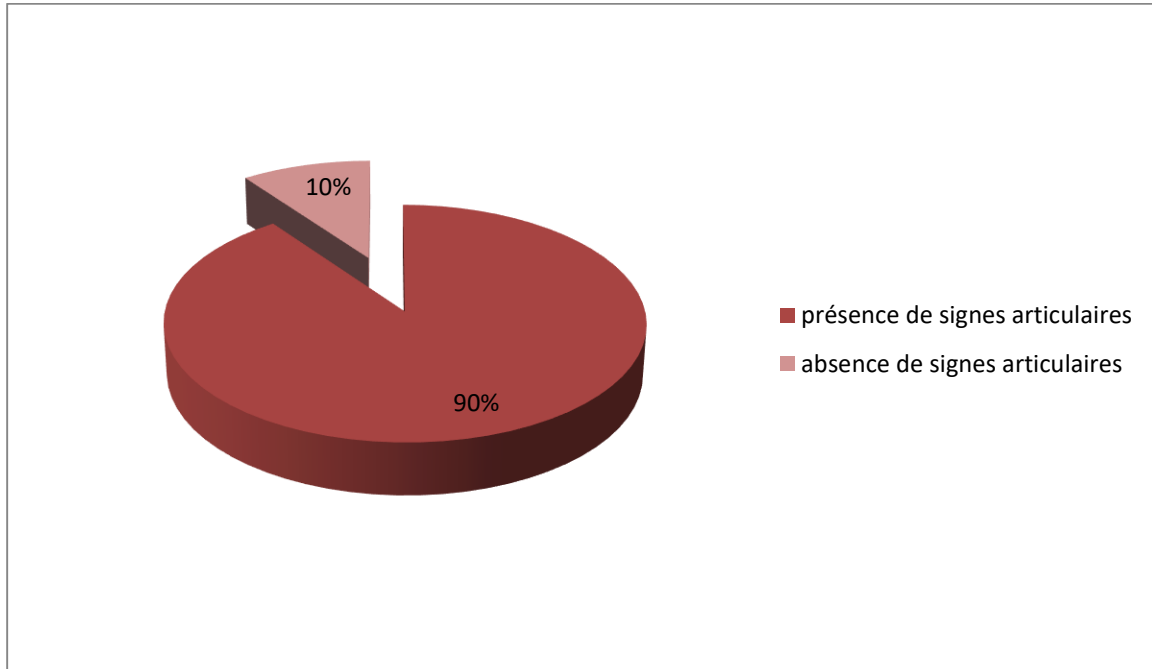


Figure 7: répartition des patients selon la présence des signes articulaires

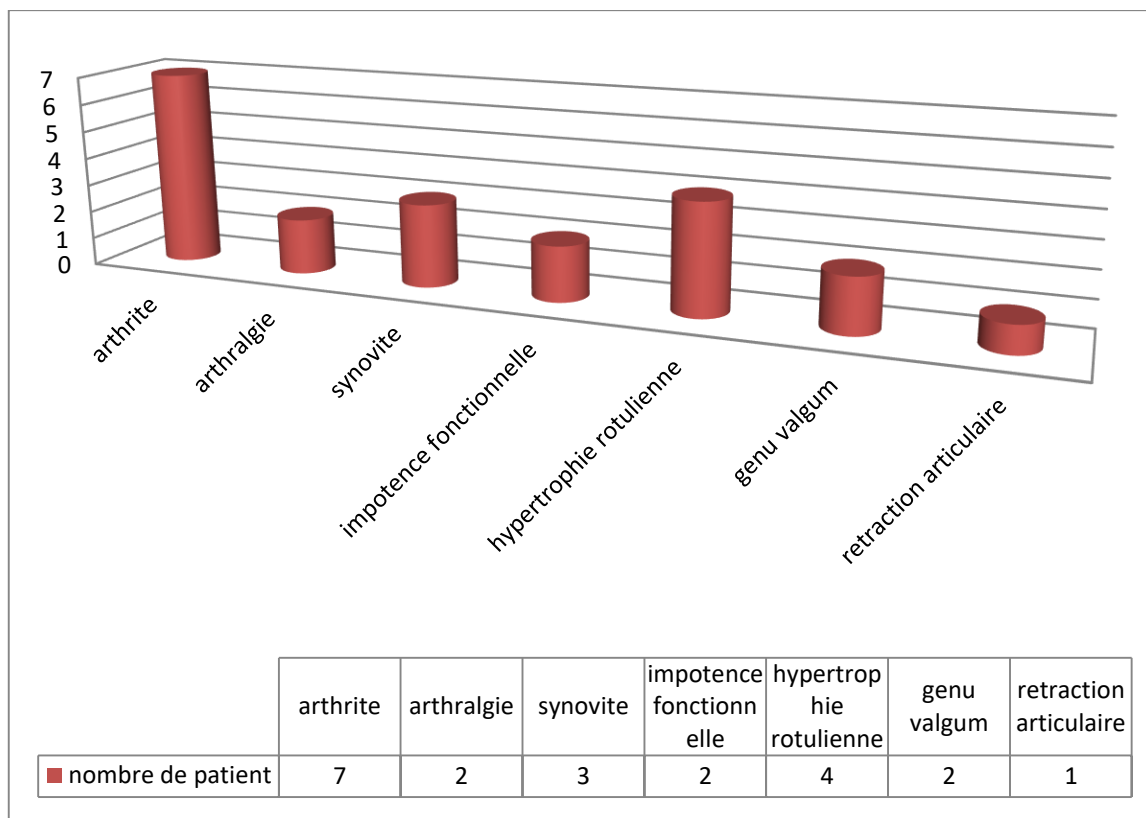


Figure 8: répartitions des différents signes articulaires



Figure 9: hypertrophie rotulienne chez 02 patients de notre série

2.3. Atteinte cutanée

Dans notre série de cas, les 10 cas ont présenté des lésions cutanées d'allure urticariennes.

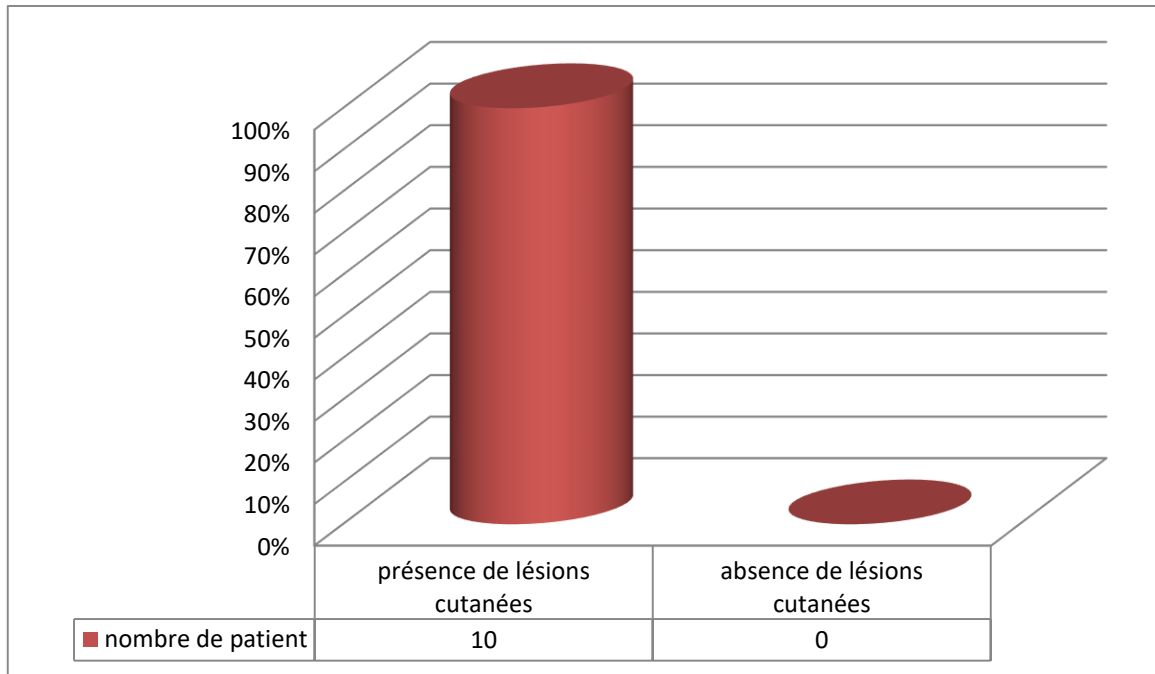


Figure 10: répartition des patients selon la présence de lésions cutanées

2.4. Atteinte sensorielle

Un seul a présenté une surdité de perception bilatérale et une atrophie optique bilatérale.

2.5. Atteinte neurologique

Dans notre série de cas on note :

- 3 patients n'ont présenté aucun signe neurologique
- Deux patients ont présenté un retard psychomoteur
- Deux patients ont présenté des convulsions
- Et 5 patients ont présenté une méningite aseptique

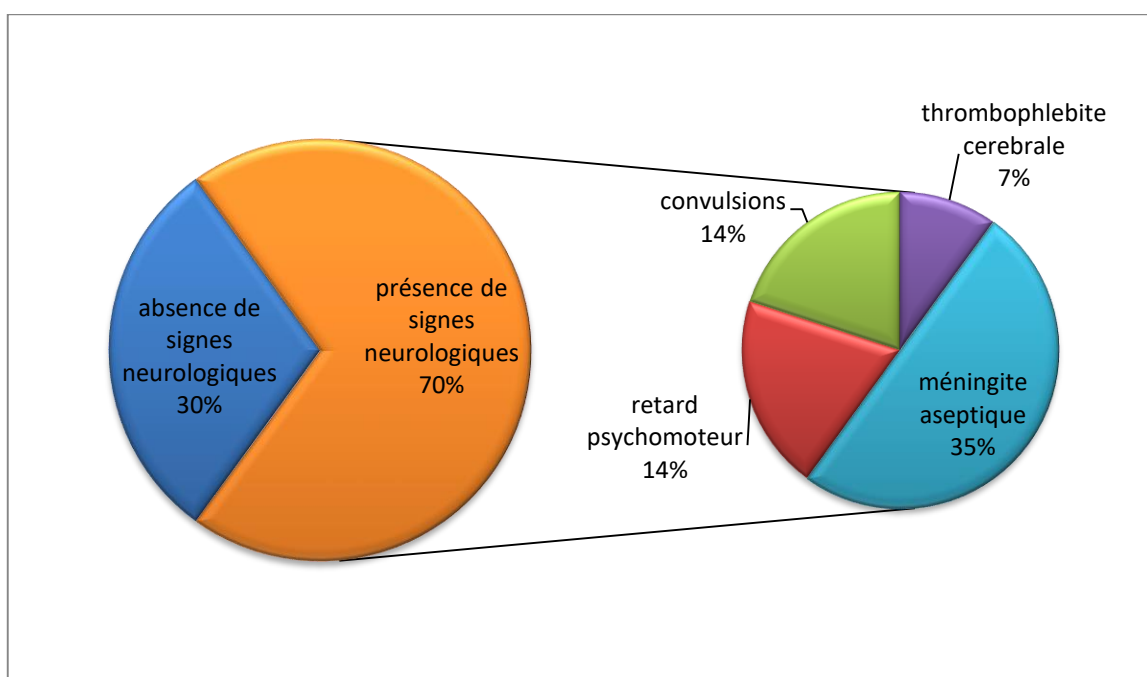


Figure 11: répartition selon la présence de signes neurologiques ou non et les différents types d'atteinte neurologique

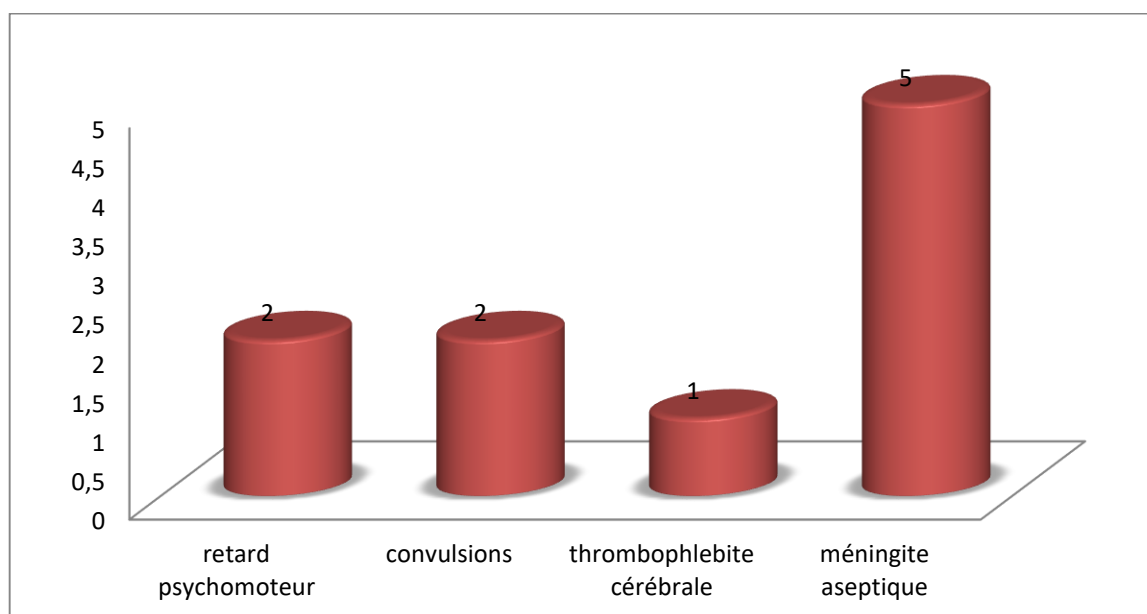


Figure 12: répartition des différents signes neurologiques

2.6. Retard staturo-pondéral

Le retard staturo-pondéral était présent chez 8 patients soit 80%.

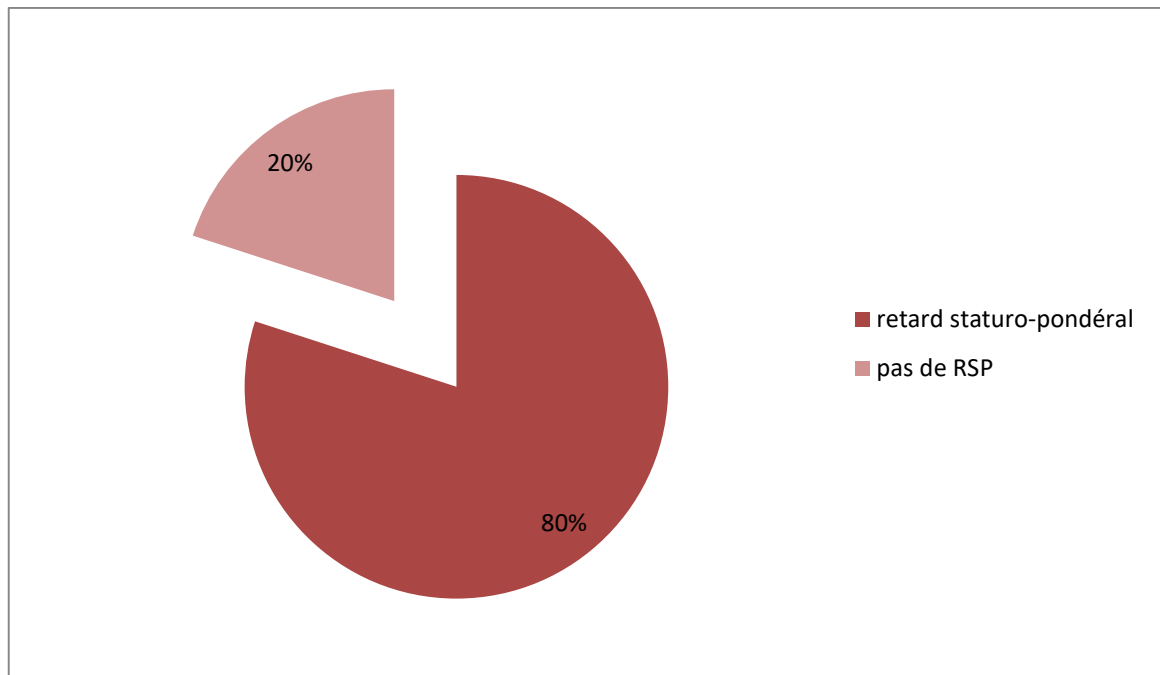


Figure 13: répartition des patients selon la présence ou non du retard staturo-pondéral

2.7. Autres manifestations cliniques

2.7.1. Syndrome dysmorphique

- 9/10 des patients de notre série présentent un syndrome dysmorphique
- Une scaphocéphalie a été notée chez un patient
- Un faciès dysmorphique fait de front bombé, yeux saillant et ensellure nasale, a été remarqué chez 8 patients soit 80% (figure 15)

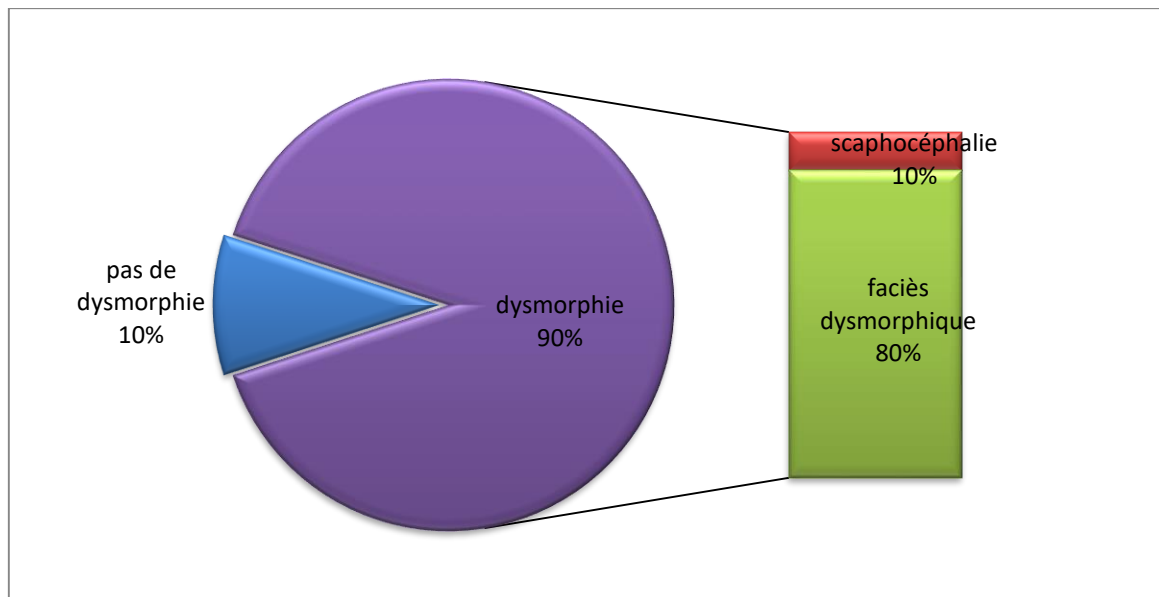


Figure 14: répartition des patients selon la présence ou non de dysmorphie





Figure 15: répartition des patients selon la présence ou non de dysmorphie
Manifestations lymphoprolifératives

Parmi les cas de notre série :

- Des adénopathies cervicales ou axillaires ont été retrouvées chez 4 patients
- Une hépatomégalie a été retrouvée chez un seul patient
- Aucun des patients de notre série n'a présenté une splénomégalie.

2.7.2. Infections à répétition

On a remarqué des infections à répétition chez 3 patients de notre série de cas.

III. Données para cliniques

1. Manifestations biologiques

1.1. Bilan inflammatoire

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

1.1.1. Vitesse de sédimentation

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

- la vitesse de sédimentation était accélérée chez tous les patients de notre série soit à 100%
- la valeur moyenne était de 58.2 à la 1ere heure avec 20 mm comme la valeur la plus basse et 130 mm comme la valeur la plus élevée.

Tableau 2 : valeurs de la VS au diagnostic

Valeur de la VS en mm	Nombre de cas	Pourcentage %
<50	5	50%
50<VS<70	1	10%
>70	4	40%

1.1.2. Protéine C-réactive

- elle était élevée chez 7 patients soit 70% des cas avec des valeurs variant de 38 à 99mg/l.

1.1.3. NFS

- la NFS était réalisée systématiquement chez tous les patients dans le but de détecter une atteinte hématologique ou un syndrome inflammatoire.
- 9/10 des patients de notre série ont présenté une anémie hypochrome microcytaire soit 90%.
- une hyperleucocytose a été remarquée chez 08 patients soit 80%.
- une thrombocytose chez 02 patients soit 20%.

1.2. Bilan rénal

Le bilan rénal (sanguin) a été réalisé systématiquement chez tous les patients et a mis en évidence une fonction rénale normale.

1.3. Bilan hépatique

Le bilan hépatique a été réalisé systématiquement chez tous les patients et, il est revenu normale.

1.4. Perturbations immunologiques

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

1.4.1. Facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde a été recherché chez 08 patients et a été négatif

1.4.2. Autres anticorps

Les Ac antinucléaires ont été recherchés chez 08 patients et ont été négatifs

Les Ac anti DNA ont été recherchés chez 02 patients et ont été négatifs

1.4.3. Dosage des immunoglobulines

Le taux des Ig a été recherché chez 07 patients et a montré des taux normaux d'IgD chez les 07 cas.

1.5. Bilan bactériologique

Dans le cadre du bilan infectieux devant la fièvre récurrente, une ponction lombaire a été réalisée chez 09 patients.

Elle a objectivée une méningite aseptique chez 04 patients de notre série.

1.6. Etude génétique

L'étude génétique a la recherche de mutations n'a pu être faite que chez 01 seul cas et a révélé une mutation du gène CIAS1.

2. Manifestations radiologiques

2.1. Radiographie thoracique

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

2.2. Radiographie des articulations

Cette radiographie a été faite chez les 10 patients :

- elle est revenue normale chez 04 patients
- a montré une tuméfaction des parties molles et une hypertrophie rotulienne chez 04 patients.
- a montré un trouble de modelage des métaphyses fémorales inférieures associé à une ostéoporose chez un seul patient.
- a montré un remaniement épiphysaire avec ossification irrégulière des rotules chez un seul patient.
- a montré une déminéralisation osseuse avec trouble du modelage des métaphyses de tous les membres chez un patient.

2.3. Echographie abdominale et rénale

- L'échographie abdominale et rénale a été réalisée chez tous les patients de notre série.
- Elle était normale chez 08 patients
- On a noté une polysplénie chez 01 cas
- Et une hépatomégalie homogène chez 01 seul patient

2.4. Echographie cervicale

- Une échographie cervicale a été réalisée chez 02 patients
- des adénomégalies jugulo-carotidiennes bilatérales ont été remarquée chez un patient.

2.5. TDM

Une TDM cérébrale a été réalisée chez un seul patient et elle revenue normale en dehors d'une scaphocéphalie.

Une TDM du rachis cervico dorso lombaire : normale.

IV. Traitement

1. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Ce traitement a été utilisé en raison de l'atteinte articulaire à la dose de 2 à 3 mg/kg de Diclofenac chez 05 patients

2. La corticothérapie

La corticothérapie par voie orale a été prescrite chez 04 patients

3. La biothérapie

L'Anakinra a été utilisé chez 02 patients devant l'échec du traitement par AINS et CTC.

V. Evolution et pronostic

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

Elle basée essentiellement sur :

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

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 08 enfants avec un recul moyen de 03 ans.

Aucun patient n'a présenté des complications liées au traitement.



Discussion



VI. Historique

En 1940, Kile et Rusk ont décrit des épisodes récurrents de rash pseudo-urticarien, arthralgie, et fièvre chez plusieurs générations d'une seule famille, après exposition au froid[6].

Dans les 60 années qui suivent, des phénotypes inflammatoires similaires ont été reportés chez plusieurs familles venant d'Europe et d'Amérique du nord, connus au début comme urticaire familial au froid, puis a été changé finalement au syndrome auto inflammatoire familial au froid pour faire la distinction de cette maladie systémique chronique avec l'urticaire acquis au froid qui est très commun (ACU)[7].

En 1962, Muckle et Wells ont fait une étude sur une famille présentant le même tableau clinique : des épisodes récurrentes de lésions urticariennes, des arthralgies et la fièvre sans notion d'exposition au froid. Plusieurs patients de cette famille ont développé une surdité de perception progressive et des néphropathies secondaires à une amylose (glomérulonéphrite, pyélonéphrite, néphrosclérose, et des néphrites chroniques)[8]. On a nommé cette atteinte : syndrome de Muckle wells.

En 1980, Prieur a décrit chez de nombreux enfants un rash pseudo-urticarien chronique sévère, fièvre, une atteinte du système nerveux central à savoir un retard du développement psychomoteur, et des convulsions résultant d'une méningite stérile chronique et une augmentation de la pression intracrânienne, ainsi qu'une impotence fonctionnel due à une arthropathie distal du fémur.

Dans les 20 ans qui suivent, on a signalé beaucoup de patients présentant le même tableau clinique et on a référé à la maladie le nom : syndrome neuro-cutaneo-articulaire infantile chronique (CINCA) ou neonatal onset multi-system inflammatory disease (NOMID) ; on a rarement mentionné le chevauchement phénotypique avec le Muckle-Wells syndrome (MWS)[9].

En 2001, on a découvert que des mutations du gène NLRP3/CIAS1 sont la cause génétique du MWS et de FCAS[10] [7].

En 2002, on a identifié des mutations sporadiques dans le même gène chez les patients souffrant du CINCA[2] [11] .

Aujourd'hui, il est connu que le FCAS, le MWS et le CINCA/NOMID représentent un groupe de maladies nommé CAPS (syndrome périodique lié à la cryopyrine) résultant de la même étiologie : mutations du gène NLRP3, et une augmentation de l'excrétion de l'IL-1 β [12].



Figure 16: spectre clinique du CAPS

VII. Epidémiologie

Il est estimé que le CAPS survient à 1 sur 1 million de personnes dans le monde[13].

Une analyse rétrospective de data génétique en France, sur une durée de 08 ans, a permis d'estimer la prévalence de la mutation NLRP3 à 1/360000 dans le dis pays, et on a remarqué que tous les patients étaient d'origine caucasienne[5].

En Allemagne, une surveillance prospective d'enfants a été menée, sur une période de 03 ans. L'incidence a été estimée très basse correspondant à 2-7 nouveaux patients dont l'âge est ≤ 16 ans par an[14].

Dans notre formation, nous avons diagnostiqué 10 cas de CAPS sur une période de 20 ans. Nous ne pouvons pas établir une prévalence réelle de la maladie, vu la sous-estimation liée à la méconnaissance de cette entité par les médecins généralistes et les pédiatres.

VIII. Etiopathogénie

Les syndromes périodiques liés à la cryopyrine (CAPS) ou les cryopyrinopathies sont liés à des mutations d'un même gène mais qui regroupent 3 syndromes de gravité croissante : l'urticaire familiale au froid (FCAS) étant le moins sévère, le syndrome de muckle wells (MWS) et le syndrome chronique infantile neurologique cutané articulaire (CINCA) aussi appelé neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) qui est le syndrome le plus sévère du spectre[1].

1. Aspects génétiques

Les CAPS sont des maladies monogéniques dues à la transmission autosomique dominante de mutations dans le gène NLRP3 (anciennement connu par syndrome auto inflammatoire induit par le froid 1 ou cold induced auto-inflammatory syndrome 1 CIAS1), qui encode la protéine NLRP3 aussi appelé cryopyrine, élément d'un complexe activant l'IL-1 β dit l'inflammasome NLRP3[15].

Presque toutes les mutations identifiées ont été observées dans l'exon 3 qui est responsable de coder le domaine NACHT, crucial pour l'oligomerization de la cryopyrine.

A ce jour plus de 189 variants et/ou mutations ont été décrits.

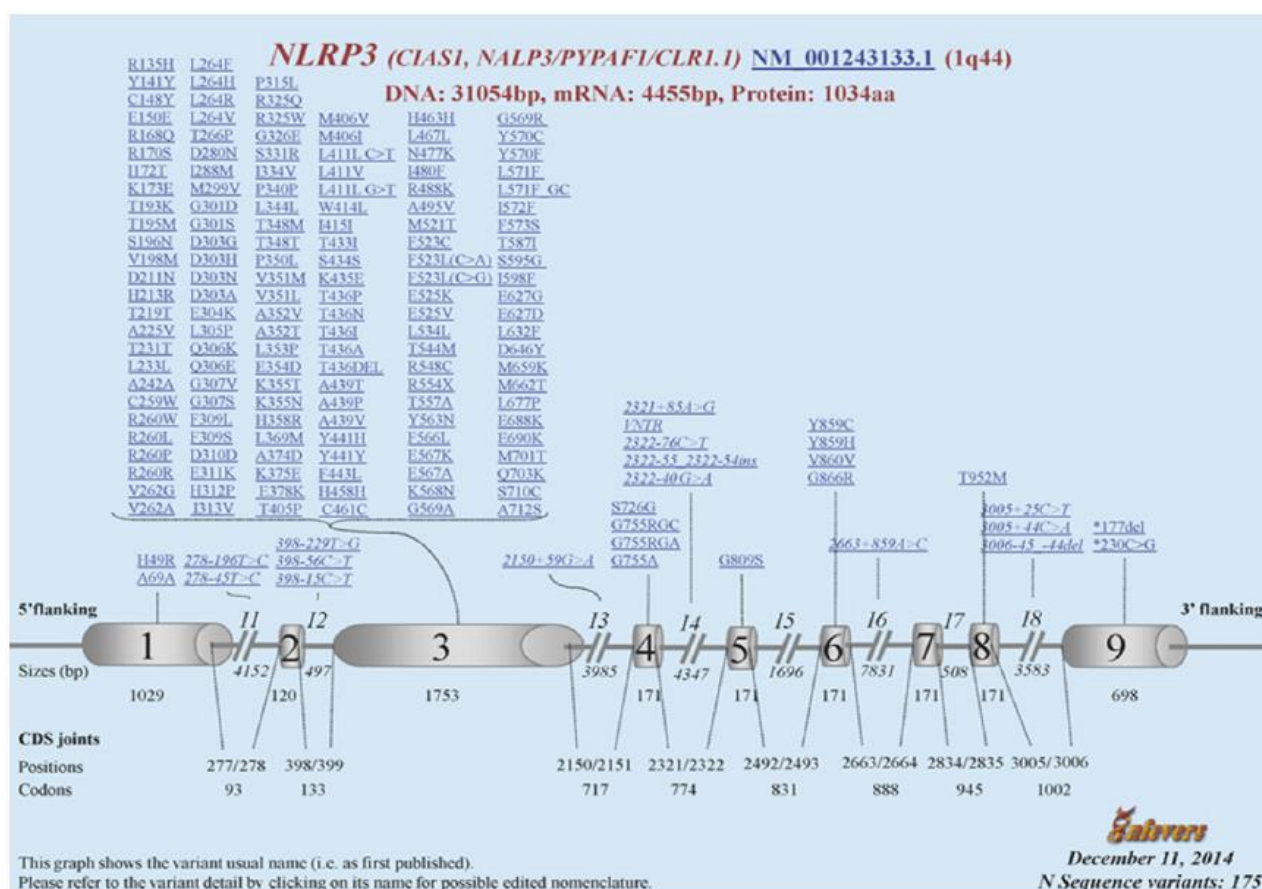


Figure 17: Représentation du gène NLRP3 et des variants et mutations décrits dans les cryopyrinopathies (Source : Infervers : une base de données en ligne pour les mutations des maladies auto-inflammatoires)

La transmission est habituellement familiale dans le FCAS et le MWS[10], mais elle est sporadique ou *de novo* chez les patients ayant le CINCA/NOMID[2]. En fait, il n'y a pas de mutation détectable dans la région NLRP3 chez 50 à 60% des patients présentant un phénotype CINCA/NOMID[16].

Une étude menée en 2011 a démontré qu'une partie significative des patients qui présentent un phénotype CINCA et qui n'ont pas de mutations NLRP3 détectable (69.2%) portaient des mutations NLRP3 somatiques avec un degré variable de mosaïcisme[17].

Le mosaïcisme du NLPR3 est donc une cause majeure de CINCA/NOMID[17].

Cependant, une étude menée récemment, dans le cadre de comprendre la pertinence de ce mécanisme dans d'autres phénotypes de CAPS, a montré la transmission verticale de mosaïcisme de NLRP3 somatique de degré variable (5.5-34.9%) chez des patients présentant un phénotype MWS[18][19].

Ce mécanisme est donc partagé par tous les syndromes du spectre CAPS, quoiqu'à des degrés différents.

2. Corrélations génotype-phénotype

Une étude rétrospective d'une large cohorte de patients souffrant de CAPS a reporté l'association entre le génotype et la sévérité du phénotype.

Par exemple, le variant R260W était associé avec des symptômes déclenchés par le froid, une histoire familiale et un début de symptômes > 6 mois.

Le variant T348M a été associé avec : un début de maladie < 6 mois, une évolution chronique et une surdité.

Les patients portants le polymorphisme fonctionnel Q703 étaient caractérisés par une maladie aux symptômes légers, un début tardif, sans symptômes neurologiques ou musculo squelettiques sévères[20].

La prédiction de l'évolution de la maladie reste toujours un défi, mais on a évoqué que le début précoce et les cas sporadiques suggèrent un risque de complications neurologiques et neurosensorielles sévères, surtout chez les patients portant des variants NLRP3 rares de la lignée germinale, ou T348M ou D303N ou des mutations NLRP3 somatiques. Ces patients doivent être monitorés et leur traitement doit être discuté précocement pour éviter des complications chroniques[21].

3. Physiopathologie

Le NLRP3 appartient à la famille du domaine de liaison de nucléotide (nucleotide-binding domain) et de récepteur contenant des répétitions riches en leucine (leucine-rich repeat LRR containing receptor) : NLRs, aussi connu par : récepteurs de type NOD (nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)- like receptors), qui agissent comme des récepteurs de reconnaissance de structures cytosoliques (PRRs)[22].

Etant un membre des NLRs, le NLRP fonctionne physiologiquement comme un détecteur de danger, et s'active après plusieurs stimuli : motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPS) et motifs moléculaires associés aux dégâts (DAMPS)[23].

Il peut être activé aussi par des espèces réactives de l'oxygène (ROS), des protéases libérés dans le cytosol par des dégâts lysosomals causés par des β -amyloïde, silice, cathepsine B, cristaux de cholestérol, ou flux sortant de potassium de la cellule[24][25][26][27].

Des voies multiples et des substances différentes sont capable d'activer le NLRP3, cependant, il y'aurait des preuves qu'on a besoin de deux signaux au moins pour cette activation[28][29].

Le NLRP3 s'assemble avec d'autres protéines intracellulaires et forment un complexe multiprotéinique dit l'inflammasome[30].

L'inflammasome est un complexe macromoléculaire contenant des récepteurs de type NOD (NLR) associé à l'ASC (protéine mouchetée associée à l'apoptose contenant un domaine de recrutement associé à la caspase(CARD)) et à la procaspase 1[31].

Suite à son activation, le NLRP3 s'oligomériser et se lie à l'ASC via son pyrin (PYD).le complexe ASC-NLRP3 active ensuite la procaspase1 a l'enzyme protéolytique active : caspase1, qui a son tour clive les précurseurs de l'IL-1 β et IL-18 vers leurs formes bioactives[32].

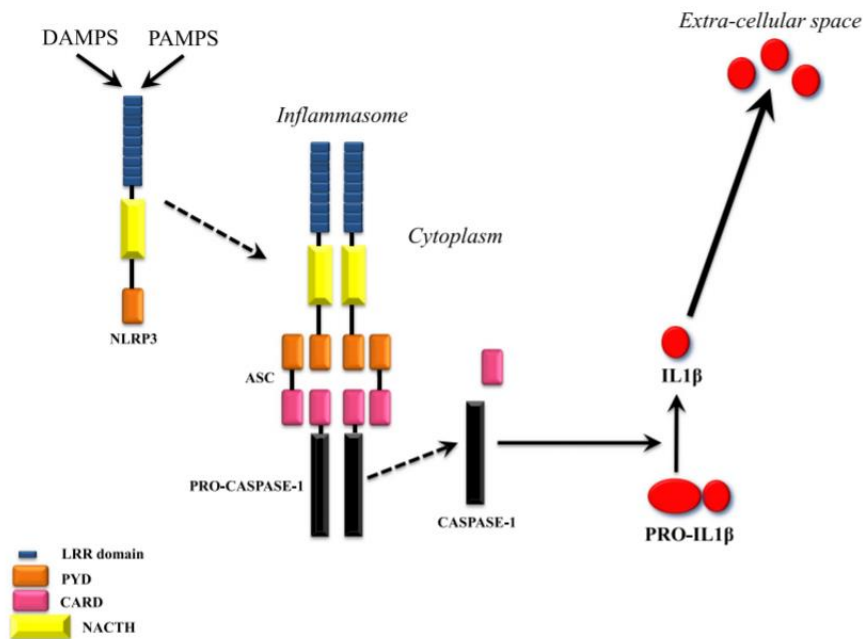


Figure 18: illustration schématique de l'activation de l'inflammasome NLRP3

Ce contrôle strict et complexe de la sécrétion et de la transformation de l'IL-1 β est lié aux fortes propriétés de cette cytokine pro-inflammatoire et il est nécessaire pour prévenir la sécrétion excessive[33][34].

Dans les CAPS, les mutations *gain de fonction* affectant le NLRP3 causent une activation constitutive de l'inflammasome, ce qui rend ce dernier activable sans l'exigence d'un second signal, et ce qui, à la fin cause une surproduction de l'IL-1 β [35].

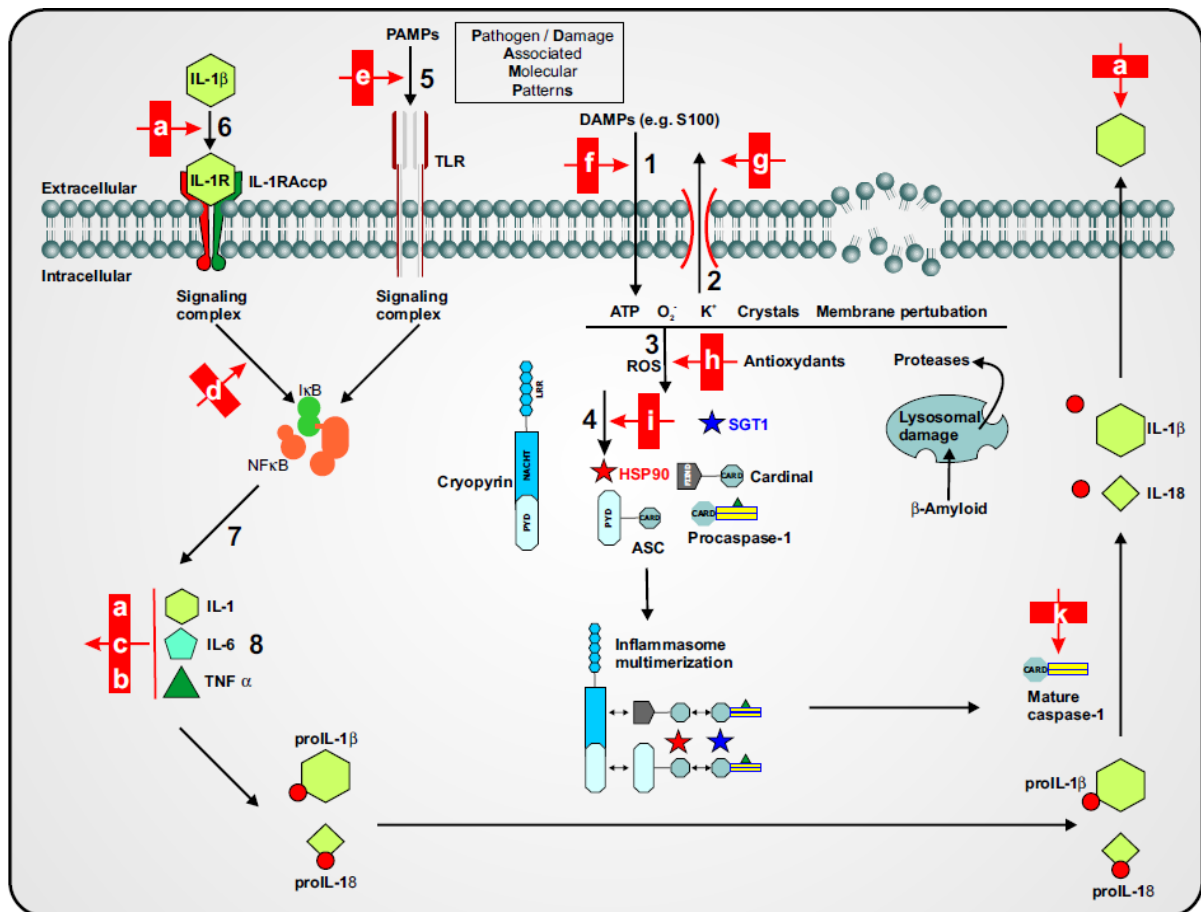


Figure 19: structure de l'inflammasome, voies d'activation et cibles thérapeutiques

-Mécanisme d'activation de l'inflammasome : (1) DAMPS, (2) flux sortant du potassium, (3) activation du ROS, (4) protéine de choc thermique, cristaux anorganiques, (5) PAMPS

-Cibles thérapeutiques qui sont déjà en pratiques: (a) IL-1, (b) TNF, (c) IL-6, (d) thalidomide

L'IL-1 β est secrétés essentiellement par des monocytes, des macrophages et des cellules dendritiques[33], sa sécrétion induit la sécrétion de l'IL-1 β encore plus, du TNF, de la synthétase d'oxyde nitrique inductible (iNOS), cyclo-oxygénase type 2 (COX2), prostaglandine E2, et elle induit l'inflammation de tissus et organes variables menant aux symptômes caractéristiques des CAPS (fig20)[12].

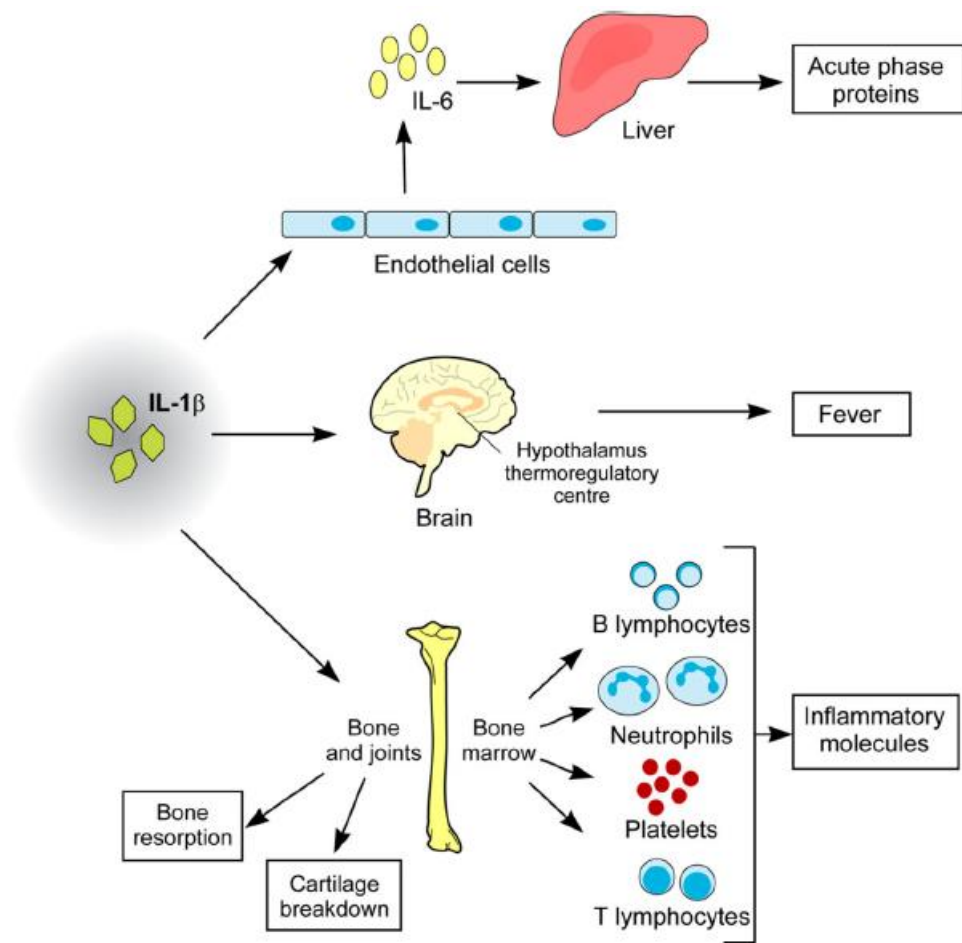


Figure 20: manifestations cliniques des CAPS induites par l'IL-1

IX. Diagnostic clinique

1. Le spectre CAPS

Les manifestations cliniques des CAPS sont, en fait, une continuité de caractères phénotypiques qui se chevauchent, d'où le terme 'spectre'.

Les CAPS étaient considérés, historiquement, comme 3 entités distinctes : FCAS, MWS, CINCA/NOMID ; aujourd'hui ils sont reconnus comme un spectre de sévérité croissante en lieu d'entités différentes.

Une étude a été menée en 2016 par Kuemmerle-Deschner et Al pour développer et valider des critères diagnostiques des CAPS dans le but d'un diagnostic rapide pour enfants et adultes atteints de la dite maladie.

Après multiple conférence de consensus, $\geq 80\%$ ont agréé sur 14 éléments pour le diagnostic des CAPS (tableau 3), pour enfin développer un modèle pour diagnostiquer les CAPS (tableau 4) qui aurait une sensibilité de 81% et une spécificité de 94%.

Tableau 3 : liste finale des éléments des CAPS (conférence de consensus de Boston)[4]

Éléments et définitions pour les critères diagnostic des CAPS	
Symptômes typiques des CAPS	Définitions
Amylose	Preuve de dépôts amyloïdes dans un organe ex. rein
Episodes récurrentes de symptômes systémiques	Preuve de signes systémiques tel fièvre et/ou frissons et/ou fatigue
Rash pseudo urticarien	Caractérisé histologiquement comme une dermatite neutrophile
Méningite chronique aseptique	Preuve clinique ou paraclinique que l'inflammation des méninges est non infectieuse
Conjonctivite récurrente	Conjonctivite non infectieuse non allergique avec/sans autres manifestations d'inflammation oculaire
Surdité neurosensoriel	Preuve de l'augmentation du seuil auditif en audiogramme
Signes et symptômes musculo squelettiques	Preuve d'arthralgie, myalgie, arthrite et/ou tuméfaction articulaire
Anomalies squelettiques	Preuve d'une prolifération épiphysaire, bosse frontale, hippocratisme digital et/ou retard staturo-pondéral
Symptômes liés aux patients	Confirmation génétique de la mutation NLRP3
Mutation NLRP3 confirmé	Phénotype et/ou confirmation génétique chez d'autres membres de famille
Histoire familial de CAPS	
Les variations de l'évolution des CAPS	L'âge de début des symptômes typiques des CAPS dans la petite enfance
Âge de début précoce	Evolution de la maladie par épisodes cliniquement active des CAPS
L'évolution de la maladie caractérisée par des symptômes typiques des CAPS avec ou sans inflammation persistante	
Poussées inflammatoires déclenchées	Facteurs déclenchant : froid ou autre facteurs de stress
Associations	
Marqueurs inflammatoires élevés associés à des symptômes typiques des CAPS	Preuve de signes cliniques typiques des CAPS associés à des paramètres d'inflammation systémique élevés Ex : CRP ou vitesse de sédimentation

Tableau 4 : modèle de diagnostic des CAPS

Marqueurs inflammatoires augmentés (CRP/SAA) (critère obligatoire)

≥2 des 6 symptômes/signes typiques des CAPS :

- rash pseudo-urticarien
 - épisodes déclenchés par stress/ froid
 - surdité neurosensoriel
 - Symptômes musculo-squelettique (arthralgie/arthritis/myalgie)
 - Méningite aseptique
 - Anormalités squelettiques (hypertrophie épiphysaire/ bosse frontale)
-

Cependant, en 2017, Landewé a proclamé que ces critères devraient être dits de classification et non pas de diagnostic étant donné que les CAPS sont des maladies dont la pathogénie est incomplètement comprise avec des présentations cliniques diverses et qu'elles ne possèdent pas de vrai 'gold standard' : élément essentiel des critères diagnostiques[36].

En fait, Aggerwall et Al avait souligné les préoccupations fondamentales liées aux critères diagnostiques en rhumatologie, ce qui a amené l'ACR et la ligue européenne contre le rhumatisme à ne plus approuver les critères de diagnostic pour les maladies rhumatologiques[37].

Landewé insiste aussi qu'une sensibilité de 80% et une spécificité de 91% est plutôt insuffisante devant une maladie d'une prévalence de 1 à 3/1000000, et sera contrebalancé par un nombre immense de faux positifs[36].

2. FCAS

Le syndrome auto-inflammatoire familial au froid, aussi connu par urticaire familial au froid (FCU), le phénotype le moins sévère du spectre CAPS.

Il est caractérisé par :

- Des épisodes intermittents de rash prurigineux et/ou brulant, des biopsies dermiques ont montré un efflux vasculaire de neutrophile et des dégâts micro-vasculaires progressifs[8]
- Fièvre récurrente, frissons, et conjonctivite sont fréquents. On a rapporté aussi une hypersudation, somnolence, céphalée, soif extrême et nausée à un moindre degré.
- La polyarthralgie est l'un des symptômes les plus incapacitants rapportés par les patients atteints.
- La conjonctivite est le symptôme le plus rapporté par les patients, un larmoiement, des douleurs oculaires, et vision floue sont fréquemment présents.

Et ce après exposition généralisée au froid.

Les symptômes s'exacerbent le soir et se résorbent le matin dans la plupart des cas.

Une corrélation directe entre la durée d'exposition au froid et la sévérité des symptômes a été notée par Hal et Hoffman en 2001.

Tableau 5 : l'âge de début et durée de symptômes après exposition au froid[7]

	moyenne	limites
Age de début	47 jours	2h-10ans
Durée d'exposition au froid nécessaire pour déclencher les symptômes	52 min	5min-3h
Délai d'apparition de symptômes après exposition au froid	2.5h	10min-8h
Durée d'épisodes	12h	30min-72h

Des critères de diagnostic du FCAS a été proposé et validé en 2001 ;

1. Episodes intermittents et récurrents de fièvre et rash après exposition généralisée naturelle et/ou expérimentale au froid
2. Transmission autosomique dominante
3. Age de début <6 mois
4. Durée d'attaque <24h
5. Présence de conjonctivite associée à l'épisode
6. Absence de surdité, d'œdème périorbitaire, de lymphadenopathie, et de s rite.

Dans notre série, aucun des patients ne présentaient leurs symptômes après exposition au froid.



Figure 21: rash pseudo urticarien chez un sujet FCAS[38]

3. MWS

Le syndrome de Muckle Wells, la forme intermédiaire des CAPS.

Il est caractérisé par des épisodes chroniques intermittents et récurrents de fièvre, céphalée, rash urticarien, arthralgie ou arthrite en l'absence de stimuli spécifique[39].

Le rash urticarien correspond histologiquement à une urticaire neutrophilique.

Les épisodes fébriles débutent dans la petite enfance avec un début moyen de 0.8 ans, 40% à 80% des patients présentent une fatigue intense[40].

Les arthralgies et l'hippocratisme digital sont les symptômes ostéo articulaires essentiels des MWS.

90% des cas présentent des céphalées et irritabilité suite à une hypertension intracrânienne ou méningite chronique[21].

Une surdité neurosensoriel d'installation progressive devient apparente après l'âge de 10 ans, probablement secondaire à l'inflammation chronique de l'oreille interne[15].

La conjonctivite est fréquente, l'épisclérite et l'uvéite peuvent être observées dans les formes sévères.

L'amylose touche 25% des cas MWS, elle mène à la protéinurie et à l'insuffisance rénale[21][15].

Les épisodes s'exacerbent la nuit, ils s'accompagnent de malaise général et frissons, hypersudation, myalgie intense, et lourdeur des membres qui sont parfois oedématiés[15].

La plupart des épisodes se résorbent en 24h, mais il reste une grande portion des patients chez qui les accès peuvent durer plus de 3 jours[21].

Plus rarement, des patients peuvent présenter un ulcère oral, folliculite ou un érythème noueux[41,42].

4. CINCA

Représente le phénotype le plus sévère du spectre clinique des CAPS.

En général, les enfants CINCA/NOMID, présentent les premiers jours de vie, un rash urticarien chronique avec une fièvre légère et une élévation prolongée des réactifs de la phase aigüe.

• **Symptômes cutanés** : le rash cutané est non pruritique, et il change de distribution le long de la journée sans altérations vasculaires.

Dans notre série de cas 10/10 des patients ont présentés des lésions cutanées.

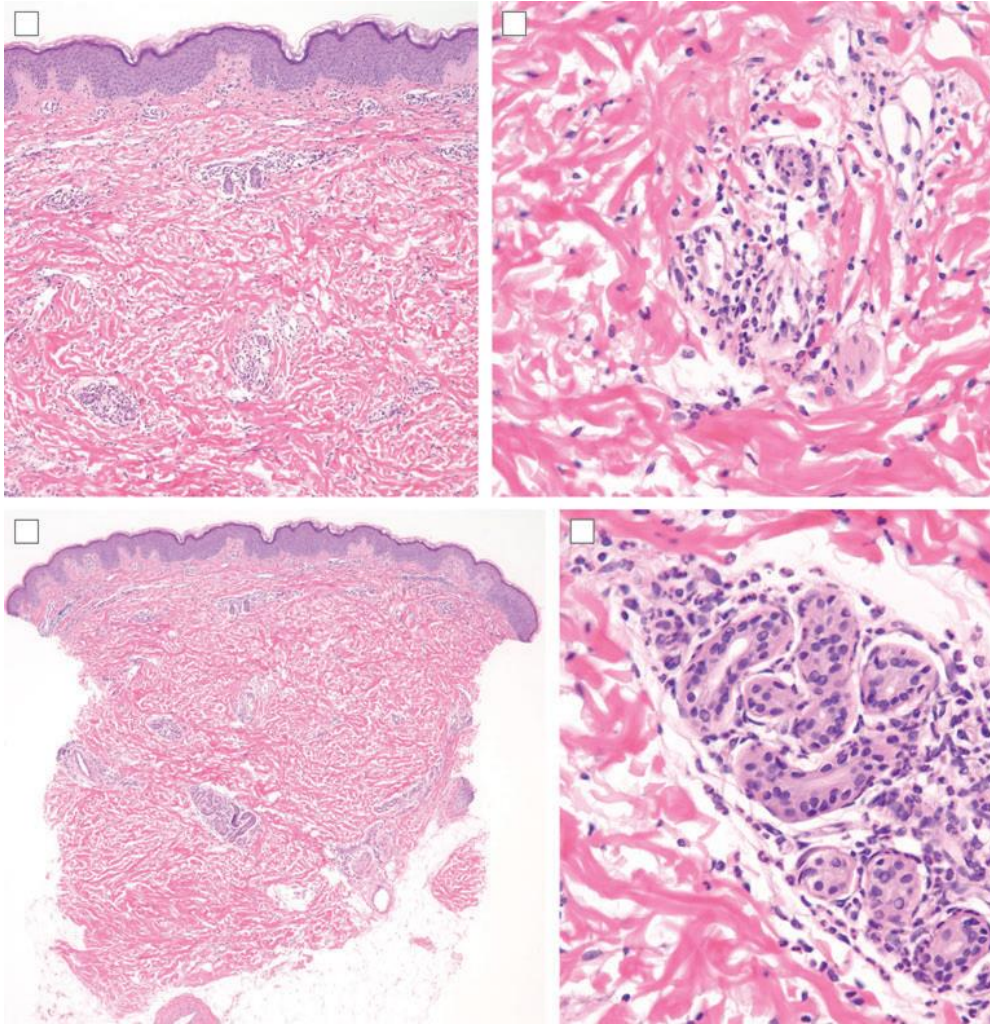


Figure 22: résultats histopathologiques en CAPS. Infiltration interstitielle neutrophilique éparse (a et c). Une infiltration neutrophilique péri vasculaires et/ou péri-ecrine est suggestive des CAPS (b et d)

Coloration à l'hématoxyline et l'éosine. Agrandissement originale (a)x100. (b,d)x400. (c)x25.[43]

- **Faciès dysmorphique** typique : bosse frontale, périmètre céphalique large, ensellure nasale.

Dans notre série de cas, 08 patients présentent un faciès dysmorphique.



Figure 23: différentes photos de la littérature montrant des patients ayant un faciès dysmorphique[44] [45][19,46]

• **Symptômes ostéo-articulaires** : 60% des CINCA/NOMID présentent des arthropathies majeures concernant surtout les grandes articulations comme les genoux[47].

Ces arthropathies commencent habituellement dans l'enfance, causant des déformations qui persistent à l'âge adulte, ce qui en résulte des arthropathies dégénératives précoces, des contractures des articulations et donc une petite taille[48].

Une petite proportion des patients CINCA développent une hypertrophie cartilagineuse pseudo-tumorale qui touche les régions du cartilage de croissance et qui s'aggrave progressivement avec le temps[49].

Dans notre série de cas, 08/10 des patients présentent des symptômes ostéo-articulaires



Figure 24: rash pseudo-urticarien et hypertrophie cartilagineuse au genou au cours du CINCA.



Figure 25: hypertrophie cartilagineuse des doigts au cours du CINCA

• **Symptômes neurologiques :**

- Irritabilité chronique, déficience intellectuelle, céphalées, nausée le matin, vomissement et rarement des convulsions.
- Non traités, les patients CINCA développent des dommages du SNC, suite à l'inflammation chronique.
- Une méningite aseptique chronique qui peut causer l'augmentation de la pression intracrânienne, menant à une hydrocéphalie, une atrophie cérébrale et un œdème papillaire chronique.

Dans notre série de cas, 7/10 des patients présentaient des symptômes neurologiques dont 5 présentaient une méningite aseptique, et 02 ont présenté des convulsions.

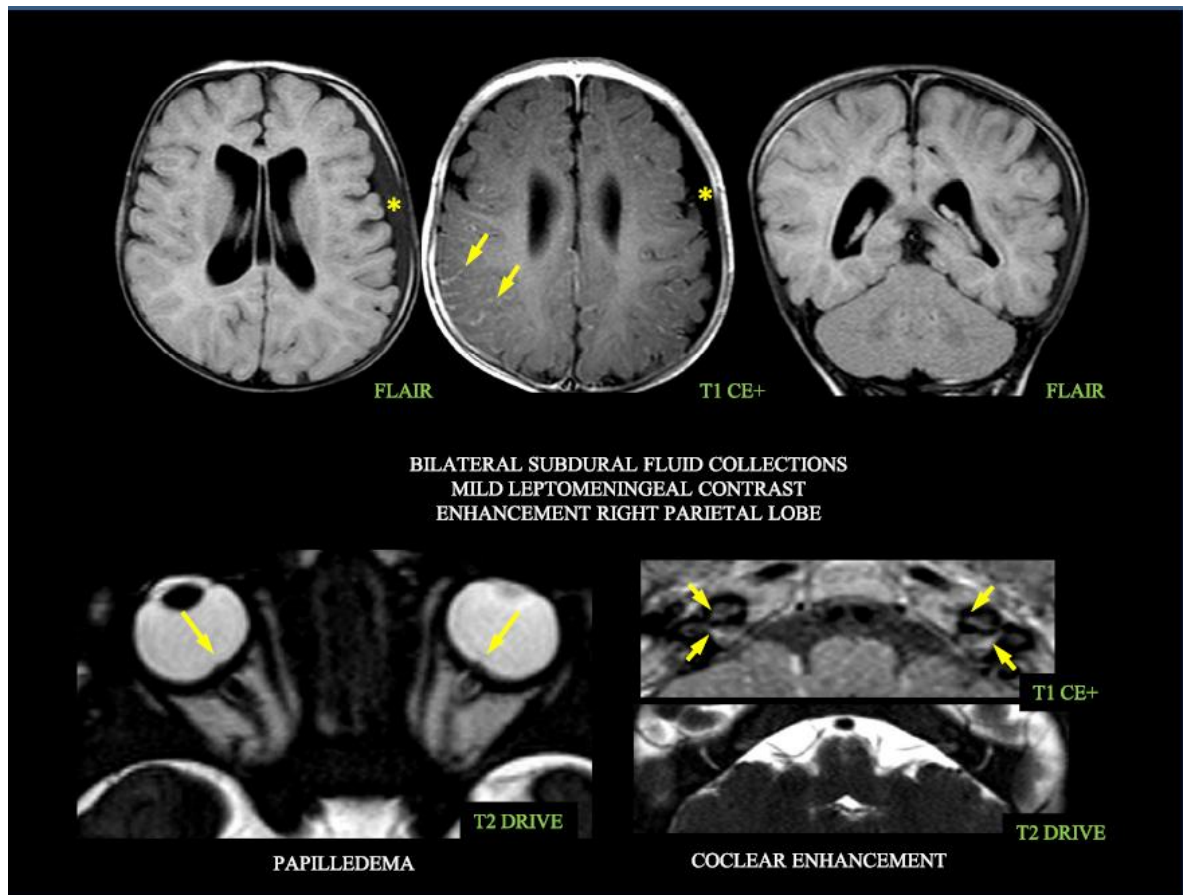


Figure 26: IRM cérébrale d'un patient CINCA montrant une collection liquidienne sous durale, un contraste léptoméningée, un œdème papillaire, et un renforcement cochléaire[19].

• **Atteinte sensorielle :**

➤ **Oculaires :**

- La conjonctivite est la manifestation de l'inflammation la plus fréquente.
- L'œdème papillaire persistant est fréquent, il entraîne l'atrophie du nerf optique avec une perte d'acuité visuelle progressive si non traité[15][50].l'uvéite antérieur peut contribuer à la perte progressive de la vision.

Un seul patient de notre série a présenté une atrophie oculaire.

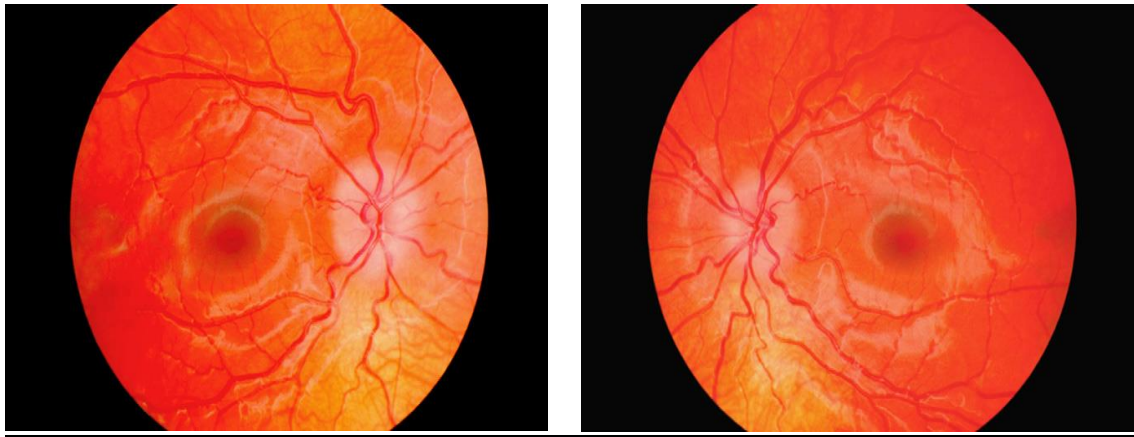


Figure 27: photographie du fond d'œil droit et gauche objectivant un œdème papillaire chez un patient atteint de CINCA.

➤ **Surdité :**

- L'inflammation cochléaire persistante peut mener à une surdité neurosensorielle qui apparait habituellement dans les premières années de vie[19].

Un seul patient de notre série cas a présenté une surdité de perception.

• **Autres :**

Une amylose peut se développer avec le temps[49].

Les patients les plus sévèrement atteints ont un retard de croissance staturo-pondéral progressif sans déficit hormonal, et un retard de développement pubertaire.

Une hépato-splénomégalie et des adénopathies périphériques peuvent être retrouvées de façon intermittente.

Dans notre série de cas 08/10 des patients ont présenté un retard staturo-pondéral.

Anne Marie Prieur avait proposé des critères diagnostic du CINCA :

Tableau 6 : critères diagnostic du CINCA d’Anne Marie Prieur

Eruption cutanée de type pseudo urticarien	
Et au moins un des deux signes suivants	
Arthropathie	Symétrique hypertrophiante se manifestant radiologiquement par des remaniements épiphysaires et /ou métaphysaires des os longs, une ossification précoce et irrégulière de la rotule
Atteinte du système nerveux central	Secondaire à une méningite chronique à Polynucléaires

X. Diagnostic paraclinique

1. Signes biologiques

1.1. Bilan inflammatoire

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

- **La numération formule sanguine** montre une hyperleucocytose à prédominance neutrophile, une anémie normochrome normocytaire, et une thrombocytose.
- **La vitesse de sédimentation** est accélérée.
- **La protéine C-réactive** est augmentée.
- **SAA serum amyloïde A** élevée.

Chez nos patients, la VS a été accélérée chez tous les patients, la CRP était élevée chez 07/10 patients, une anémie hypochrome microcytaire a été noté chez 09 patients, une hyperleucocytose chez 08 patients, et une thrombocytose chez 02 patients.

1.2. Bilan infectieux

La ponction lombaire est parmi les examens complémentaires qu'il faut demander devant une suspicion de CINCA syndrome ou le MWS à la recherche d'une hyperprotéinorachie et l'étude de la cellularité du LCR.

La PL peut révéler une méningite aseptique à polynucléaires neutrophiles ce qui peut orienter le diagnostic vers le CINCA syndrome ou le MWS.

Dans notre série, une méningite aseptique était présente chez 04 patients.

1.3. Bilan immunologique

Ce bilan est fait dans le but de distinguer les maladies auto-inflammatoires des maladies auto-immunes.

La recherche des auto-anticorps est négative dans les MAI.

C'est le cas pour notre série aussi.

1.4. Autres

Rechercher une protéinurie ou une micro albuminurie qui peut témoigner d'une atteinte glomérulaire rénale secondaire à une amylose.

En 2007, Russo a rapporté une élévation des transaminases hépatiques chez 2 patients[51].

Aucun patient de notre série n'a présenté de protéinurie, de micro albuminurie ou d'atteinte hépatique.

2. Signes radiologiques

2.1. Radiographie thoracique

Pas d'anomalies décelables sur les radiographies thoraciques de face et de profil.

2.2. Radiographie standard des genoux

Les patients FCAS et MWS ne présentent aucune anomalie sur la radiographie des genoux.

Dans une étude menée par Hill et Al. en 2007, des radiographies faites chez 20 patients ont montrées des anomalies osseuses chez 11 cas.

Ces anomalies incluent une hypertrophie et une déformation du fémur et de la rotule.

Le mécanisme est probablement représenté par une formation endochondrale d'os anormal. L'ossification et la prolifération rotulienne précoces sont typiques quoique rares.

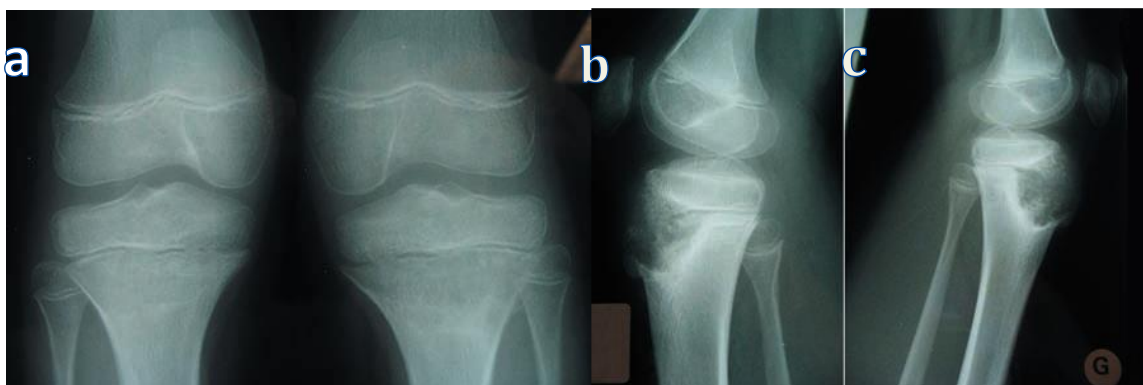


Figure 28: Photos de la littérature montrant la Radiographie des genoux de face (a) et de profil (b) à l'âge de 9 ans d'un patient CINCA. a. Atteinte caractéristique des genoux avec une hypertrophie des cartilages de conjugaison et des épiphyses des os longs. Aspect de tuméfaction pseudo-tumorale bilatérale. Entre la métaphyse et l'épiphyse, le cartilage de conjugaison paraît conservé. b. Tuméfaction développée au niveau de l'épiphyse et de la métaphyse tibiale, d'aspect lytique et floconneux. La ligne de séparation entre la lésion et la métaphyse est bien visible, alors qu'elle est mal limitée dans le cas de l'épiphyse. Aspect irrégulier des métaphyses. Épiphyses élargies, irrégulières, et ossification fragmentée.

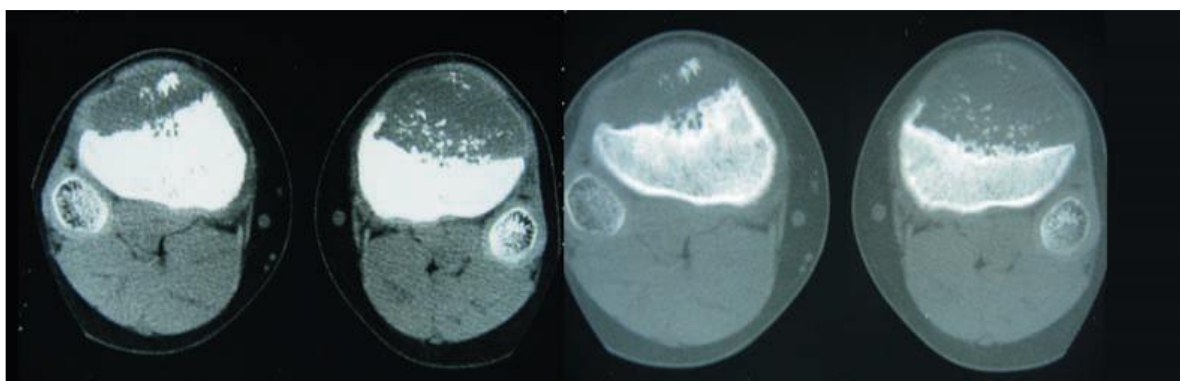


Figure 29: Scanner des genoux et métaphyses tibiales, coupes transverses. Prolifération en partie tissulaire, ossification floconneuse des métaphyses tibiales chez un patient CINCA.

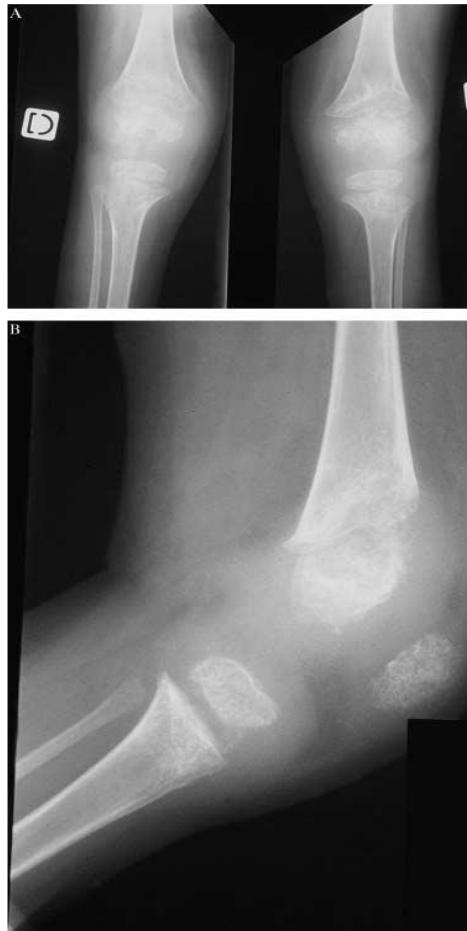


Figure 30: radiographie à l'âge de 3 ans d'un patient CINCA (A) vue antéropostérieure : grossièrement irrégulier, malformation trabéculaire des épiphyses élargies, (B) vue latérale : même aspect de malformation trabéculaire et ossification anormal de la rotule[45].

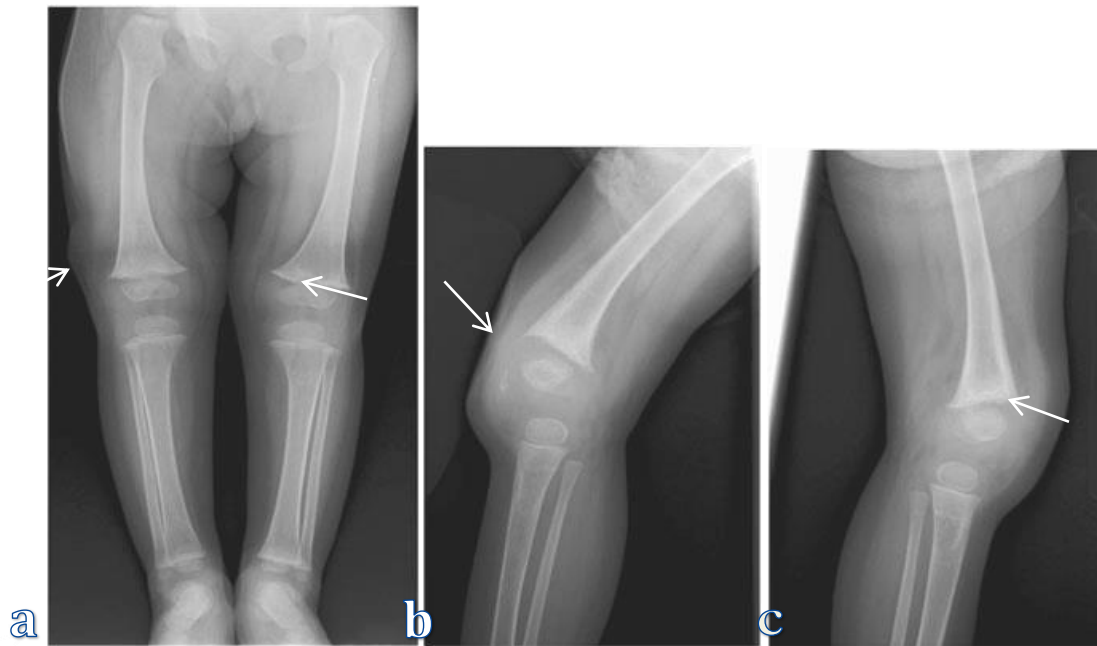


Figure 31: Radiographie d'une fille de 2 ans atteinte de CINCA

- (a) Vue frontale des extrémités inférieures
- (b) Vue latérale du genou gauche
- (c) Vue latérale du genou droit

Les 3 images montrent l'effilochage métaphysaire et élargissement du cartilage de conjugaison du fémur distal

Dans notre série, la radiographie des articulations était normale chez 04 patients, et elle a montré une hypertrophie rotulienne chez 04 patients, un trouble de modelage des métaphyses fémorales associé à une ostéoporose chez un patient, un remaniement épiphysaire avec ossification irrégulière des rotules chez un patient, et une déminéralisation osseuse avec trouble du modelage des métaphyses de tous les membres chez un autre.

2.3. Histologie osseuse

L'analyse histologique du cartilage de croissance chez certains patients a montré une désorganisation et une métachromasie irrégulière de la substance du cartilagineuse, sans infiltrats de cellules inflammatoires

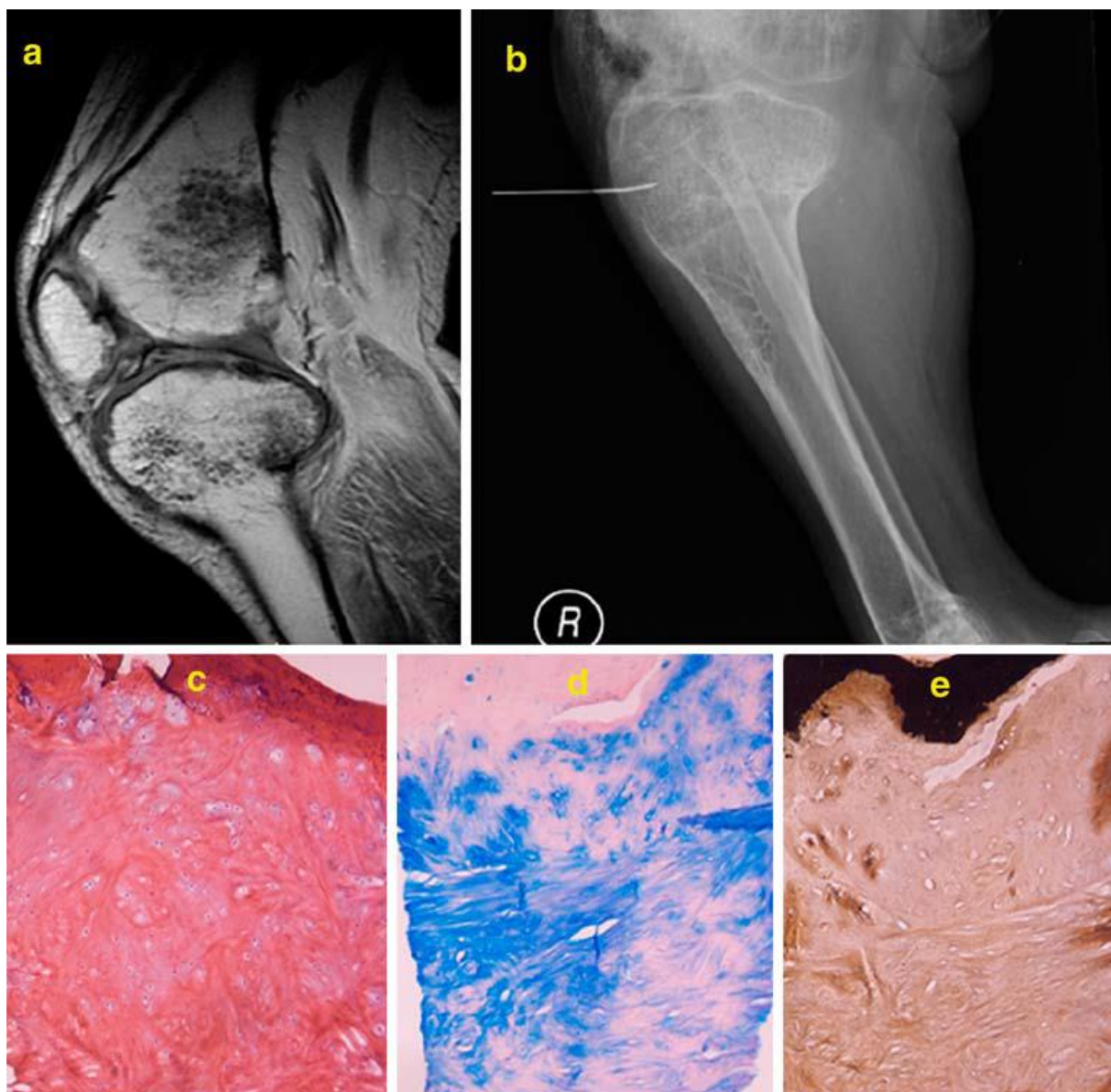


Figure 32: (a) IRM d'un genou droit montrant des sites anormaux d'ossification dans le fémur distal et le tibia proximal.

(b) Radiographie latérale du tibia droit montrant la localisation de l'aiguille dans la masse lors de la biopsie

(c-d-e) Histologie microscopique d'une biopsie transcutanée du tissu de la masse, montrant un cartilage de croissance désorganisé et un cartilage relativement acellulaire.[47]

2.4. La tomodensitométrie cérébrale

Après quelques années d'évolution, une atrophie cérébrale peut être objectivée à la TDM cérébrale, les ventricules paraissent distendus, dilatés et les scissures accentuées.

Aucune complication neurologique n'a été décelée chez les patients de notre série.

3. Etude génétique

Le diagnostic de CAPS est clinique, basé sur la présence de signes caractéristiques et l'examen génétique moléculaire peut confirmer ce diagnostic.

La mutation NLRP3 peut être non identifiable chez presque la moitié des patients CINCA, 25% des patients MWS, et 10% des patients FCAS[52].

Néanmoins, des mosaïcismes somatiques peuvent être retrouvés en utilisant des techniques comme le séquençage de Sanger et le séquençage massivement parallèle[18].

L'absence de confirmation génétique de la mutation NLRP3 n'exclue pas le diagnostic de CAPS.

Une étude récente suggère que les mosaïcismes somatiques peuvent être retrouvés chez 0,5 à 19% des patients de phénotype clinique CAPS[53].

Actuellement les génétistes suggèrent la recherche de la NLRP3 par le séquençage de nouvelle génération NGS lors d'une suspicion élevée d'une cryopyrinopathie[53] surtout chez les patients de phénotype clinique CINCA qui est 'mutation-négatif'.

Dans notre série, l'étude génétique n'a pu être faite que chez un seul patient et a révélé une mutation du gène CIAS1.

XI. Diagnostic différentiel

Toutes les maladies auto-inflammatoires constituent un diagnostic différentiel des CAPS.

Cependant l'arthrite systémique est le principal diagnostic différentiel vu qu'on l'a confondu avec le CINCA pour une longue durée.

1. Arthrite systémique

C'est la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique, et elle comprend 4 à 17% des cas d'arthrite juvénile idiopathique environ[54].

Le début survient dans l'enfance, sans âge préférentiel, et présente un sexe ratio égal à 1.

Elle est caractérisée par une polyarthrite qui peut être absente au début mais qui se développe au cours de l'évolution de la maladie, accompagnée ou précédée d'une fièvre quotidienne pendant au moins 2 semaines, un rash érythémateux non fixée coïncide avec les pics fébriles, une hépatomégalie ou une splénomégalie, une lymphadénopathie généralisée, une myalgie et douleur abdominal.

5 à 8% de ces patients développent une complication dite syndrome d'activation macrophagique caractérisé par une pancytopenie, hépatosplenomégalie, des symptômes neurologiques...

2. FMF

La FMF est probablement la plus connue et certainement la plus fréquente des fièvres récurrentes auto-inflammatoires.

C'est une maladie génétique autosomique récessive répandue dans certaines populations, particulièrement chez les Arméniens, Turcs, les arabes et les juifs d'Afrique Du Nord, qui est due à la mutation du gène MEFV[55]

La maladie se présente habituellement avec des épisodes récurrents de fièvre, associés à des douleurs abdominales aiguës et arthrites des grosses articulations qui durent 1 à 3 jours[15].

Les attaques reviennent périodiquement entre une fois par semaine et une fois par an avec des intervalles libres asymptomatiques entre les poussées.

Contrairement au CINCA syndrome, l'atteinte des séreuses peut être observée dans la FMF. Outre la péritonite, d'autres séreuses peuvent être touchées à savoir une pleurésie et une péricardite dans environ 39% et 2% des patients respectivement[56,57]. Ainsi que l'atteinte cutanée qui est plus variable et souvent absente. Le pseudo érysipèle est la manifestation cutanée la plus fréquente chez les patients atteints de FMF. Son aspect caractéristique malgré sa relative rareté, représente une vignette clinique de la maladie[58][59].

Par ailleurs, L'amylose conditionne le pronostic de la FMF[60][61].

La FMF se différencie du CINCA donc par :

- La présence indispensable de la fièvre qui est le maître symptôme, elle est présente dans 100% des cas
- Des manifestations cutanées d'allure érysipélateuse
- L'existence de manifestations douloureuses thoraciques et surtout abdominales
- L'absence de signes neurologiques, ophtalmologiques et de surdité.
- La notion de caractères ethniques et génétiques
- La survenue fréquente d'une amylose.

3. Fièvre héréditaire périodique liée au récepteur de type 1A du TNF : (TRAPS)

C'est une affection auto inflammatoire héréditaire autosomique dominante.

Initialement reconnu dans une famille Irlandaise sous le terme de «fièvre hibernéenne familiale», le TRAPS a ensuite été décrit dans d'autres populations, y compris méditerranéenne, noire-américaine, et japonaise[62].

TRAPS survient durant l'enfance ou l'adolescence, et la durée des attaques fébriles tend à être plus variable, allant de courts épisodes de un à deux jours voire des semaines.

En plus de la fièvre, il associe des douleurs abdominales (due à la péritonite stérile), pleurésie, œdème périorbitaire, une éruption érythémateuse migratoire des myalgies, des arthralgies ou arthrites franches, et la douleur du scrotum.

Les tests génétiques peuvent être utilisés pour confirmer le diagnostic[63].

Au total, Le TRAPS se différencie du CINCA par :

- La diversité des lésions cutanées
- La présence de douleurs abdominales
- La présence d'atteinte musculaire
- L'absence d'atteinte neurosensorielle
- Une mutation génétique différente

4. Le déficit en mévalonate kinase ou syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D :

C'est une affection de transmission autosomique récessive, touchant les malades d'origine européenne, mais qui semble exister aussi dans d'autres populations et il pourrait être ubiquitaire.

Elle est due à une mutation du gène codant pour la mévalonate kinase (MK)[64].

Comme c'est le cas pour le CINCA syndrome, le syndrome d'hyper-IgD (HIDS), débute précocement dans la vie, généralement dès les deux premières années de vie.

Il se caractérise par des attaques récurrentes associant fièvre intense précédée de frissons, accompagnée d'adénopathie, douleurs abdominales voire diarrhée, céphalées, arthralgies ou arthrites, manifestations cutanées érythémateuses ou pétéchiales, parfois même aphtes[65].

Sur le plan biologique, le déficit en mévalonate kinase est invariablement marqué par une hyperleucocytose et une élévation des indicateurs de l'inflammation (VS et CRP) pendant les attaques de fièvre. La CRP peut rester élevée en dehors des pics de fièvre dans les MKD sévères[58].

Les taux sériques des IgD sont élevés de manière persistante (≥ 100 U / ml) chez plus de 90% des patients atteints de MKD, et 80% d'entre eux présentent concomitamment des taux accrus des IgA (≥ 260 mg/dL). Cependant, les concentrations des IgD peuvent être normales[15][66].

Le diagnostic repose sur la mesure du déficit enzymatique par mesure du substrat, le mévalonate, normalement absent de l'urine et présent au cours d'un accès inflammatoire.

Le dosage de l'activité enzymatique est plus difficile et n'est pas de pratique courante.

L'analyse génétique contribue également au diagnostic qui est établi lorsque deux mutations du gène MVK sont détectées[67].

Au total, Ce syndrome se différencie du CINCA syndrome par :

- L'éruption qui est intermittente et polymorphe
- Les arthrites sont banales, sans modifications radiologiques
- Pas de manifestations neurologiques ni ophtalmologiques
- La présence de signes digestifs
- Le bilan biologique révèle une hyper IGD avec présence de mévalonate en urine au cours d'un accès inflammatoire

1. **Syndrome de Marshall dit « Syndrome PFAPA » :**

Dans les pays où la prévalence de la fièvre méditerranéenne est basse, le syndrome de Marshall ou PFAPA (periodic fever adenitis pharyngitis and aphtosis) est le syndrome de fièvre récurrente le plus fréquent chez l'enfant[68].

Le syndrome de Marshall ou PFAPA, ses principales caractéristiques sont indiquées dans son nom : Fièvre périodique, aphtes buccaux, pharyngites et adénopathies.

Il est caractérisé par des intervalles remarquablement réguliers entre les épisodes, généralement toutes les 4 Semaines (3-8 semaines).

La perturbation de la croissance et le retard mental tels qu'on l'a retrouvé dans le CINCA syndrome n'est absolument pas décrit dans le syndrome de Marshall.

Ainsi la croissance et le développement psychomoteur sont strictement normaux[69].

Contrairement au CINCA syndrome, aucune mutation génétique n'a encore été déterminée[70].

En général, C'est une maladie bénigne, elle est marquée par l'espacement puis une disparition des poussées fébriles au fil des années, au plus tard à l'adolescence[71][72][73].

2. **Autres :**

-**Les maladies auto inflammatoires liés aux mutations du gène NLRC4** sont des entités récemment décrites (2014)[74][75], le tableau classique est celui d'une entéropathie néonatale sévère avec syndrome d'activation macrophagique, cependant on a décrit une urticaire bénigne au froid avec des arthromyalgies et une conjonctivite fréquente chez 2 familles ayant des mutations proches du NLRC4[76][77].

- **Les fièvres récurrentes liées aux mutations de NLRP12** : se transmet de façon autosomique dominante, et se caractérise par des épisodes de fièvre récurrents avec une urticaire au froid et arthralgie[78]. cependant aucun cas d'amylose n'a été rapporté[79].

-**Urticaire de contact au froid** : la deuxième sous type des urticaires physiques la plus fréquente, de cause inconnue. Elle se distingue des CAPS par son développement et/ou l'apparition d'angioedème dans les régions exposées au froid ou en contact avec le froid. Un test de « provocation au froid » confirme le diagnostic d'urticaire de contact au froid[80].

XII. Prise en charge thérapeutique

1. Objectifs

En l'absence de traitement définitivement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs :

1-1. A court et moyen terme :

- Traiter les crises éventuelles
- Discuter les traitements spécifiques selon la gravité du tableau clinique ;
- Surveiller le développement statural et pubertaire
- Préserver le développement psychosocial et affectif ;
- Restaurer ou maintenir l'insertion scolaire ;
- Préserver la qualité de vie et l'insertion socioprofessionnelle ;
- Assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte.

1-2. A long terme :

- Limiter les séquelles de la maladie ;
- Assurer la permanence du suivi;
- Eviter l'amylose secondaire, complication majeure des formes graves du CINCA, et prendre en charge cette amylose le cas échéant.

2. Moyens

2.1. Traitement médical

Avant de comprendre la physiopathologie des CAPS, les patients recevaient :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui sont utilisés dans la majorité des cas.
- Les corticoïdes oraux sont souvent utilisés à raison de 0,5 à 1mg/kg /jour avec une efficacité variable mais très souvent modérée. Mais leur utilisation est requise fréquemment et donc peut causer de nombreux effets désirables à long terme.
- Les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le méthotrexate qui sont peu efficaces.
- Les anti-TNF ont été essayés avec des succès variables. La thalidomide a également été essayée avec des résultats sporadiques.
- on a aussi essayé la colchicine et les antihistaminiques H1 et H2 mais ils n'étaient pas bénéficiaires de façon constante[81].

La découverte des mutations NLRP3 chez les patients CAPS et l'explication de la fonction de la cryopyrine a incité les chercheurs à essayer des thérapies ciblant l'IL-1.

Actuellement, plusieurs traitements bloquant la voie impliquée dans l'activation de l'IL-1 ont été développés. Des traitements qui ont radicalement changé le pronostic des CAPS au cours de la dernière décennie[82], surtout chez les patients CINCA, le phénotype le plus sévère des CAPS.

Après l'efficacité spectaculaire de l'Anakinra (Kineret®), premier médicament utilisé pour traiter les CAPS ; on a permis l'autorisation de deux autres médicaments anti-IL-1 dans les USA et l'Europe : Canakinumab (Ilaris®) et Rilonacept (Arcalyst®), ce dernier a retiré son autorisation de commercialisation en Europe[83].

Les 3 drogues ont démontré leur efficacité et leur pouvoir d'améliorer la qualité de vie des patients CAPS.

2.1.1. L'Anakinra (Kineret®)

C'est une protéine recombinante analogue de l'antagoniste endogène du récepteur de l'IL-1[84], elle est produite par biotechnologie au moyen de l'Escherichia coli[85].

Elle bloque l'activité biologique de l'IL-1 en inhibant, de façon compétitive, la liaison de l'IL-1 au récepteur de l'IL-1 type I (IL-1R1)

Le FDA et l'EMA ont approuvé son utilisation dès l'âge de 8 mois.

Les doses recommandées de l'Anakinra sont 1-2mg/kg/jour pour les patients pesant moins de 40 kg et 100mg chez ceux d'un poids supérieur à 40kg, il est administré par voie sous-cutanée[86][50].

La dose peut être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 8mg/kg/jour si l'enfant présente une persistance de l'activité de sa maladie.

○ **Efficacité et tolérance de l'Anakinra :**

Différentes études ont prouvé l'efficacité et la tolérance à court et à long terme du traitement par l'Anakinra chez les patients CAPS, une résolution rapide des symptômes systémiques et des manifestations organiques (neurologique, articulaire, rénale..) dans les deux semaines[87], ainsi que la prévention de la progression de la maladie[88], par contre, l'atteinte articulaire dans sa forme hypertrophiante n'est pas modifié.

Toutefois, on rapporte que 40% des enfants nécessitaient une augmentation des dosages durant leurs traitements[86].

Une étude menée par Goldbach-Mansky et al. A montré que l'arrêt du traitement par l'Anakinra entraînait des rechutes après quelques jours, et sa réintégration améliorait, de nouveau, les symptômes rapidement[50].

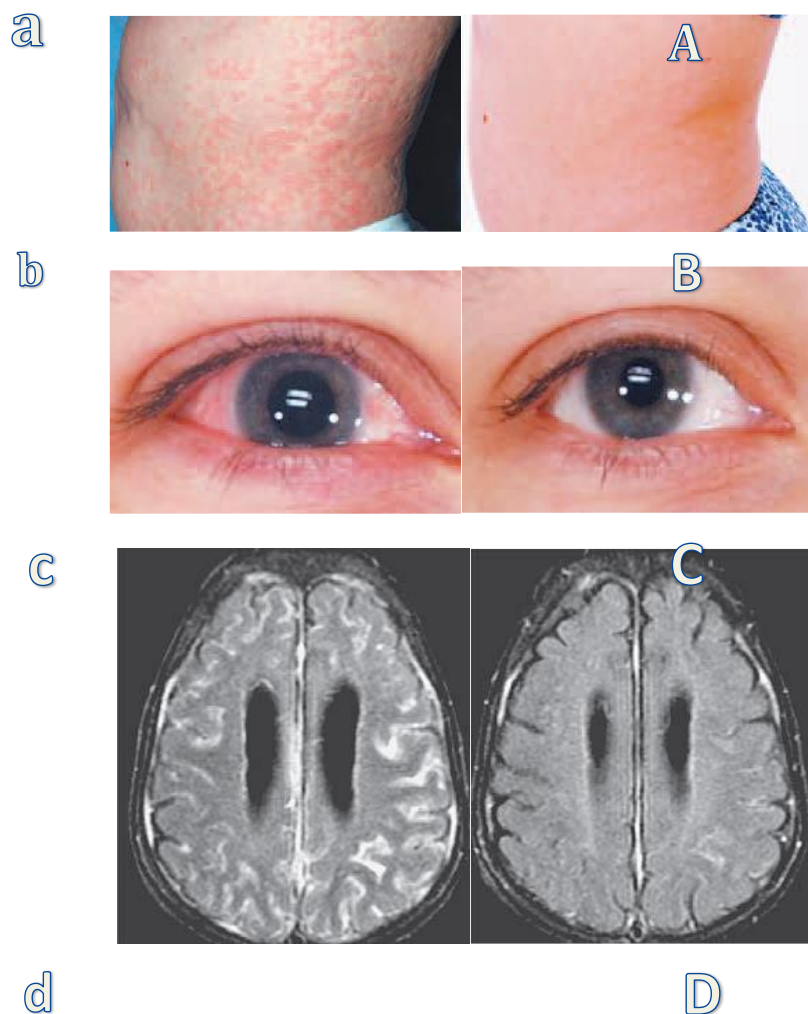
L'Anakinra assure une amélioration spectaculaire de la qualité de vie des patients CAPS, cependant, le traitement doit être initié avant le développement de lésions irréversibles.

Tableau 7 : résultats de quelques études évaluant l'utilisation de l'Anakinra dans les CAPS[83]

Etude (année)	Type d'étude	Patients (n) phénotypes	Age	Suivi sous Anakinra	Doses journalière	Efficacité générale
Lovell et al. 2005[89]	Rapport de cas	2/CINCA	14-17 ans	9-18 mois	1-1.5 mg/kg/jr	C=2/2 B=2/2
Goldbach mansky et al. 2006[50]	Etude de cohorte	18/CINCA	4-18 ans	6 mois	1-2 mg/kg/jr	C = RN B=18/18
Leslie et al 2006[87]	Etude de cohorte	15/ CAPS 4cas d'amylose	inconnu	17.7 (1-39 mois)	100mg enfant 20- 100 adulte	C=15/15* B=15/15
Lepore et al 2010[88]	Etude de cohorte	14/CAPS	12,1ans moyenne	37,5(12- 54 mois)	100mg adulte 2- 8mg/kg enfant	C=14/14* B=14/14
Neven et al 2010[90]	Etude de cohorte	10/CINCA	3mois-20 ans	26-42 mois	1-3 mg/kg adultes 6- 8mg/kg enfants	C=9/10 ** B=8/10
Kuemmerle et al 2011[86]	Etude de cohorte	12/MWS	3-66.9ans	5-14 mois	100mg adulte 2- 8mg/kg enfant	C=11/12*** B=6/12
Sibley et al 2012[91]	Etude de cohorte	26/CINCA	11.5 (10mois- 42.2ans)	26-60 mois	1-5 mg/kg	C=RN B=17/26
Kuemmerle et al 2013	Etude de cohorte	12/MWS	21 moy (3- 66.5ans)	5 ans	100mg adulte 2- 8mg/kg enfant	C=8/12 B=8/12

- * Rémission du syndrome néphrotique chez 3 patients présentant une maladie rénale en phase terminale et amylose
- ** les cas non améliorés avaient des lésions irréversibles suite au retard du traitement
- *** rémission d'amylose chez un patient et réduction de syndrome néphrétique chez un autre.

ND : note dépendante d'autres études. C : réponse clinique complète B : réponse biologique complète



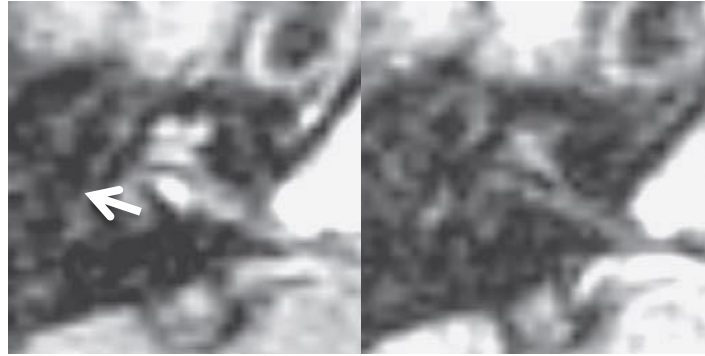


Figure 33: manifestations inflammatoires organiques chez des patients CINCA avant et après traitement par Anakinra[50].

a rash urticarien

b conjonctivite

c renforcement leptomeningée

d renforcement cochléaire

2.1.2. Le canakinumab (Ilaris®)

C'est un anticorps monoclonal IgG1 de type humain anti IL-1 β , il n'a de réactivité croisée ni avec le récepteur IL-1 α ni avec le récepteur l'IL-1-R1, il agit en capturant l'IL-1 β avant qu'il ne se lie à son complexe récepteur[92].

Le Canakinumab a montré une bonne efficacité avec un faible risque d'effets indésirables.

Le dosage est de 2mg/kg en sous cutané toutes les 8 semaines chez les patients pesant moins de 40 kg et 150 mg chez ceux d'un poids supérieur à 40 kg[93,94].

Une étude a rapporté une réponse complète de 90-95% et des remissions dans 78-94% des cas en 24-50 mois de traitement.[93,94]

Cependant, 60% des patients ont nécessité une augmentation de dose pour le contrôle approprié de la maladie[95].

L'efficacité réelle du Canakinumab est considérablement plus faible que dans les essais cliniques selon une étude faite par duemmerle-deschner en 2016[96].

Le Canakinumab présente rarement des effets indésirables et son administration une fois chaque 8 semaines est facile, et le changement de l'Anakinra par ce traitement en cas son échec est recommandé[93].

2.1.3. Le Rilonacept (Arcalyst®)

C'est une protéine de fusion dimère constitué par les domaines de liaison extracellulaires des récepteurs IL-1R1 humain et l'IL-1RAcP, qui sont fusionné à la partie Fc de l'IgG, elle se lie avec l'IL-1 α et l'IL-1 β par une haute affinité.

Et tout comme le Canakinumab elle piège l'IL-1 avant qu'il ne se lie à son complexe récepteur[92].

La dose de charge initiale est de 4,4 mg/kg pour les patients âgés de 12-17 ans avec un maximum de 320mg, ensuite des injections hebdomadaires sont introduites à une dose de 2,2mg/kg avec un maximum de 160mg[97].

L'AMM du Rilonacept a été retiré de l'union européenne.

2.1.4. Les caractères principaux et mode d'emploi des anti-IL-1

Tableau 8 : thérapies des CAPS actuellement approuvées

	Anakinra	Rilanocept	Canakinumab
pharmacologie	Antagoniste du récepteur de l'IL-1	Protéine de fusion du récepteur de l'IL-1	Anticorps monoclonal de l'IL-1 β
Demi-vie	≈4-6h	≈8jours	≈26jours
Dosage approuvée	100mg (1-8mg/kg) sc	160-320mg (2,2-4,4mg/kg) sc	150-300mg (2-4mg/kg) sc
Fréquence du dosage	1 jour	1 semaine	4-8 semaines
Effets secondaires	Infection, réaction du site d'injection	Infection, réaction du site d'injection	Infection, vitiligo
Approbation du FDA	CINCA/NOMID âge ≥ 8 mois	FCAS/ MWS âge ≥ 12 ans	FCAS/MWS âge ≥ 2 ans
Approbation de l'EMA	CAPS 8 mois		CAPS 2 ans

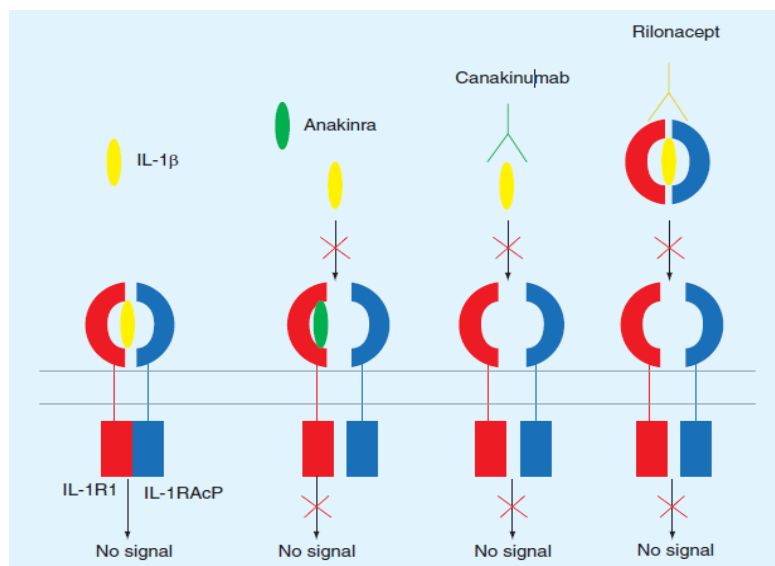


Figure 34: mécanismes de l'inhibition de l'activité biologique de l'IL-1 par tous les médicaments disponible pour traiter les CAPS[83].

Dans notre série de cas, seulement 2 patients sont sous Anakinra après échec des AINS et des corticoïdes.

2.1.5. Mesures entourant la prescription des Anti-IL1

○ Bilan pré-biothérapie :

Tous les patients candidats à un traitement à base de biothérapie doivent bénéficier du bilan pré-biothérapie :

- Etude de croissance.
- Bilan infectieux :
 - IDR
 - Radiographie du thorax.
 - Quantiferons +/-.
 - Sérologie d'hépatite.
- Vaccin anti-pneumococcique.
- Mise à jour de la vaccination.

• Les effets secondaires :

➤ Concernant les réactions cutanées :

- la fréquence des douleurs et réactions locales indésirables aux injections d'Anakinra (jusqu'à 90% dans les premières semaines de traitement)
- les réactions d'hypersensibilité de type anaphylactique sont exceptionnelles

➤ Concernant les infections :

- l'incidence des infections graves dans les études publiées est de 1,8% chez les patients sous Anakinra versus 0,6% chez les patients sous placebo durant 6 mois. Il s'agissait surtout d'évènements bactériens (à Pneumocoque) tels que des cellulites, pneumonies, infections ostéo-articulaires ; la plupart des malades ont repris l'Anakinra après guérison de l'infection, d'où l'intérêt du vaccin anti-pneumocoque.
- le risque de réactivation tuberculeuse ou d'infection opportuniste n'est actuellement pas connu sous antiIL-1 ; il est fortement recommandé de rechercher une tuberculose latente ou évolutive avant la mise sous traitement antiIL-1

➤ Concernant le calendrier vaccinal :

- Il est fortement conseillé avant le début d'une biothérapie anti-IL-1 de faire une vaccination complète contre le pneumocoque et de Mettre à jour le reste du calendrier vaccinal, qui, en dehors des vaccins vivants atténués, reste identique à celui de la population générale.
- L'ensemble des vaccins «vivants atténués» sont déconseillés en primo vaccination et en rappel, pendant la durée de la biothérapie cependant ces vaccins peuvent être considérés au cas par cas, en particulier lorsque le risque infectieux dépasse le risque hypothétique lié à la vaccination.

2.2. Traitement non pharmacologiques :[98]

Les mesures d'évitement du froid et des changements de température (climatisation) sont utiles dès lors qu'ils ont été identifiés comme agents déclenchant les crises chez les patients FCAS et certains patients MWS ;

- L'accès à un soutien psychologique doit être facilité chez les patients atteints de CAPS, comme pour tout malade souffrant de pathologie chronique.
- Les manifestations musculo-squelettiques des CAPS peuvent engendrer des douleurs articulaires et musculaires, des gonflements articulaires, des raideurs et des attitudes vicieuses articulaires, ainsi que des arthropathies déformantes sévères. La prise en charge de ces manifestations implique :
 - La kinésithérapie, la réhabilitation et réadaptation fonctionnelle ;
 - Les orthèses, l'ergothérapie ;
 - La chirurgie orthopédique prothétique pour les arthropathies sévères ;
- Les manifestations neuro-sensorielles peuvent nécessiter
 - Un appareillage auditif
 - Une chirurgie oculaire (glaucome, cataracte...)
- Les manifestations neurologiques peuvent nécessiter la mise en place par les neurochirurgiens d'une dérivation ventriculo-péritonéale du fait d'une hypertension intracrânienne menaçante ; le dépistage des troubles cognitifs qui conditionnent le pronostic des patients MWS et CINCA doit être systématique et la prise en charge précoce de ces troubles fait intervenir des spécialistes en psychomotricité, en orthophonie, et d'éducateurs spécialisés ;
- Le traitement des complications de l'amylose secondaire relève de la néphrologie, de la chirurgie viscérale en cas d'amylose hépatique...

XIII. Evolution et pronostic

Un traitement précoce et agressif chez les patients CAPS est crucial pour éviter des lésions organiques irréversibles.

Effectivement, le pronostic des CAPS, notamment le CINCA : le plus sévère phénotype du spectre, s'est dramatiquement amélioré après la disponibilité des médicaments anti-IL-1, vu qu'il été affecté par plusieurs complications à savoir l'amylose rénale qui peut causer une insuffisance rénale chronique, et la déficience intellectuelle qui se développent dans les 1eres années de vie.

On a rapporté chez certains patients, l'amélioration du retard staturo-pondéral, de l'inflammation du SNC, et de la surdité.

Malheureusement, quelques manifestations chez des patients CINCA surtout, comme l'hypertrophie et la déformation osseuse ne sont pas réversibles.

Dans notre série de cas, l'évolution est favorable chez 8 patients, 6 patients sont sous AINS et/ou corticothérapie, et 2 patients sont sous kineret®.

Aucun cas d'amylose n'a été détecté chez nos patients.



Conclusion



Les CAPS sont des maladies auto-inflammatoires autosomiques dominantes comprenant 3 entités cliniques : l'urticaire familiale au froid (FCAS), le syndrome de Muckle Wells (MWS) et le syndrome chronique infantile neurologique cutané articulaire (CINCA). Dans la plupart des cas ils sont causés par des mutations du NLRP3 menant à une production excessive de l'IL-1 β , ce qui entraîne ainsi les manifestations inflammatoires des CAPS : la fièvre, le rash pseudo-urticarien, les manifestations musculosquelettiques, et l'élévation des marqueurs biologiques.

Le traitement des CAPS doit être précoce pour prévenir la survenue de complications dont l'amylose, et pour permettre une espérance et une qualité de vie meilleures.

Notre étude a intéressé une série de 10 cas colligés au service de pédiatrie IV et la consultation de la rhumatologie pédiatrique (Pr. B. Chkirate) à l'HER sur une période de 20 ans allant de 2000 à 2020 qui a permis de conclure :

❖ **Sur le plan épidémiologique :**

Nos malades se répartissaient selon le sexe en 07 garçons et 03 filles. Avec un sexe ratio fille/garçon de 0.4.

L'âge moyen du diagnostic de nos patients était de 3 ans 7 mois avec des extrêmes allant de 4 mois à 10 ans.

06 patients étaient issus de mariage consanguin.

❖ **Sur le plan clinique :**

L'âge de début des symptômes variait de la naissance à 17 mois.

Les signes le plus commun dans notre série de cas sont : la fièvre récurrente qui était présente chez 09 patients (90%) et durait de 2 à 5 jours, l'atteinte cutanée qui était présente chez 100%, et l'atteinte articulaire aussi présente chez 09 patients (90%) se manifestant par des arthralgies, des arthrites, une impotence fonctionnelle, des hypertrophies rotuliennes, des synovites et une rétraction articulaire.

L'atteinte neurologique était présente chez 7 patients (70%). Le retard staturo-pondéral était présent chez 8 patients (80%), et un syndrome dysmorphique fait de front bombé, ensellure nasale et yeux saillants a été noté chez 9 patients (90%).

❖ **Sur le plan biologique :**

Tous les patients présentaient un syndrome inflammatoire avec une VS accélérée (100%) et une CRP élevée (70%).

Le bilan rénal était normal

Le bilan immunologique était normal

La ponction lombaire a été réalisée chez 09 patients et a objectivé une méningite aseptique chez 04.

L'étude génétique n'a pu être faite que chez un seul cas et a révélé une mutation du gène CIAS1.

❖ **Sur le plan radiologique :**

Les clichés thoraciques ont été réalisés chez tous les patients et étaient strictement normaux. La radiographie des articulations a été faite chez les 10 patients et a objectivé une hypertrophie rotulienne chez 03 patients, trouble de modelage des métaphyses fémorales inférieures associées à une ostéoporose, un remaniement épiphysaire avec une ossification irrégulière des rotules chez un patient, une déminéralisation osseuse avec trouble de modelage des métaphyses de tous les membres chez un autre. L'échographie abdominale et rénale était faite chez tous les patients et étaient normales sauf chez 02 patients : l'un présentait une polysplénie et l'autre une hépatomégalie homogène. Une TDM a été réalisée chez un seul patient et a été normale en dehors d'une scaphocéphalie.

❖ **Sur le plan thérapeutique :**

Les AINS ont été utilisés en raison de l'atteinte articulaire chez 05 patients (50%).

La corticothérapie par voie orale a été prescrite chez 04 patients.

La biothérapie (Anakinra) a été utilisée chez 02 patients devant l'échec du traitement par les AINS et la CTC.

❖ **Sur le plan évolutif :**

L'évolution clinique et biologique était favorable chez 08 de nos patients (80%) avec un recul moyen de 3 ans.

Aucun patient n'a présenté de complications liées au traitement ou de complication neurosensorielle ou d'amylose rénale.

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

- Au Maroc, les CAPS sont parties des MAI, qui représentent une entité nouvelle méconnue par l'ensemble du personnel de santé. Par conséquent, il est difficile d'établir une incidence de ces maladies. Le retard diagnostique prolonge l'évolution de la maladie.
- Il est primordial que les médecins pédiatres ou les médecins généralistes (de famille) qui sont susceptibles de voir de jeunes nourrissons et des enfants, se familiarisent avec les aspects cliniques de ces maladies afin de les reconnaître, de demander les examens paracliniques adéquats, d'instaurer un traitement précoce et de les adresser rapidement vers des centres spécialisés.
- Pour éviter les séquelles physiques, pour garantir une meilleure qualité de vie pour les patients et leurs familles et pour diminuer la mortalité, il est nécessaire de les prendre en charge rapidement et d'instaurer le traitement précocement.
- La biothérapie est très prometteuse et permet d'améliorer le pronostic vital et fonctionnel



Résumés



Résumé

Titre : les syndromes périodiques liés à la cryopyrine : à propos de 10 cas

Auteur : Imesmad Aouatif

Mots clés : CAPS, Maladies auto-inflammatoires, gène NLRP3, anti-interleukine-1

Introduction : les CAPS sont des maladies auto-inflammatoires rares qui constituent un spectre clinique de sévérité variable, caractérisés par une inflammation systémique. Ils sont causés par des mutations dans le gène NLRP3 responsable d'une activation incontrôlée de l'immunité innée.

Objectifs : Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, génétiques, thérapeutiques et évolutives des CAPS.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une analyse rétrospective étalée sur 20 ans(2000 à 2020) portant sur 10 cas de CAPS, suivis au service P4 et à la consultation de rhumatologie pédiatrique à l'HER.

Résultats : l'âge moyen au moment du diagnostic était de 3 ans et 7mois avec une prédominance masculine 70%. 06 patients étaient issus de mariage consanguin (1^{er} degré), les signes cliniques étaient représentés par : fièvre récurrente chez 90%, atteinte ostéo-articulaire chez 90% avec hypertrophie rotulienne chez 04 patients, atteinte cutanée chez 100%, atteinte neurologique chez 70%, atteinte sensorielle chez 10%, faciès dysmorphique chez 80%, et retard staturo-pondéral chez 80%. Aucun patient n'a présenté d'amylose rénale. Le syndrome inflammatoire était constant 100%. La radiographie des articulations a montré : hypertrophie rotulienne chez 40%, trouble du modelage des métaphyses fémorales chez 02 patients, ostéoporose chez 02 patients, remaniement épiphysaire avec ossification irrégulière des rotules chez 01 patient. L'étude génétique n'a pu être réalisée que chez 01 cas et a révélé une mutation du gène CIAS1.les AINS et la CTC ont été prescrits chez 07 patients avec une bonne évolution. 02 patients ont bénéficié d'une biothérapie après échec du traitement avec les AINS et CTC et on a remarqué une nette amélioration.

Conclusion : les CAPS sont des maladies rares et souvent méconnues, la prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce et rapide est cruciale afin éviter les complications irréversibles et améliorer l'espérance et la qualité de vie.

Summary

Title: periodic syndrome associated to cryopyrin: about 10 cases

Author: Imesmad Aouatif

Key words: CAPS- Auto inflammatory disease – NLRP3 gene – anti-IL-1

Introduction: CAPS are auto inflammatory diseases, a severity spectrum of rare diseases, characterized by systemic inflammation. They are caused by mutations in the NLRP3 gene responsible for an uncontrolled activation of the innate immunity.

Objective: to study epidemiological, clinical, genetic, therapeutic and evolutionary characteristics of CAPS.

Material and methods: it is a retrospective analysis over 20 years (2000 to 2020) of 10 cases of CAPS, followed by the P-IV service and the pediatric rheumatology consultation at the Rabat children's hospital.

Results: The mean age at diagnosis was 3 years and 7 months with a masculine predominance 70%. 06 patients were born to consanguineous parents (first degree). Clinical signs were a recurrent fever in 90%, osteo-articular involvement in 90% with patellar hypertrophy in 04 patients, skin signs was found in all patients 100%, neurological involvement in 70%, sensorial disabilities in 10%, dysmorphic facies in 80%, and failure to thrive in 80%. None of our patients had renal amyloidosis. An inflammatory syndrome was present in all patients 100%. Radiography of joints showed a modeling disorder of the femoral metaphysis in 02 patients, osteoporosis in 02 others, epiphyseal remodeling and irregular ossification of patella in 01 patient. The genetic studies could only be done to one patient and it revealed a CIAS1 mutation. NSAIDs and corticosteroids were prescribed to 07 patients with good evolution, and 02 patients received biotherapy, after NSAIDs and steroids treatment failure, with clear improvement.

Conclusion: CAPS are rare diseases and they are largely unknown. Diagnostic and therapeutic management should be early and prompt to avoid irreversible complications and improve the quality and expectancy of life.

ملخص

العنوان : متلازمة دورية المرتبطة بكريوبيرين عند الطفل: حول 10 حالات

المؤلفة: إمصاض عواطف

الكلمات الرئيسية: متلازمة دورية مرتبطة بالكريوبيرين – مرض التهابي ذاتي – مورث NLRP3
مضاد الأنترلوكين

مقدمة : المتلازمة الدورية المرتبطة بالكريوبيرين مرض التهابي ذاتي مزمن، تشكل طيفا من الأمراض ذات الخطورة مسؤولة عن تنشيط غير متحكم فيه للمناعة الطبيعية NLRP3 المختلفة، و هي ناتجة عن طفرة في المورث **الهدف:** دراسة الخصائص الوبائية، السريرية، الوراثية، العلاجية، و التطورية لهذه المتلازمة.

المواد و الأساليب: يتعلق الأمر بتحليل استعدادي على مدى 20 سنة (2000 إلى 2020) حول 10 حالات تمت معاينتها في مصلحة طب الأطفال 4 و عيادة طب روماتيزم الأطفال في مستشفى الأطفال بالرباط.

النتائج: متوسط عمر التشخيص هو ثلاث سنوات وشهر واحد مع أغلبية للذكور 70 بالمئة، 06 مرضى كانوا من زواج الأقارب من الدرجة الأولى. تجلت العلامات السريرية في حمى راجعة 90 بالمئة، إصابة عظمية مفصلية عند 80 بالمئة، علامات جلدية لدى جميع المرضى، أعراض عصبية عند 70 بالمئة، إصابة حاسة السمع و البصر لدى مريض واحد، تشوهات في الملامح لدى 80 بالمئة. لم تسجل أي إصابة بداء النشواني الكلوي. أظهرت التحاليل البيولوجية وجود المتلازمة الإلتهابية عند جميع المرضى. التصوير الإشعاعي أظهر تضخم في الركبة عند 04 مرضى ، خلل في تشكيل الكردوس الأسفل لعظم الفخذ عند مريضين ، هشاشة العظام عند مريضين ، كما اظهر وجود خلل في تعديل هشاشة العظم مع تعظم غير منتظم في الركبة عند مريض واحد . الدراسة الوراثية تمت لفائدة مريض واحد و أظهرت طفرة في CIAS1. المورثة

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية و الكورتيكويدات تم وصفها ل7 مرضى مع تحسن جيد ، وتمت الاستفادة من العلاج الحيوي من طرف المريضين بعد فشل العلاج بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية و الكورتيكويدات مع تحسن واضح.

خاتمة : المتلازمة الدورية المرتبطة بالكريوبيرين مرض نادر ، ولا يزال مجهولا في غالب الأحيان . التشخيص المبكر و توفير العلاج السريع مهمان من أجل تجنب المضاعفات و تحسين حظوظ الحياة .



REFERENCES



- [1] Quartier P, Rodrigues F, Georgin-Lavialle S. Cryopyrinopathies. *Rev Médecine Interne* 2018;39:287–96.
- [2] Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): A new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002;46:3340–8.
- [3] Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Koné-Paut I, et al. An International registry on Autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1177–82.
- [4] Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;76:942–7.
- [5] Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet E, Le Bozec J, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis* 2011;70:495–9.
- [6] Kile RL, Rusk HA. A CASE OF COLD URTICARIA WITH AN UNUSUAL FAMILY HISTORY. *J Am Med Assoc* 1940;114.
- [7] Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: Phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:615–20.
- [8] Siegal S, Reed B, Capin L, Wanderer A. Cyclic endothelial cell injury and chronic blood vessel wall alterations in familial cold urticaria. *clinical research* 1985;33:690A.
- [9] Booshehri LM, Hoffman HM. CAPS and NLRP3. *J Clin Immunol* 2019;39:277–86.
- [10] Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle–Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301–5.

- [11] Feldmann J, Prieur A-M, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, et al. Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome Is Caused by Mutations in CIAS1, a Gene Highly Expressed in Polymorphonuclear Cells and Chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002;71:198–203.
- [12] Kuemmerle-Deschner JB. CAPS — pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol* 2015;37:377–85.
- [13] Hoffman HM. Rilonacept for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:519–31.
- [14] Lainka E, Neudorf U, Lohse P, Timmann C, Bielak M, Stojanov S, et al. Analysis of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) in German Children: Epidemiological, Clinical and Genetic Characteristics. *Klin Pädiatr* 2010;222:356–61.
- [15] Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. *Clin Immunol* 2013;147:155–74.
- [16] Neven B. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood* 2004;103:2809–15.
- [17] Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: Results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum* 2011;63:3625–32.
- [18] Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, Campistol JM, et al. Somatic *NLRP3* mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis* 2015;74:603–10.
- [19] Finetti M, Omenetti A, Federici S, Caorsi R, Gattorno M. Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular (CINCA) syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:167.
- [20] Martorana D, Bonatti F, Mozzoni P, Vaglio A, Percesepe A. Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations. *Front Immunol* 2017;8.

- [21] Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2043–9.
- [22] Shaw PJ, Lamkanfi M, Kanneganti T-D. NOD-like receptor (NLR) signaling beyond the inflammasome. *Eur J Immunol* 2010;40:624–7.
- [23] Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. *Horror Autoinflammaticus*: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621–68.
- [24] Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol* 2008;9:847–56.
- [25] Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β . *Nat Immunol* 2008;9:857–65.
- [26] Jiang Y, Wang M, Huang K, Zhang Z, Shao N, Zhang Y, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 β by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;425:121–6.
- [27] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010;464:1357–61.
- [28] Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, Alnemri ES, MacDonald K, Speert D, et al. Cutting Edge: NF- κ B Activating Pattern Recognition and Cytokine Receptors License NLRP3 Inflammasome Activation by Regulating NLRP3 Expression. *J Immunol* 2009;183:787–91.
- [29] Segovia J, Sabbah A, Mgbemena V, Tsai S-Y, Chang T-H, Berton MT, et al. TLR2/MyD88/NF- κ B Pathway, Reactive Oxygen Species, Potassium Efflux Activates NLRP3/ASC Inflammasome during Respiratory Syncytial Virus Infection. *PLoS ONE* 2012;7:e29695.

- [30] Ye Z, Ting JP-Y. NLR, the nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing gene family. *Curr Opin Immunol* 2008;20:3–9.
- [31] Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The Inflammasomes: Guardians of the Body. *Annu Rev Immunol* 2009;27:229–65.
- [32] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome. *Mol Cell* 2002;10:417–26.
- [33] Dinarello CA. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. *Annu Rev Immunol* 2009;27:519–50.
- [34] Rubartelli A, Gattorno M, Netea MG, Dinarello CA. Interplay between redox status and inflammasome activation. *Trends Immunol* 2011;32:559–66.
- [35] Gattorno M, Tassi S, Carta S, Delfino L, Ferlito F, Pelagatti MA, et al. Pattern of interleukin-1 β secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum* 2007;56:3138–48..
- [36] Landewé RB, van der Heijde DM. Why CAPS criteria are not diagnostic criteria? *Ann Rheum Dis* 2017;76:e7–e7.
- [37] Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions Between Diagnostic and Classification Criteria?: Diagnostic Criteria in Rheumatology. *Arthritis Care Res* 2015;67:891–7.
- [38] Hoffman HM. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS) and Muckle-Wells Syndrome (MWS). In: MacKay I, Rose NR, editors. *Encycl. Med. Immunol.*, New York, NY: Springer New York; 2018, p. 1–7.
- [39] URTICARIA, DEAFNESS, AND AMYLOIDOSIS: A NEW HEREDO-FAMILIAL SYNDROME. *QJM Int J Med* 1962.
- [40] Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R202.
- [41] Tran T-A. Muckle–Wells syndrome: clinical perspectives. *Open Access Rheumatol Res Rev* 2017;Volume 9:123–9. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S114447>.

- [42] Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr* 2015;150:41–50.
- [43] Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol* 2007;0:071010075526003-???
- [44] Hui A, Johnson LB, Greemberg R, Penney L, Ramsey SE. Severe cryopyrin-associated periodic syndrome first characterized by early childhood-onset sensorineural hearing loss – Case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;120:68–72.
- [45] Leys C, Eschard C, Motte J, Prieur A-M, Kalis B, Bernard P. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular Syndrome with Severe Early Articular Manifestations. *Pediatr Dermatol* 2005;22:222–6.
- [46] Jesus AA, Oliveira JB, Hilário MOE, Terreri MTRA, Fujihira E, Watase M, et al. Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86:353–66.
- [47] Hill SC, Namde M, Dwyer A, Poznanski A, Canna S, Goldbach-Mansky R. Arthropathy of neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA). *Pediatr Radiol* 2007;37:145–52.
- [48] Sarabay G, Grandemange S, Touitou I. Diagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome: challenges, recommendations and emerging concepts. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:827–35.
- [49] Prieur AM. A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:103–6.
- [50] Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukin-1 β Inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581–92.
- [51] Russo R, Katsicas M. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome: two new cases with rare manifestations. *Acta Paediatr* 2007;90:1076–9.
- [52] Aksentijevich I, D. Putnam C, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: Novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007;56:1273–85.

- [53] Labrousse M, Kevorkian-Verguet C, Boursier G, Rowczenio D, Maurier F, Lazaro E, et al. Mosaicism in autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;55:432–42.
- [54] Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet* 2007;369:767–78.
- [55] Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. *Am J Med* 1967;43:227–53.
- [56] Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Linveh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM* 1997;90:643–7.
- [57] Barski L, Shalev L, Zektser M, Malada-Mazri H, Abramov D, Rafaely Y. Large hemorrhagic pericardial effusion. *Isr Med Assoc J IMAJ* 2012;14:367–71.
- [58] C. Galeotti IK-P M Piram. Maladies auto-inflammatoires chez l'enfant. *Pédiatrie - Mal Infect* 2013.
- [59] Glaser RL, Goldbach-Mansky R. The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: Understanding disease mechanisms and use of targeted therapies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:288–98.
- [60] Moser C, Pohl G, Haslinger I, Knapp S, Rowczenio D, Russel T, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;24:676–8.
- [61] Akarsu AN, Saatci U, Ozen S, Bakkaloglu A, Besbas N, Sarfarazi M. Genetic linkage study of familial Mediterranean fever (FMF) to 16p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *J Med Genet* 1997;34:573–8.
- [62] Touitou I, Koné-Paut I. Fièvres récurrentes héréditaires: diagnostic et traitement. *Rev Rhum* 2007;74:783–9.
- [63] Masson C, Simon V, Hoppé E, Insalaco P, Cissé I, Audran M. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): definition, semiology, prognosis, pathogenesis, treatment, and place relative to other periodic joint diseases. *Joint Bone Spine* 2004;71:284–90.
- [64] Drenth JP, Denecker NE, Prieur AM, Van der Meer JW. [Hyperimmunoglobulin D syndrome]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 1995;24:1211–3.

- [65] Guillaume S. Clinical spectrum of mevalonate kinase deficiency. *Med Ther Pediatr* 2008;11:172–9.
- [66] Simon A, Kremer HPH, Wevers RA, Scheffer H, de Jong JG, van der Meer JWM, et al. Mevalonate kinase deficiency: Evidence for a phenotypic continuum. *Neurology* 2004;62:994–7.
- [67] Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JPH, van der Meer JWM, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2155–8.
- [68] Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43–6.
- [69] Szefer S, bonilla F, Akdis C, Sampson hugh. *pediatric allergy: principles and practice* 3rd edition 2015:103–6.
- [70] Delwyn D. PFAPA syndrome. *DermNet N Z All* 2011.
- [71] Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15–21.
- [72] Hofer M, Mahlaoui N, Prieur A-M. A child with a systemic febrile illness – differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:627–40.
- [73] Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006;91:981–4.
- [74] Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, Brooks SR, Marrero B, Liu Y, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet* 2014;46:1140–6.
- [75] Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, Stiegler AL, Loring E, Choi M, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet* 2014;46:1135–9.
- [76] Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, Kano H, Yasutomo K. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med* 2014;211:2385–96.
- [77] Volker-Touw CML, Koning HD, Giltay JC, Kovel CGF, Kempen TS, Oberndorff KMEJ, et al. Erythematous nodes, urticarial rash and arthralgias in a large pedigree with

- NLR* 4 -related autoinflammatory disease, expansion of the phenotype. *Br J Dermatol* 2017;176:244–8.
- [78] Rodrigues F, Hentgen V, Louvrier C, Sarabay G, Stankovic K, Kone-Paut I, et al. Les fièvres héréditaires périodiques associées à des mutations de NLRP12 : revue systématique de la littérature. *Rev Médecine Interne* 2016;37:A90.
- [79] Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P, et al. Cold Urticaria, Immunodeficiency, and Autoimmunity Related to *PLCG2* Deletions. *N Engl J Med* 2012;366:330–8.
- [80] Krause K, Zuberbier T, Maurer M. Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of Cold Contact Urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:243–9. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0121-3>.
- [81] Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, Langley RG, Gaudet R, Thompson K, et al. Use of Anakinra (Kineret) in the Treatment of Familial Cold Autoinflammatory Syndrome with a 16-Month Follow-Up. *J Cutan Med Surg* 2008;12:8–16.
- [82] Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 Blockade in Autoinflammatory Syndromes. *Annu Rev Med* 2014;65:223–44. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061512-150641>.
- [83] Koné-Paut I, Galeotti C. Anakinra for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:7–18.
- [84] <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/interleukine-1-1-antagonistes/> n.d.
- [85] <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp4506-KINERET.html> n.d.
- [86] Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialkowski A, Tzaribachev N, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum* 2011;63:840–9.
- [87] Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, McGrath JA, Bybee A, Gallimore JR, et al. Phenotype, Genotype, and Sustained Response to Anakinra in 22 Patients With Autoinflammatory Disease Associated With CIAS-1/NALP3 Mutations. *Arch Dermatol* 2006;142.

- [88] Lepore L, Paloni G, Caorsi R, Alessio M, Rigante D, Ruperto N, et al. Follow-Up and Quality of Life of Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Treated with Anakinra. *J Pediatr* 2010;157:310-315.e1.
- [89] Lovell DJ, Bowyer SL, Solinger AM. Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:1283–6.
- [90] Neven B, Marvillet I, Terrada C, Ferster A, Boddaert N, Couloignier V, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:258–67.
- [91] Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, Brewer CC, King KA, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: A cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum* 2012;64:2375–86.
- [92] Dubois EA, Rissmann R, Cohen AF. Rilonacept and canakinumab: New drug mechanisms. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:639–41.
- [93] Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, Koetter I, Lohse P, Ummenhofer K, et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R64.
- [94] Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, et al. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:302–9.
- [95] Russo RAG, Melo-Gomes S, Lachmann HJ, Wynne K, Rajput K, Eleftheriou D, et al. Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience. *Rheumatology* 2014;53:665–70.
- [96] Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weißbarth-Riedel E, et al. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology* 2016;55:689–96.

- [97]** McDermott M, Justin Gillespie. Rilonacept in the management of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *J Inflamm Res* 2010:1
- [98]** protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Fièvres récurrentes héréditaires Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) 2013.

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقرراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعل صحة مريضى هدفي الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 289

سنة : 2020

متلازمة التنشيط الباعمي في الطب الباطني

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيدة عواطف إصمماض

المزادة في 22 أبريل 1989 بسيدي سليمان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة دورية مرتبطة بالكريبيرين - مرض إتهابي ذاتي - مورث

NLRP3 - مضاد الأنترلوكين

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرفة

عضوة

السيد بنتهيلا عبد العالي

أستاذ في طب الأطفال

السيد شكيرات بشرى

أستاذ في طب الأطفال

السيد جبوريك فاطمة

أستاذ في طب الأطفال