

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 40

LA FIEVRE MEDITERRANEENNE FAMILIALE :
EXPERIENCE DE L'HÔPITAL D'ENFANT DE RABAT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Laila MEYAZ

Née le 04 Octobre 1986 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Fièvre méditerranéenne familiale – Etiopathogénie – Diagnostic – Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. B. CHKIRATE

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. A. SEFIANI

Professeur de Génétique

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

}

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العزيز الحكيم

سورة البقرة: الآية 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam	Neurochirurgie
------------------------------	----------------

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed*	Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed	Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSODA Mohamed	Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI	Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. | Pr. BENSaid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|-------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. | Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|--------------------------------|--------------------------|
| 39. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. | Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |

48. Pr. SEDRATI Omar*
49. Pr. TAZI Saoud Anas

Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
51. Pr. AZZOUZI Abderrahim
52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
56. Pr. BENSOUDA Yahia
57. Pr. BERRAHO Amina
58. Pr. BEZZAD Rachid
59. Pr. CHABRAOUI Layachi
60. Pr. CHANA El Houssaine*
61. Pr. CHERRAH Yahia
62. Pr. CHOKAIRI Omar
63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
64. Pr. KHATTAB Mohamed
65. Pr. OUAALINE Mohammed*
66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
67. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed
69. Pr. BENOUDA Amina
70. Pr. BENSOUDA Adil
71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
72. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
73. Pr. CHRAIBI Chafiq
74. Pr. DAOUDI Rajae
75. Pr. DEHAYNI Mohamed*
76. Pr. EL HADDOURY Mohamed
77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
78. Pr. FELLAT Rokaya
79. Pr. GHAFIR Driss*
80. Pr. JIDDANE Mohamed
81. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
82. Pr. TAGHY Ahmed
83. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen
85. Pr. AL BAROUDI Saad

Ophtalmologie
Chirurgie Générale

86. Pr. BENCHERIFA Fatiha
87. Pr. BENJAAFAR Nouredine
88. Pr. BENJELLOUN Samir
89. Pr. BEN RAIS Nozha
90. Pr. CAOUI Malika
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
93. Pr. EL AOUDAD Rajae
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
95. Pr. EL HASSANI My Rachid
96. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader
98. Pr. ESSAKALI Malika
99. Pr. ETTAYEBI Fouad
100. Pr. HADRI Larbi*
101. Pr. HASSAM Badredine
102. Pr. IFRINE Lahssan
103. Pr. JELTHI Ahmed
104. Pr. MAHFOUD Mustapha
105. Pr. MOUDENE Ahmed*
106. Pr. OULBACHA Said
107. Pr. RHRAB Brahim
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
109. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*
111. Pr. ABDELHAK M'barek
112. Pr. BELAIDI Halima
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane
114. Pr. BENTAHILA Abdelali
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
117. Pr. CHAMI Ilham
118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
119. Pr. EL ABBADI Najia
120. Pr. HANINE Ahmed*
121. Pr. JALIL Abdelouahed
122. Pr. LAKHDAR Amina
123. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane
125. Pr. AMRAOUI Mohamed

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale

126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
129. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phthisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesslem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie

166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahimi*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie

- 204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
- 205. Pr. TACHINANTE Rajae
- 206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

- 207. Pr. AIDI Saadia
- 208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 209. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 210. Pr. BENAMR Said
- 211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 212. Pr. CHERTI Mohammed
- 213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 214. Pr. EL HASSANI Amine
- 215. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 216. Pr. EL KHADER Khalid
- 217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 219. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 220. Pr. LACHKAR Azzouz
- 221. Pr. LAHLOU Abdou
- 222. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 223. Pr. MAHASSINI Najat
- 224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 225. Pr. NASSIH Mohamed*
- 226. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

- 227. Pr. ABABOU Adil
- 228. Pr. BALKHI Hicham*
- 229. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 230. Pr. BENABDELJIL Maria
- 231. Pr. BENAMAR Loubna
- 232. Pr. BENAMOR Jouda
- 233. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 234. Pr. BENNANI Rajae
- 235. Pr. BENOUACHANE Thami
- 236. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 237. Pr. BERRADA Rachid
- 238. Pr. BEZZA Ahmed*
- 239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 240. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 241. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 242. Pr. CHAT Latifa
- 243. Pr. CHELLAOUI Mounia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie

244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURLARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique

286. Pr. HADDOUR Leila
287. Pr. HAJJI Zakia
288. Pr. IKEN Ali
289. Pr. ISMAEL Farid
290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
291. Pr. KRIOUILE Yamina
292. Pr. LAGHMARI Mina
293. Pr. MABROUK Hfid*
294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
297. Pr. OUJILAL Abdelilah
298. Pr. RACHID Khalid *
299. Pr. RAISS Mohamed
300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
301. Pr. RHOU Hakima
302. Pr. SIAH Samir *
303. Pr. THIMOU Amal
304. Pr. ZENTAR Aziz*

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

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
306. Pr. AMRANI Mariam
307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
308. Pr. BENKIRANE Ahmed*
309. Pr. BENRAMDANE Larbi*
310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
311. Pr. BOULAADAS Malik
312. Pr. BOURAZZA Ahmed*
313. Pr. CHAGAR Belkacem*
314. Pr. CHERRADI Nadia
315. Pr. EL FENNI Jamal*
316. Pr. EL HANCHI ZAKI
317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
319. Pr. HACHI Hafid
320. Pr. JABOUIRIK Fatima
321. Pr. KARMANE Abdelouahed
322. Pr. KHABOUZE Samira
323. Pr. KHARMAZ Mohamed
324. Pr. LEZREK Mohammed*
325. Pr. MOUGHIL Said

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

- 326. Pr. NAOUMI Asmae*
- 327. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 328. Pr. TARIB Abdelilah*
- 329. Pr. TIJAMI Fouad
- 330. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

- 331. Pr. ABBASSI Abdellah
- 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 334. Pr. ALLALI Fadoua
- 335. Pr. AMAZOUZI Abdellah
- 336. Pr. AZIZ Noureddine*
- 337. Pr. BAHIRI Rachid
- 338. Pr. BARKAT Amina
- 339. Pr. BENHALIMA Hanane
- 340. Pr. BENHARBIT Mohamed
- 341. Pr. BENYASS Aatif
- 342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
- 343. Pr. BOUKLATA Salwa
- 344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
- 345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
- 346. Pr. EL HAMZAOUUI Sakina
- 347. Pr. HAJJI Leila
- 348. Pr. HESSISSEN Leila
- 349. Pr. JIDAL Mohamed*
- 350. Pr. KARIM Abdelouahed
- 351. Pr. KENDOUISSI Mohamed*
- 352. Pr. LAAROUSSI Mohamed
- 353. Pr. LYAGOUBI Mohammed
- 354. Pr. NIAMANE Radouane*
- 355. Pr. RAGALA Abdelhak
- 356. Pr. SBIHI Souad
- 357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
- 358. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

- 400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
- 401. Pr. AKJOUJ Said*
- 402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
- 403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
- 404. Pr. BENCHEIKH Razika
- 405. Pr. BIYI Abdelhamid*
- 406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique

431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ezzohra *
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *

Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale

450. Pr. GHARIB Nouredine
 451. Pr. TABERKANET Mustafa *
 452. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 459. Pr. MRANI Saad *
 460. Pr. GANA Rachid
 461. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 470. Pr. ACHACHI Leila
 471. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaïb *
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 478. Pr. SIFAT Hassan *
 479. Pr. HADADI Khalid *
 480. Pr. ABIDI Khalid
 481. Pr. MADANI Naoufel
 482. Pr. TANANE Mansour *
 483. Pr. AMHAJJI Larbi *

Décembre 2008

484. Pr. TAHIRI My El Hassan*
 485. Pr. ZOUBIR Mohamed*

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes
 487. Pr. AZENDOUR Hicham *
 488. Pr. BELYAMANI Lahcen *
 489. Pr. BOUHSAIN Sanae *
 490. Pr. OUKERRAJ Latifa

Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie

491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492 .Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie

533. Pr. BOUSSIF Mohamed*
534. Pr. EL MAZOUZ Samir
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar
536. Pr. EL SAYEGH Hachem
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*
538. Pr. BOUAITY Brahim*
539. Pr. LEZREK Mounir
540. Pr. NAZIH Mouna*
541. Pr. LAMALMI Najat
542. Pr. ZOUAIDIA Fouad
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz
544. Pr. DAMI Abdellah*
545. Pr. CHADLI Mariama*

** Enseignants Militaires*

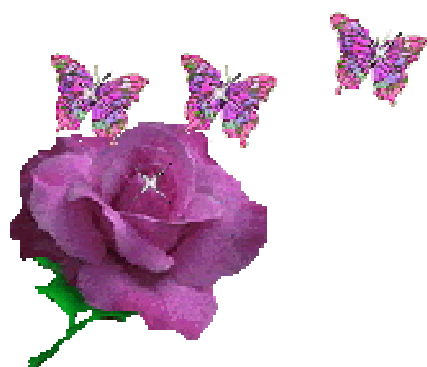
ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
15. Pr. HMAMOUCI Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

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

Dédicaces





A ma très chère mère

A qui je dois tout, nul mot ne pourra exprimer le profond amour que j'ai pour vous

Vous m'avez toujours aidé et encouragé tout au long de mes études pour réaliser le rêve à nous deux

Vous êtes et vous serez toujours pour moi le symbole de l'honnêteté, de la gentillesse, de la serviabilité et de la simplicité

Que dieu tout puissant, vous protège et vous assure une bonne santé et longue vie.





À mon très cher père

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie





A mes chères sœurs

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

*Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.
Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.*

A mes chers frères

Merci pour la joie que vous me procurez et j'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

Puisse Dieu tout puissant jouir votre vie, vous combler d'avantage, vous apporter bonheur, et vous aider à réaliser tous vos vœux.

A mes chers neveux et nièces :

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.





A ma grand – mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous. Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

A la mémoire de mes grands – pères et ma grand-mère

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de t'exprimer tout mon respect.

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis...

A ma famille

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.





*A mes meilleurs amies Sanae , Assia , Fatima , Amina ,
Meryem*

*En souvenir d'agréables moments passées ensemble, et en témoignage de
notre amitié.*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre
amitié restera intacte et durera pour toujours*

A mes très chers amis.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail*

*A tous ceux qui ont pour mission de cette pénible tâche de soulager l'être
humain et d'essayer de lui procurer le bien – être physique, psychique et social*

*A tous les enfants malades.... Que dieu nous aide à apaiser leur
souffrances....*

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail



Remerciements





A notre maître et Président de thèse

Monsieur Bentahila A.

Professeur de pédiatrie

Vous nous avez honorablement, fait preuve de votre qualité de maître, en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Nous avons, pendant longtemps, bénéficié de votre savoir, votre manière d'enseignement et votre bienveillance.

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





A notre maître et Rapporteur de thèse

Madame Chkirate B.

Professeur de pédiatrie

Vous avez aimablement accepté de diriger ce travail, nous avons le plus grand plaisir de travailler sous votre direction.

Nous vous remercions vivement pour l'aide et les conseils que vous nous avez prodigué pour l'élaboration de ce travail.

C'est grâce à votre aide que nous avons pu surmonter de très nombreuses difficultés

Que votre sérieux nous soit un exemple à suivre

Avec mes vifs remerciements et ma très haute considération





A notre maître et juge de thèse

Monsieur Sefiani A.

Professeur de génétique

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

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

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance pour la disponibilité dont vous avez toujours fait preuve.





A notre maître et juge de thèse

Madame Jabourik F.

Professeur de pédiatrie

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.

Nous avons été très touchés par l'accueil chaleureux que vous nous avez réservé

Vos qualités professionnelles et humaines, votre ardeur et lucide compréhension sont pour nous un exemple à suivre .

Veillez croire, cher Maître, à l'assurance de notre respect et de notre grande reconnaissance





Table des illustrations :



Abréviations :

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

Liste des figures:

Fig. 1 : répartition géographique de la FMF.

Fig. 2 : Gene MEFV sur le chromosome 16 avec ses 10 exons.

Fig. 3 : Mutation dans le gène MEFV responsable de la FMF.

Fig . 4 : les deux théories pouvant expliquer le mode d'action de la protéine pyrine.

Fig . 5 : phénotypes cliniques chez des patients avec deux allèles mutants (3a) et un seul allèle mutant (3b).

Fig. 6 : aspect de pseudo érysipèle de la jambe.

Fig . 7 : La biopsie rénale révèle un dépôt mésangiale d'IgA.

Fig .8 : mise en évidence des mutations du codon 694 par séquençage de l'exon 10 du gène MEFV.

Fig . 9 : Évolution de la protéine C-réactive plasmatique (trait noir et cercles) et de la vitesse de sédimentation (trait gris et triangles)

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Corrélation entre les résultats cliniques chez les patients turcs atteints de la FMF avec deux allèles mutants.

Tableau 2 : Corrélation entre les résultats cliniques chez les patients turcs atteints de la FMF avec un allèle mutant.

Tableau 3 : critères diagnostic de Tel Hashomer.

Tableau 4 : critères de Livneh.

Tableau 5: critères pédiatriques de Yalcinkaya .

Tableau 6 : la sensibilité, la spécificité, des critères proposés de Yalcinkaya par rapport aux critères de Tel Hashomer chez l'enfant.

Tableau 7 : la sensibilité, la spécificité, et la valeur predictive positive des critères proposés de Yalcinkaya par rapport aux critères de Tel Hashomer chez l'enfant.

Tableau 8 : Incidence hospitalière annuelle de la FMF durant la période d'étude.

Tableau 9 : répartition de la FMF selon les tranches d'âge.

Tableau 10 : tableau récapitulatif des différents signes systémiques chez nos patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale.

Tableau 11: Valeurs de la VS au diagnostic.

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des différents signes biologiques chez nos patients atteints de la FMF.

Tableau 13 : la fréquence des mutations du MEFV chez les 120 patients marocains.

Tableau 14 : spectre des mutations *MEFV* au sein de la population arabe du Maghreb.



Sommaire



Introduction	1
Historique-Epidemiologie	4
Physiopathologie-ethiopathogenie	8
Critères de diagnostic	28
Matériel et méthodes	34
Résultats	36
Observation clinique 1	37
Observation clinique 2	42
Observation clinique 3	47
Observation clinique 4	52
Observation clinique 5	57
Observation clinique 6.....	61
Observation clinique 7.....	66
Observation clinique 8.....	71
Observation clinique 9.....	76
Observation clinique 10.....	80
Récapitulatif des observations	85
I. Données épidémiologiques	86
II. Données cliniques	88
III. Les données biologiques	91

IV. Données de l'imagerie	94
V. Traitement	94
VI. Evolution	95
Discussion et commentaires	96
I. Sur le plan épidémiologique	97
1. Fréquence	97
2. Age	97
3. Sexe	98
II. Sur le plan clinique	99
1) Tableau clinique initial	99
2) Les signes généraux	99
3) les signes abdominaux	100
4) Atteinte articulaire	102
5) Atteinte cardio-respiratoire	103
6) Atteinte musculaire	103
7) Atteinte cutanée	105
8) Atteinte de la vaginale	106
9) Atteinte rénale	107
III. Sur le plan paraclinique	109
1. La Biologie	109

2. Bilan génétique	112
3. Bilan radiologique	118
IV. Sur le plan thérapeutique	119
1. But	119
2. Moyens et indications	119
a. Antalgiques, antispasmodiques et AINS	119
b. Colchicine	119
c. La biothérapie : Anakinra	121
V. Sur le plan évolutif et pronostic	124
Conclusion	128
Résumé	132
Bibliographie	136



Introduction



La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est considérée comme le prototype des maladies auto inflammatoires [1]. Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive répandue dans certaines populations, particulièrement chez les Arméniens, les Turcs, les arabes et les juifs d'Afrique du Nord. La première description de la FMF est apparue dans la littérature médicale dès le début du siècle [2].

Le nom actuel de fièvre méditerranéenne familiale est plus répandu que celui de maladie périodique, utilisé plutôt en France. La fièvre méditerranéenne familiale est la plus ancienne fièvre récurrente héréditaire connue et la plus fréquente des maladies de cette famille [3].

Ses manifestations cliniques sont paroxystiques et apparemment sans cause apparente. La fièvre, maître symptôme, dure environ 48 heures et s'accompagne de douleurs abdominales et thoraciques traduisant l'inflammation des séreuses. Les crises sont suivies d'une période de latence de durée variable pendant laquelle le patient reste le plus souvent asymptomatique. C'est l'amylose secondaire qui domine le pronostic du fait de la gravité de la néphropathie [4].

La colchicine reste toujours le traitement de référence de la FMF. En prise orale continue, elle prévient la survenue des crises chez la majorité des patients ainsi que le développement de l'amylose secondaire [4].

L'identification du gène MEFV en 1997, a permis la mise au point du premier diagnostic de certitude en révélant des mutations chez 70% des patients présentant une FMF typique [5].

De plus, les études fonctionnelles de la protéine correspondante pyrine, dénommée aussi marenostine ont été le point de départ de découverte sur la régulation de l'inflammation et de l'apoptose [6].

Le but de notre travail effectué à l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER) par l'analyse de 10 cas de fièvre méditerranéenne familiale colligés aux services de pédiatrie et à la consultation de rhumatologie pédiatrique est d'atteindre les objectifs suivants :

1. Faire une approche épidémiologique de cette affection.
2. Déterminer les aspects immuno-génétiques actuels de la FMF .
3. Décrire les aspects cliniques et para – cliniques de la maladie.
4. Faire le point sur les moyens thérapeutiques utilisés, leur tolérance et leur efficacité
5. Identifier les aspects évolutifs de la fièvre méditerranéenne familiale.

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



Historique-Epidémiologie



La fièvre méditerranéenne familiale a été proposée comme le prototype des syndromes auto-inflammatoires. Le premier cas a été rapporté en 1908 par Janeway et Mosenthal, mais la première série de patients a été publiée en 1945 par Siegel, médecin d'origine juive, allergologue à New York et lui-même atteint des symptômes de la maladie [7]. Elle fut décrite en 1945 sous le nom de péritonite paroxystique bénigne, elle fut aussi surnommée maladie périodique et péritonite périodique [8 ; 9 ; 10], le terme de fièvre méditerranéenne familiale a été proposé par Heller en 1955 [11].

Le gène Mediterranean fever gene a été identifié en 1997 sur le bras court du chromosome 16 et la protéine correspondante, appelée pyrine- marénostrine a été identifiée la même année [12 ; 13] .

La FMF est assez fréquente dans les populations de l'est du Bassin méditerranéen, notamment chez les juifs sépharades, les Arméniens, les Arabes et les Turcs, dans ces quatre populations on trouve une forte prévalence (entre 1 pour 200 et 1 pour 1000 personnes), ce qui pose le problème soit d'une liaison de la maladie à l'origine ethnique des populations affectées, soit d'une liaison avec un avantage sélectif conféré par la FMF face à une pathologie infectieuse ancienne ayant affecté ces populations du pourtour méditerranéen [14] .

Des études menées au sein de ces différentes populations ont montré des prévalences élevées mais variables [15] . La prévalence de la FMF est de 1/2 000 et 1/1 000 chez les Juifs sépharades et les Arméniens, respectivement [16]. Chez les enfants arabes du nord de la Jordanie, notamment d'origine jordanienne, palestinienne ou syrienne, elle est de 1 pour 2600 [17] ,

alors qu'elle n'est que de 1 pour 3 500 chez les enfants Turcs [18] et de 1 pour 73 000 chez les Juifs ashkénazes [19].

Bien que ces populations soient classiquement les plus affectées, la FMF peut aussi être diagnostiquée chez des patients appartenant à d'autres ethnies [20].

La partie sud-est de la région méditerranéenne constitue la zone géographique initiale de la maladie, mais les migrations des populations concernées ont favorisé sa diffusion au-delà de cette région. Des études récentes ont montré que la fièvre méditerranéenne familiale atteignait de nouvelles populations, notamment en Europe comme en Italie ou en Grèce [21], des cas isolés ont été rapportés dans d'autres groupes ethniques comme au Japon [22]

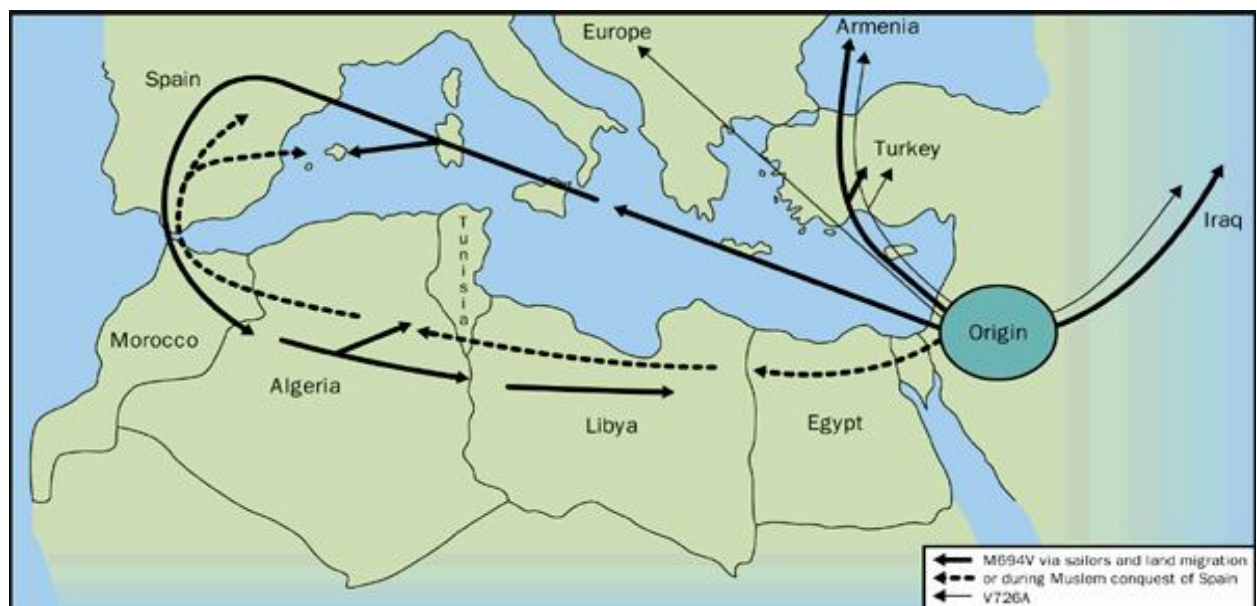


Figure 1 : répartition géographique de la FMF .

La maladie affecte les deux sexes. Cependant, plusieurs études semblent montrer que les hommes sont plus nombreux que les femmes à être affecter , dans un rapport approximatif de 3/2, ce qui laisse supposer, soit une pénétrance plus faible du phénotype chez les femmes, soit une plus grande fréquence d'avortements spontanés des fœtus de sexe féminin porteurs de deux allèles mutés [11] .



Physiopathologie- ethiopathogenie

I. Sur le plan génétique :

1. Mode de transmission :

La FMF est considérée comme une maladie génétique autosomique récessive [23]. Le risque pour un couple porteur d'avoir un enfant atteint est donc d'un quart. Ce risque est à moduler en fonction de la pénétrance des mutations, définie comme la probabilité d'être affecté si on possède une mutation dans le cas des maladies à transmission dominante, ou deux mutations pour une maladie récessive.

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

A l'inverse, dans les petites familles, il n'est pas rare de ne retrouver aucune notion familiale, et la notion de cas sporadique ne doit pas faire éliminer la possibilité d'une FMF [23].

2. le gène MEFV :

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

C'est la stratégie du clonage positionnel qui a permis l'identification du gène MEFV en 1997. Le MEFV est un gène de taille moyenne, d'environ 14 kb, siégeant dans la région 16p13.3 et comportant 10 exons.

Il exprime un ARN messager de 3,7 kb codant une protéine de 781 acides aminés qui a été dénommée pyrine (du nom grec de la fièvre : pyros), par le consortium international et marénostrine (du nom latin de la mer Méditerranée : mare nostrum) par le consortium français [24 ; 25].

Cette protéine n'est exprimée que dans les polynucléaires neutrophiles circulants et à un moindre degré dans les monocytes.

La régulation du gène MEFV est encore mal connue. In vitro, l'expression de MEFV est accrue par l'interféron γ , l'interféron α et la colchicine.

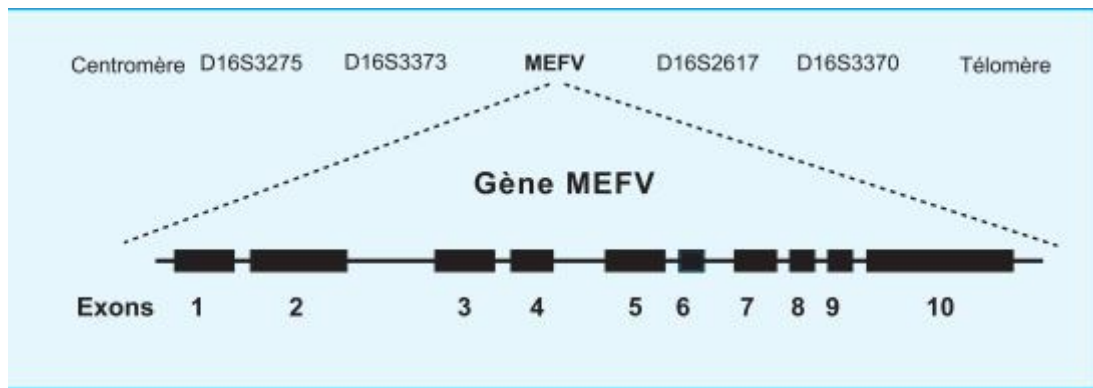


Figure 2 : Gene MEFV sur le chromosome 16 avec ses 10 exons.

3. les différentes mutations du gène MEFV :

L'investigation du gène a permis l'identification de plus de 80 mutations [26]. La plupart de ces mutations, sont situées dans l'exon 10 et entraînent la substitution ou la délétion d'un acide aminé hydrophobe à l'extrémité carboxy-terminale de la protéine, les autres mutations sont réparties dans l'exon 2 et à un moindre degré dans les exons 3 et 4.

Les quatre plus fréquentes et les plus sévères (M694V, M680I, V726A et M694I), se trouvent dans l'exon 10 du gène, représentant au moins 80 % des mutations des sujets atteints de FMF dans les populations les plus touchées [24] . La plus fréquente d'entre elles, M694V, est présente, sur le même haplotype, dans l'ensemble des populations méditerranéennes étudiées, suggérant un effet fondateur dans ces populations.

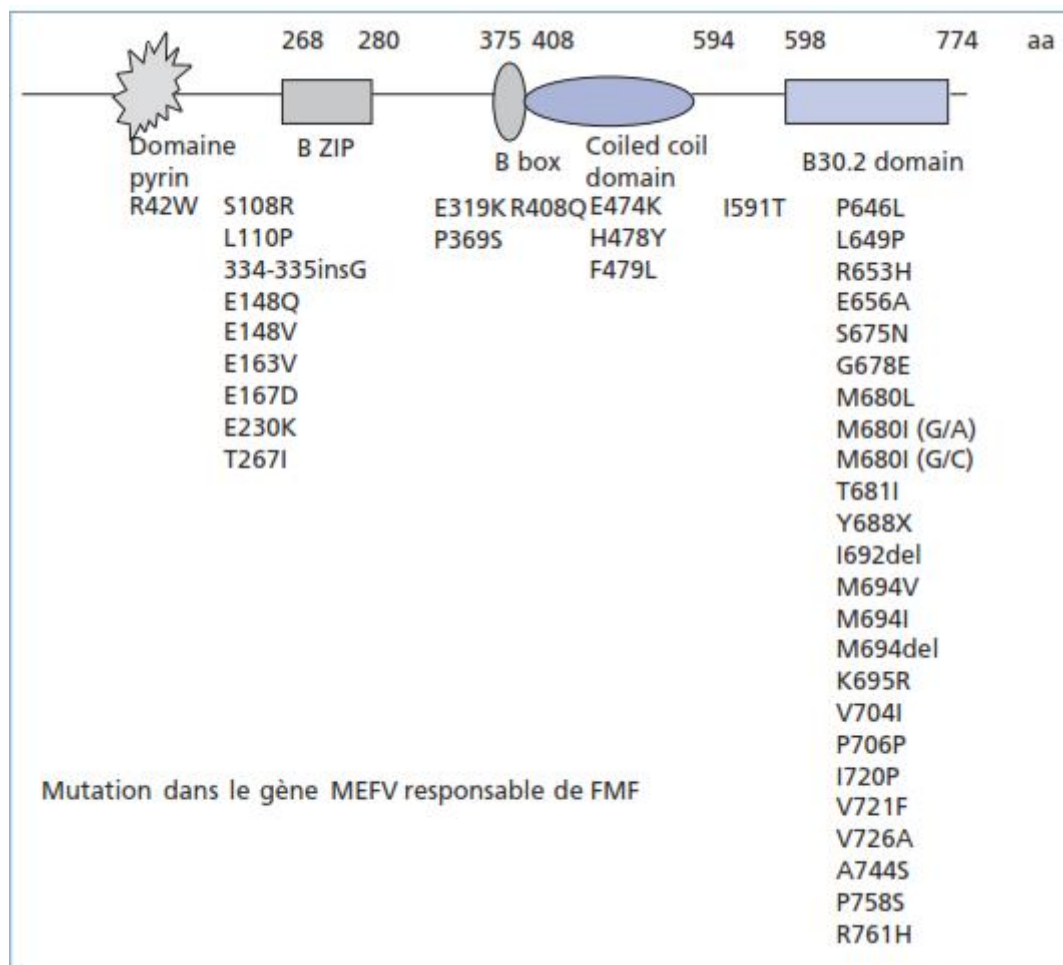


Figure 3: Mutation dans le gène MEFV responsable de la FMF.

Il convient de noter que toutes les variantes du gène n'ont pas le même effet sur le tableau clinique des patients. Pour une bonne interprétation il faut différencier :

➤ LES MUTATIONS PATHOGÈNES :

L'exemple type est M694V dans l'exon 10, transformant la méthionine en position 694 en valine. Bien qu'il n'y ait eu encore aucune étude fonctionnelle, la quasi-systématique association d'un tableau typique de FMF avec cette mutation lorsqu'elle est homozygote, permet d'affirmer qu'il s'agit d'une mutation vraie.

La grande majorité des mutations FMF est ponctuelle, de type substitution. A ce jour n'ont été rapportées que trois petites délétions ne décalant pas le cadre de lecture, et une mutation aboutissant à la création d'un codon stop (Y688X) [4].

➤ LES MUTATIONS À FAIBLE PÉNÉTRANCE OU POLYMORPHISMES FONCTIONNELS :

Il s'agit de variantes plus ou moins associés à une symptomatologie de FMF. Ils ont une prévalence élevée dans la population générale. La mutation E148Q au niveau de l'exon 2 du gène MEFV est considérée comme une mutation vraie ou un polymorphisme.

4. le rôle de la protéine pyrine-marénostrine :

Le véritable mécanisme physiopathologique n'a été que partiellement élucidé et cet après l'identification de la protéine pyrine-marénostrine.

Cette protéine basique qui contient 781 acides aminés est exprimée exclusivement sur les polynucléaires neutrophiles matures, est composée de quatre domaines (pyrine N-terminal, B-Box zinc finger, motif coiled-coil, B30.2 C-terminal), les deux plus importants étant le domaine pyrine et le domaine B30.2 [27].

Le premier est structuré par un arrangement de six hélices alpha antiparallèles, par lequel il se lie avec des domaines similaires grâce à des interactions électrostatiques ce qui est utile dans l'assemblage du complexe macromoléculaire appelé inflammasome [28]. Alors que le domaine C-terminal B30.2 se situe sur l'exon 10 où ses mutations sont habituellement associées à un phénotype sévère de maladie périodique (M694V, M694I, M680I) [29].

La mutation V726A concerne aussi le domaine B30.2, mais elle est responsable d'un phénotype plus atténué de la maladie. Toutefois, la présence de V726A en association avec M694V ou M680I a pour conséquence une augmentation de la gravité de la maladie [30].

La pyrine est présente aussi bien dans le cytoplasme que dans le noyau [31]. Après la synthèse, le signal nucléaire autorise sa migration du cytoplasme vers le noyau à travers les pores de la membrane nucléaire. Cazeneuve et al. [32] ont montré que les cinq mutations les plus fréquentes du gène MEFV ne touchent pas le site intracellulaire de la pyrine. À l'heure actuelle, la fonction de la pyrine ainsi que les conséquences de ses mutations restent débattues.

En 2002, Notarnicolac et al.[33] avaient montré que les patients atteints de la maladie périodique avaient une diminution de la transcription du gène MEFV en comparaison avec des sujets sains.

Le niveau d'expression du domaine B30.2 est débattu , Stojanov et Kastner [34] ont démontré que ce domaine, dans des conditions normales, inhibait la production de la forme active d'IL-1 β . Les mutations touchant le domaine B30.2 semblent avoir pour conséquence une augmentation de la production d'IL-1 β .

Récemment, Papin et al. [35] ont mis en évidence une interaction entre le domaine B30.2 de la pyrine et les protéines suivantes : NALP-3 (aussi appelé cryopyrine qui est la protéine où siège les mutations dans les cryopyrinopathies), caspase-1 et son substrat, la pro-interleukine(IL)-1 β . Ils ont observé que la surexpression du domaine B30.2 bloque l'activation de la caspase-1 et la production d'IL-1 β , alors que les mutations de la pyrine ont l'effet inverse. Ils en ont concluent que la pyrine module l'activité de plusieurs protéines impliquées dans l'inflammasome, en se fixant à elles ; tout en entrainant une production excessive d'IL-1 β en réponse à un stimulus banal [34].

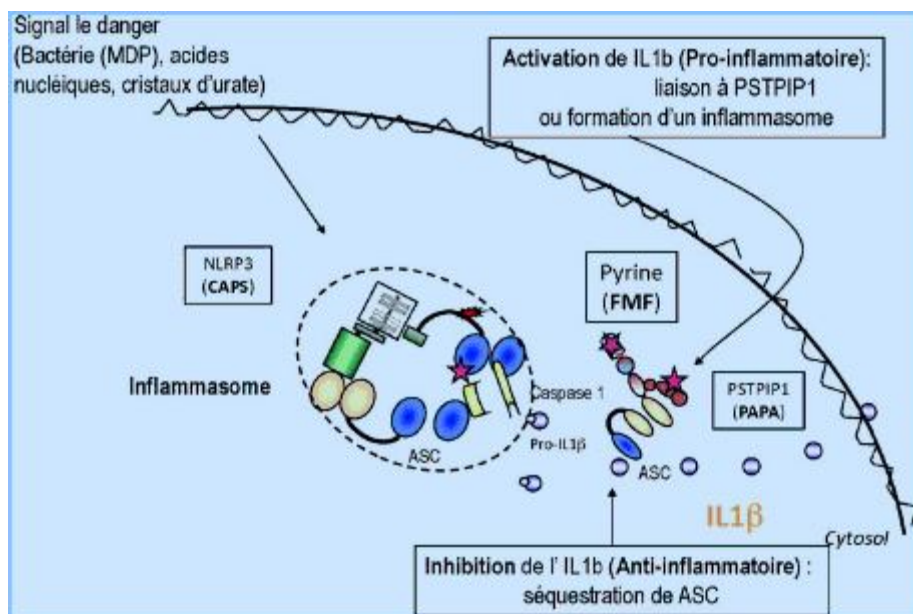


Figure 4 : les Deux théories pouvant expliquer le mode d'action de la protéine Pyrine.

5. corrélation génotype/phénotype :

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

La M694V a été à plusieurs reprises corrélée à des phénotypes sévères, notamment à l'état homozygote. En effet, l'arthrite et la pleurite sont en général plus fréquentes chez les patients homozygotes pour la M694V qui, de plus, ont un âge de début de la maladie plus précoce [26].

Le développement de l'amylose a été notamment associé avec la mutation M694V, surtout à l'état homozygote, alors que certaines études l'ont associé avec les mutations du codon 694, notamment M694V et M694I [36].

Cependant, la mutation M694V n'est pas la seule mutation qui présente un risque d'amylose et sa présence à l'état homozygote ne constitue pas le seul risque de régression de la fonction rénale [37].

Une étude menée a montré une association des taux d'IgD plasmatiques élevés avec la mutation M694V, notamment à l'état homozygote ainsi qu'avec les douleurs articulaires, ce qui pourrait suggérer une relation, non encore précisée, entre ces taux, d'une part, et la sévérité de la maladie, d'autre part [38]

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

Quant à la V726A, identifiée chez des patients au phénotype relativement peu sévère, est aussi retrouvée chez des malades ayant développé une amylose rénale [20] .

La mutation E148Q est, quant à elle, considérée comme étant la mutation la moins pénétrante. L'hypothèse qu'elle puisse n'être qu'un polymorphisme a même été faite, vu sa fréquence dans la population générale. Il a, en effet, été proposé qu'elle puisse être pathologique lorsqu'elle est présente chez un hétérozygote composite qui a une autre mutation « sévère », ou lorsqu'elle est en cis avec une autre mutation sur le même allèle, puisqu'elle est retrouvée dans la plupart des allèles complexes identifiés à ce jour [20].

L'effet d'un ou de plusieurs gène(s) modificateur(s) sur les phénotypes associés à ces mutations est un facteur à prendre en considération aussi [39].

Une récente étude menée en Turquie par Ozturk C et al [40] , qui a porté sur 452 enfants , dont 364 confirmés génétiquement atteints de la FMF , avait montré que la mutation M694V et E148Q sont les plus fréquentes (tableaux 1, 2). Cette étude a montré que les patients avec la mutation M694V homozygote ou hétérozygote composite peuvent avoir une évolution clinique sévère de la FMF, ce qui a été également souligné dans des études antérieures [41, 42]. La fièvre et les douleurs abdominales étaient les signes cliniques les plus courants dans le groupe d'étude, surtout chez les patients avec deux allèles mutants (respectivement 90,8%, 89,9%).

Tableau 1 : Corrélation entre les résultats cliniques chez les patients turcs atteints de la FMF avec deux allèles mutants.

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

Tableau 2 : Corrélation entre les résultats cliniques chez les patients turcs atteints de FMF avec un allèle mutant.

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

Dans cette même étude [40], L'évaluation des symptômes cliniques à chaque type de mutation pour les enfants ayant un allèle mutant a été réalisée pour la première fois, et aucune association significative n'a été trouvée. Et les signes cliniques dominant pour deux allèles mutants ont été surtout la présence de fièvre, douleurs abdominales et arthralgies (figure 5).

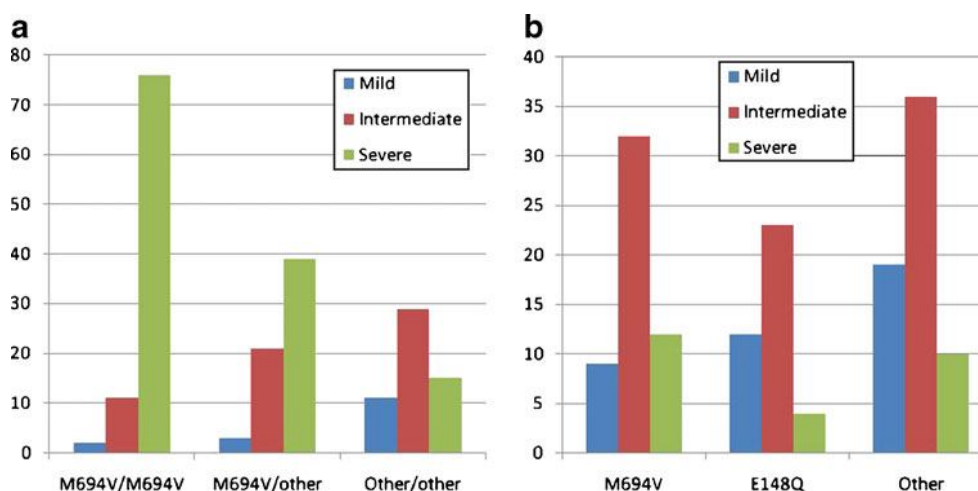


Figure 5 : phénotypes cliniques en rapport avec deux allèles mutants (3a) et un seul allèle mutant (3b).

Une autre étude faite par Yilmaz E , Solak M et al [43,44] avait montré que les mutations E148Q et M694V ont été les plus fréquentes à la fois dans cette étude et dans de nombreuses études antérieures [45, 46, 47, 48]. Et que la symptomatologie clinique a été sévère avec ces deux types de mutations, ce qui rejoint les résultats de la récente étude turque [40].

II/ Sur le plan immuno-cellulaire :

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

Le facteur de croissance endothéliale et vasculaire (VEGF), membre de la famille des facteurs de croissance plaquettaire, est un mitogène puissant et spécifique des cellules endothéliales [49, 50]. Initialement identifié comme un facteur autocrine dérivé de l'endothélium, le VEGF a ensuite été considéré comme le produit de nombreux types cellulaires, dont les macrophages [51,52] et les neutrophiles. Les récepteurs de types I et II du VEGF (VEGFR-1 et VEGFR-2) sont des récepteurs tyrosine kinase de haute affinité. Le VEGFR-1 code deux poly- peptides : une forme soluble (sVEGFR-1) et une forme membranaire (VEGFR-1) [53].

Le sVEGFR -1 est un antagoniste physiologique du VEGF qui inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales in vitro [54, 55]. Le sVEGFR-1 sérique et plasmatique est détecté chez les individus sains, mais ses fonctions biologiques et physiologiques in vivo ne sont pas clairement identifiées [54].

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

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

De plus, les concentrations de certaines cytokines de l'inflammation restent élevées même en dehors d'une période de crise, suggérant une inflammation infra clinique même au cours de ces périodes [56, 57].

L'endothélium vasculaire est activé au cours des phénomènes d'inflammation systémique. Les cellules endothéliales jouent un rôle clé dans l'initiation et l'entretien de la réponse inflammatoire en exprimant des molécules d'adhérence et en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires. La migration des neutrophiles vers le tissu inflammatoire induit sans doute des lésions des cellules endothéliales bordant ces tissus [58]. Certains travaux montrent de plus que l'activation des cellules endothéliales et/ou les lésions de l'endothélium peuvent être une complication de la cascade inflammatoire au cours de la maladie périodique. Au cours d'épisodes aigus et en dehors de période de crise, une augmentation de l'expression de la molécule d'adhérence intercellulaire 1(ICAM-1), une glycoprotéine de surface de la superfamille des immunoglobulines, a été mise en évidence [59].

Une étude faite récemment par Omer B , Mehmet Aet al [60] , avait montré récemment que les taux de thrombomoduline, un marqueur de lésions endothéliales, étaient élevés chez les patients atteints de maladie périodique en dehors d'une période de crise. Les cellules endothéliales vasculaires peuvent sécréter aussi bien le VEGF que son inhibiteur physiologique le sVEGFR-1.

Cette étude [60] apporte ainsi des éléments de compréhension sur les lésions endothéliales et l'inflammation au cours de la maladie périodique. Cependant, les taux de sVEGFR-1 n'étaient pas différents chez les patients atteints de maladie périodique en phase aiguë ou en dehors d'une période de crise.

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

L'ensemble de ces résultats suggère que le sVEGFR-1 pourrait aussi avoir un rôle régulateur sur l'inflammation au cours de la maladie périodique, en agissant sur les neutrophiles et les monocytes [60].

Bien que le VEGFR-1 soit principalement présent sur les cellules endothéliales, on le détecte aussi à la surface des neutrophiles et des monocytes. L'endothélium, les PMNs et les monocytes seraient donc une source cellulaire de VEGFR-1 chez les patients atteints de maladie périodique [61, 62, 63].

Donc en conclusion :

- Ces différentes études suggèrent une implication du sVEGFR-1 dans l'initiation et l'entretien de la maladie périodique. Le réseau des cytokines au cours de la maladie périodique est sans doute plus vaste que ce que l'on savait jusqu'à présent, et les cellules endothéliales pourraient contribuer à la cascade inflammatoire au cours de la maladie, en sécrétant des médiateurs dont le VEGFR-1 et sVEGFR-1.

- Ces récepteurs pourraient jouer un rôle régulateur sur les monocytes et les neutrophiles au cours de l'inflammation caractérisant la maladie périodique. Les taux de VEGFR-1 et de sVEGFR-1 devraient donc être mesurés simultanément pour étayer cette hypothèse.
- Les taux de sVEGFR-1 étant comparables en dehors des phases de crise et lors des phases aiguës de maladie périodique, le rôle de ce médiateur dans l'initiation de la maladie reste à élucider. Des études supplémentaires visant à déterminer les taux sériques de VEGF et de VEGFR-1, ainsi que d'autres marqueurs endothéliaux comme la thrombomoduline et l'IL-6, à différentes phases de la progression de la maladie, aideraient à mieux comprendre la cascade inflammatoire au cours de la maladie périodique.

2) Rôle de d'interféron gamma :

L'interféron- γ (IFN- γ) endogène est une cytokine Th1 pro- inflammatoire qui joue un rôle clé dans la régulation de la réponse immune. Cette cytokine module les fonctions de certains polynucléaires (PMNs) [64, 65]. De plus, l'IFN- γ induit directement et rapidement l'expression de MEFV par les neutrophiles, les monocytes et les fibroblastes [66 ,67]. Le rôle éventuel de cette cytokine pro-inflammatoire dans la maladie périodique n'a cependant pas été étudié in vivo.

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

Cependant, plusieurs équipes ont démontré une inflammation soutenue caractérisée par des niveaux élevés de certaines cytokines pro- inflammatoires lors des périodes asymptomatiques [68,69].

Une étude faite par Ozturk M , Seyfettin K et al [70] , ayant comme but de déterminer les taux d'interferon- γ chez les patients atteints de maladie périodique, en crise ou non, avait montré que ces patients ont des taux d'IFN- γ plus élevés que les sujets sains. Les taux d'IFN- γ sont plus élevés pendant les crises et, de plus, le traitement par colchicine n'affecte pas les taux circulants d'IFN- γ . Cette étude apporte des éléments supplémentaires sur les paramètres biologiques de l'inflammation chez les patients atteints de maladie périodique.

L'IFN- γ est une cytokine immuno modulatrice de type Th1. En plus d'être un puissant activateur des macrophages, l'IFN- γ exerce des effets régulateurs variés sur les neutrophiles. Les activités de phagocytose cytotoxique de cette cytokine sur les leucocytes sont déjà connues [71, 72]. L'IFN- γ protège les polynucléaires neutrophiles (PMNs) des effets délétères du stockage [73, 74]. La production de cytokines par les PMNs est modulée en réponse à une stimulation par l'IFN- γ [75, 76] . De plus, les PMNs eux- mêmes produisent de l'IFN- γ [77].

Cependant, l'IFN- γ diminue la migration des PMNs induite par l'IL-1b. Les neutrophiles constituent la principale population cellulaire impliquée dans l'inflammation liée à la maladie périodique, et les crises sont caractérisées par une inflammation riche en PMNs [78, 79]. L'ensemble de ces données suggère une contribution de l'IFN- γ dans la perpétuation de l'inflammation par stimulation des PMNs au cours de la maladie périodique.

Des études récentes réalisées in vitro démontrent que l'IFN- γ et d'autres cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-1 β induisent une augmentation de l'expression de MEFV, alors que des cytokines anti inflammatoires comme l'IL-4, l'IL-10 ou le TGF- β diminuent l'expression de ce gène dans des monocytes ou des fibroblastes en culture [80,81]. Le gène MEFV pourrait ainsi fonctionner dans un système de rétrocontrôle négatif spécifique des médiateurs Th1 et pro-inflammatoires [80]. Dans ce contexte, comme l'IFN- γ augmente l'expression du gène MEFV, on peut supposer que les taux élevés de cette cytokine au cours des périodes asymptomatiques de la maladie périodique, et l'augmentation majorée au cours des crises, correspondent à un mécanisme de compensation. les cytokines pro-inflammatoires, dont l'IFN- γ , induisent à la fois l'expression de MEFV et l'activité inhibitrice de C5a dans des cultures de fibroblastes séreux [81]. MEFV pourrait ainsi fonctionner comme stimulateur de l'activité inhibitrice de C5a et mettre fin à des réactions inflammatoires non souhaitables dans les espaces séreux [81].

L'augmentation d'IFN- γ pourrait contribuer à l'activité régulatrice de MEFV par induction d'activité inhibitrice de C5a. La baisse de migration des PMNs dans le modèle murin d'inflammation péritonéale par l'IFN- γ est un argument supplémentaire en faveur du rôle régulateur de cette cytokine dans la maladie périodique [82].

En résumé :

➤ ces résultats suggèrent un rôle de l'IFN- γ dans la cascade pro-inflammatoire liée à la maladie périodique.

➤ La mesure des taux d'IFN- γ et d'autres cytokines pro inflammatoires comme le TNF- α et de cytokines anti-inflammatoires à différents moments au cours de la FMF pourrait sûrement permettre de mieux comprendre la cascade inflammatoire chez ces patients. Une meilleure connaissance des profils de cytokines pro-inflammatoires dans cette maladie pourrait mener à l'élaboration de thérapies alternatives des cas résistants à la colchicine.



Critères de diagnostic



1) description des critères :

Des critères diagnostiques ont été établis en 1997 tout d'abord chez l'adulte, critères de Tel Hashomer (tableau 3) et de Livneh (tableau 4), puis plus récemment chez l'enfant, critères de Yalinkaya et al en 2009 (tableau 5) .

Tableau 3 : critères diagnostic de Tel Hashomer.

Critères majeures :

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

Critères mineurs :

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

- Diagnostic certain si deux critères majeurs ou bien un critère majeur et deux critères mineurs.

Tableau 4 : critères de Livneh .

<u>Critères majeurs :</u> - Attaques typiques • Péritonite (généralisée) • Pleurésie (unilatérale) ou péricardite • Mono arthrite (hanche, genou, cheville) • Fièvre seule - Crises abdominales incomplètes. <u>Critères mineurs :</u> - Crises incomplètes touchant un ou plusieurs sites parmi les suivants : • Thorax • Articulations - Douleur de type mécanique au niveau des membres inférieurs - Réponse favorable à la colchicine ➤ Diagnostic positif de FMF si : Présence de 1 critère majeur Ou présence de 2 critères mineurs

Tableau 5 : critères pédiatriques de Yalcinkaya : diagnostic positif si deux critères.

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

2) Etude comparative des critères :

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

- présence des signes cliniques les plus courants
- présence d'amylose AA
- caractère familial
- efficacité de la colchicine
- exclusion d'une autre maladie bien définie

Les nouveaux critères pédiatriques de la FMF ont été récemment proposés en 2009 par un groupe turc, Yalcinkaya et al. Il s'agit de la première tentative d'élaborer des critères pédiatriques de la FMF selon une étude [83] faite sur un groupe de 170 enfants atteints de FMF, ces critères ont été comparés avec les critères de Tel Hashomer qui sont les plus largement utilisés pour le diagnostic de la FMF. En tenant compte des caractéristiques cliniques des attaques de FMF, et que l'enfant n'est pas souvent capable d'exprimer la gravité et la localisation de la douleur qui n'est pas toujours unilatérale chez les enfants et de durée plus courte par rapport à ce qui est décrit dans les critères de Tel Hashomer. Le résultat de cette étude est que les critères de Tel Hashomer ont une spécificité faible (54,6%) chez les enfants alors que les nouveaux critères de Yalcinkaya ont une spécificité de 100% à l'utilisation de 4 critères (tableau 6).

Tableau 6 : la sensibilité, la spécificité, des critères proposés de Yalcinkaya par rapport aux critères de Tel Hashomer chez l'enfant [83].

<i>Critères</i>	<i>Sensibilité</i>	<i>spécificité</i>
<i>Yalcinkaya :</i>		
<i>≥ 1 critère</i>	<i>92.9 %</i>	<i>64.5%</i>
<i>≥ 2 criteres</i>	<i>86.5%</i>	<i>93.6%</i>
<i>≥ 3 criteres</i>	<i>55.3%</i>	<i>99.3%</i>
<i>≥ 4 criteres</i>	<i>21.2%</i>	<i>100%</i>
<i>5 criteres</i>	<i>3.5 %</i>	<i>100 %</i>
<i>Tel Hashomer</i>	<i>98.8%</i>	<i>54.6%</i>

Dans le but de validation de nouveaux critères pédiatriques de Yalcinkaya , une étude a été faite dans un centre de référence français [84] , incluant 100 enfant atteint de FMF . Les auteurs ont montré que les critères de Yalcinkaya avaient une sensibilité de 100%, une spécificité de 55% et une valeur prédictive positive (VPP) de 83,3 par rapport aux critères de Tel Hashomer qui avaient une sensibilité de 99% , une spécificité de 45% et une VPP de 81.8 (tableau 7). Cette étude avait montré que les critères de Yalcinkaya ont aussi une grande sensibilité et spécificité par rapport aux critères de Tel Hashomer .

Tableau 7 : la sensibilité, la spécificité, et la valeur prédictive positive des critères proposés de Yalcinkaya par rapport aux critères de Tel Hashomer chez l'enfant [84].

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

En conclusion :

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



Matériel et méthodes



Notre travail porte sur l'analyse rétrospective des dossiers d'enfants ayant une fièvre méditerranéenne familiale, colligés aux services de pédiatrie et à la consultation de rhumatologie à l'Hôpital d'Enfants de Rabat sur une durée de 12 ans allant de 2000 à 2012.

Pour chaque observation, on a pu colliger les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives.

Nous avons utilisé les critères de Yalcinkaya pour l'ensemble des patients.



Résultats



Observation clinique 1 :

Identité :

Il s'agit de L. Hanane, enfant de 15 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 3, originaire et habitant Temara, scolarisée, non mutualiste.

Motif d'hospitalisation : douleurs abdominales

ATCD :

- Personnels :
 - a. Médicaux : vacciné selon le P N I
 - b. Chirurgicaux : Rien à signaler
 - c. Toxiques : Rien à signaler
- Familiaux :
 - Pas de cas similaires dans la famille
 - Pas de notion de consanguinité

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à 4 ans par l'installation de douleurs abdominales diffuses d'intensité modérée , survenant par intervalle de 3-4 j chaque 1à 2 mois sans facteurs calmants ou aggravants , accompagnés d'arthralgies au niveau des deux genoux bilatérales et symétriques avec une asthénie généralisée .

Le tout évoluant dans un contexte de fièvre récidivante non chiffrée.

Examen clinique :

1. Examen général :

Enfant en assez bon état général, conjonctives normalement colorées

Poids : 30 Kg (-2 DS) taille : 145 cm (-2 DS) $t^{\circ} = 39^{\circ}$

2. Examen de l'abdomen :

- Abdomen souple, respire normalement
- Sensibilité généralisée a tout l'abdomen
- Pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

3. Examen ostéo – articulaire :

- Douleur à la mobilisation des articulations des genoux sans signes inflammatoires locaux
- Pas d'atteinte rachidienne.

4. Examen neurologique :

- la force musculaire globale et segmentaire conservée
- Pas de déficit musculaire

5. Examen cardiovasculaire :

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

6. Examen pleuro-pulmonaire :

- Pas de voussure thoracique
- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus
- Pas de râles

7. Examen des aires ganglionnaires périphériques : libres

Conclusion :

Enfant de 15 ans, sans atcds pathologiques, qui présente depuis 4 ans des douleurs abdominales + arthralgies des genoux dans un contexte de fièvre récurrente.

DIAGNOSTICS à évoquer :

- Arthrite juvénile idiopathique
- Maladie périodique
- Autres maladies inflammatoires

Examens biologiques :

- VS = 60 mm
- CRP = 118.4mg/l
- Syndrome inflammatoire important

➤ NFS: HB: 12.3g/dl; VGM = 80; CCMH = 32

GB = 12000 ; PNN = 4190 ; PLQ : 360000

➤ Bilan rénal : Urée = 0.21 g/l créatinine = 5.7 mg/l

➤ ASLO = négatif.

➤ Taux de fibrinogène : 5,2 g/ l.

➤ AAN : négatif.

➤ Latex Waaler- rose : négative.

Examens radiologiques :

❖ Radio des genoux F + P : normal.

❖ Radiographie thoracique F + P : normale.

❖ Echographie abdominale : normale.

❖ Examen ophtalmologique : normal.

Au total :

Fille de 15 ans qui présente :

❖ Fièvre (plus de 3 attaques)

❖ Douleurs abdominales (plus de 3 attaques)

❖ Arthralgies

❖ Un syndrome inflammatoire important

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale est retenu selon les critères de Yalcinkaya.

Traitement :

Au cours de son hospitalisation, la patiente a reçu initialement un traitement par les AINS puis devant les récurrences des épisodes douloureux un traitement par colchicine a été débuté avec AINS en cas de douleur.

EVOLUTION :

L'évolution a été marquée par :

- ✓ Sur le plan clinique : l'amélioration de la douleur abdominale, disparition de la fièvre.
- ✓ Sur le plan para clinique : VS = 15.
- ✓ Avec un recul de 4 ans .

Devant la bonne réponse à la colchicine : une étude génétique a été demandée et revenue normale .

OBSERVATION clinique 2 :

Identité :

Il s'agit de B. Souleymane, enfant de 12ans, 2^{ème} d'une fratrie de 4, originaire et habitant à Rabat, scolarisée ; non mutualiste.

Motif d'hospitalisation : douleurs abdominales

ATCD :

- Personnels :
 - a. Médicaux : -vacciné selon le P N I
 - bon développement psychomoteur
 - bonne croissance staturo-pondérale
 - b. Chirurgicaux : Rien à signaler
 - c. Toxiques : Rien à signaler
- Familiaux :
 - Pas de cas similaires dans la famille
 - Pas de notion de consanguinité

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à 4ans par l'installation de douleurs abdominales diffuses d'intensité modérée , sans facteurs calmants ou aggravants , accompagnés de fièvre , avec des pic fébriles (39°/ 40°) surtout le soir , apparaissant pendant 5 jours par mois , sans autres signes associés .

Le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général

Examen clinique :

1. Examen général :

Enfant en assez bon état général, conjonctives normalement colorées

Poids : 36 Kg (N) taille : 145 cm (N) t ° = 39°

2. Examen de l' abdomen :

- Abdomen souple, respire normalement
- Sensibilité généralisée a tout l'abdomen
- Pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

3. Examen ostéo – articulaire :

- Pas de douleur à la mobilisation des genoux sans signes inflammatoires locaux
- Pas d'atteinte rachidienne.

4. Examen neurologique :

- La force musculaire globale et segmentaire conservée
- Pas de déficit musculaire

5. Examen cardiovasculaire :

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

6. Examen pleuropulmonaire :

- Pas de voussure thoracique
- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus
- Pas de râles

7. Examen des aires ganglionnaires périphériques : libres

Conclusion :

Enfant de 12ans, sans atcds pathologiques, qui présente depuis 4 ans des douleurs abdominales récurrentes dans un contexte fébrile.

DIAGNOSTICS à évoquer :

- Maladie périodique
- Parasitose intestinale

Examens biologiques :

- VS = 62 mm
- CRP = 100 mg/l
- Syndrome inflammatoire
- NFS: HB = 11.6g/dl ; VGM = 80 ; CCMH = 32
GB = 7980 ; PNN = 4556 / mm³ PLQ : 229000
- Bilan rénal : Urée = 0.21 g/l créatinine = 5.7 mg/l

- Hémocultures : négatives.
- Parasitologies des selles, coprocultures : négatives.
- ECBU : négatif.
- Etude génétique : positive : présence de la mutation du gène FMF : M694V / M694I .

Examens radiologiques :

- ❖ Radiographie thoracique F + P : Normale
- ❖ Echographie abdominale : normale

Au total :

Enfant de 12 ans qui présente :

- ❖ Fièvre (plus de 3 attaques)
- ❖ Douleurs abdominales (plus de 3 attaques)
- ❖ Un syndrome inflammatoire important
- ❖ Un bilan infectieux négatif.

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale est retenu selon les critères de Yalcinkaya.

Traitement :

Le patient a reçu un traitement par colchicine à la dose de 1 mg/j associé à un traitement antalgique.

EVOLUTION :

✓ L'évolution immédiate est marquée par :

Diminution de l'intensité de la douleur abdominale et de la fièvre.

✓ Au Moyen terme:

Réapparition de la douleur abdominale (plus de 3 accès douloureux / mois) et de la fièvre, après un recul de 2 ans, intensification et augmentation de la fréquence des crises d'où l'indication de la biothérapie qu'on vient de débiter chez ce patient .

Observation clinique 3 :

Identité :

Il s'agit de S. Salma, enfant de 9 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 3, originaire et habitant à Kenitra , scolarisée ; mutualiste .

Motif d'hospitalisation : douleurs abdominales

ATCD :

- Personnels :
 - a. Médicaux : -vacciné selon le P N I
 - bon développement psychomoteur et staturo-pondéral
 - b. Chirurgicaux : Rien à signaler
 - c. Toxiques : Rien à signaler
- Familiaux :
 - Pas de cas similaires dans la famille
 - Pas de notion de consanguinité

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à 3 ans par l'installation de douleurs abdominales diffuses d'intensité modérée , évoluant par des poussées de 2-3 j / 2 à 3 mois , sans facteurs calmants ou aggravants , accompagnés d'arthralgies au niveau de membres inférieurs bilatérales et symétriques avec des myalgies .Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée.

Examen clinique :

1. Examen général :

Enfant en assez bon état général, conjonctives normalement colorées

Poids : 20 Kg (-2 DS) taille : 120 cm (-2 DS) t ° = 38°

2.Examen de l'abdomen : (au moment de la crise douloureuse)

- Abdomen souple, respire normalement
- Sensibilité généralisée a tout l'abdomen
- Pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

3. Examen ostéo – articulaire :

- Douleur à la mobilisation des articulations des genoux sans signes inflammatoires locaux
- Pas d'atteinte rachidienne.

4. Examen neurologique :

- la force musculaire globale et segmentaire conservée
- Déficit musculaire 3/5

5. Examen cardiovasculaire :

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

6. Examen pleuropulmonaire :

- Pas de voussure thoracique
- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus
- Pas de râles

7. Examen des aires ganglionnaires périphériques : libres

Conclusion :

Enfant de 09 ans, sans atcds pathologiques, qui présente depuis 3 ans des douleurs abdominales + arthralgies de membres inférieurs dans un contexte fébrile.

DIAGNOSTICS à évoquer :

- Arthrite juvénile idiopathique
- Maladie périodique
- Maladie de système (lupus , dermatomyosite)

Examens biologiques :

- VS = 70 mm
- CRP = 60mg/l → Syndrome inflammatoire
- NFS: HB = 11,9 g/dl ; VGM = 80 ; CCMH = 33
GB = 6380 ; PNN = 3700 ; PLQ : 337000
- Bilan rénal : Urée = 0.37g/l créatinine = 8mg/l

- Latex Waler-rose : négatif
- AC anti DNA et AAN : négatif
- CPK , LDH : normaux
- Etude génétique : mutation du gène de la FMF : M694I à l'état homozygote.

Examens radiologiques :

- ❖ Radio des genoux F + P et des deux pieds : normal
- ❖ Radiographie thoracique F+ P : normale
- ❖ Echographie abdominale : normale

Au total :

Fille de 09 ans qui présente :

- ❖ Fièvre (plus de 3 attaques)
- ❖ Douleurs abdominales (plus de 3 attaques)
- ❖ Arthralgies
- ❖ Un syndrome inflammatoire important

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale est retenu selon les critères d' Yalcinkaya.

Traitement :

Au cours de son hospitalisation, la patiente a reçu un traitement par les AINS, (diclofénac 50 mg / j) et colchicine depuis 2008 a la dose d'1 mg / j .

EVOLUTION :

L'évolution a été marquée par :

- ✓ Espacement puis disparition de la douleur abdominale et de la fièvre
- ✓ Le recul actuel est de 4 ans .

Observation clinique 4 :

Identité :

Il s'agit de S. Anas, enfant de 15 ans, fils unique, originaire et habitant à Salé, scolarisée, mutualiste.

Motif d'hospitalisation : fièvre

ATCD :

- Personnels :
 - a. Médicaux : vacciné selon le P N I
 - b. Chirurgicaux : Rien à signaler
 - c. Toxiques : Rien à signaler
- Familiaux :
 - Pas de cas similaires dans la famille
 - Pas de notion de consanguinité

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à 4 ans par l'installation de douleurs abdominales diffuses d'intensité modérée , récidivantes par intervalle de quelque jours tous les mois , sans facteurs calmants ou aggravants , accompagnés d'arthralgies au niveau des membres inférieurs bilatérales et symétriques avec une asthénie généralisée .Le tout évoluant dans un contexte de fièvre récurrente accompagnant les douleurs .

Examen clinique :

1. Examen général :

Enfant en assez bon état général, conjonctives normalement colorées

Poids : 30 Kg (-2 DS) taille : 145 cm (-2 DS) $t^{\circ} = 39^{\circ}$

2. Examen de l'abdomen :

- Abdomen souple, respire normalement
- Sensibilité généralisée a tout l'abdomen
- Pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

3. Examen ostéo – articulaire :

- Douleur à la mobilisation des articulations des genoux sans signes inflammatoires locaux
- Pas d'atteinte rachidienne.

4. Examen neurologique :

- La force musculaire globale et segmentaire conservée
- Pas de déficit musculaire

5. Examen cardiovasculaire :

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

6. Examen pleuropulmonaire :

- Pas de voussure thoracique
- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus
- Pas de râles

7. Examen des aires ganglionnaires périphériques : libres

Conclusion :

Enfant de 15 ans, sans atcds pathologiques, qui présente depuis 4 ans des douleurs abdominales récidivantes + arthralgies dans un contexte fébrile.

DIAGNOSTICS à évoquer :

- Maladie périodique
- Arthrite juvénile idiopathique

Examens biologiques :

- VS = 60 mm
- CRP : 90MG/L
- NFS : HB = 11,8 g/dl ; VGM = 77 ; CCMH = 32 (microcytose)
GB = 12000 ; PNN = 4190 ; PLQ : 340000
- Syndrome inflammatoire
- Bilan rénal : Urée = 0.18 g/l créatinine = 6mg/l

- Etude génétique : présence de la mutation M694V à l'état homozygote

Examens radiologiques :

- ❖ Radio des genoux F + P : normale.
- ❖ Radiographie thoracique de face : normale.
- ❖ Echographie abdominale : normale.

Au total :

Enfant de 15 ans qui présente :

- ❖ Fièvre (plus de 3 attaques)
- ❖ Douleurs abdominales (plus de 3 attaques)
- ❖ Arthralgies
- ❖ Un syndrome inflammatoire biologique.
- ❖ Etude génétique : présence de la mutation M694V à l'état homozygote

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale est retenu selon les critères de Yalcinkaya

Traitement :

Au cours de son hospitalisation, le patient a reçu initialement un traitement par Colchicine 1 mg et diclofenac 50 mg 2/j, puis devant l'amélioration que partielle des douleurs , la colchicine a été augmenté à 2mg/ j .

Evolution:

L'évolution a été marquée par :

- ✓ Sur le plan clinique : disparition des douleurs abdominales, et de la fièvre, pas d'effets secondaires de la colchicine.
- ✓ Sur le plan para clinique : VS = 11
- ✓ Le recul actuel est de 2 ans .

Observation clinique 5 :

Identité :

Il s'agit de Soufiane El Hamri, enfant de 4 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 3, originaire et habitant à Meknès , scolarisée , non mutualiste , bas niveau socio-economique .

Motif d'hospitalisation : douleurs abdominales

ATCD :

- Personnels :
 - a. Médicaux : - vacciné selon le P N I
 - bon développement psychomoteur
 - vitesse de croissance ralentie depuis l'âge de 2 ans
 - b. Chirurgicaux : Rien à signaler
 - c. Toxiques : Rien à signaler
- Familiaux :
 - Pas de cas similaires dans la famille
 - Pas de notion de consanguinité

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à 2 ans par l'installation de douleurs abdominales diffuses d'intensité modérée , récidivantes , sans facteurs calmants ou aggravants .Le tout évoluant dans un contexte de fièvre recidivante accompagnant les douleurs abdominales .

Examen clinique :

1. Examen général :

Enfant en assez bon état général, conjonctives normalement colorées

Poids : 14 Kg (-2 DS) ; taille : 96 cm (-1 DS) ; t ° = 39°

2. Examen de l'abdomen :

- Abdomen souple, respire normalement
- Sensibilité généralisée a tout l'abdomen
- Pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

3. Examen neurologique :

- la force musculaire globale et segmentaire conservée
- Pas de déficit musculaire

4. Examen cardiovasculaire :

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

5. Examen pleuropulmonaire :

- Pas de voussure thoracique
- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus
- Pas de râles

6. Examen ostéo – articulaire :

- Pas de douleur à la mobilisation des articulations sans signes inflammatoires locaux
- Pas d'atteinte rachidienne

7. Examen des aires ganglionnaires périphériques : libres

Conclusion :

Enfant de 4 ans, sans atcds pathologiques, qui présente depuis 2 ans des douleurs abdominales dans un contexte de fièvre récurrente

DIAGNOSTICS à évoquer :

- Maladie périodique
- Autres maladies auto-inflammatoires
- Parasitose intestinale

Examens biologiques :

- VS = 40 mm
- CRP = 4 mg/l
- NFS : HB = 10,4g/dl ; VGM = 80 ; CCMH = 32
GB = 5640 ; PNN = 1230 ; plaquettes : 290000
- Bilan rénal :
Urée = 0.21 g/l créatinine = 5.7 mg/l
- Dosage des Ig : Ig A = 3,38 g/l, Ig M = 2,5g/l .
- Etude génétique : normale.

Examens radiologiques :

- ❖ Radiographie thoracique de face : normale.
- ❖ Echographie abdominale : normale.

Au total :

Enfant de 04 ans qui présente :

- ❖ Fièvre (plus de 3 attaques)
- ❖ Douleurs abdominales (plus de 3 attaques)

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale est retenu selon les critères de Yalcinkaya.

Traitement :

Le patient a reçu initialement un traitement par :

- Antispasmodique : spasfon 1cp/ j.
- Colchicine : 1 mg / j.

EVOLUTION :

L'évolution a été marquée par :

- ✓ Disparition de la douleur abdominale et de la fièvre
- ✓ Une bonne réponse au traitement
- ✓ Le recul actuel est de 2 ans

Observation clinique 6:

Identité :

Il s'agit de H. Ayoub, enfant de 10 ans, 2eme d'une fratrie de 5 fils, originaire et habitant à Kenitra, scolarisé , mutualiste.

Motif d'hospitalisation : Douleurs abdominales + diarrhées

ATCD :

- Personnels :
 - a. Médicaux : vacciné selon le P N I
 - b. Chirurgicaux : Rien à signaler
 - c. Toxiques : Rien à signaler
- Familiaux :
 - Pas de cas similaires dans la famille
 - Pas de notion de consanguinité

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à 2ans par l'installation de douleurs abdominales diffuses d'intensité modérée , récidivantes par intervalle de quelque jours tous les mois , sans facteurs calmants ou aggravants , accompagnés d'une diarrhée liquidienne .Le tout évoluant dans un contexte de fièvre récurrente .

Examen clinique :

1. Examen général :

Enfant en assez bon état général, conjonctives normalement colorées

Poids : 23Kg (-2 DS) taille : 127cm (-2 DS) t ° = 39°

2. Examen de l' abdomen :

- Abdomen souple, respire normalement
- Sensibilité généralisée a tout l'abdomen
- Pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

3. Examen ostéo – articulaire :

- Pas de douleur à la mobilisation des articulations sans signes inflammatoires locaux
- Pas d'atteinte rachidienne.

4. Examen neurologique :

- la force musculaire globale et segmentaire conservée
- Pas de déficit musculaire

5. Examen cardiovasculaire :

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

6. Examen pleuropulmonaire :

- Pas de voussure thoracique
- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus
- Pas de râles

7. Examen des aires ganglionnaires périphériques : libres

Conclusion :

Enfant de 10 ans, sans atcds pathologiques, qui présente depuis 2 ans des douleurs abdominales récidivantes + diarrhées dans un contexte de fièvre récurrente.

DIAGNOSTICS à évoquer :

- Maladie périodique.
- Parasitose intestinale.

Examens biologiques :

-VS = 72 mm

- CRP : 41,80 mg/l

➤ NFS : HB = 11,7 g/dl ; VGM = 73 ; CCMH = 35

GB = 5000 ; PNN = 3200 ; Plq : 492000

→ Syndrome inflammatoire

➤ Bilan rénal : Urée = 0.17 g/l créatinine = 5,3 mg/l

Protéinurie / 24H : 0,95 g/24H

➤ Etude génétique : présence de la mutation M694I à l'état homozygote

Examens radiologiques :

❖ Radiographie thoracique de face : normale.

❖ Echographie abdominale : normale.

Au total :

Enfant de 10 ans qui présente :

❖ Fièvre (plus de 3 attaques)

❖ Douleurs abdominales (plus de 3 attaques)

❖ Un syndrome inflammatoire biologique.

❖ Etude génétique : présence de la mutation M694I à l'état homozygote

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale est retenu selon les critères de Yalcinkaya.

Traitement :

Au cours de son hospitalisation, le patient a reçu initialement un traitement par Colchicine 1 mg, puis 2mg/j devant la persistance des douleurs.

EVOLUTION :

L'évolution a été marquée par :

- ✓ Sur le plan clinique : l'amélioration de la douleur abdominale, disparition de la fièvre, pas d'effets secondaires de la colchicine.
- ✓ Sur le plan para clinique : VS = 12
- ✓ Le recul actuel est de 4 ans

Observation clinique 7:

Identité :

Il s'agit de A. Soufiane, enfant de 9 ans, 3eme d'une fratrie de 5 fils, originaire et habitant à Rabat, scolarisée ; mutualiste.

Motif d'hospitalisation : Douleurs abdominales + fièvre

ATCD :

•Personnels :

- a. Médicaux : -vacciné selon le P N I
- bon développement psychomoteur
- b. Chirurgicaux : Rien à signaler
- c. Toxiques : Rien à signaler

•Familiaux :

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

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à 2ans par l'installation de douleurs abdominales diffuses d'intensité modérée, récidivantes par intervalle de 2-3 jours tous les mois, sans facteurs calmants ou aggravants, accompagnés de rachialgies. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre récurrente accompagnant les douleurs abdominales.

Examen clinique :

1. Examen général :

Enfant en assez bon état général, conjonctives normalement colorées

Poids : 24Kg (-2 DS) taille : 125cm (-2 DS) t ° = 39°

2. Examen de l'abdomen :

- Abdomen souple, respire normalement
- Sensibilité généralisée a tout l'abdomen
- Pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

3. Examen ostéo – articulaire :

- Raideur rachidienne.
- Pas de douleur à la mobilisation des articulations sans signes inflammatoires locaux

4. Examen neurologique :

- la force musculaire globale et segmentaire conservée
- Pas de déficit musculaire

5. Examen cardiovasculaire :

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

6. Examen pleuropulmonaire :

- Pas de voussure thoracique
- vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus
- Pas de râles

7. Examen des aires ganglionnaires périphériques : libres

Conclusion :

Enfant de 9 ans, sans atcds pathologiques, qui présente depuis 2 ans des douleurs abdominales récidivantes + raideur rachidienne dans un contexte de fièvre récurrente.

DIAGNOSTICS à évoquer :

- Maladie périodique.
- Arthrite juvénile idiopathique.

Examens biologiques :

- VS = 40 mm
- CRP : 47 mg/l

→ Syndrome inflammatoire

➤ NFS : HB = 11.3 g/dl ; VGM = 85 ; CCMH = 32

GB = 5000 ; PNN = 1950 ; Plq : 229000

- Bilan rénal : Urée = 0.2 g/l créatinine = 6 mg/l
- Dosage des Ig : IgA = 3.03g/l, IgD = 372mg/l.
- Parasitologie des selles : négative.
- Etude génétique : normale.

Examens radiologiques :

- ❖ Radiographie thoracique de face : normale.
- ❖ Radiographie du rachis cervical + lombaire : normale.
- ❖ Echographie abdominale : normale.

Au total :

Enfant de 09 ans qui présente :

- ❖ Fièvre (plus de 3 attaques)
- ❖ Douleurs abdominales (plus de 3 attaques)
- ❖ Un syndrome inflammatoire biologique.
- ❖ Etude génétique : normale

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale est retenu selon les critères de Yalcinkaya.

Traitement :

Au cours de son hospitalisation, le patient a reçu un traitement par la Colchicine 1 mg/j.

EVOLUTION :

L'évolution a été marquée par :

- ✓ Sur le plan clinique : l'amélioration de la douleur abdominale, disparition de la fièvre, pas d'effets secondaires de la colchicine.
- ✓ Sur le plan para clinique : VS = 10 ; CRP = 6 .
- ✓ Le recul actuel est de 2 ans .

Observation clinique 8:

Identité :

Il s'agit de F. Samira, enfant de 5 ans, 3eme d'une fratrie de 5, originaire et habitant à Rabat, scolarisée ; mutualiste.

Motif d'hospitalisation : Douleurs abdominales + fièvre

ATCD :

• Personnels :

a. Médicaux : -vacciné selon le P N I

- Angines à répétition

b. Chirurgicaux : Rien à signaler

c. Toxiques : Rien à signaler

• Familiaux :

- Pas de cas similaires dans la famille

- Pas de notion de consanguinité.

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à un an par l'installation de douleurs abdominales diffuses d'intensité modérée, récidivantes par intervalle de 2-4 jours tous les mois, sans facteurs calmants ou aggravants , accompagnées d'arthralgies au niveau du membre inférieur . Le tout évoluant dans un contexte de fièvre récurrente accompagnant les douleurs abdominales.

Examen clinique :

1. Examen général :

Enfant en assez bon état général, conjonctives normalement colorées

Poids : 17Kg (-2 DS) ; taille : 98cm (-2 DS) ; t ° = 39°

2. Examen de l'abdomen :

- Abdomen souple, respire normalement
- Sensibilité généralisée a tout l'abdomen
- Pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

3. Examen ostéo – articulaire :

- Pas de douleur à la mobilisation des articulations sans signes inflammatoires locaux
- Pas d'atteinte rachidienne

4. Examen neurologique :

- la force musculaire globale et segmentaire conservée
- Pas de déficit musculaire

5. Examen cardiovasculaire :

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

6. Examen pleuropulmonaire :

- Pas de voussure thoracique
- vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus
- Pas de râles

7. Examen des aires ganglionnaires périphériques : libres

Conclusion :

Enfant de 5 ans, sans atcds pathologiques, qui présente depuis un an des douleurs abdominales récidivantes + arthralgies dans un contexte de fièvre récurrente.

DIAGNOSTICS à évoquer :

- Maladie périodique.
- Arthrite juvénile idiopathique.
- Autre maladie auto-inflammatoire

Examens biologiques :

- VS = 60mm
- CRP = 36 mg/l

→ Syndrome inflammatoire

➤ NFS : HB = 11.6 g/dl ; VGM = 85 ; CCMH = 32

GB = 5040 ; PNN = 1950 ; Plq : 230000

➤ Bilan rénal : Urée = 0.2 g/l créatinine = 6 mg/l

➤ Dosages des AAN : négatif.

➤ Latex waler-rose : négative

➤ ASLO : négatif

➤ Etude génétique : mutation M680I à l'état homozygote .

Examens radiologiques :

❖ Radiographie thoracique de face : normale.

❖ Radiographie des articulations du membre supérieur : normale.

❖ Echographie abdominale : normale.

Au total :

Enfant de 05 ans qui présente :

❖ Fièvre (plus de 3 attaques)

❖ Douleurs abdominales (plus de 3 attaques)

❖ Un syndrome inflammatoire biologique.

❖ Etude génétique : mutation M680I à l'état homozygote .

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale est retenu selon les critères de Yalcinkaya.

Traitement :

Au cours de son hospitalisation, le patient a reçu un traitement antalgique et la Colchicine 1 mg/j .

EVOLUTION :

L'évolution a été marquée par :

- ✓ Sur le plan clinique : l'amélioration de la douleur abdominale, disparition de la fièvre, pas d'effets secondaires de la colchicine.
- ✓ Sur le plan para clinique : VS = 11 ; CRP = 4 .
- ✓ Le recul actuel est de 5 ans .

Observation clinique 9:

Identité :

Il s'agit de A. Ilham , enfant de 9 ans, 2eme d'une fratrie de 4fils, originaire et habitant à Rabat, scolarisée ; mutualiste.

Motif d'hospitalisation : Douleurs abdominales + fièvre

ATCD :

•Personnels :

- a. Médicaux : -vacciné selon le P N I
- bon développement psychomoteur
- b. Chirurgicaux : Rien à signaler
- c. Toxiques : Rien à signaler

•Familiaux :

- Pas de cas similaires dans la famille
- Parents cousins germains

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à 4 ans par l'installation de douleurs abdominales diffuses d'intensité modérée, récidivantes par intervalle de 2-3 jours tous les mois, sans facteurs calmants ou aggravants.

Le tout évoluant dans un contexte de fièvre récurrente accompagnant les douleurs abdominales.

Examen clinique :

1. Examen général :

Enfant en assez bon état général, conjonctives normalement colorées

Poids : 19 Kg (-3 DS) ; taille : 124cm (-1 DS) ; t ° = 39°

2. Examen de l'abdomen :

- Abdomen souple, respire normalement
- Sensibilité généralisée a tout l'abdomen
- Pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

3. Examen ostéo – articulaire :

- Pas d'atteinte rachidienne.
- Pas de douleur à la mobilisation des articulations sans signes inflammatoires locaux

4. Examen neurologique :

- la force musculaire globale et segmentaire conservée
- Pas de déficit musculaire

5. Examen cardiovasculaire :

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

6. Examen pleuropulmonaire :

- Pas de voussure thoracique
- vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus
- Pas de râles

7. Examen des aires ganglionnaires périphériques : libres

Conclusion :

Enfant de 9 ans, notion de consanguinité , qui présente depuis 4 ans des douleurs abdominales récidivantes dans un contexte de fièvre récurrente.

DIAGNOSTICS à évoquer :

- Maladie périodique.
- Parasitose intestinale .

Examens biologiques :

-VS = 77 mm

- CRP : 46 mg/l

➤ NFS : HB = 9 g/dl ; VGM = 75 ; CCMH = 32

GB = 5200 ; PNN = 1970 ; Plq : 250000

→Syndrome inflammatoire

➤ Bilan rénal : Urée = 0.2 g/l créatinine = 6 mg/l

➤ Dosage des AAN : négatif .

- Latex waler-rose : négatif
- Etude génétique : non faite .

Examens radiologiques :

- ❖ Radiographie thoracique de face : normale.
- ❖ Echographie abdominale : normale.

Au total :

Enfant de 09 ans qui présente :

- ❖ Fièvre (plus de 3 attaques)
- ❖ Douleurs abdominales (plus de 3 attaques)
- ❖ Un syndrome inflammatoire biologique.

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale est retenu selon les critères de Yalcinkaya.

Traitement :

Au cours de son hospitalisation, le patient a reçu un traitement par la Colchicine 1 mg.

EVOLUTION :

L'évolution a été marquée par :

- ✓ Sur le plan clinique : l'amélioration de la douleur abdominale, disparition de la fièvre, pas d'effets secondaires de la colchicine.
- ✓ Sur le plan para clinique : VS = 12.
- ✓ Le recul actuel est de 4 ans .

Observation clinique 10:

Identité :

Il s'agit de H. Kamal , enfant de 8 ans, 2 eme d'une fratrie de 4 , originaire et habitant à Rabat, scolarisée ; mutualiste.

Motif d'hospitalisation : Douleurs abdominales + fièvre

ATCD :

•Personnels :

a. Médicaux : -vacciné selon le P N I

- bon développement psychomoteur

- bonne croissance staturo- pondérale

b. Chirurgicaux : Rien à signaler

c. Toxiques : Rien à signaler

•Familiaux :

- Cas similaires dans la famille (père , frère) suivis pour maladie périodique.

- Notion de consanguinité premier degré .

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à 5 ans par l'installation de douleurs abdominales diffuses d'intensité modérée, récidivantes par intervalle de 2-3 jours tous les mois, sans facteurs calmants ou aggravants , accompagnés d'arthralgies plus marqué aux membres inférieurs . Le tout évoluant dans un contexte de fièvre récurrente accompagnant les douleurs abdominales.

Examen clinique :

1. Examen général :

Enfant en assez bon état général, conjonctives normalement colorées

Poids : 23Kg (N) ; taille : 122cm (N) ; t ° = 39°

2. Examen de l'abdomen :

- Abdomen souple, respire normalement
- Sensibilité généralisée a tout l'abdomen
- Pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

3. Examen ostéo – articulaire :

- Pas de raideur rachidienne.
- Pas de douleur à la mobilisation des articulations sans signes inflammatoires locaux

4. Examen neurologique :

- la force musculaire globale et segmentaire conservée
- Pas de déficit musculaire

5. Examen cardiovasculaire :

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

6. Examen pleuropulmonaire :

- Pas de voussure thoracique
- vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus
- Pas de râles

7. Examen des aires ganglionnaires périphériques : libres

Conclusion :

Enfant de 8 ans, notion de consanguinité premier degré et cas similaires dans la famille, qui présente depuis 5 ans des douleurs abdominales récidivantes + arthralgies dans un contexte de fièvre récurrente.

DIAGNOSTICS à évoquer :

- Maladie périodique.
- Arthrite juvénile idiopathique.

Examens biologiques :

- VS = 111 mm
- CRP : 150 mg/l
- Syndrome inflammatoire

➤ NFS : HB = 11.3 g/dl ; VGM = 85 ; CCMH = 32

GB = 15000 ; PNN = 4320 ; Plq : 229000

➤ Bilan rénal : Urée = 0.2 g/l créatinine = 6 mg/l

➤ Recherche des AAN : négative

➤ Parasitologie des selles : négative.

➤ Etude génétique : normale.

Examens radiologiques :

❖ Radiographie thoracique de face : normale.

❖ Radiographie des articulations du membre inférieur : normale.

❖ Echographie abdominale : normale.

Au total :

Enfant de 09 ans qui présente :

❖ Fièvre (plus de 3 attaques)

❖ Douleurs abdominales (plus de 3 attaques)

❖ Un syndrome inflammatoire biologique.

❖ Histoire familiale de FMF

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale est retenu selon les critères de Yalcinkaya.

Traitement :

Au cours de son hospitalisation, le patient a reçu un traitement par la Colchicine 1 mg.

EVOLUTION :

L'évolution a été marquée par :

- ✓ Sur le plan clinique : l'amélioration de la douleur abdominale, disparition de la fièvre, pas d'effets secondaires de la colchicine.
- ✓ Sur le plan para clinique : VS = 15.
- ✓ Le recul actuel est de 2 ans.



Récapitulatif des observations



I. Données épidémiologiques :

1. Incidence et prévalence :

Notre étude porte sur 10 cas de fièvre méditerranéenne familiale

➤ incidence hospitalière globale :

De 2000 à 2012 soit 12 ans, nous avons identifié 10 cas de fièvre méditerranéenne familiale parmi les 240416 hospitalisations à l'Hôpital d'Enfant de Rabat, soit une incidence hospitalière globale de 0,004 %.

➤ incidence annuelle :

Tableau 8: Incidence hospitalière annuelle de la FMF durant la période d'étude .

Année	Nombre d'hospitalisations	Nombre de cas	Incidence %
2000	20452	3	0.014
2006	18080	3	0.016
2010	18490	3	0.016
2012	15848	1	0.006

2. Répartition selon l'âge :

Dans le cadre de notre étude, l'âge moyen de nos patients est aux alentours de 10 ans avec des extrêmes allant de 4 à 15ans.

Tableau 9 : répartition de la FMF selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge	Nombre de cas	Cas (%)
Nourrisson	0	0 %
Petit enfant	2	20 %
Grand enfant	6	60%
Puberté	2	40 %

3. Répartition selon le sexe :

La répartition de la FMF selon le sexe montre une prédominance masculine avec 6 garçons soit 60 % et 4 filles soit 40 % et un sexe ratio fille / garçon de 0.6.

II. Données cliniques :

1. Les signes de début :

Dans notre série, les manifestations cliniques observées initialement étaient très variables dominées par la fièvre, les douleurs abdominales, l'atteinte articulaire et l'atteinte musculaire.

- ✧ Les douleurs abdominales avaient constitué les manifestations cliniques initiales les plus fréquentes, puisqu'elles ont été observées dans tous les cas (100 %).
- ✧ la fièvre était observée dans tous les cas (100 %).
- ✧ Les manifestations articulaires étaient observées chez 6 enfants soit 60%, il s'agit d'arthralgies sans signes d'arthrites.
- ✧ Les myalgies étaient observées chez un seul enfant soit 10%

2. Les signes systémiques au moment du diagnostic :

2 – 1. Les signes généraux :

Dans notre série, la fièvre était rencontrée chez les 10 enfants ce qui représente 100 % des cas

L'asthénie accompagnait cette fièvre dans 2 cas soit 20 %

L'amaigrissement a été observé chez un seul patient soit 10 %

2-2. les douleurs abdominales :

La douleur abdominale est présente chez tous nos patients ce qui représente 100 %. Il s'agit de douleurs abdominales diffuses, de moyenne intensité sans signes d'irradiations ou facteurs calmants ou déclenchant.

2-3. L'atteinte ostéo-articulaire :

- L'atteinte articulaire est présente chez 6 enfants soit 60%.
- Des arthralgies intéressant les grosses articulations (genoux, hanches) sans signes d'arthrites.

2 -4. Atteinte musculaire :

L'atteinte musculaire est présente dans un seul cas soit 10 %, se manifestant par une faiblesse musculaire et d'une diminution de la force musculaire à 3/5.

2 – 5. Les Atteintes pleuro – pulmonaire , rénale , neurologique , cardio-vasculaire :

Ces atteintes n'ont été observées dans aucun cas.

Tableau 10 : tableau récapitulatif des différents signes systémiques chez nos patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale.

Les signes systémiques	Nombre de cas	Pourcentage %
Fièvre	10	100 %
Douleurs abdominales	10	100 %
Amaigrissement	1	10 %
Atteinte articulaire	6	60%
Atteinte musculaire	1	10 %
Asthénie	2	20 %
Atteinte rénale	0	0 %
Atteinte pulmonaire	0	0 %
Atteinte neurologique	0	0 %

III. Les données biologiques :

1. Anomalies des protéines de l'inflammation :

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

- ✧ Dans notre série, la VS a été réalisée chez tous nos patients à plusieurs reprises. Nous avons retenu les valeurs au diagnostic de la maladie
- ✧ La VS était accélérée dans 100 % des cas, et avait dépassé 60 mm à la 1^{ère} heure dans 5 cas soit une fréquence de 50 %.
- ✧ La valeur moyenne était de 61 mm à la 1^{ère} avec 40 mm comme la valeur la plus basse et 111 mm la plus élevée

Tableau 11: Valeurs de la VS au diagnostic.

Valeur de la VS	Nombre de cas	Pourcentage %
< 50 mm	2	20 %
50 < VS < 70	5	50%
> 70mm	3	30 %

* La CRP était élevée dans 90 % des cas (9 cas) avec des extrêmes allant de 40 à 150 .

2. Bilan hématologique :

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

L'anémie était présente dans 4 cas (40 %), il s'agit d'une anémie microcytaire .

Une hyperleucocytose était présente chez 3 cas (30%)

Une augmentation du taux de fibrinogène a été détectée chez un patient dans le cadre du syndrome inflammatoire.

3. Bilan rénal :

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

- Une fonction rénale : Normale dans les 10 cas

4. Perturbations immunologiques :

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

❖ Facteur rhumatoïde :

- Le facteur rhumatoïde a été recherché chez un patient et a été négatif.

❖ Autres Anticorps :

- Les Ac anti nucléaires ont été recherchés dans 5 cas et ont été négatives
- Les Ac anti ADN sont recherchés dans 2 cas et ont été négatives.

❖ **Dosage des immunoglobulines :**

- le taux des Ig a été recherché chez 2 patients et a montré des taux élevés des IgA , Ig D et IgM .

5. Etude génétique :

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

- Chez 5 patients : présence de la mutation M694V à l'état homozygote chez un cas, la mutation M694I chez 2 cas , la mutation M694V/ M694I à l'état hétérozygote composite chez un cas et la mutation M680I à l'etat homozygote chez un cas
- Chez 3 patients : étude génétique normale.
- Chez 2 patients : étude génétique non faite

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des différents signes biologiques chez nos patients atteints de la FMF

Anomalies	Nombre de cas	Pourcentage %
VS accélérée	100	100 %
Augmentation de la CRP	9	90 %
Anémie	4	40 %
Hyperleucocytose	3	30 %
Dosage des Ig	2	20%
Etude génétique positive	5	50%

IV. Données de l'imagerie :

1. Radiographie thoracique :

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

2. Radiographie des articulations :

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

3. Echographie abdominale + rénale :

A été réalisée chez tous les patients et était normale.

V. 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 4 patients (40%) .

2. La colchicine :

La colchicine était prescrite dans tous les cas (100 %) à la dose de 1mg /j chez 9 cas et 2 mg/j chez un seul cas ayant des signes cliniques sévères.

VI. Evolution :

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

Elle est basée essentiellement sur :

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

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 9 enfants après un recul moyen de 3 ans avec une rémission clinique et biologique.

L'évolution était marquée par la persistance des signes cliniques chez un enfant (10 %) après un recul de 2 ans de sa maladie malgré le traitement par colchicine, ce qui a imposé de débiter la biothérapie.

*Discussion et
commentaires*

I. Sur le plan épidémiologique

1. Fréquence :

-La fièvre méditerranéenne familiale est la plus connue et certainement la plus fréquente des maladies inflammatoires récurrentes héréditaires chez l'enfant [85]. La non spécificité de ses signes cliniques explique les difficultés diagnostiques de cette affection et donc une fréquence certainement sous estimée.

-La FMF est une maladie principalement méditerranéenne touchant les populations arabes de l'Est et de l'Ouest, arméniennes, juives séfarades, turques mais aussi italiennes et grecques

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

- La prévalence de la FMF est de 1/2 000 et 1/1 000 chez les juifs et les Arméniens, respectivement [14]. Chez les enfants arabes du nord de la Jordanie, notamment d'origines jordanienne, palestinienne ou syrienne, elle est de 1/2 600 [17], alors qu'elle n'est que de 1/3 500 chez les enfants turcs [18] et de 1/73 000 chez les Juifs [19].

- Dans notre série, la fréquence est de 1/250 .

2. Age :

-La FMF a tendance à se développer dans 60 % à 70 % des cas avant l'âge de 10 ans, elle est rare avant l'âge de 2 ans, avec une moyenne de 7 ans pour l'ensemble des auteurs [86].

- Une étude faite dans un centre européen par Ayfer , Inal et al [87] incluant 124 enfants , avait montré que sur 124 enfant (66 garçons – 58 filles), atteint de la FMF , la moyenne d'âge était de 11 ans .

- La moyenne d'âge de nos patients est de 10 ans avec des extrêmes allant de 4 à 15 ans, ce qui est conforme à celle retrouvée dans les différentes études.

3. Sexe :

La maladie affecte les deux sexes. Cependant, plusieurs études semblent montrer que les garçons sont plus atteints que les filles, dans un rapport approximatif de 3/2 , ce qui laisse supposer, soit une pénétrance plus faible du phénotype chez les femmes, soit une plus grande fréquence d'avortements spontanés des fœtus de sexe féminin porteurs de deux allèles mutés [88].

Dans notre petite série, la maladie a touché les garçons plus que les filles (6 garçons et 4 filles) avec un sexe ratio fille / garçon de 0.6 .

II. Sur le plan clinique :

1) Tableau clinique initial :

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

- Les crises sont variables en fréquence et en durée d'un enfant à un autre et chez un même enfant [89].

- Dans notre série, les manifestations cliniques observées initialement étaient très variables dominées par la fièvre, douleurs abdominales , et signes articulaires.

✧ Les douleurs abdominales avaient constitué les manifestations cliniques initiales les plus fréquentes, puisqu'elles ont été observées dans tous les cas (100 %).

✧ La fièvre était présente aussi chez les 10 enfants soit 100 %.

✧ L'atteinte articulaire était observée chez 6 enfants soit 60%.

✧ Les myalgies étaient observées chez un seul enfant soit 10 %.

2) Les signes généraux :

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

- La fièvre est fréquente, typique s'élève brutalement à 39-40°C et s'accompagne de frissons .Elle dure en moyenne 48-72 heures avec une défervescence progressive durant quelques heures. Son caractère isolé n'est cependant pas exceptionnel et l'interrogatoire doit rechercher dans cette situation en plus des frissons, une sensation de froid précédant la phase de sudation et un caractère répétitif [90].

- Des poussées fébriles de bas grade, passant inaperçues ou durant seulement quelque heures sont aussi possibles.

- Dans notre série, la fièvre a été retrouvée dans 100% des cas.

- L'asthénie, l'amaigrissement l'ont accompagné dans 20 % des cas.

3) les signes abdominaux :

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

- La symptomatologie est très aiguë avec une douleur brusque localisée à l'épigastre et qui diffuse secondairement à l'hypochondre droit, la fosse iliaque droite puis à l'ensemble de l'abdomen. Le patient a une attitude prostrée évitant le moindre changement de position.

- Des signes digestifs à type d'anorexie, de constipation, de nausées et plus exceptionnellement de vomissements sont associés .A ce stade, l'examen abdominal montre une distension diffuse avec une sensibilité à la palpation qui révèle une défense ou parfois une contracture, localisée ou généralisée.

- Si une radiographie d'abdomen sans préparation est pratiquée, elle montre une distension digestive avec parfois des niveaux hydro-aériques faisant redouter une occlusion intestinale [91].

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

- L'examen histologique du péritoine en crise montre une inflammation associant congestion vasculaire, œdème et infiltrat de cellules mononuclées et des polynucléaires. En l'absence d'intervention, la douleur cède en six à douze heures .Sa disparition est complète en 24 à 48 heures, accompagnée souvent d'une diarrhée transitoire [92].

- Les crises abdominales peuvent être atypiques par leur intensité réduite à type de gêne abdominale plutôt que de franche douleur ou par leur localisation atypique.

- Dans notre série, tous nos patients ont présenté des douleurs abdominales d'intensité modérée, récurrentes, avec plus de 3 accès douloureux à la phase aigue de la maladie. L'un d'eux a fait au cours de l'évolution des douleurs abdominales intenses faisant simuler un abdomen chirurgical.

4) Atteinte articulaire :

Elle est fréquente chez l'enfant (75%), volontiers inaugurale (30%) et isolée posant alors des problèmes diagnostiques (arthrite juvénile idiopathique) [93].

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

Au cours d'une crise, une ou plusieurs articulations peuvent être touchées mais la topographie peut se modifier d'une crise à l'autre [93].

Les arthralgies sont plus fréquentes que les arthrites et touchent le plus souvent les moyennes et grosses articulations comme les chevilles et les genoux, les accès articulaires peuvent être déclenchés par un traumatisme minime ou des efforts physiques. Les arthrites peuvent être aiguës ou chroniques ; touchant une ou plusieurs articulations. Les crises aiguës concernent parfois les grosses articulations des membres inférieurs dont parfois les articulations sacro-iliaques et les métatarso phalangiennes. Elles n'entraînent en général pas d'érosions osseuses et/ou de destruction articulaire. Leur évolution est plus prolongée durant 6 à 12 semaines. Les radiographies pratiquées montrent essentiellement un œdème des parties molles, et une discrète déminéralisation osseuse qui n'est que transitoire.

- Ces formes posent le problème de diagnostic différentiel avec certaines formes de rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfant .

- Dans notre série 6 patients (60% des cas) ont présentés des arthralgies surtout aux grosses articulations du membre inférieur sans atteinte destructrice .

5) Atteinte cardio-respiratoire :

L'atteinte pleurale est observée dans 40% des cas [94], isolée ou associée à l'atteinte péritonéale. Elle se traduit par une douleur hémi thoracique brutale volontiers fébrile. L'épanchement, généralement minime, se résume à un comblement du cul-de-sac costo diaphragmatique. Cette atteinte est rapidement résolutive (quarante-huit heures, parfois moins) et ne laisse aucune séquelle.

Les signes respiratoires prédominent chez le très jeune enfant qui n'exprime qu'exceptionnellement une douleur thoracique, l'auscultation en crise peut retrouver une diminution du murmure vésiculaire [95].

La radiographie thoracique montre rarement une lame d'épanchement pleural et/ ou bande d'atélectasie persistant entre deux et dix jours [95].

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

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

6) Atteinte musculaire :

Elle peut accompagner une crise.

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

Ces myalgies régressent spontanément en quelques heures ou jours sans qu'aucun traitement ne soit réellement efficace, les enzymes musculaires sont cependant peu ou pas augmentées, l'électromyogramme est normal [96].

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

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

Dans une étude faite par Vildan F , Handan A et al [97], les myalgies ont été tellement graves que les enfants avaient une impotence fonctionnelle totale , avec des douleurs musculaires , le plus souvent bilatéral et dans les extrémités inférieures. Dans d'autres séries de cas ces myalgies ont été diffuses [98]. la récupération était immédiate et les symptômes ne persistent que pendant une courte période (6-96 h) [99].

Toutefois, dans certains cas la durée de la myalgie sévère avec fièvre est plus longue, si elle n'est pas traitée, les symptômes peuvent persister pendant 6 semaines [100].

Il y a des cas rapportés sporadiques de myalgie fébrile prolongée chez les enfants atteints de FMF . Majeed et al. ont présenté 476 enfants atteints de la FMF, dont cinq ont développé une myalgie fébrile prolongée [101].

Odabas et al. [102] ont déclaré trois des 96 enfants atteints de la FMF, ayant des myalgies fébriles prolongées dans leur série.

Dans notre série, un seul patient a présenté des myalgies spontanément résolutive.

L'étiopathogénie des myalgies fébriles prolongées n'est pas claire. Sur la base de plusieurs biopsies cutanées chez plusieurs patients, elles seraient liées à une vascularite, bien que le bilan musculaire (enzymes musculaires, EMG , biopsie) soit normal [103 ; 104].

7) Atteinte cutanée :

Non retrouvée dans notre série

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

Le pseudo érysipèle est un aspect typique qui malgré sa relative rareté (5% des cas) est une grande caractéristique de la maladie [105]. C'est un critère mineur dans les critères de Hashomer . Il apparaît souvent assez rapidement après un traumatisme local mineur, localisé électivement sous le genou , de grande taille, de durée de 3 à 4 jours.

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



Figure 6 : aspect de pseudo érysipèle.

8) Atteinte de la vaginale :

Elle est beaucoup plus rare, se traduit par des douleurs d'une bourse, qui s'accompagne d'un aspect inflammatoire très douloureux à la palpation simulant une torsion du testicule.

Deux études par Eshel et al. [106 ; 107] Ont montré que la maladie était essentiellement unilatérale et n'a pas été précédée ou associée de douleurs abdominales. Les données de cette étude montrent clairement que l'apparition progressive de la douleur et de la fièvre (généralement plus de 8 h avant de demander un avis médical) chez un enfant d'un groupe ethnique à risque,

en particulier en présence des antécédents familiaux pertinents, devrait fortement évoquer le diagnostic de la FMF.

Cette atteinte n'a pas été retrouvée chez nos patients.

9) Atteinte rénale :

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

La Néphropathie en dehors de l'amylose dans la FMF est mal documentée, il n'existe pas d'études épidémiologiques suffisantes sur sa fréquence exacte chez les enfants atteints de la FMF, bien que quelques auteurs évoquent la possibilité d'insuffisance rénale avec gravité variable [108] .

Dans une étude clinique faite chez des enfants italiens atteints de FMF [109], un cas de sexe féminin a fait une hématurie macroscopique associée à une protéinurie lors des épisodes aigus, faits de fièvre et de douleurs abdominales. La biopsie rénale a révélé une néphropathie à IgA, sans amylose. Le traitement par colchicine a permis une évolution favorable avec disparition complète des signes cliniques et la normalisation de la fonction rénale. Cette évolution a été maintenue pendant plus de 2 ans depuis la première évaluation.

La biopsie rénale doit être effectuée chez les patients atteints de FMF avec atteinte rénale notamment une hématurie microscopique à fin de mieux connaître les données épidémiologiques de l'atteinte rénale dans la FMF, et de traiter précocement ces enfants pour éviter le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale [110].

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

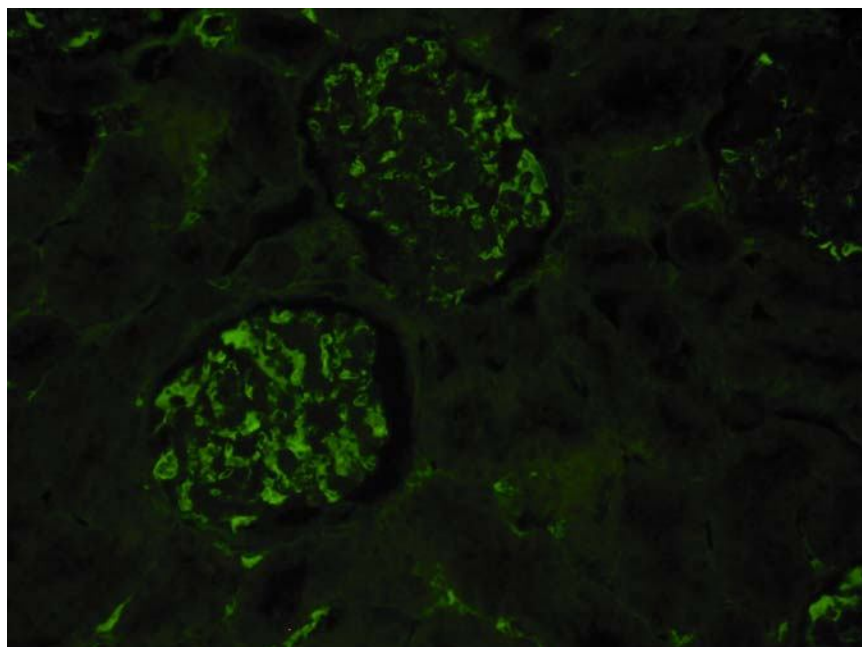


Figure 7 : biopsie rénale : dépôts mésangiaux d'IgA.

III. Sur le plan paraclinique :

1. La Biologie :

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

a. Anomalies des protéines de l'inflammation :

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

➤ VS et CRP :

- l'élévation de la VS et de la CRP est variable [111].
- Dans notre série, la VS a été réalisée chez tous nos patients à plusieurs reprises. Nous avons retenu les valeurs au diagnostic de la maladie
- La VS était accélérée dans 100 % des cas, la valeur moyenne de 61mm à la 1^{ère} heure et avait dépassé 60 mm à la 1^{ère} dans 5 cas soit une fréquence de 50% .
- La CRP était élevée dans 9 cas (90 %) .

➤ Autres protéines d'inflammation :

- Une augmentation importante du fibrinogène, des globulines β , de l'haptoglobine ont été décelés durant les différentes phases de la FMF, surtout pendant et juste après les attaques, et de façon encore plus accentuée lors de la progression de l'amylose [111].

- Comparée à la période de rémission, la concentration de la protéine sérique amyloïde A (SAA) augmente significativement pendant les attaques [112].
- Une autre protéine de la phase aiguë de l'inflammation, la phospholipase A soluble de type II (PLA), augmente 50 fois pendant les attaques, alors qu'elle est presque indétectable pendant les périodes de rémission [112]. Cette phospholipase pourrait affecter la réponse inflammatoire en libérant l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes des membranes cytoplasmiques.

b. NFS :

- La NFS était réalisée systématiquement chez tous nos patients et avait montré une anémie microcytaire chez 4 patients (40% des cas) , avec une hyperleucocytose à prédominance des neutrophiles dans 3 cas (30% des cas)
- Les crises de la FMF sont caractérisées par un afflux massif de leucocytes polymorphonucléaires (PMN) dans les régions affectées par l'inflammation [112]. La présence de ces cellules et leur rôle incontesté dans les réponses immunitaires et inflammatoires de l'organisme traduisent le caractère inflammatoire de la maladie. La leucocytose peut atteindre 20000/mm³, mais elle est inconstante et de durée brève (<24h).
- Le taux de plaquette reste normal .

c. Autres signes biologiques :

Les autres signes biologiques dépendent des manifestations de la maladie :

- ✧ Atteinte musculaire : enzymes musculaires de valeur normale ou peu augmentés.
- ✧ Atteinte rénale : protéinurie isolée, syndrome néphrotique, élévation de l'urée et de la créatinine. Le bilan rénal (sanguin) a été réalisé chez nos malades, est revenu normal .

d. Perturbations immunologiques :

- Un déficit de l'inhibiteur du fragment C5a du complément, médiateur majeur de la réponse inflammatoire , et de l'interleukine 8 (IL-8), a été trouvé dans le liquide péritonéal de patients atteints de la FMF ; cela pourrait expliquer les accès inflammatoires typiques de la FMF qui seraient dû, en partie, à l'absence de suppression de la réponse inflammatoire à C5a [113].
- Le réseau des cytokines est activé durant les attaques de la FMF. Les concentrations de l'interleukine 6 (IL-6), et des récepteurs solubles du facteur nécrosant des tumeurs (Tumor Necrosis Factor, TNF), p55 (sTNFrp55) et p75 (sTNFrp75) sont plus élevées pendant les attaques que pendant les périodes de rémission [114].
- Récemment, des études ont mis en évidence des taux élevés des transcrits du TNF α , de l'IL-6 et de l'IL-8 et surtout de l'IL-1b, qui sont plus élevés dans les leucocytes des patients atteint de la FMF en

rémission que dans ceux des témoins, suggérant une anomalie persistante du système inflammatoire, même entre les crises [115].

- Les taux d'immunoglobulines (Ig) ont aussi été mesurés dans le sérum des patients atteints de la FMF [116]. Les résultats montrent une augmentation de 23 %, 13 %, 17 % et 13 % des IgA, IgM, IgG et IgD, respectivement. L'augmentation de taux d'Ig peut faire évoquer la maladie du déficit en mévalonate kinase, anciennement appelée syndrome hyper-IgD.

2. Bilan génétique :

Ce bilan a été réalisé chez 8 de nos patients.

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

Plusieurs auteurs discutent l'intérêt du test génétique dans les populations non méditerranéennes en raison du faible taux de découverte de mutations chez ces patients.

Il faut cependant souligner que l'outil moléculaire n'a pas révolutionné le diagnostic de la FMF autant qu'on l'attendait. Il n'y a pas de méthode consensuelle à ce jour. Les stratégies moléculaires dépendent des habitudes et du savoir faire des laboratoires, allant du criblage exhaustif de certains exons par séquençage aux techniques de détection spécifique de mutation [26] .

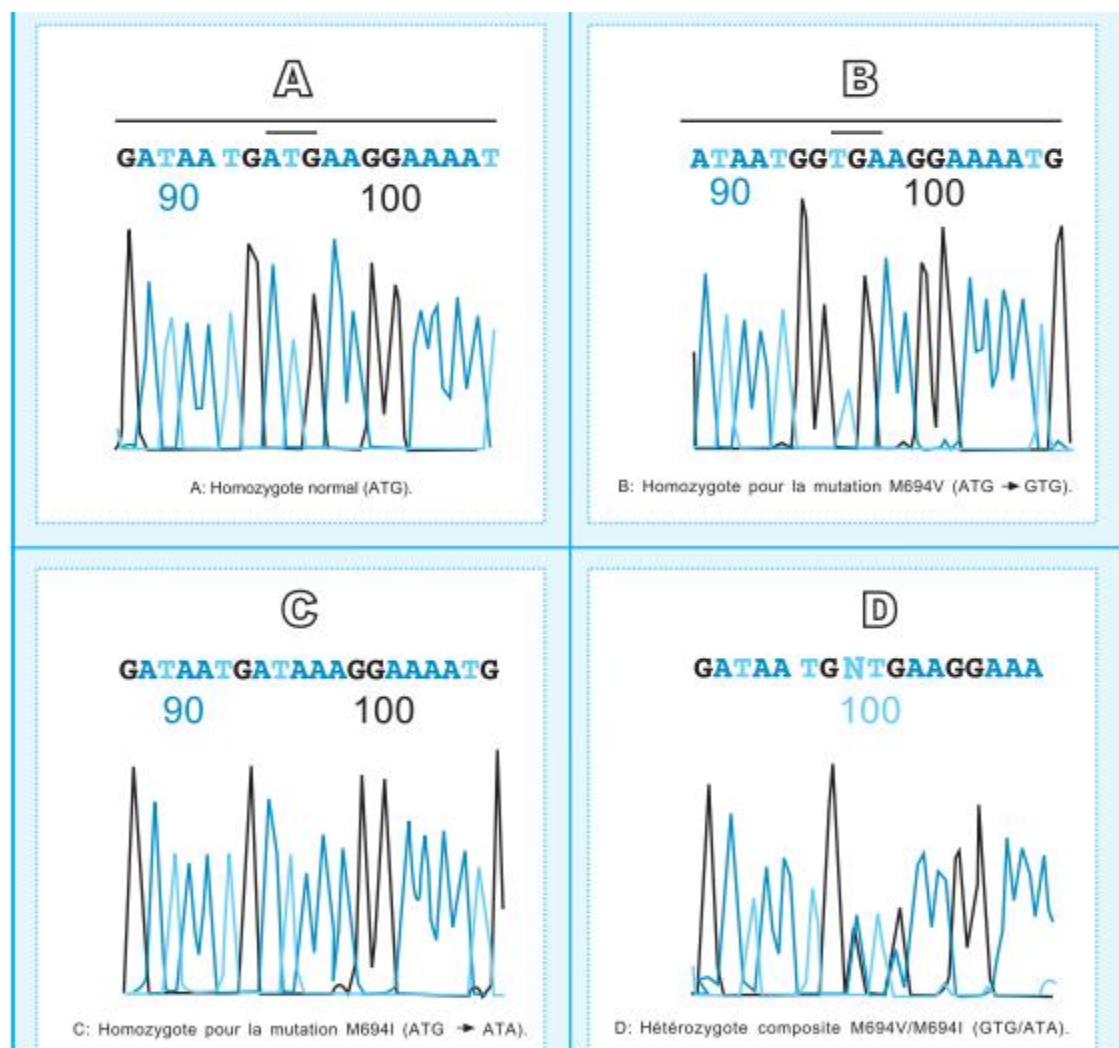


Figure 8 : mise en évidence des mutations du codon 694
par séquençage de l'exon 10 du gene MEFV .

La découverte de deux mutations signe un diagnostic «positif », sous réserve de confirmation que ces deux mutations ne sont pas portées par le même chromosome (cas des allèles complexes). Si les deux mutations sont alléliques (en cis), la confirmation génétique du diagnostic de la FMF implique l'identification d'une troisième mutation sur l'autre chromosome (en trans).

La non détection de deux mutations par l'utilisation d'un test génétique limité à un criblage partiel du gène MEFV ne doit pas être considéré comme un test «négatif». Dans ce cas, le test doit être interprété comme «non contributif», et le diagnostic de la FMF ne peut être formellement exclu [117].

Dans une étude égyptienne chez 66 enfants, 63,6% des cas présentaient des mutations positives variant entre hétérozygotes simples (31,8%), hétérozygotes composites (21,2%) et homozygotes (10,6%). Parmi les allèles des études, M694V a été la mutation la plus fréquente trouvée suivie par V726A puis M680I (18,8%, 17,42% 12,1% respectivement) [118].

Dans une autre étude, Al-Alami et al. Ont étudié des échantillons mixtes de population d'enfants arabes d'Egypte, de Syrie, d'Irak et l'Arabie saoudite, et ont trouvé seulement 53,4% de mutations positives avec comme types de mutations la M694V et V726A les plus courantes [119].

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

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

Tableau 13 : la fréquence des mutations du MEFV chez les 120 patients marocains.

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

Au total, cette étude a montré que deux mutations au niveau du codon 694 prédominent dans la population marocaine : la M694V et M694I , et que la mutation M694V a été la plus commune des allèles testés , la fréquence de cette mutation peut être expliquée par le fait qu'elle a été amenée au Maroc au cours des différentes migrations de certaines populations et notamment par les juifs non ashkénazes et par l'Espagne . Quand à la mutation M694I, elle a été trouvée chez les patients originaires du rif (85%), ce qui présume que l'origine de cette mutation est l'Algérie et qu'elle a été disséminée au nord d'Afrique par des descendants berbères. Donc le spectre de mutation de la FMF au Maroc reflète l'histoire du Maroc, marquée par plusieurs vagues de migration depuis des années, chose qui demande une adaptation du diagnostic moléculaire dans la population marocaine [120] .

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

Une autre étude maghrébine [121] , ayant pour but de déterminer la fréquence des mutations MEFV au sein de cette population , a été menée sur 209 patients suspects de FMF originaires d'Algérie (85), du Maroc (87) et de la Tunisie (37). Le diagnostic de FMF a été confirmé par la présence de deux mutations à l'état, soit homozygote, soit hétérozygote composite, chez 29 Algériens, 33 Marocains et 7 Tunisiens. Un seul allèle a été trouvé chez 11 Algériens, 9 Marocains et 6 Tunisiens. Les deux mutations les plus fréquentes sont M694I et M694V, mais leur répartition dans les trois pays est très différente, M694I représente 80% des allèles mutés en Algérie, 37% au Maroc

et 25% en Tunisie, alors que la mutation M694V représente 5% en Algérie, 49% au Maroc et 50% en Tunisie (tableau 14) .

La mutation M694I est spécifique des populations arabes du Maghreb et n'est pas retrouvée dans les autres populations à risque citées auparavant, contrairement à la mutation M694V. Ces deux mutations sont très anciennes : elles sont apparues il y a plus de 2000 ans. Cette étude a estimé que la fréquence des allèles mutés de MEFV dans la population normale n'excède pas 1%, ce qui est beaucoup plus faible que dans les autres populations à risque.

Tableau 14 : spectre des mutations *MEFV* au sein de la population arabe du Maghreb [121] .

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

3. Bilan radiologique :

a. Radiographie thoracique de face :

- Des clichés thoraciques de face et profil ont été systématiquement réalisés chez tous nos patients
- La radiographie standard est souvent normale, elle montre rarement une lame d'épanchement pleural et/ ou bande d'atélectasie persistante entre deux et dix jours.

b. Radiographie des articulations :

- La radiographie des articulations qui a été réalisée chez les 3 patients ayant des arthralgies importantes, était normale.
- Les lésions les plus fréquentes décrites dans la littérature sont les images de déminéralisation et destruction cartilagineuse.

c. Echographie abdominale :

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

IV. Sur le plan thérapeutique :

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

1. But :

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

2. Moyens et indications :

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

a. Antalgiques, antispasmodiques et AINS :

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

b. Colchicine :

Le traitement par colchicine remonte à 1972, instauré par Goldfinger qui a noté l'efficacité et l'effet prophylactique de la colchicine chez les patients FMF [122]. L'efficacité de la colchicine comme traitement préventif des accès et de l'amylose est maintenant bien établi.

Pour la dose de la colchicine, certains auteurs recommandent un traitement à base de 0.5 mg/j avant l'âge de cinq ans, de 0,5 à 1 mg entre cinq ans et 10 ans puis 1 à 2 mg/ j au delà en fonction de la réponse clinique [123, 124].

Majeed et al. Ont rapporté que 0,5 mg, 1mg et 1,5 mg de colchicine / jour serait efficace chez les enfants de moins de 7, de 7 et 12,6 respectivement [125].

Des études faites par Astvatsatryan et al [126 ; 127] suggèrent qu'il faut être prudent dans le dosage chez le tout petit enfant , comme il existe une grande variété du poids et la surface corporelle des enfants, les doses données en mg / kg / jour ou mg / m²/ jour seraient plus efficaces et plus fiables que les doses données à titre de mg/j. Dans ces études, environ un quart des patients avaient besoin de «doses optimales colchicine efficaces» supérieure à 0,05 mg / kg / jour, avec un minimum de 0,02 mg / kg / jour .Ces études indiquent que la prescription de la colchicine en fonction du poids ou de la surface corporelle serait plus appropriée chez les enfants atteints de la FMF.

L'application à long terme de la colchicine conduit à une rémission complète dans les deux tiers des patients et une rémission partielle (définie par une diminution significative de la fréquence de l'attaque ou d'un seul symptôme) dans environ un tiers des patients atteints de FMF .

Le traitement par la colchicine est généralement sûr et bien toléré. La plupart des effets indésirables de la colchicine comme la diarrhée ou des nausées sont légers à modérés et répondent généralement à l'adaptation de la dose [128].

Tous nos patients ont bien répondu à la colchicine, à l'exception d'un malade ayant eu besoin d'une autre alternative thérapeutique .

c.La biothérapie : Anakinra :

La découverte de la pyrine comme protéine impliquée dans la FMF qui active le précurseur de l'IL-1 β , a poussé les chercheurs à tester des molécules dirigées contre l'IL [129].

L'anakinra est une forme recombinante de l'interleukine humaine (IL)-1 antagoniste du récepteur de type I qui cible IL-1-récepteur qui est exprimé dans de nombreux tissus [130].

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

Les cas rapportés dans la littérature d'enfants atteints de FMF ont reçu l'anakinra à la dose de 1 mg / kg . Cette posologie a été bénéfique chez l'ensemble des patients [131] sur le plan clinique et para clinique, avec une diminution significative de la CRP et la VS (figure 7).

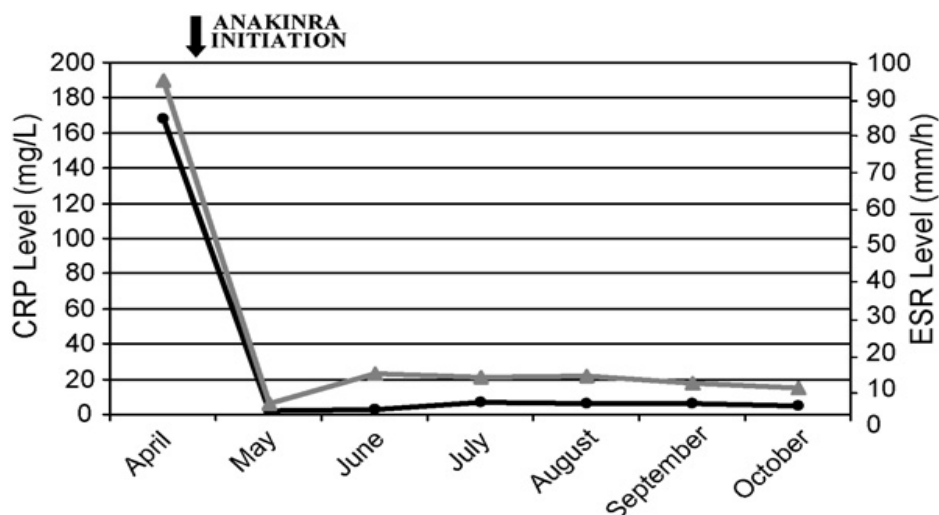


Figure 7 : Évolution de la protéine C-réactive plasmatique (trait noir et cercles) et de la vitesse de sédimentation (trait gris et triangles).

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

Actuellement, neuf cas sont publiés ayant reçu un traitement par Anakinra , avec pour indications [130] :

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

L'application quotidienne de la colchicine est le traitement standard pour la prophylaxie des crises de FMF et les dépôts amyloïdes dans la FMF. Cependant il y'a des patients ne répondant pas au traitement, avec comme conséquence des crises de FMF fréquentes et plus graves pouvant gravement compromettre la qualité de vie et augmenter le risque d'amylose secondaire [131]. Cette situation permet d'envisager un traitement par anakinra pour éviter l'évolution défavorable de la maladie.

❖ Survenue d'effets secondaires graves sous colchicine :

Certains patients développent des effets secondaires graves incluant l'altération de la moelle osseuse et des réactions dermatologiques sévères imposant l'arrêt du traitement et le recours à l'anakinra [132].

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

La production de la protéine SAA est fortement corrélée à la charge amyloïde et dysfonctionnement rénal [133] et peut donc être utilisée pour évaluer le risque pour l'amylose systémique. Les niveaux élevés de la SAA en permanence, même pendant la période asymptomatique, constitue un facteur de risque important du développement de l'amylose AA systémique. Le traitement par anakinra normalise les taux de SAA ou les diminue chez les enfants avec risque d'insuffisance rénale terminale [134]. L'ensemble des cas rapportés indiquent que l'anakinra peut être bénéfique pour diminuer le risque de l'amylose AA systémique chez les patients FMF avec facteurs de risque [135].

En conclusion :

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

V. Sur le plan évolutif et pronostic :

L'évolution de la FMF est imprévisible et différente selon les patients. Après une phase de latence de 3 à 4 ans en moyenne, les crises s'installent au long cours avec une tendance vers l'extinction définitive avec l'âge.

La survenue des crises est imprévisible, sans facteur déclenchant notable. Elles se succèdent à un rythme irrégulier, la durée des remissions peut varier de quelques jours à plusieurs années chez un même enfant.

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

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

On distingue :

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

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

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

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

La néphropathie amyloïde était la principale cause de mort au cours de la FMF, avant l'ère de la colchicine. L'atteinte de la rate précède la néphropathie mais reste le plus souvent asymptomatique. Les autres organes atteints préférentiellement sont le tube digestif, la thyroïde et le cœur. La cardiopathie est rare et ne s'observe que chez les malades chez qui l'amylose évolue depuis longtemps [136].

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

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

Dans une étude ayant repris 425 cas pédiatriques [137] , 42% des enfants ont développés une amylose avec un ratio garçon / fille élevé (111/69) , avec une fréquence significativement élevée de développement de l'amylose chez les patients avec l'histoire familiale d' amylose positive . La présence d'une histoire familiale de l'amylose a en effet été définie comme le facteur de risque le plus important dans le développement de l'amylose chez ces patients, la présence de consanguinité est un autre indicateur important .

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

➤ Facteurs de risque génétiques :

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

Concernant les premiers : la mutation M694V constitue le principal facteur de risque d'amylose à la fois à l'état homozygote et hétérozygote . Toutefois, il a été rapporté des patients ayant une amylose et des mutations différentes comme M694I , M680I et S179I [138] . La mutation V726A est associée à une diminution de fréquence de l'amylose et semble donc jouer un rôle protecteur, même si un cas allant contre cette hypothèse a été rapporté [139] .

Pour les deuxièmes facteurs génétiques de risque, Cazaneuve et al [140] ont montré que le génotype type SAA α/α multipliait par sept le risque de développer une amylose rénale par rapport aux autres génotypes SAA .

En 2001 , Touitou et al [141] ont identifié le gène MICA qui semble agir comme un modulateur de la sévérité de la maladie périodique . L'association des mutations M694V et MICA-A9 déterminerait un phénotype sévère tandis que la mutation MICA-A4 serait en cause dans un phénotype peu sévère .

➤ Facteurs de risques non génétiques :

Ils font intervenir le sexe, les hommes ayant quatre fois plus de risque que les femmes et des facteurs d'environnement. l'origine ethnique a été identifié comme étant le principal facteur de risque de l'amylose rénale [142] .

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

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 9 enfants avec une rémission clinique et biologique après un recul moyen de 3 ans. Une persistance et aggravation des douleurs abdominales sans atteinte rénale chez un enfant après un recul de 2 ans (cas n° 2) , ayant nécessité la biothérapie .



Conclusion



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

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

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

Nous présentons dans cette étude une série de dix cas colligés dans les services de pédiatrie et à la consultation de rhumatologie pédiatrique à l'Hôpital d'Enfants de Rabat sur une durée de 12 ans (2000 – 2012), qui a permis de conclure :

➤ **Sur le plan épidémiologique :**

- ✧ La FMF chez l'enfant est une affection rare, La fréquence de la FMF rapportée dans la littérature chez les enfants arabes , est estimée à 1/2600 .
- ✧ Dans notre série, l'incidence hospitalière globale est de 1/250.
- ✧ L'âge moyen de début de la maladie était de 10 ans, essentiellement chez le petit enfant .
- ✧ Une prédominance masculine a été observée : 6 garçons et 4 filles. Le sexe ratio fille / garçon était de 0.6, ce qui est conforme aux données de la littérature.

- ✧ L'âge moyen d'apparition de la FMF rapporté dans la littérature se situe autour de 7 ans, chez nos 10 malades, on note un âge de début moyen de 10 ans avec des extrêmes allant de 4 ans et 15ans.

➤ **Sur le plan clinique :**

- ✧ Les signes généraux sont constants au cours de la FMF, la fièvre a été retrouvée dans 100 % des cas
- ✧ L'analyse de nos observations a permis de constater la fréquence des localisations abdominales (100 %), articulaires (60 %) ,musculaires (10%) .
- ✧ Nos 10 cas répondaient aux critères de Yalcinkaya.

➤ **Sur le plan para clinique :**

- ✧ Un syndrome inflammatoire biologique a été retrouvé chez tous les malades, comme l'illustre :
 - Une VS accélérée chez tous les malades (100 %)
 - Une CRP était élevée dans 90 % des cas
- ✧ Des perturbations immunologiques ont été enregistrées avec des titres positifs d'Ig dans 20% des cas.
- ✧ L'analyse de la NFS de nos patients a permis de constater :
 - Une anémie microcytaire chez 40% des malades
 - Une hyper leucocytose à prédominance des neutrophiles dans 30% des cas .
- ✧ Le bilan rénal réalisé chez tous nos patients a été normal.

- ✧ Le bilan radiologique était normal.
- ✧ L'étude génétique a révélé :
 - Chez 5 patients : présence de la mutation M694V à l'état homozygote chez un cas , la mutation M694I chez 2 cas et la mutation M694V/ M694I à l'état hétérozygote composite et la mutation M680I chez un cas
 - Chez 3 patients : étude génétique normale.
 - Chez 2 anciens patients : étude génétique non faite.
- **Sur le plan thérapeutique :**
 - ✧ Le traitement instauré a été à base de colchicine chez les 10 cas, associés aux AINS pour soulager les douleurs.
 - ✧ L'anti – Il 1 (anakinra) peut être indiqué en seconde intention, en cas d'échec de la colchicine ou d'intolérance à ce traitement.
 - ✧ L'Anakinra a été débuté chez un seul enfant devant le non contrôle des symptômes de la maladie.
- **Sur le plan évolutif :**
 - ✧ l'évolution de la maladie est généralement variable et longue même si le pronostic reste relativement bon, mais la complication principale reste l'amylose rénale.
 - ✧ En effet, l'évolution était favorable chez 9 de nos malades avec une rémission clinique et biologique après un recul moyen de 3 ans.
 - ✧ Une persistance des signes cliniques chez un seul enfant (cas 2) après un recul de 2 ans.



Résumés



Résumé :

Titre: la fièvre méditerranéenne familiale chez l'enfant (expérience de l'Hôpital d'Enfant de Rabat).

Auteur : Meyaz Laila

Mots clés : fièvre méditerranéenne familiale, étiopathogénie, diagnostic, traitement.

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

Ce travail consiste en l'analyse rétrospective de 10 cas de fièvre méditerranéenne familiale colligés à l'Hôpital d'Enfants de Rabat durant une période de 12 ans allant de 2000 à 2012.

A partir de ces dix observations et à la lumière des données récentes de la littérature, nous avons rapporté les particularités physiopathologiques (immuno-cellulaires, génétiques), cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives de cette maladie.

Sur le plan épidémiologique : l'âge moyen de nos enfants est de 10 ans avec une nette prédominance masculine.

Sur le plan clinique : les manifestations sont polymorphes : la fièvre et les douleurs abdominales ont été retrouvées chez tous nos patients. Chez les autres cas, l'atteinte articulaire et musculaire ont été associées . Aucun de nos patients n'a présenté d'amylose rénale.

Sur le plan biologique, le syndrome inflammatoire est constant et l'étude génétique faite à l'Institut National d'Hygiène (Pr Sefiani) a confirmé le diagnostic dans 5 cas par la mise en évidence des mutations du gène MEFV.

La colchicine est le traitement de première intention en association avec les anti-inflammatoires pour soulager les signes cliniques .L'évolution est chronique et variable, elle peut être émaillée d'une grave complication qui est l'amylose rénale, cette dernière peut menacer le pronostic vital, cependant le pronostic global reste favorable.

Summary:

Title: the family Mediterranean fever at the child (experience of child's Hospital in Rabat).

Author: Laila Meyaz

Keywords: familial Mediterranean fever, pathogenesis, diagnosis, treatment.

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

This work consists of a retrospective analysis of 10 cases with familial Mediterranean fever collected at Children's Hospital of Rabat during a period of 12 years from 2000 to 2012.

From these ten observations and in light of recent data from the literature, we reported the specific physiopathological (immuno-cellular, genetic) ,clinical, paraclinical, therapeutic and evolutive of this disease.

On the epidemiological plan: the average age of our children is 10 years with a male predominance.

On the Clinical plan: manifestations are polymorphic: Fever and abdominal pain were found in all patients, in other cases, arthritis and muscular infringement were associated . None of our patients had renal amyloidosis.

On the biological plan: inflammatory syndrome is constant and genetic study done in National Institute of Hygiene (Prof Sefiani) confirmed the diagnosis in 5 cases by revealing mutations in the MEFV gene.

Colchicine is the first-line treatment in combination with anti-inflammatory to relieve clinical signs. Evolution is chronic and variable, it can be a serious complication is renal amyloidosis, it can threaten the prognosis for survival, however, the overall prognosis remains favorable

ملخص

العنوان: الحمى العائلية المتوسطة عند الطفل تجربة مستشفى الأطفال بالرباط

الكاتب: ليلي مياز

الكلمات الأساسية: الحمى العائلية المتوسطة، السبب، التشخيص، العلاج .

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

هذا العمل عبارة عن تحليل استعادي لعشر حالات مصابة بالحمى العائلية المتوسطة بمستشفى الأطفال بالرباط خلال مدة 12 سنة من 2000 إلى 2012 .

من خلال عشر حالات وعلى ضوء المعطيات الجديدة قمنا بعرض التطورات السريرية ، العلاجية والتطورية لهذا المرض .

من الناحية الوبائية: متوسط عمر الأطفال هو عشر سنوات مع هيمنة الذكور .

من الناحية السريرية: الأعراض مختلفة، الحمى وآلام البطن ظهورا عند جميع الأطفال ، في الحالات الأخرى آلام المفاصل والعضلات رافقت الأعراض السابقة. الداء النشواني الكلوي لم يلاحظ عند أي مريض .

من الناحية البيولوجية: المتلازمة الالتهابية ثابتة والدراسة الجينية المقامة في المعهد الوطني للصحة

أكد التشخيص عند خمس حالات بإظهار طفرة في الحليل التابع للحمى العائلية المتوسطة.

الكولشيسين هو العلاج الأول مع مضادات التهاب للتخفيف الأعراض . التطور متغير ومزمن يمكن أن يتخلله تعقيد خطير هو الداء النشواني الكلوي الذي يمكن أن يهدد الحياة ومع ذلك فإن تطور المرض يبدو مشجعا .



Bibliographie



- [1] **McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J et al.** Germline mutations in the extra cellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited auto inflammatory syndromes. *Cell* 1999;97: 133-44.
- [2] **Heller H.** [Familial Mediterranean fever (FMF)]. *Rev Invest Clin* 1961; 13: 325-34.
- [3] **Siegal S.** Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Int Med* 1945; 23: 1-21.
- [4] **Touitou I, Lesage S, McDermott M et al.** Infevers: an evolving mutation Data base for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004 ;24: 194-98.
- [5] The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoR et gene family are Likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90:797- 807.
- [6] The French FMF Consortium. A candidate gene For familial Mediterranean fever. *NatGenet* 1997; 17:25-31.
- [7] **Siegal S.** Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1-21.
- [8] **Reimann HA.** Periodic disease : Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia, and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948 ; 136 : 239-44.

- [9] **Mamou H, Cattan R.** La Maladie périodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliqués de néphropathies). Semaine hôp Paris 1952 ; 28 : 1062.
- [10] **Reimann HA, Moadié J, Semerdjian S, Sahyoun PF.** Periodic peritonitis Heredity and pathology. Report of seventy-two cases. JAMA 1954 ; 154 : 1254-9.
- [11] **Heller H, Sohar E, Sherf L.** Familial Mediterranean Fever. Arch Int Med 1958 ; 102 : 50-71.
- [12] The international FMF consortium Ancient missense mutations in a new member of the RoRet Gene family are likely to cause Familial Mediterranean Fever. Cell 1997;90: 797-807.
- [13] The French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean fever. Nat Genet 1997;17:25-32.
- [14] **Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al.** Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997 ; 40 : 1879-85.
- [15] **Sohar E, Gafni J, Mordehai P, Heller H.** Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967 ; 43 : 227-53.
- [16] **Khachadurian AK, Armenian HK.** Familial paroxysmal polyserositis (familial Mediterranean fever) ; incidence of amyloidosis and mode of inheritance. Birth Defects 1974 ; 10 : 62-4.

- [17] **Rawashdeh MO, Majeed HA.** Familial Mediterranean fever in Arab children : the high prevalence and gene frequency. Eur J Pediatr 1996 ; 155 : 540-4.
- [18] **Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al.** Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey : a field study. J Rheumatol 1998 ; 25 : 2445-9.
- [19] **Yuval Y, Hemo-Zisser M, Sohar E, Pras M.** Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). Am J Med Genet 1995 ; 57 : 455-7.
- [20] **Cazeneuve C, Dode C, Delpech M, Touitou I, Grateau G, Amselem S,** Société Française de Génétique Humaine. Commission «Pratique de la Génétique». Fiche de synthèse des données scientifiques utiles au Conseil Génétique. Fièvre méditerranéenne familiale. Ann Genet 1999 ; 4 : 241-5.
- [21] **La Regina M, Nucera G, Diaco M, et al.** Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. Eur J Hum Genet 2003;11:50-6.
- [22] **Nakamura A, Yazaki M, Tokuda T, et al.** A Japanese patient with compound heterozygosity for pyrin variant E148Q/M694I. Intern Med 2005;44:261-5.

- [23] **Goulielmos GN, Fragouli E, Aksentijevich I, et al.** Mutational analysis of the PRYSPRY domain of pyrin for Familial Mediterranean Fever (FMF). *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345(4):1326-32.
- [24] **Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al.** The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000;95:3223–31.
- [25] **Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al.** Interaction between pyrin and the Apoptotic Speck Protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001;276: 33939–9320.
- [26] **Touitou I.** The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001 ; 9 : 473-83.
- [27] **Shinkai K, Kilcline C, Connolly MK, et al.** The pyrin family of Fever Genes: unmasking genetic determinants of autoinflammatory disease. *Arch Dermatol* 2005;141:242-7
- [28] **Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al.** The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9982-7.

- [29] **Centola M, Wood G, Frucht DM, et al.** The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000 ; 95 : 3223-31.

- [30] **Claudia Fonnesu , Claudia Cerquaglia , Maria Giovinale :** Familial Mediterranean Fever : A review for clinical management ; *Joint Bone Spine* 76 (2009) 227 – 233 .

- [31] **Tidow N, Chen X, Muller C, et al.** Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in Familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 2000;95: 1451-5.

- [32] **Cazeneuve C, Papin S, Jeru I, et al.** Subcellular localisation of marenostin/pyrin isoforms carrying the most common mutations involved in Familial Mediterranean fever in the presence or absence of its binding partner ASC. *J Med Genet* 2004;41:24.

- [33] **Notarnicola C, Didelot MN, Kone-Paut I, et al.** Reduced MEFV messenger RNA expression in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2002;46:2785-93.

- [34] **Stojanov S, Kastner.** Familial auto inflammatory disease: genetics, pathogens is and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:589-99.

- [35] **Papin S, Cuenin S, Agostini L, et al.** The SPRY domain of pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients interacts with inflammasome components and inhibits pro-IL1beta processing. *Cell Death Differ* 2007; 14:1457-66.

- [36] **Mansour I, Delague V, Cazeneuve C, et al.** Familial Mediterranean fever in Lebanon : mutation spectrum, evidence for cases in Maronites, Greek orthodoxes, Greek catholics, Syriacs and Chiites and for an association between amyloidosis and M694V and M694I mutations. *Eur J Hum Genet* 2001 ; 9 : 51-5.

- [37] **Tekin M, Yalçinkaya F, Cakar N, et al.** MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever : is a particular genotype necessary for amyloidosis *Clin Genet* 2000 ; 57 : 430-4.

- [38] **Medlej-Hashim M, Petit I, Adib S, et al.** Familial Mediterranean Fever : association of elevated IgD plasma levels with specific MEFV mutations. *Eur J Hum Genet* 2001 ; 9 : 849-54.

- [39] **Medlej-Hashim M, Salem N, Chouery E, et al.** Familial Mediterranean fever : the potential for misdiagnosis of E148V using the E148Q usual RFLP detection method. *Clin Genet* 2002 ; 61 : 71-3.

- [40] **Can Ozturk , Oya Hahcioglu , Isil Coker , Nesrin Gulez , Neslihan Karaca , Guzide Aksu .** Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia , Turkey . *Clin Rheumatol* (2012) 31: 493-501 .

- [41] **Touitou I (2001)** The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 9:473–483
- [42] **Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Besbas N, Bakkaloglu A (2005)** E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 64:750–752
- [43] **Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M (2001)** Mutation frequency of Familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 9:553–555
- [44] **Solak M, Yildiz H, Köken R, Erdogan M, Eser B, Sen T, Evirgen N, Erdem S, Arikan E (2008)** Analysis of familial Mediterranean fever gene mutations in 202 patients with familial Mediterranean fever. *Genet Test* 12:341–344
- [45] **Dusunsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoglu MH, Gürgöze MK, Dundar M (2008)** Genotype–phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int* 50:208–212
- [46] **Caglayan AO, Demiryilmaz F, Ozyazgan I, Gumus H (2010)** MEFV gene compound heterozygous mutations in familial Mediterranean fever phenotype: a retrospective clinical and molecular study. *Nephrol Dial Transplant* 25:2520–2523

- [47] Turkish FMF Study Group (2005) Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 84:1–11
- [48] **Inal A, Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB (2009)** The clinical and genetical features of 124 children with familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatol Int* 29:1279–1285
- [49] **Neufeld G , Cohen T , Gengrinovitch S , Poltorak Z .** Vascular endothelial growth factor and its receptor . *FASEB J* 1999 ; 13; 9-22 .
- [50] **Veikkola T , Alitao K .** VEGFs , receptors and angiogenesis . *Semin Cancer Biol* 1999 ; 9 : 211-20
- [51] **McLaren J , Prentice A . Charnoch Jones DS , Millican SA , Muller KH , Sharkey AM , et al .** Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids . *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 482-9 .
- [52] **Xiong M , Elson G , Legarda D , Leibovich SJ .** Production of vascular endothelial growth factor by murin macrophages : regulation by hypoxia , lactate , and the inducible nitric oxide synthase pathway . *Am J Pathol* 1999; 153 : 587 – 98 .
- [53] **Shibuya M .** Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor-1 (flt-1) . *Int J Biochem Cell Biol* 2001 ; 33 : 409-20 .

- [54] **Barleon B , Reusch P , Totzke F , Herzog C , Keck C , Martiny-Baron G , et al .** Soluble VEGFR-1 secreted by endothelial cells and monocytes is present in human serum and plasma from healthy donors . *Angiogenesis* 2001 ; 4: 143- 54.

- [55] **Kendall RL , Wang G , Thomas KA .** Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor , FLT-1, and its heterodimerization with KDR . *Biochem Biophys Res Commun* 1996 ; 226 : 324-8 .

- [56] **Kiraz S , Ertenli I , Arici M , Calguneri M , Haznedaroglu I , Celik I et al .** Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selections in familial Mediterranean fever . *Clin Exp Rheumatol* 1998 ; 16 : 721 - 4 .

- [57] **Koklu S , Ozturk MA , Balci M , Yuksel O , Ertenli I , Kiraz S .** Interferon- gamma levels in Familial Mediterranean Fever . *Joint Bone Spine* 2005 ; 72 : 38 -40 .

- [58] **Aird WC.** Endothelium as an organ . *Crit Care Med* 2004 ; 32: 271-9.

- [59] **Direskeneli H , Ozdogan H , Korkmaz C , Akoglu T , Yazici H .** Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever . *J Rheumatol* 1999; 26 : 1983-6.

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

- [66] **Centalo M , Wood G , Frucht DM , Galon J , Aringer M , Farell C et al .** The gene for familial Mediterranean fever , MEFV , is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators . *Blood* 2000 ; 95 : 32223 -31 .
- [67] **Abedat S , Urieli – Shoval S , Shapira E , Calko S , Ben- chetir E , Matzner Y .** Effect of colchicine and cytokines on MEFV expression and c5a inhibitor activity in human primary fibroblast cultures . *Isr Med Assoc J* 2002 ; 4 : 7- 12 .
- [68] **Kiraz S , Ertenli I , Arici M , Calguneri M , Hazenedaroglu I , Celik I et al .** Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever . *Clin Exp Rheumatol* 1998 ; 16: 721-4.
- [69] **Direskeneli H , Ozdogan H , Korkmaz C , Akoglu T , Yazici H .** Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever . *J Rheumatol* 1999; 26 : 1983-6.
- [70] **Seyfettin Koklu , Mehmet Akif Ozturk , Mustapha Balci .** Interferon – gamma levels in familial mediterranean fever . *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 42- 45 .
- [71] **Allen JN , Herzyk DJ , Wewers MD .** Colchicine has opposite effects on interleukin -1 and tumor necrosis factor . *Am J Physiol* 1991; 261: 315-21.

- [72] **Berton G , Zeni L , Cassatella MA , Rossi F** .Gamma ineterferon is able to enhance the oxidative metobolism of human neutrophilis . Biochem Biophys Res Commun 1986 ; 138 : 1276 -82
- [73] **Klebanoff SJ , Olszowski S , Van Voorhis WC , Ledbetter JA , Waltersdorph AM , Schelechte KG** . Effects of gamma-interferon on human neutrophilis : protection from detriorisation on storage . Blood 1992 ; 80 : 225 – 34 .
- [74] **Rex JH , Bhalla SC , Cohen DM , Hester JP , Vartivarian SE , Anaissie EJ** . Protection of human polymorphonuclear leukocyte function from the deleterious effects of isolation , irradiation , and storage by interferon – gamma and granulocytes- colony – stimulating factor . Transfusion 1995 ; 35 : 605-11.
- [75] **Meda L , Gasperini S , Ceska M , Cassatella MA** . Modulation of proinflammatory cytokine release from human polymorphonuclear leukocytes by gamma interferon . Cell Immunol 1994 ; 157 : 448-61 .
- [76] **Kasama T , Strieter RM , Lukacs NW , Lincoln PM , Burdish MD , Kunkel SL** . Interferon gamma modulates the expression of neutrophil-derived chemokines . J Investig Med 1995 ; 43: 58-67 .
- [77] **Yeaman GR , Collins JE , Currie JK , Guyre PM , Wira CR , Franger MW** . IFN-gamma is produced by polymorphonuclear neutrophils in human uterine endometrium and by cultured preipheral blood polymorphonuclear neutrophils . J Immunol 1998 ; 160 : 5145-53

- [78] **Bar –Eli M , Ehrenfeld M , Levy M , Gallily R , Eliakim M .** Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever) . Am J Med Sci 1981 ; 281 : 15 – 8 .
- [79] **Ben –Chetrit E , Levy M .** Familial Mediterranean fever . Lancet 1998 ; 351: 659- 64 .
- [80] **Gang N , Drenth JPH , Langevitz P , Zemer D , Brezniak N , Pras M et al.** Activation of the cytokine network in familial mediterranean fever . J Rheumatol 1999; 26 ; 1983 – 6 .
- [81] **Allen JN , Herzyk DJ , Wewers MD .** Colchicine has opposite effects on interleukin -1 and tumor necrosis factor . Am J Physiol 1991 ; 261: 315-21.
- [82] **Entzian P , Schlaak M , Seitzer Ubufo A , Acil Y Zabel P .** Anti-inflammatory and antifibrotic properties of colchicine : implications for idiopathic pulmonary fibrosis . Lung 1997; 175 : 41-51.
- [83] **Fatos Yalcinkaya , Seza Ozen , Zeynep Birsin Ozcakar , Nuray Atkay , Nilgum Cakar , Ali Duzova .** A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood . Rheumatology 2009 ; 48: 395 – 398

- [84] **Anuela Kondi , Veronique Hentgen , Maryam Piram , Alexia Letierce , Severine Guillame-Czitrom .** Validation of the new pediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever : data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatpry disorders . Rheumatology 2010 ; 49: 2200 – 2203 .
- [85] : Fièvres intermittentes. La Revue du praticien 2002;52:133–79.
- [86] **Masson C , Bouvard B , Audran M .** Syndromes auto-inflammatoires . Encyclopédies medico chirurgicales . Elsevier Masson 14- 210- A- 20 , 2008.
- [87] **Ayfer Inal , Mustafa Yilmaz , Seval Guneser Kendirli , Derya Ufuk Altinas .** The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever : experience of a single tertiary center . Rheumatol Int (2009) 29 : 1279 – 1285 .
- [88] **Livneh A, Drenth JPH, Klasen IS, et al.** Familial Mediterranean fever and hyperimmunoglobulinemia D syndrome : two diseases with distinct clinical, serologic, and genetic features. J Rheumatol 1997 ; 24: 1558-63.
- [89] **Gershoni- Baruch R , Brik R , Zacks N , et al .** The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever . Arthritis Rheum 2003 ; 48: 1149-45.

- [90] **Shohat M, Danon YL, RotterJI.** FamilialMediterraneanfever:analysis of inheritance and current linkage data. AmJMed Genet1992; 44:183-88.
- [91] **.Stoffman N, Magal N, Shohat T et al.** Higher than expected carrier rates for Familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. Eur J Hum Genet 2000; 8:307-10.
- [92] **Zissin R, Rathaus V, GayerGetal.** CT Findings in patients with familial Mediterranean fever during an acute Abdominal attack. Br J Radiol 2003; 76:22-5.
- [93] **J. J Bénichou .** Journal de pédiatrie et de puériculture num 8-1990 .
- [94] **Perelman R .** La maladie periodique . Med Infant 1985 ; 92 : 109 – 17.
- [95] **van der Meer JW,Vossen JM, Radl J Et al.** Hyper immunoglobulinaemia D and periodic fever :a new syndrome. Lancet 1984;1:1087-90.
- [96] **Marshall GS, Edwards KM, ButlerJ, Lawton AR.** Syndrome of periodic fever, pharyngitis,and aphthous stomatitis.J Pediatr 1987; 110:43-6.
- [97] **Vildan Ertekin , Mukadder Ayse , Handan Alp , Nebahat Yilmaz .** Familial Mediterranean fever protacted febrile myalgia in children : report of two cases . Rheumatol Int (2005) 25 : 398- 400.

- [98] **Ben-Chetrit E, Levy M (1998)** Familial Mediterranean fever. *Lancet* 351:659–664
- [99] **Drenth JP, van der Meer . JW (2001)** Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345:1748–1757.
- [100] **Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y et al (2000)** . Severe and prolonged febrile myalgia in familial Mediterranean fever. *Scand J Rheumatol* 29:394–395.
- [101] **Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H et al (1999)** . Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM* 92:309–318.
- [102] **Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y et al (2002)** .Familial Mediterranean fever. *South Med J* 95:1400–1403.
- [103] **Livneh A, Langevitz P (2000)** . Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14:477–498 .
- [104] **Langevitz P, Zemer D, Livneh A et al (1994)** . Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 21:1708–1709.
- [105] **Reinert Ph** . Maladie periodique . les maladies systemiques de l'enfant . 1 vol . Paris p ; 82.8 .

- [106] **Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai A (1988).** Acute orchitis in familial Mediterranean fever. *Ann Int Med* 109: 164±165 .
- [107] **Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D (1994)** .Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg* 81: 894±896.
- [108] **Cagdas DN, Gucer S, Kale G, et al.** Familial Mediterranean Fever and mesangial proliferative glomerulonephritis: report of a case and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1352-4.
- [109] **Donato Rigante , Gilda Federico , Pietro Farrara , Nicola Maggiano , Laura Avallone .** IgA nephropathy in an Italian child with familial Mediterranean fever . *Pediatr Nephrol* (2005) 20 : 1642-1644.
- [110] **La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, Kone-Paut I, Touitou I, Manna R (2003)** .Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 11:50–56.
- [111] **Sohar E, Gafni J, Mordehai P, Heller H.** Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967 ; 43 : 227-53.
- [112] **Gang N, Drenth JPH, Langevitz P, et al.** Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 890-7.

- [113] **Matzner Y, Brzezinski A.** C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 287-90.
- [114] **Gang N, Drenth JPH, Langevitz P, et al.** Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 890-7.
- [115] **Notarnicola C, Didelot MN, Seguret F, Demaille J, Touitou I.** Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun* 2002 ; 3 : 43-5.
- [116] **Livneh A, Drenth JPH, Klasen IS, et al.** Familial Mediterranean fever and hyperimmunoglobulinemia D syndrome : two diseases with distinct clinical, serologic, and genetic features. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1558-63.
- [117] **Akarsu AN, SaatciU, Ozen S et al.** Genetic linkage study of familial Mediterranean fever(FMF) to 16 p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *J Med Genet* 1997; 34:573-78.
- [118] **Ahmed Settin , Rizk El-Baz , Mohamed Abd Rasool , Hany El-Khalegy , Osman El- Sayed .** Clinical and Molecular Diagnosis of Familial Mediterranean Fever in Egyptian Children . *J Gastrointestin Liver Dis* June 2007 Vol 16 No 2 , 141-145 .

- [119] **Al-Alami JR, Tayeh MK, Najib DA, et al.** Familial Mediterranean fever mutation frequencies and carrier rates among a mixed Arabic population. Saudi Med J 2003;24:1055-1059
- [120] **Belmahi L , Cherkaoui J , Hama I , Sefiani A .** MEFV mutations in Moroccan patients suffering from familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2012 DOI 10.1007/s00296-010-1732-7.
- [121] **Belmahi L , Sefiani A , Fouveau C , Josué F , Delpech M , Grateau G , Dodé C .** Prevalence and distribution of MEFV mutations among Arabs from the maghreb patients suffering from familial Mediterranean fever . C.R Biologies 329 (2006) 71-74 .
- [122] **Goldfinger SE.** Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1972 ; 287 : 1302.
- [123] **Kallinch T , Haffner D , Niehues T , et al .** Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever : literature review and consensus statement . Pediatrics 2007; 119 : 474-83.
- [124] **Fonnesu C , Cerquaglia C , Giovinale M , et al .** Familial Mediterranean fever : a review for clinical management . Joint Bone Spine 2009; 76: 227-33.
- [125] **Majeed AH, Caroll JE, Khuash F, Hijazi Z (1990) .** Clinical and laboratory observations. Long term colchicine prophylaxis in children with FMF (recurrent hereditary polyserositis). J Pediatr 6: 997–999

- [126] **Ozkaya N , .Yalcinkaya F.** Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever . Clin Rheumatol (2003) 22: 314–317.
- [127] **Astvatsatrian V, Sargysyan H, Arzumanian I (2000).** Colchicine treatment with the children sufering from Familial Mediterranean fever. Familial Mediterranean fever II International Conference. 3–7 May, Antalya-Turkey. (Abstract) G10.
- [128] **Nevyjel M, Pontillo A, Calligaris L, Tommasini A, D’Osualdo A, Watheram HR, Granzotto M, Crovella S, Barbi E, Ventura A (2007)** Diagnostic and therapeutic insights in a severe case of mevalonate kinase deficiency. Pediatrics 119:e523–527.
- [129] **Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith JB, Kastner DL (2006)** .The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. Proc Natl Acad Sci USA 103:9982–9987.
- [130] **Actualités sur la fievre mediterrannée familiale , revue du rhumatisme 78 (2011) 103-106 .**
- 131- Ozen S .** Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. Eur J Pediatr 162(7–8):449–454 (2003) .

- [132] **Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, Schafer C, Stojanov C, Timmann C, Keitzer R, Ozdogan H, Ozen S (2007)** Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 119:e474–483.
- [133] **Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kuncel RW.** Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 1991;18(2): 264-9.
- [134] **Merlini G, Bellotti V.** Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349(6):583-96.
- [135] **Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al.** Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356(23):2361-71.
- [136] **Moser C, Pohl G, Haslinger I, Knapp S, Rowczenio D, Russel T, et al.** Successful treatment of familial mediterranean fever with anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):676-8 .
- [137] **U Saatci , S. Ozen , S. Ozdemir , A. Bakkaloglu , N. Besbas , R. Topaloglu , S. Arslan .**Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis *Eur J Pediatr* (1997) 156: 619±623 .

- [138] **Tekin M , Yalcinkaya F , Tumer N et al .** Familial Mediterranean fever – renal involvement by disease other than amyloid . *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 : 475- 9 .
- [139] **Dode C , Hazenberg BP , Pecheux C , et al .** Mutational spectrum in the MEFV and TNFRSF1A genes in patients suffering from AA amyloidosis and recurrent inflammatory attacks . *Nephrol Dial Tranplant* 2002; 17:1212-7.
- [140] **Cazaneuve C , Ajrapetyan H , Papin S et al .** Identification of MEFV independent modifying genetics factors for familial Mediterranean fever . *Am j Hum Genet* 2000; 67: 1136-43.
- [141] **Touitou I , Picot MC , Domingo C et al .** The MICA region determines the first modifier locus in familial mediterranean fever . *Arthritis Rheum* 2001 ; 44: 163-9 .
- [142] **Yalcinkaya F , Akar N , Misirlioglu M .** Familial Mediterranean fever – amiloidosis and the VAL726Ala mutation . *N Engl J Med* 1998; 338:993-4.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

الحمى العائلية المتوسطة عند الطفل تجربة مستشفى الأطفال بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: ليلى مياز

المزودة في: 04 أكتوبر 1986 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الحمى العائلية المتوسطة - السبب - التشخيص - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عبد العالي بن تهيلة

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: بشري شكيرات

أستاذة في طب الأطفال

السيد: عبد العزيز سفياني

أستاذ في علم الوراثة

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الأطفال