



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



Année: 2021

Thèse N°: 202

FIEVRES RECURRENTES : ETIOLOGIES ET DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Sarah RABBAOUI

Née le 28 Mai 1996 à Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Auto-inflammation; Fièvre; Infection; Prolongée; Récurrence

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saïda TELLAL

Professeur de Biochimie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
عَلَيْهِ
الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie

**Enseignant militaire*

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

**Enseignant militaire*

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique

****Enseignant militaire***

Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

**Enseignant militaire*

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. ALAyachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie

**Enseignant militaire*

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLOGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie

****Enseignant militaire***

Pr. KARBOUBI Lamy
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale

**Enseignant militaire*

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie

**Enseignant militaire*

Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

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

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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

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

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

****Enseignant militaire***

Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A Ma très chère Mère,

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Tu m'as entouré d'une grande affection, et tu as été toujours pour moi un grand support dans les moments les plus difficiles de ma vie.

Sans tes précieux conseils, ta générosité, ton amour et surtout tes prières, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude

C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer toute ma gratitude et te dire tout simplement : je t'aime maman, Merci.

A mon cher père

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser, celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi.

J'espère être la femme et la fille que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

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

A la mémoire de ma grand-mère,

J'aurais bien voulu que tu sois parmi nous en ce jour mémorable.

Ton amour inconditionnel vit toujours en moi et je sais que de l'au-delà tu es fière de moi.

Que la clémence de dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme.

A mon cher frère AMINE et sa femme DERYA et leur fille LINA,

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

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

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.

A mon cher frère ADAM et sa femme ALISA et leur fils ELIAS,

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans votre aide, votre soutien, votre orientation et votre amour.

Malgré l'éloignement, vous étiez toujours présents pour m'orienter et me conseiller.

Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon amour et de ma gratitude les plus sincères.

Je vous souhaite tout le bonheur et le succès que vous méritez dans toute votre vie.

A tous les membres de ma grande famille.

Pour toute l'affection que je vous porte sans condition, et en gage de témoignage de mes sentiments et nos souvenirs partagés.

Je vous remercie pour vos encouragements et je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur.

A ma chère amie Meryem,

Nous voilà arrivées à la fin d'un long et difficile parcours. Tu étais plus qu'une amie, tu es maintenant une sœur.

Tu étais toujours présente pour me soutenir, m'écouter et me gâter. Je t'aime ma sœur et je te dédie ce modeste travail.

A mon cher ami Hamza,

Ta bonté, ta générosité, sont sans limites, ton grand cœur, tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral. Je te remercie et je te dédie ce travail en témoignage de mon affection la plus sincère.

A tous mes amis (IMANE, ANASS, RAJAE, REDA, DOUNIA...),

A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

Et à tous ceux que j'ai omis de citer.

Ce travail vous est précisément dédié,

Que son contenu exprime toute l'estime, le dévouement, le respect et l'amour que je porte pour vous.

Remerciements

A notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur M, Zouhdi

Professeur de Microbiologie

Au CHU Ibn Sina

A l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines.

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur Sekhsokh Yassine

Professeur agrégé de microbiologie

Vous m'avez fait l'immense honneur et le plaisir d'être le rapporteur de notre travail, et d'accepter de me diriger tout au long de ce parcours avec bienveillance et rigueur. Votre amabilité, votre dynamisme et votre compétence ont suscité mon admiration.

J'espère professeur être digne de la confiance que vous avez placé en moi.

Veillez accepter, cher maître, mes vifs remerciements et ma profonde reconnaissance pour l'aide que vous m'avez accordé pour la réalisation de ce travail.

A notre maître et membre du jury

Monsieur Gaouzi Ahmed

Professeur de pédiatrie

*Nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger notre travail.*

*Nous sommes également très honorés de votre présence parmi notre jury de
thèse.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre haute considération
et de nos respectueux sentiments.*

À notre maître et membre du jury

Madame Chadli Mariama

Professeur agrégé de microbiologie

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

Nous tenons bien à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

A notre maître et membre du jury

Madame Tellal Saida

Professeur agrégé en biochimie

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail, pour votre gentillesse et votre compréhension. Votre savoir mis au jugement de notre thèse ne pourra que lui donner plus de valeur. Veuillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre grande considération.

Liste des abréviations

Abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AM	: Acidurie mévalonique
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
ARN	: Acide ribonucléique
CAPS	: Syndromes périodiques associés à la cryopyrine
CIAS1	: Cold induced autoinflammatory syndrome 1
CINCA	: Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular syndrome
CRP	: Protéine C Réactive
EI	: Endocardite infectieuse
FCAS	: Familial cold autoinflammatory syndrome
FDA	: Food and Drug Administration
FMF	: Fièvre méditerranéenne familiale
FPI	: Fièvre prolongée indéterminée
FR	: Fièvre récurrente
FRH	: Fièvre récurrente héréditaire
FRM	: Fièvre récurrente mondiale
FRR	: Fièvre récurrente régionale
HIDS	: Hyper IgD syndrome
HSV	: Herpes simplex virus
Ig	: Immunoglobuline
Il	: Interleukine
INF	: Interféron
MAI	: Maladies auto-inflammatoires

MEFV	: Mediterranean fever gene
MKD	: deficit en mevalonate kinase
MWS	: Muckle-Wells syndrome
NLR	: Nod-like receptor
NLRP3	: Nod-like receptor containing a pyrin domain 3
NOMID	: Neonatal-onset multisystem inflammatory disease
OVLT	: Organum Vasculosum Lamina Terminalis
PAMPs	: Pathogen associated molecular patterns
PFAPA	: Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenitis
PG	: Prostaglandine
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PRR	: Pattern recognition receptors
R-JH	: Réaction de Jrisch Herxheimer
SAA	: Sérum amyloïde A
SNC	: Système nerveux central
TDM	: Tomodensitométrie
TEP scan	: Tomographie par émission de positons
TLR	: Toll-like receptor
TNF	: Tumor necrosis factor ou facteur de nécrose tumorale
TRAPS	: TNF receptor associated periodic syndrome
VHB	: Virus d'hépatite B
VHC	: Virus d'hépatite C
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine
VMP	: Variable membrane proteins
VS	: Vitesse de sédimentation

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Principe de la thermorégulation.....	19
Figure 2: Réponse au froid ou thermogénèse.....	21
Figure 3: Mécanismes d'échanges thermiques	22
Figure 4: mécanisme de la fièvre.....	24
Figure 5: Distribution de la Fièvre méditerranéenne familiale selon le type de mutation.....	28
Figure 6: Réservoir et cycle épidémiologique des différentes fièvres récurrentes à Borrelia	32
Figure 7: Aspect du pou de corps, vecteur de la fièvre récurrente mondiale	33
Figure 8: Aspect des tiques molles, vecteurs de la fièvre récurrente régionale.....	34
Figure 9: Distribution géographique des fièvres récurrentes à Borrelia	36
Figure 10: système immunitaire inné	40
Figure 11: Théorie pro-inflammatoire de la protéine responsable de la la fièvre méditerranéenne familiale	42
Figure 12: Pathogénèse du déficit en mévalonate kinase.....	44
Figure 13: Age de début des différentes maladies auto-inflammatoires	49
Figure 14: Durée moyenne des poussées des maladies auto-inflammatoires	52
Figure 15: Aspect typique de la courbe de température au cours des accès inflammatoires des trois principales fièvres récurrentes héréditaires	54
Figure 16: Erythème érysipéloïde de la fièvre méditerranéenne familiale	58
Figure 17: Lésions érythémateuses d'un Nourrisson en période de l'accès fébrile.....	62

Figure 18: Aspects cliniques en poussée du syndrome périodique lié au récepteur du TNF	64
Figure 19: Dysmorphie faciale chez un enfant atteint du syndrome CINCA	65
Figure 20: Lésions cutanées chez des patients ayant le CINCA syndrome	66
Figure 21: Hypertrophie rotulienne chez un patient ayant le CINCA syndrome	66
Figure 22: Urticaire chez deux personnes atteintes respectivement d'un syndrome de Muckle-Wells (en haut) et d'une urticaire familiale au froid (en bas).	68
Figure 23: Courbe de température de la fièvre récurrente à Borrélia.....	71
Figure 24: (a) Eruption pétéchiale touchant le tronc chez un patient ayant une fièvre récurrente à Borrélia.....	72
Figure 25: Hémorragie cérébrale au 6ème jour, cause de décès chez un individu infecté par B. recurrentis	74
Figure 26: Représentation schématique du gène MEFV et de la protéine codée Pyrine	84
Figure 27: Représentation schématique de la localisation des mutations du gène NLRP3	87
Figure 28: Approche moléculaire du diagnostic de fièvre récurrente héréditaire	88
Figure 29: Eléments du diagnostic devant une fièvre récurrente	96
Figure 30: Algorithme décisionnel devant une fièvre récurrente inexplicée	100

Liste des tableaux

Tableau I: Classification des principaux syndromes auto-inflammatoires responsables de fièvres récurrentes héréditaires.	8
Tableau II: Principaux agents infectieux responsables de fièvre récurrentes infectieuses	10
Tableau III: Causes inflammatoires de fièvres récurrentes.....	12
Tableau IV: Causes diverses de fièvres récurrentes.....	13
Tableau V: Pourcentages de diagnostic selon le caractère récurrent ou continu de la fièvre prolongée inexplicée	17
Tableau VI: profil épidémiologique des fièvres récurrentes héréditaires.	30
Tableau VII: Tableau résumant les différentes manifestations cutanées du syndrome de l'hyper IgD	61
Tableau VIII: Caractéristiques cliniques des principales fièvres récurrentes héréditaires	69
Tableau IX: Eléments à rapporter lors de l'examen d'un patient présentant une fièvre récurrente	97
Tableau X: Utilisations potentielles des inhibiteurs de l'IL-1 en thérapeutique	105

Sommaire

I. Introduction	2
II. Généralités	5
III. Historique	15
IV. Rappels	19
1. Thermorégulation	19
2. Physiopathologie de la fièvre	23
2.1. Notions différentielles entre fièvre et hyperthermie	23
2.2. Origine et mécanisme pathogénique de la fièvre	23
2.3. Contrôle physiologique de la fièvre et le système antipyrétique	25
V. Epidémiologie	27
1. Fièvres récurrentes héréditaires ou auto-inflammatoires	27
1.1. Fièvre méditerranéenne familiale	27
1.2. Syndrome périodique lié au récepteur du TNF	29
1.3. Déficit partiel en mévalonate kinase	29
1.4. Syndromes périodiques liés à la cryopyrine: urticaire familiale au froid, syndrome de Muckle-Wells et syndrome CINCA	29
2. Fièvres récurrentes infectieuses	31
VI. Physiopathologie	38
1. Maladies auto-inflammatoires	38
1.1. Notion différentielle entre l'auto-inflammation et l'auto-immunité	38
1.2. Rappel immunologique	38

1.3. Physiopathologie spécifique	41
2. Fièvres récurrentes infectieuses	45
VII. Etude clinique	48
1. Fièvres récurrentes héréditaires	48
1.1. Age de début	48
1.2. Caractéristiques des poussées	49
1.3. Caractéristiques de la fièvre	52
1.4. Manifestations cliniques spécifiques	55
1.4.1. Fièvre méditerranéenne familiale	55
1.4.2. Déficit en mévalonate kinase	60
1.4.3. Syndrome périodique lié au récepteur du TNF	63
1.4.4. Syndromes périodiques liés à la cryopyrine	65
2. Fièvres récurrentes infectieuses	70
2.1. Fièvre récurrente des Borrélioses	70
2.1.1. Episodes fébriles	70
2.1.2. Manifestations cliniques	71
2.1.3. Complications	73
2.1.4. Fièvres récurrentes chez la femme enceinte	74
2.2. Fièvre récurrente de la tuberculose	75
2.3. Endocardite infectieuse	75
2.4. Paludisme	76
2.5. Autres infections	77

3. Pathologies inflammatoires	77
3.1. Maladie de Still	77
3.2. Maladie de Behçet	78
3.3. Polychondrite atrophiante	78
4. Pathologies tumorales	78
VIII. Etude biologique	81
1. Syndrome auto-inflammatoire	81
1.1. Syndrome inflammatoire biologique	81
1.2. Anomalies de l'hémogramme	83
1.3. Aspects génétiques et pathologie moléculaire	83
2. Pathologie infectieuse	88
2.1. Syndrome infectieux biologique	88
IX. Stratégie diagnostique	93
1. Eléments du diagnostic	93
1.1. Interrogatoire	94
1.2. Examen clinique	94
1.3. Examens complémentaires	95
2. Conduite à tenir diagnostique	98
X. Prise en charge thérapeutique	102
1. Objectifs de la prise en charge des fièvres récurrentes	102
2. Choix du traitement	103
2.1. Paracétamol	103

2.2. Anti-inflammatoires et Corticostéroïdes	103
2.3.Colchicine	103
2.4. Anti-TNF α	104
2.5. Anti-IL 1	104
2.6. Antibiotiques	106
2.7. Antituberculeux	106
2.8. Autres traitements	107
3. Modalités et indications thérapeutiques	107
3.1. Devant un diagnostic certain	107
3.1.1. Devant une pathologie auto-inflammatoire	107
3.1.2. Devant une pathologie infectieuse	111
3.2. Traitement d'épreuve	112
XI. Evolution et pronostic	115
XII. Conclusion	117
Résumés	118
Références	122

Introduction

I. Introduction :

La fièvre est une élévation de la température centrale au-dessus des valeurs normales, c'est un motif fréquent de consultation en médecine et dans toutes spécialités confondues, traduisant ainsi cliniquement un large éventail de pathologies.

Dans certains cas, la fièvre peut se répéter dans le temps et réapparaître à des intervalles libres d'apyrexie variables, source de préoccupation plus importante aussi bien du patient que du médecin traitant.

Dans notre étude, nous porterons l'attention sur l'entité de fièvres récurrentes qui sont des épisodes successifs de fièvres nues ou accompagnées d'une symptomatologie plus ou moins stéréotypée, de durée spontanément limitée dans le temps, entrecoupées de périodes d'apyrexie et se reproduisant pendant des mois ou années. Le rythme des épisodes dans le temps permet de définir le caractère périodique ou non [1].

Bien que la fièvre récurrente soit fréquente, représentant 18 à 42 % des fièvres d'origine inconnue chez les adultes [2] et 69% dans les cas pédiatriques récents [3], il manque tout de même une définition ferme.

En raison de leur faible prévalence ainsi que leurs signes cliniques peu spécifiques, le diagnostic de ces pathologies reste tout de même difficile à établir bien que la stratégie diagnostique est différente de celle adoptée pour les fièvres d'évolution continues.

D'autant plus que leur champ étiologique est large, allant des infections récidivantes classiques, passant par les maladies systémiques, les néoplasies aux maladies auto inflammatoires monogéniques ou multifactorielles ainsi que

d'autres causes diverses, nécessitant des investigations cliniques, biologiques et héréditaires approfondies pouvant s'étaler sur une période de temps considérablement longue.

Les données limitées de la littérature ne permettent pas de proposer une conduite à tenir ou un algorithme décisionnel standardisé du fait du grand polymorphisme clinique, biologique et génétique. Cependant le diagnostic et le traitement précoce et efficace ont un effet sur la morbidité à court terme, améliorent la qualité de vie des patients et pourraient prévenir à long terme les complications pouvant entraîner la mortalité [4].

Les objectifs de notre étude sont :

- Déterminer le spectre étiologique des fièvres récurrentes d'après les données de la littérature.
- Etudier les caractéristiques cliniques, biologiques/génétiques des principales fièvres récurrentes et leur intérêt dans la recherche étiologique.
- Conclure des stratégies diagnostiques et thérapeutiques adéquates.

Généralités

II. Généralités :

- Définition et classification :

Tout d'abord la fièvre par définition, désigne toute hausse de la température centrale au-dessus des variations normales circadiennes (au-dessus de 38°C le matin et 38.3°C le soir) [5], en l'absence d'effort physique ,chez une personne normalement couverte et dans une température ambiante tempérée, en réponse à un processus pathologique.

Les fièvres récurrentes sont des fièvres prolongées car elles récidivent, mais leur définition reste toujours non consensuelle. En 1993, Knockaert et al. ont défini la fièvre récurrente comme une fièvre cyclique avec une rémission apparente de la maladie pendant des intervalles d'apyrexie d'au moins deux semaines [6]. Pour évaluer la récurrence, d'autres auteurs ont exigé au moins trois épisodes fébriles sur une période de six mois, avec un intervalle libre minimum de sept jours entre les épisodes [7]. Dans cette étude nous adopterons cette dernière définition large, exigeant la survenue d'au moins trois épisodes, ce qui exclut les maladies dans lesquelles la fièvre a un aspect biphasique, comme la poliomyélite, la leptospirose, la fièvre jaune, la fièvre à tiques du Colorado et les fièvres hémorragiques virales [8]. Ainsi que seront exclues les récurrences fébriles liées à la rechute d'une maladie connue due à l'arrêt du traitement, de même que les fièvres rendues discontinues par l'emploi répété d'antibiotiques et/ou d'anti-inflammatoires et/ou immunosuppresseurs.

Dans le but de mieux comprendre et cerner cette entité spécifique de fièvres dont le champ étiologique est large, il est nécessaire de conduire une anamnèse détaillée (y compris la généalogie), un examen physique ciblé et des investigations réfléchies permettant ainsi une classification plus claire et détaillée.

1) Les fièvres récurrentes héréditaires (FRH) ou auto-inflammatoires (périodiques ou intermittentes) ont été le premier groupe à être classé, un groupe d'affections caractérisées par des accès fébriles récidivants sans cause infectieuse, résolutifs en quelques heures voire quelques jours, associés à des phénomènes inflammatoires générés spontanément par le corps et touchant en premier lieu les séreuses, les synoviales et la peau.

Elles sont caractérisées par l'existence de mutations dans les gènes impliqués dans la réponse innée du système immunitaire, c'est-à-dire dans la réponse inflammatoire. Elles constituent un sous-groupe de la grande famille des maladies auto-inflammatoires [9].

Plusieurs maladies peuvent être à l'origine d'une fièvre récurrente auto-inflammatoire.

Le prototype de ces maladies inflammatoires était :

- La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) (Mediterranean fever) ou fièvre périodique, chef de file des FRH, est une maladie génétique autosomique récessive associée à la présence de deux mutations du gène MEFV, codant pour une protéine nommée pyrine, impliquée dans la réponse inflammatoire et l'apoptose [10].
- Le syndrome périodique lié au récepteur du TNF dénommé TRAPS (TNF receptor associated periodic syndrome), est une maladie autosomique dominante très rare, due à une mutation dans le gène TNFRSF1A qui code pour le récepteur de type 1 du facteur de nécrose tumorale (TNF).

- Le déficit partiel en mévalonate kinase (MKD), anciennement dénommé *syndrome d'hyper IgD* ou *HIDS*, est une maladie autosomique récessive, due à une mutation du gène *MVK*, codant pour l'enzyme mévalonate kinase.
- Les syndromes périodiques liés à la cryopyrine ou *CAPS* sont des maladies autosomiques dominantes rares, rassemblant trois entités car liées à des mutations du même gène : le syndrome *FCAS* (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) ou urticaire familiale au froid, le syndrome de Muckle-Wells (*MWS*) et le syndrome *CINCA* (Chronique, Infantile, Neurologique, Cutané, Articulaire) ou *NOMID* (Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease) dans la littérature anglo-saxonne. Ces trois entités représentent le spectre clinique de la même maladie où le *FCAS* est la forme la plus atténuée et le *CINCA/NOMID* la forme la plus grave. Elles sont causées par une mutation dans le gène *NLRP3/CIAS1* qui code pour les récepteurs de signaux de danger à l'intérieur des leucocytes [1].

Aujourd'hui, le champ des maladies auto-inflammatoires s'est étendu au-delà des *FRH* monogéniques avec la découverte de syndromes d'origine multifactorielle ou polygéniques, non directement liés à un seul gène, comme le *PFAPA* (syndrome de fièvre périodique avec stomatite aphteuse, pharyngite et adénite cervicale) dont aucune mutation génétique n'a été décrite mais un antécédent familial est retrouvé chez 14 % des patients avec *PFAPA* laissant supposer un mécanisme génétique encore inconnu [11].

Autres maladies auto-inflammatoires fébriles très rares peuvent s'accompagner de fièvre et ne sont pas rapportées de manière exhaustive dans notre étude.

Tableau I: Classification des principaux syndromes auto-inflammatoires responsables de fièvres récurrentes héréditaires [12].

Syndromes fébriles périodiques classiques
<ul style="list-style-type: none">• Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)• Syndrome périodique associé au récepteur de TNF (TRAPS)• Syndrome de fièvre avec hyper-IgD
Syndromes périodiques liés la cryopyrine
<ul style="list-style-type: none">• Urticaire familiale au froid• Syndrome de Muckle-Wells (MWS)• NOMID/CINCA
Autres maladies auto-inflammatoires
<ul style="list-style-type: none">• Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (syndrome PAPA)• Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis, (syndrome PFAPA)• Syndrome de Schnitzler• Syndrome de still• Syndrome de Blau• Déficience de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1B• Arthrite pédiatrique granulomateuse

2) Les fièvres récurrentes infectieuses représentent le second groupe dont la composante infectieuse est impérativement incriminée. Elles sont caractérisées par une fièvre fluctuante avec de brefs retours à l'apyrexie rarement libres de tout symptôme. Certains agents infectieux (bactériens, viraux ou parasitaires) sont connus pour entraîner des fièvres récurrentes.

Parmi les causes infectieuses classiquement décrites comme responsables de fièvre périodique, on retient l'origine parasitaires, principalement le paludisme ou malaria avec les fièvres tierces ou quartes. Les leishmanioses viscérales peuvent également mais exceptionnellement être en cause.

Les borrelioses récurrentes sont des infections dues à des borrelia n'appartenant pas au complexe *Borrelia burgdorferi*, responsables de la fièvre récurrente à poux (de type épidémique, due à *Borrelia recurrentis*) et les fièvres récurrentes à tiques (de type endémique, dues à *Borrelia hispanica*, *B. duttonii*, etc.) [13].

Certaines bactéries à développement intracellulaire comme la brucellose, les rickettsioses ou les coxielloses méritent d'être évoquées car en fonction du contexte épidémiologique local, elles peuvent parfois être en cause.

Cependant, il est nécessaire de mentionner que les fièvres récurrentes les plus communes de nature infectieuse sont les infections bactériennes focales, en l'occurrence les fièvres canalaies (infections des voies biliaires, infections urinaires, sigmoïdite, etc.) ou en rapport avec un foyer bactérien profond localisé (ORL, dentaire, osseux, rétropéritonéal, etc.) [14]. Les endocardites infectieuses peuvent aussi représenter une cause potentielle de fièvre intermittente à ne pas méconnaître.

Bien que les infections virales indépendantes et répétées soient la cause la plus fréquente de fièvre récurrente chez les enfants, il est rare qu'une seule maladie virale soit responsable de multiples épisodes fébriles [7].

Les infections à l'EBV, le parvovirus B19 et le HSV1 et HSV2 ont également été incriminées dans la fièvre à répétition.

Tableau II: Principaux agents infectieux responsables de fièvre récurrentes infectieuses [4].

Causes infectieuses	
<ul style="list-style-type: none"> • Bactérienne ou mycobactérienne 	<ul style="list-style-type: none"> • Brucellose, abcès dentaire, endocardite, mycobactéries non tuberculeuses (p. ex. Mycobacterium Chelonae), infection bactérienne occulte, infections bactériennes récurrentes, fièvre récidivante (Borrelia autre que Borrelia burgdorferi), Yersinia enterocolitica
<ul style="list-style-type: none"> • Parasitaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Paludisme (p. ex. Plasmodium vivax, Plasmodium ovale), leishmaniose viscérale
<ul style="list-style-type: none"> • Virale 	<ul style="list-style-type: none"> • Virus d'Epstein-Barr (mononucléose infectieuse), virus de l'hépatite, infections virales récurrentes

3) Les fièvre récurrentes inflammatoires non-héréditaires et non infectieuses représentent la troisième entité regroupant un large éventail de pathologies inflammatoires. Les vascularites, les maladies inflammatoires du tube digestif, et les connectivites peuvent se présenter sous l'aspect d'une fièvre récurrente, mais le syndrome inflammatoire biologique est souvent présent entre les poussées fébriles.

La maladie de Still est la principale cause responsable de fièvre inexplicée de l'adulte jeune avec un tableau associant une fièvre typiquement intermittente, souvent très élevée (41°C).

Bien que la fièvre au cours de la maladie de Behçet soit considérée comme étant relativement rare. Toutefois La maladie peut se présenter sous la forme d'une FPI avec des intervalles de rémission spontanée.

Parmi les causes courantes de fièvre récurrente, il est important de mentionner la maladie de Crohn, la polychondrite atrophiante, la maladie de Horton ainsi que d'autres maladies systémiques.

Tableau III: Causes inflammatoires de fièvres récurrentes [2].

Causes fréquentes
Maladie de Still de l'adulte Maladie de Behçet
Causes rares
Polychondrite atrophiante Maladie de Horton Lupus érythémateux systémique Spondylarthrites Chondrocalcinose articulaire Sarcoïdose Maladie de Crohn
Causes exceptionnelles
Vascularite à ANCA Périartérite noueuse Maladie de Takayasu Syndrome de Kikuchi-Fujimoto

4) Les fièvres récurrentes de causes diverses représentent finalement le dernier groupe. Les causes tumorales, dominées par les hémopathies, plutôt responsables de fièvres prolongées que récurrentes, et les tumeurs (cancer du côlon, cancer du rein) restent tout de même une cause possible de récurrence fébrile.

Parmi les autres causes rares de fièvre récurrente, on peut citer la fièvre factice, le diabète insipide, la fièvre médicamenteuse, les troubles histiocytaires et les anomalies du système nerveux central, telles que l'agénésie du corps calleux ou d'un dysfonctionnement hypothalamique [7].

Tableau IV: Causes diverses de fièvres récurrentes [2].

Cancer du côlon
Lymphome malin non-Hodgkinien
Maladie de Hodgkin
Pneumopathies d'hypersensibilité
Fièvres aux métaux (« fièvre du lundi matin »)
Myxome cardiaque
Maladie veineuse thromboembolique
Embolies de cristaux de cholestérol
Phéochromocytome
Fièvres médicamenteuses

Historique

III. Historique :

Le concept de fièvre, était bien connu dans l'Antiquité, mais était perçu à cette époque comme un phénomène « surnaturel ». Hippocrate (5^e-4^e siècle avant notre ère) a cherché à déterminer les différents types de fièvre et y a rattaché sa théorie des humeurs, ainsi les mentions éventuelles de « fièvres récurrentes » existaient déjà chez Hippocrate notamment lorsqu'il les relie à la composante épidémique (en évoquant les symptômes de fièvres intermittentes en liaison à certaines situations climatiques et environnementales)

Au II^e siècle, le médecin grec, Galien, a décrit la fièvre périodique et l'a attribuée à différentes phases de la lune. [15]

Depuis, plusieurs essais de compréhension des fièvres récurrentes ont été trouvées dans la littérature en l'occurrence les fièvres récurrentes et leurs causes principalement infectieuses.

En 1739, la première description valable de fièvre récurrente fut réalisée par un médecin de Dublin, John Ruddy . Souvent confondue avec le typhus, sous le terme de « typhus récurrent » [16].

Pendant le même siècle, dans son système nosologique, François Boissier de Sauvages classe la fièvre comme le deuxième type de maladie, la fièvre intermittente représentait un ordre de 4 ou 5 genres, comprenant chacun 40 à 60 variétés.

En 1802, William Heberden dans son livre "The History and Cure of the Disease Review", a parlé d'une entité clinique caractérisée par l'existence de crises fébriles périodiques et douleurs abdominales ainsi que d'autres signes cliniques surviennent pendant quelques jours, et se reproduisent pendant des années et à de courts intervalles réguliers [17].

Dans les années 1840, après une épidémie à Edimbourg, la fièvre récurrente a reçu son nom par David Craigie (médecin d'Édimbourg) en 1843, mais l'étiologie de la maladie n'a pas été mieux comprise pendant une décennie [18].

En 1857, le médecin David Livingstone est crédité du premier récit d'une maladie associée à la morsure de tiques molles en Angola et au Mozambique [19].

Près d'un siècle plus tard, des publications de cas sporadiques ont été rapportées sous plusieurs noms.

En 1908, Janeway et Mosenthal rapportent le cas d'une jeune fille, qui présentait des épisodes récidivants de fièvre et douleurs abdominales, sous le nom de syndrome paroxystique peu commun [20].

En 1930, Alt et Barker publient l'observation d'un jeune homme atteint de fièvre récurrente, douleurs abdominales et articulaires, sous le nom « de fièvre d'origine inconnue » [21].

Mais ce n'est que récemment que le terme de « fièvres récurrentes prolongées » fut employé, et cette entité a été individualisée pour la première fois *en 1974*.

En 1993, Knockaert et al, à l'issue de d'une recherche sur les fièvres prolongées, ont étudié une série de 45 fièvres épisodiques, et ont publié la première série homogène de fièvres récurrentes inexplicées [6].

Ce n'est que depuis ces 20 dernières années, avec les progrès de la microbiologie (notamment le microscope) et l'avancée de la génétique, que de nouveaux concepts sont désignés permettant l'élargissement du spectre clinique de l'affection, et la description de nouvelles associations pathologiques.

Tableau V: Pourcentages de diagnostic selon le caractère récurrent ou continu de la fièvre prolongée inexpliquée [2].

Auteurs, année de publication Nombre de patients	Fièvres récurrentes	Fièvres continues
Knockaert et al., 1993 n = 199	49 % (45 patients)	82 % (154 patients)
De Kleijn et al., 1997 n = 167	50 % (56 patients)	80 % (111 patients)
Vandershueren et al., 2003 n = 290	52 % (105 patients)	74 % (185 patients)
Bleeker-Rovers et al., 2007 n = 73	24 % (25 patients)	69 % (48 patients)

Rappels

IV. Rappels :

1. Thermorégulation :

L'Homme est un homéotherme (température régulée), c'est-à-dire que la température du corps humain reste plus ou moins constante, proche de 37°C indépendamment du milieu extérieur.

La thermorégulation représente ainsi l'ensemble des processus permettant à l'homme le maintien de la température interne dans les limites normales, reposant sur un équilibre constant entre les apports et les pertes de chaleur.

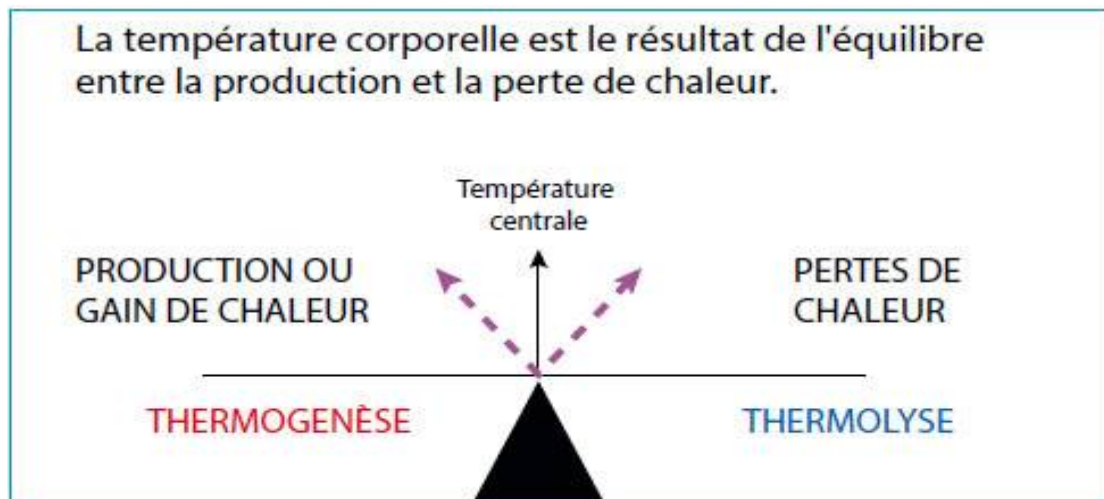


Figure 1: Principe de la thermorégulation [22]

C'est un système complexe, mettant en jeu 2 composantes : le centre thermorégulateur et les thermorécepteurs.

Les thermorécepteurs sont constitués de 2 compartiments distincts. Le compartiment central ou « noyau », constitué par les viscères thoraciques et abdominaux, le système nerveux central et les muscles squelettiques, dont la température est fortement régulée et stable autour de 37°C. Le compartiment périphérique constitué de la peau et des tissus sous-cutanés, sert de tampon thermique et peut avoir une température variable, entre 10 et 40°C.

Le centre de thermorégulation est représenté par l'hypothalamus, plus précisément le noyau paraventriculaire situé dans la région pré-optique de l'hypothalamus antérieur. Ce centre se comporte comme un thermostat, il intègre les informations thermiques provenant des thermorécepteurs et déclenche des réponses thermorégulatrices assurant le maintien de la T° centrale proche de 37°C, permettant ainsi l'homéostasie [23].

L'intégration des informations thermiques issues des récepteurs chaud et froid par le centre hypothalamique détermine deux réponses thermorégulatrices : la thermogénèse et la thermolyse.

- La thermogénèse ou réponse au froid : (figure 7)

- **Vasoconstriction** : 1 ère réponse (commande adrénergique centrale via récepteurs alpha-1).
- **Frisson** : activité musculaire involontaire, activée par les motoneurones alpha spinaux.
- **Augmentation de la thermogénèse chimique** : (sympathique) augmentation du catabolisme des cellules graisseuses en réponse à une stimulation adrénergique ou thyroïdiennes.

• La thermolyse ou réponse à la chaleur :

- **Sudation** : Réponse thermorégulatrice physiologique la plus efficace.
- **Vasodilatation** : Vasodilatation pré-capillaire.
- **Parasympathique** (acétylcholine).

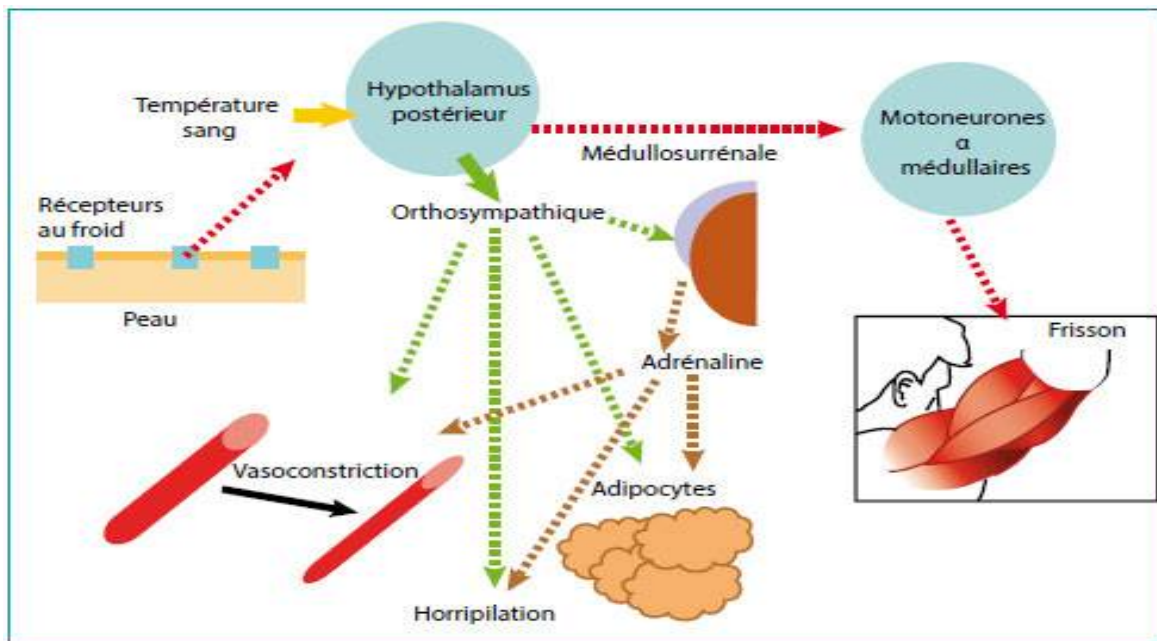


Figure 2: Réponse au froid ou thermogénèse [22]

Il existe en effet 4 mécanismes d'échanges thermiques :

- Radiation** : sous forme d'infrarouge sans contact entre un objet plus chaud et un objet plus froid. Ex : soleil
- Conduction** : le transfert de chaleur d'un objet à un autre se fait par contact. Ex : Bain.
- Convection** : transfert de chaleur par déplacement de matière. Ex : Courant d'air.
- Évaporation** : la transformation du liquide en vapeur : transpiration, respiration

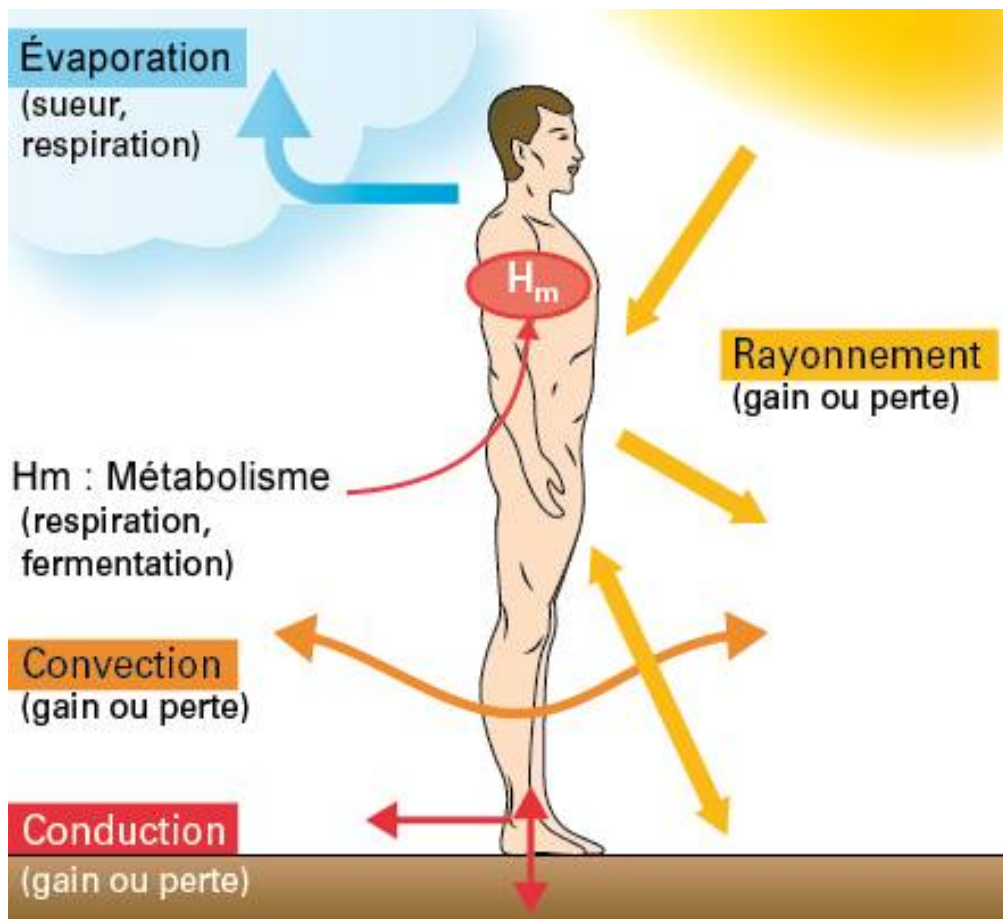


Figure 3: Mécanismes d'échanges thermiques [24]

2. Physiopathologie de la fièvre :

2.1 Notions différentielles entre fièvre et hyperthermie :

La fièvre se caractérise par un déplacement du point d'équilibre vers le haut avec une élévation de la température centrale au-dessus de 38°C, en l'absence d'activité physique intense, dans une température ambiante tempérée et chez une personne normalement couverte [25]. Elle survient lorsque le thermostat du corps (l'hypothalamus) se réinitialise à une température plus élevée, sous l'effet de substances chimiques circulant dans le sang (prostaglandines, autres), dans le but de faciliter la "lutte" contre les "agresseurs".

L'hyperthermie quant à elle, est une élévation de la température corporelle qui ne dépend pas de la commande hypothalamique, c'est-à-dire sans modification du point d'équilibre thermique. C'est une impossibilité pour l'organisme de conserver une température normale par dysrégulation des mécanismes de thermogénèse/thermolyse (excès de thermogénèse ou insuffisance de thermolyse), entraînant l'accumulation de chaleur exogène.

2.2 Origine et mécanisme pathogénique de la fièvre :

La fièvre est une élévation thermique sous l'effet des substances sanguines dites pyrogènes.

Ces pyrogènes peuvent être d'origine exogènes (provenance extérieure) ou endogènes (produite par l'organisme fébrile).

- Les pyrogènes exogènes : Ce sont des substances ne provenant pas de l'hôte, mais des microorganismes qui l'infectent et qui peuvent être des bactéries, des champignons, des virus ou des parasites [26]. Les plus connus sont les toxines bactériennes.

- Les pyrogènes endogènes : représentés par les cytokines produites par les leucocytes activés soit par des pyrogènes exogènes, d'autres stress cellulaires (radiations ionisantes, brûlures...) ou par les cytokines elles-mêmes. Cela explique que la fièvre n'est pas toujours synonyme d'infection. Les plus impliqués sont l'IL6 (Interleukine6), IL1 (Interleukine1), TNF α (Tumor Necrosis Factor α), INF (Interféron).

Les cytokines circulantes entrent en contact avec l'hypothalamus et, sans pénétrer dans le système nerveux central, activent les cellules endothéliales des organes circonvoqués, dont le Organum Vasculosum Lamina Terminalis (OVLT), car ces derniers sont non-protégés par la barrière hémato-encéphalique et possèdent des récepteurs membranaires pour les cytokines. Activant ainsi une cascade de réactions chimiques qui augmente la synthèse de prostaglandines E2.

Les PG E2 pénètrent dans l'aire pré-optique antérieure de l'hypothalamus en se fixant sur leurs récepteurs spécifiques (EP 3), et induisent la production de neurotransmetteur adénosine monophosphate cyclique (AMPC) responsable de l'augmentation de la température du thermostat [27].

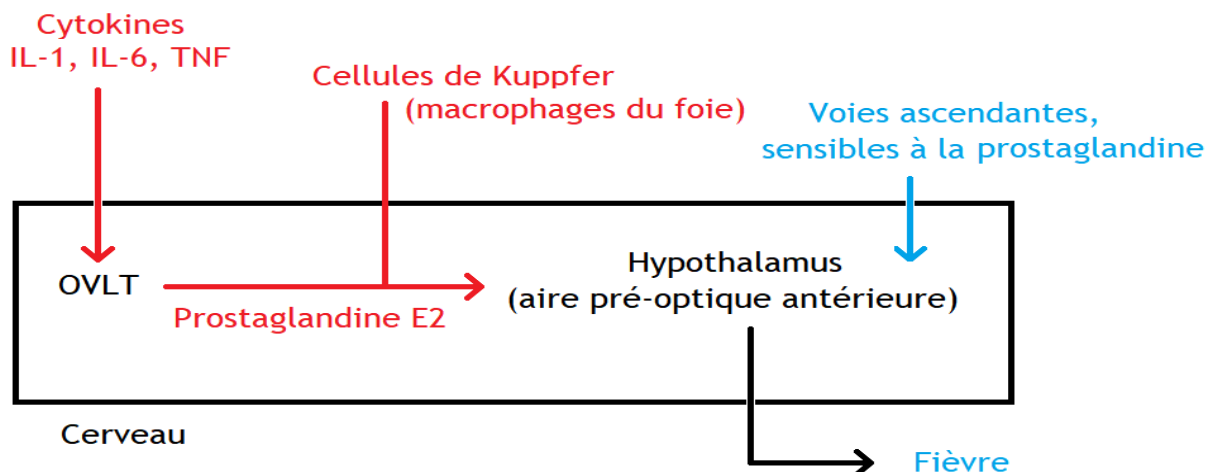


Figure 4: mécanisme de la fièvre [28]

2.3 Contrôle physiologique de la fièvre et le système antipyrétique :

Lorsque l'agression est contrôlée par la réponse immunitaire et la réaction inflammatoire, l'hypothalamus en est informé par la baisse de la concentration sanguine des cytokines et la synthèse d'antagonistes des cytokines pyrogènes [27].

La température du thermostat hypothalamique revient alors à son niveau basal. Ceci entraîne l'activation de la thermolyse physiologique et ainsi une perte de chaleur corporelle due à la vasodilatation cutanée et à la sudation, permettant une normalisation de la température corporelle (phase de défervescence).

Dans le contexte de fièvres à récurrence, l'alternance entre le système pyrétiq ue et le système antipyrétique se déroule à répétition ou en cercle vicieux.

Epidémiologie

V. Epidémiologie :

1. Fièvres récurrentes héréditaires ou auto-inflammatoires :

1.1. Fièvre méditerranéenne familiale

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) représente le prototype de la fièvre récurrente héréditaire, car elle est la plus fréquente et probablement la plus étudiée et la mieux connue.

Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive, non universelle affectant essentiellement des groupes ethniques et/ou certaines populations. Particulièrement fréquente au Moyen-Orient et au pourtour méditerranéen : chez les Arméniens, les Turcs, les arabes de l'Est et les juifs d'Afrique du Nord. D'autres populations sont également touchées, mais dans une plus faible mesure : populations kurdes, espagnoles, libanaises, druzes, grecques, italiennes et juives ashkénazes. [29]. Aujourd'hui, la Fièvre Méditerranéenne Familiale est retrouvée dans le monde entier grâce au flux migratoire dans les pays accueillant les populations immigrantes ayant des origines méditerranéennes [30]. Comme en Grèce, en Italie, au Japon et en Chine [29].

Aux États-Unis, le FMF est fréquemment rencontré chez les juifs ashkénazes et les immigrants d'Arménie et du Moyen-Orient. En Allemagne, la plupart des patients atteints de FMF sont d'origine turque. En France, il existe une population relativement importante de FMF originaire d'Afrique du Nord.

Dans les populations à haut risque, la prévalence de la maladie varie entre 1/150 et 1/1000, et peut atteindre 1/4 pour les hétérozygotes. Elle est rare dans les autres régions du monde (environ 100 000 cas) avec un sexe ratio égal à 1.

La FMF montre une grande variabilité de la gravité et du type de manifestations cliniques par région. Cette variabilité est probablement due à certains facteurs environnementaux associés mais surtout à la variabilité dans les mutations MEFV. En effet les personnes affectées ont des mutations pathogènes bi-alléliques dans le gène MEFV situé sur le bras court du chromosome 16 [31]. Cinq mutations fondatrices : M694V, V726A, M694I, M680I et E148Q, sont retrouvées dans environ 75 % des chromosomes FMF provenant de cas typiques.

Parmi eux, la M694V est la plus fréquente, avec une prévalence allant de 20 à 65% et une pénétrance bi-allélique qui varie entre 95 et 98%.



Figure 5: Distribution de la Fièvre méditerranéenne familiale selon le type de mutation [32].

Au Maroc, l'incidence de la FMF serait encore sous-estimée. Dans une étude publiée en 2012, Belmahi et al. ont étudié -sur une période de 10 ans- le profil mutationnel MEFV chez 120 patients marocains avec suspicion de FMF. Les résultats rapportés étaient que 56 patients (47%) étaient porteurs d'une ou deux mutations alors que chez 64 patients aucune mutation n'avait été identifiée. Parmi ces 56 patients mutés, 24 étaient homozygotes et 32 hétérozygotes. La mutation M694V est la plus fréquente (47%).

1.2. Syndrome périodique lié au récepteur du TNF :

Il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète. Initialement reconnu dans une famille Irlandaise (comme le suggère le terme de fièvre Hibernienne) [33]. Il est théoriquement lié aux populations celtiques "hiberniennes" irlandaises et écossaises, mais distribution ethnique reste large, pouvant atteindre le bassin méditerranéen, voire des régions plus éloignées, où certains cas atténués ont été rapportés comme le Japon. Il s'agit donc d'une affection ubiquitaire, rare avec moins de 100 cas avérés bien que sa prévalence ne soit toujours pas réellement connue. De sexe ratio égal à 1.

1.3. Déficit partiel en mévalonate kinase :

Il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive, décrite pour la 1^{ère} fois chez une famille Hollandaise, la maladie n'est connue aujourd'hui que chez les Caucasiens. Plus de 200 cas ont été recensés dont 50% ont un ancêtre hollandais, ce qui est très évocateur d'un effet fondateur par un ancêtre commun d'origine hollandaise. Dans ce sens, Drenth et al. ont publié une série de 50 cas, essentiellement d'origine hollandaise et française [34].

1.4. Syndromes périodiques liés à la cryopyrine: urticaire familiale au froid, syndrome de Muckle-Wells et syndrome CINCA :

Ces trois syndromes très rares, sont liés aux mutations d'un même gène et ont été essentiellement décrits en Europe [35]. La transmission est autosomique dominante pour le l'urticaire familial au froid et le syndrome de Muckle-Wells, alors que beaucoup de cas sporadiques sont décrits pour le syndrome CINCA [36].

L'incidence du syndrome de Muckle et Wells reste inconnue, celle de l'urticaire familiale au froid est très rare (1/1000000), alors que pour le syndrome CINCA, plus d'une centaine de cas a été rapportée dans le monde.

Tableau VI: profil épidémiologique des fièvres récurrentes héréditaires.

Acronyme	FMF	TRAPS	MKD	CAPS		
Nom étendu	Fièvre méditerranéenne familiale	Syndrome périodique associé au récepteur du TNF	Déficit en mévalonate kinase	Les syndromes périodiques liés à la cryopyrine		
Synonyme	Maladie périodique	Fièvre hibernienne familiale	Syndrome d'hyper IgD ou HIDS	FCU	MWS	CINCA
Transmission	Autosomique récessive	Autosomique dominante	Autosomique récessive	L'urticaire familial au froid	Syndrome de Muckle-Wells	Syndrome articulaire cutané et neurologique chronique infantile
Répartition et origine géographique	Méditerranéenne / Moyen-Orient	Celtiques "hiberniennes" irlandaises et écossaises	Caucasienne	Essentiellement décrit en Europe		

2. Fièvres récurrentes infectieuses :

➤ **Type de description :** Les Borrélioses (Relapsing fevers) :

Ce sont un groupe de maladies bactériennes caractérisées par des épisodes récurrents de fièvre et de spirochétémie.

Pendant longtemps, fièvre récurrente et borréliose étaient synonymes, jusqu'à ce que la maladie de Lyme soit décrite aux États-Unis en 1975 [37]. Actuellement, les borrélioses responsables de fièvres récurrentes comprennent deux entités distinctes ; les fièvres récurrentes à poux ou fièvre récurrente mondiale (FRM) et les fièvres récurrentes à tiques ou fièvres récurrentes régionales (FRR).

• **Agents pathogènes :**

Son agent pathogène est une bactérie du genre *Borrelia* appartenant à la famille des spirochètes (extra-cellulaires) caractérisées par leur forme hélicoïdale et connues pour l'usage des arthropodes (tiques ou poux) comme vecteurs.

- les fièvres récurrentes à poux : sont dues à *Borrelia recurrentis*, unique parmi les *Borreliae* et étant un agent pathogène humidifié transmis par le pou du corps.
- les fièvres récurrentes à tiques : sont dues à de nombreuses espèces de *Borrelia*, plus d'une quinzaine ex : *Borrelia duttoni*, *Borrelia hermsii*, *Borrelia hispanica*...)

- **Réservoir :**

Etant toutes transmises par les arthropodes, leurs réservoirs diffèrent d'une espèce à l'autre, mais l'homme reste toujours l'hôte réceptrice finale. Pour les fièvres à poux, l'homme est le seul réservoir. Alors que pour les fièvres à tiques, ces réservoirs sont dans la plupart des cas des rongeurs ; toutefois, les chauves-souris, les oiseaux et les reptiles peuvent aussi jouer un rôle dans le maintien de ces organismes dans l'environnement.

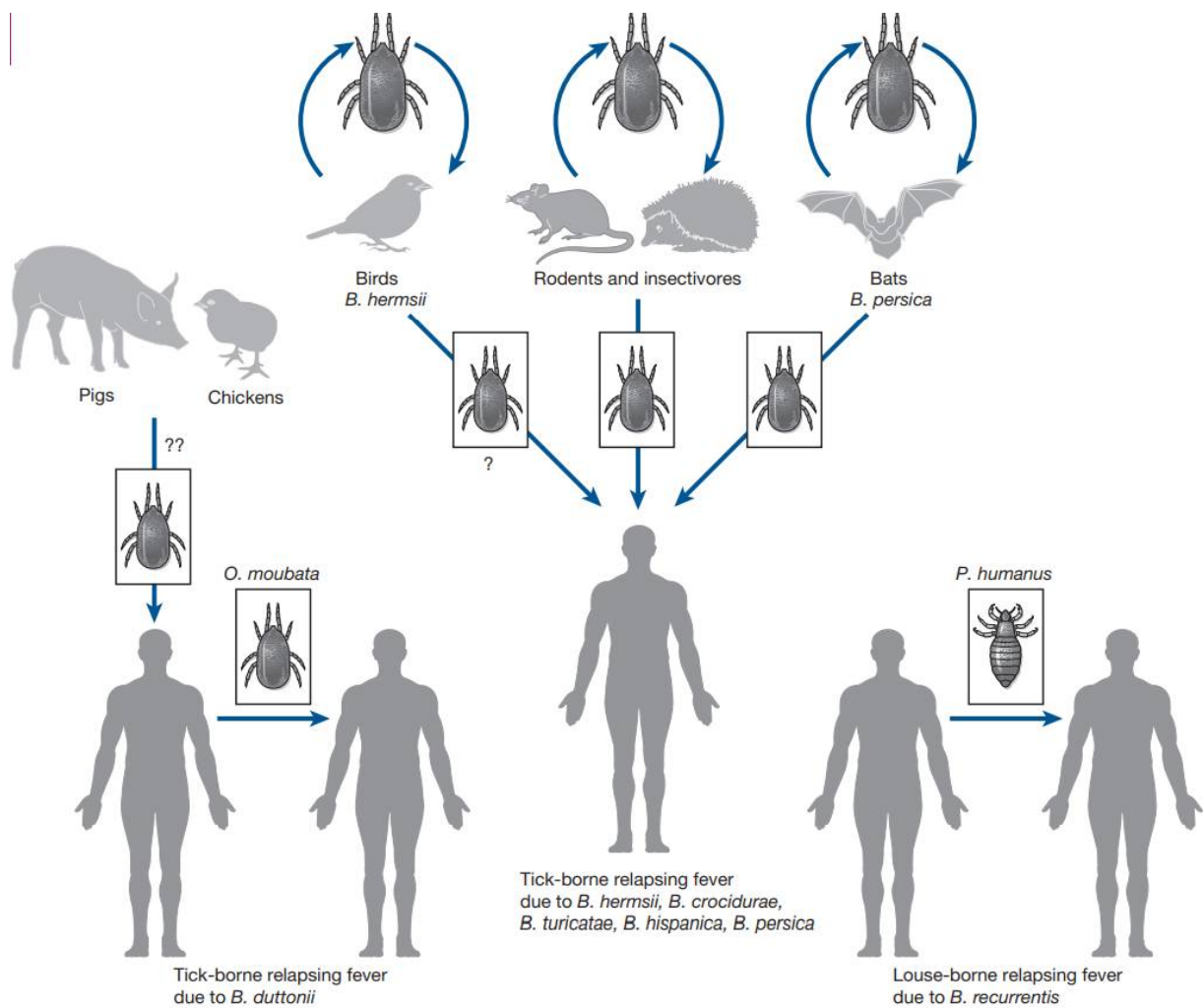


Figure 6: Réservoir et cycle épidémiologique des différentes fièvres récurrentes à Borrelia [38].

- **Transmission :**

- *B. recurrentis* (fièvre récurrente mondiale) est transmis à l'être humain par le pou du corps (*Pediculus humanus humanus*) par écrasement. En effet, en piquant un malade en phase fébrile, le pou se contamine en ingérant les Borrélias, celles-ci ne se multiplient pas dans la salive mais dans le tube digestif et sont éliminées dans les excréments. Ce qui explique que lors de l'écrasement du pou sur un nouvel hôte, les *Borrelia recurrentis* sont libérées et peuvent pénétrer au niveau des excoriations cutanées (peau écorchée) ou au niveau conjonctival. Les poux intacts ne transmettent pas la maladie.



Figure 7: Aspect du pou de corps, vecteur de la fièvre récurrente mondiale [94].

- les fièvres récurrentes à tiques sont à elles transmises par des tiques molles (Ornithodores) par piqûres. Dans ce cas ces tiques peuvent être considérées comme potentiel réservoir car elles restent contaminées pendant toute leur vie et transmettent l'infection à leur descendance aussi (transmission trans-ovarienne). En effet Les tiques contractent les Borrelia à partir des différents réservoirs, celles-ci se multiplient au niveau de la salive et sont transmises à l'homme lors de la morsure de la tique par les sécrétions coxales ou plus rarement par leurs déjections [39].



Figure 8: Aspect des tiques molles, vecteurs de la fièvre récurrente régionale [94]

- **Facteurs favorisants :**

Sans aucun doute, la pauvreté est l'un des principaux facteurs contributifs associés à un risque accru de développer la fièvre récurrente à Borrélia. Notamment les mauvaises conditions de logement, la promiscuité et la mendicité. La FR à poux et la FR à tiques touchent surtout les personnes vivant dans l'extrême pauvreté, qui ignorent souvent ou ne sont pas en mesure de prendre les mesures de précaution appropriées pour réduire le risque d'infection [40]. Les personnes vivant à proximité de tiques ou de réservoirs de vertébrés courent un risque supplémentaire de contracter la FR à tiques [41].

- **Distribution géographique :**

- *B. recurrentis* (fièvre récurrente mondiale) sévit actuellement dans des régions tropicales au climat froid, en rapport avec le manque d'hygiène, apparaissant lors de regroupements de population (camp de réfugiés) en Afrique : Ethiopie (10 000 cas/an estimés), en Erythrée, au Soudan, en Somalie ; en Amérique latine : Pérou.

- les fièvres récurrentes à tiques : En Afrique, *Ornithodoros erraticus* transmet *B. hispanica* dans les zones côtières de Maroc, Algérie et Tunisie.

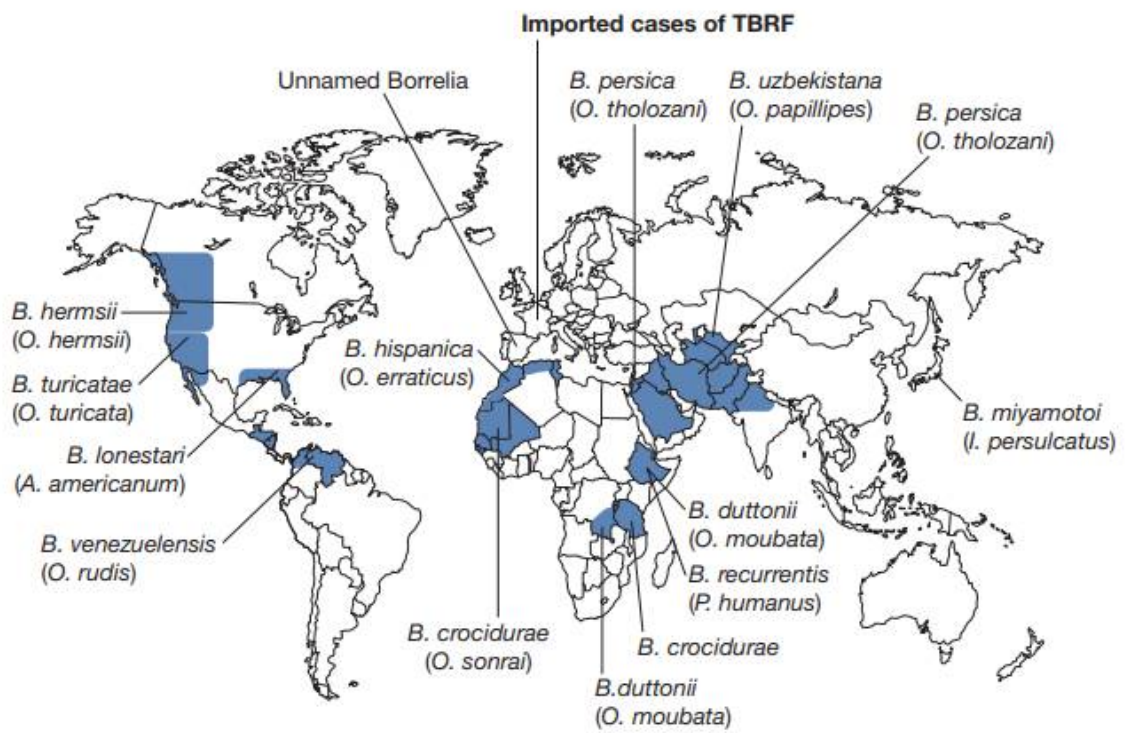


Figure 9: Distribution géographique des fièvres récurrentes à Borrélia [38].

Physiopathologie

VI. Physiopathologie :

1. Maladies auto-inflammatoires :

1.1. Notion différentielle entre l'auto-inflammation et l'auto-immunité :

Les maladies qu'elles soient auto-inflammatoire ou auto-immunes, désignent la présence d'anomalies de fonctionnement du système de défense immunitaire. Seul le niveau où se trouve cette anomalie permet ainsi de faire la distinction entre les deux entités.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont liées à des anomalies de l'immunité innée, caractérisées par une réaction excessive de cette dernière à vis à vis des tissus ou substances qui sont (normalement ou anormalement) présents à l'intérieur de l'organisme.

Les MAI monogéniques sont ainsi caractérisées par des anomalies génétiques codant des protéines intervenant dans l'immunité innée [42].

En raison de l'absence d'auto-anticorps circulants et de lymphocytes T auto-réactifs, ces maladies ont été définies en miroir par rapport aux maladies auto-immunes qui, eux sont liées à des anomalies de l'immunité adaptative ou acquise.

1.2. Rappel immunologique :

Le système immunitaire des vertébrés est composé de deux parties, l'immunité innée et l'immunité adaptative, acquise ou spécifique.

Le système immunitaire inné (macrophage, mastocyte, cellule dendritique) permet de détecter les micro-organismes grâce à une famille de récepteurs récemment déterminés, les pattern recognition receptors (PRR), dont il existe 4 types principaux : les récepteurs membranaires stimulant la phagocytose (classe principale : récepteurs toll-like ou TLR) , les récepteurs membranaires stimulant des voies de signalisation, les récepteurs cytoplasmiques (classe principale : récepteurs nod-like ou NLR) et les récepteurs solubles.

Ces récepteurs sont capables de détecter des molécules associées aux pathogènes et potentiellement dangereuses pour les cellules ; appelées pathogen associated molecular patterns ou (PAMPs) permettant l'activation des cellules phagocytaires et l'expression de cytokines qui vont s'opposer aux agents infectieux, soit directement soit en permettant l'activation et le recrutement de cellules effectrices (figure 10).

Les maladies auto-inflammatoires sont caractérisées par des mutations portantes sur divers acteurs de l'immunité innée et notamment des composants de l'inflammasome c'est à dire l'activation anormale des PRR.

Il en résulte une réponse inflammatoire aberrante par rapport à l'intensité du signal agressif initial avec production accrue et explosive de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) et le TNF α , ayant des effets pléiotropes en agissant aux niveaux cérébral, endothélial, tissulaire et hépatique, et responsables de la symptomatologie clinique et biologique observée dans ces pathologies, notamment de la fièvre [43].

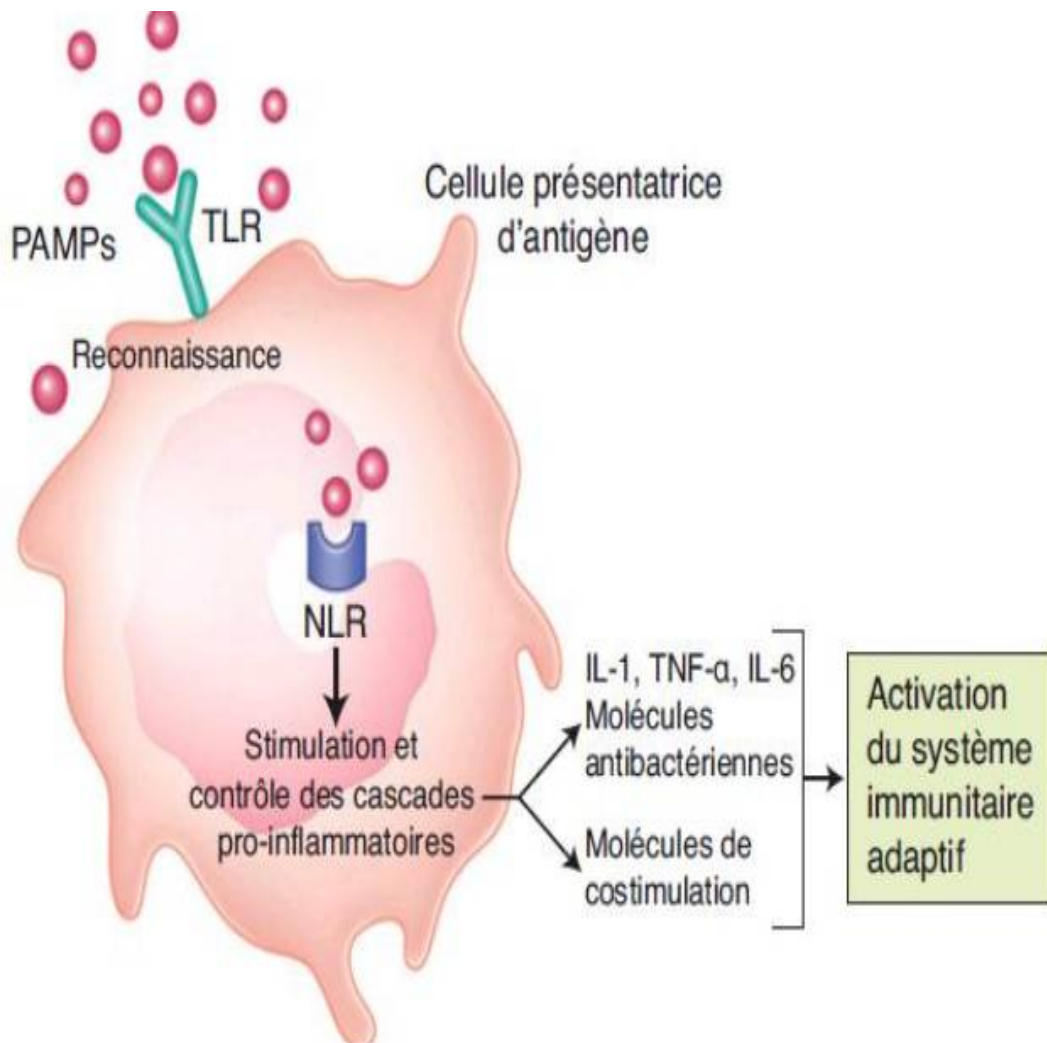


Figure 10: système immunitaire inné [44]

NLR : nod-like récepteur, TLR : toll-like récepteur, PAMPs : pathogen associated molecular patterns ;

IL-1 : interleukine 1 ; IL-6 : interleukine 6 ; TNF α : tumor necrosis factor α

1.3. Physiopathologie spécifique :

- **Fièvre méditerranéenne familiale :**

La FMF est due à des mutations dans le gène MEFV, codant pour une protéine appelée pyrine (ou marénostrine) [45], issue des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, ainsi que dans les monocytes, cellules impliquées dans la réponse inflammatoire à la phase aigüe.

En effet, le rôle de cette protéine codée par le gène MEFV serait de moduler la synthèse de cytokines après un stimulus, ou de promouvoir l'apoptose de certaines cellules.

L'identification de sa fonction dans la régulation de l'inflammation et l'élucidation de sa structure, ont contribué à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la FMF.

Ainsi, la mutation du gène codant la pyrine, se traduit par une sécrétion élevée de la cytokine pro inflammatoire en l'occurrence : l'interleukine 1 β (IL1 β) [46], un puissant médiateur de la réponse inflammatoire, jouant le rôle pivot ou central dans la pathogénie de la maladie [47].

La pyrine est composée d'un domaine PYD lui permettant de se lier, avec un domaine PYD similaire de la protéine adaptatrice ASC. Cette dernière est constituée de 2 domaines (PYD et CARD), impliquée elle aussi dans les phénomènes inflammatoires [48 , 49].

En effet, l'ASC fait partie d'un complexe multiprotéique appelé inflammasome, en s'associant par ses domaines CARD et PYD, avec d'autres protéines PRRs (Pattern Recognition Receptor), telles que NLRPs et NLR caspase, qui sont des récepteurs, capables de détecter les ligands pathogènes

(PAMPs) et les signaux de stress DAMPs (pathogen - damage associated molecular patterns), et conduire à l'activation de la cascade inflammatoire et ainsi le déclenchement de la réponse immunitaire [50 , 51].

La stimulation des récepteurs PRRs par les PAMPs ou DAMPs entraîne l'activation de l'inflammasome, ce qui conduit au clivage protéolytique de la pro-caspase 1 en caspase 1, qui permet ainsi la maturation de la pro-IL1 β en IL1 β [52].

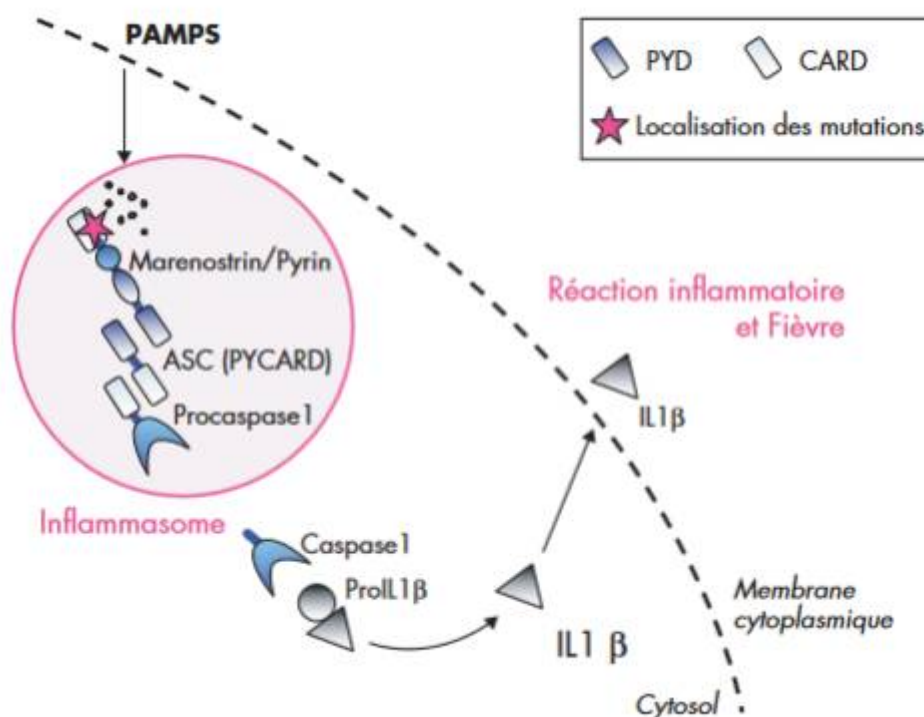


Figure 11: Théorie pro-inflammatoire de la protéine responsable de la Fièvre méditerranéenne familiale [53].

Lors de la FMF ou autre maladies auto-inflammatoires, le déclenchement du processus inflammatoire survient en absence de toute stimulation exogène ou endogène.

Ainsi la mutation du MEFV codant pour la pyrine - soit par la perte de l'activité antiinflammatoire ou par l'exagération de l'activité pro-inflammatoire - conduit à une auto-activation de l'inflammasome dont la conséquence est la production incontrôlée et massive d'IL-1 β [54].

Cette sécrétion cytokinique accrue entraîne l'adhésion et la migration des cellules inflammatoires, la prolifération et différenciation des lymphocytes B et T, la production de prostaglandines E2 et d'enzymes protéolytiques et la synthèse d'autres protéines de la phase aigüe de l'inflammation : CRP, fibrinogène, interleukine 6 (IL6), protéine SAA. A l'origine des signes cliniques et biologiques de la FMF lors des accès : la fièvre, la douleur et le syndrome inflammatoire.

- **Déficit en mévalonate kinase :**

Le déficit en mévalonate kinase (MKD) est lié à des mutations dans le gène MVK, codant pour une enzyme, la mévalonate kinase, qui intervient dans la biosynthèse du cholestérol et des isoprénoïdes.

Cette mutation est responsable de l'activité réduite de l'enzyme entraînant le blocage de la voie du cholestérol, responsable de l'accumulation de l'acide mévalonique ainsi que de la pénurie des métabolites en aval en l'occurrence les isoprénoïdes.

En cas de déficit en isoprénoïde, l'activité de RhoA est accélérée, entraînant l'augmentation additionnelle de l'expression du gène pro-IL-1 β , ainsi que l'activation de Rac1, qui active la procaspase-1, conduisant à son tour à la production et libération des cytokines inflammatoires comprenant l'IL-1 β .

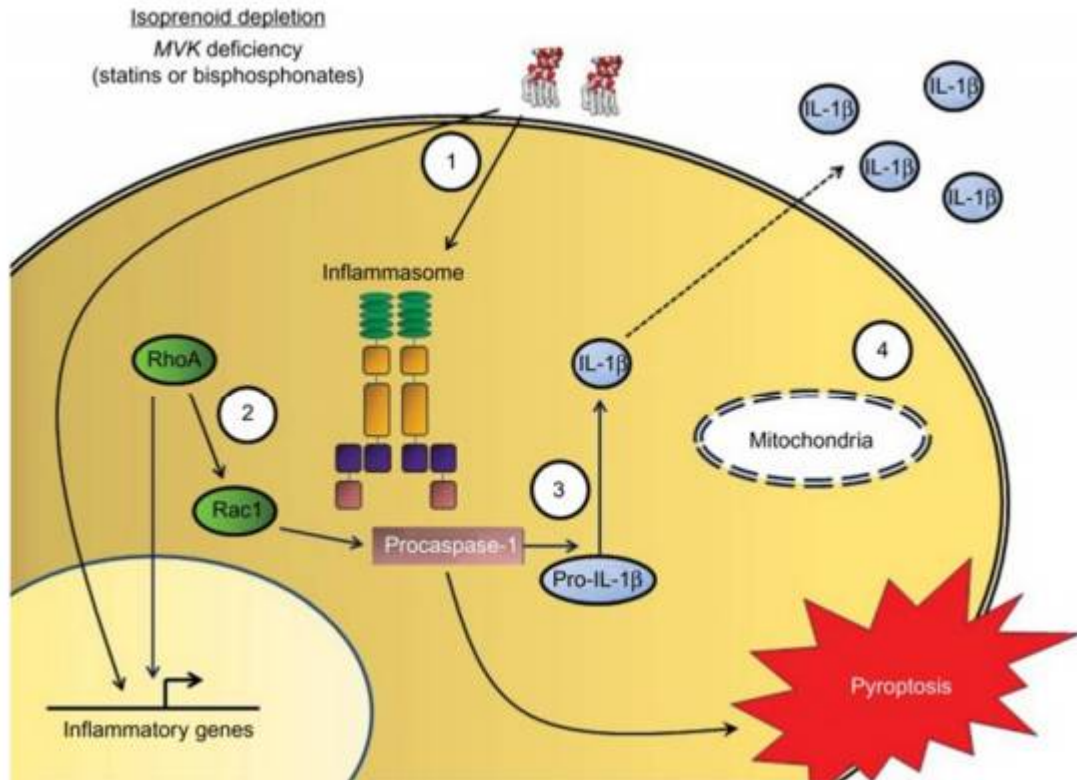


Figure 12: Pathogénèse du déficit en mévalonate kinase. [55]

- **Syndrome périodique lié au récepteur du TNF :**

Le syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (Tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome, TRAPS) est lié à des mutations du gène codant le récepteur 1 du TNF (*TNFR1*) qui se lie au facteur de nécrose tumorale (TNF) et stimule la réponse inflammatoire de l'organisme à l'infection.

Les mutations du gène *TNFRSF1A* se traduisent par des défauts sur ces récepteurs qui ne peuvent plus remplir correctement leurs fonctions normales.

Un TNFR1 défectueux permet une signalisation non contrôlée du TNF, qui provoque une réponse inflammatoire excessive de l'organisme. Le processus exact par lequel les récepteurs défectueux TNFR1 résultent dans les TRAPS est en cours d'enquête.

- **Syndromes périodiques liés à la cryopyrine :**

Les CAPS sont causés par des mutations du gène CIAS1 (ou NLRP3) codant pour une protéine appelée cryopyrine, qui sous l'effet d'un deuxième signal de type danger (DAMPs) ou bactérie (PAMPs) et dans des conditions physiologiques appropriées, va s'activer et permettre la formation de l'inflammasome, lui-même essentiel à l'activation d'une cytokine pro-inflammatoire, l'Interleukine-1 bêta (IL-1 β).

Les mutations de la cryopyrine induisent à l'occasion de stimuli mineures (stress, froid), voire de façon spontanée, la constitution d'un inflammasome hyperactif aboutissant à une production excessive d'IL-1 β [56].

2. Fièvres récurrentes infectieuses :

- **Type de description :** Les Borrélioses (Relapsing fevers) :

Les récurrences fébriles caractéristiques des infections par les *Borrelia* correspondent non pas à une infection par des souches différentes de *Borrelia*, mais à leur variation antigénique [37].

Elles sont induites par l'apparition dans le sang du patient de nouveaux variants antigéniques échappant à l'action des anticorps dirigés contre les *Borrelia* responsables du premier accès fébrile.

Les populations de chaque récurrence sont appelées sérotypes. Ainsi, le sang d'une personne infectée par une *Borrelia* de sérotype A, va contenir respectivement et lors de la première et deuxième récurrence, des sérotypes B et C.

Ces sérotypes sont déterminés par des antigènes variables sous forme de lipoprotéines de la membrane externe appelés VMP (variable membrane proteins), dont leurs gènes codants sont situés sur les plasmides linéaire.

À un instant t , seul un de ces gènes s'exprime. Les réarrangements inter- ou intra-plasmidiques entraînent avec le temps un remplacement de ce gène par un autre gène silencieux auparavant, une nouvelle VMP est alors synthétisée et ainsi un nouveau sérotype apparaît. Ce phénomène apparaît à une fréquence de 10^3 à 10^4 par génération de cellules.

Plus concrètement, cela veut dire qu'après une première inoculation dans le sang, les organismes (*Borrelia*) sont éliminés sous l'action des anticorps spécifiques *IgM* bactéricides générés par le sous-ensemble de Lymphocytes B, entraînant la lyse des spirochètes exprimant le même VMP dans le sang, indépendamment du complément et des lymphocytes T. Cependant, après quelques jours, une nouvelle population de *Borrelia* réapparaît ainsi dans le sang, portant un nouveau VMP et ainsi source d'une nouvelle récurrence fébrile chez l'hôte.

Un autre mécanisme possible de protection est la formation de rosettes d'érythrocytes autour de certains spirochètes *Borrelia* qui les masquent ou les excluent par encombrement stérique, de l'anticorps de l'hôte. Cependant, bien que *B. duttonii* et *B. crocidurae* utilisent ce mécanisme, *B. recurrentis* ne l'utilise pas [57].

Etude clinique

VII. Etude clinique :

1. Fièvres récurrentes héréditaires :

1.1. Age de début :

- *Fièvre méditerranéenne familiale :*

La FMF est une maladie principalement pédiatrique. Les premières manifestations de la FMF apparaissent en moyenne à l'âge de 4 ans, et 80% des cas apparaissent avant l'âge de 20 ans. Cependant un début au cours de la première année de vie ou au-delà de 50 ans est exceptionnel et doit faire évoquer une autre cause de fièvre périodique.

- *Déficit en mévalonate kinase :*

La MKD apparait généralement très précocement, la plupart des enfants développent la maladie dans leur première décennie. Chez 90% des patients, elle survient avant l'âge d'1 an, par des poussées fébriles associées à des douleurs abdominales, des vomissements ainsi que de la diarrhée.

- *Syndrome périodique lié au récepteur du TNF :*

La symptomatologie apparaît là aussi assez précocement, mais l'âge de début est très variable ; en moyenne vers l'âge de 3 ans, parfois plus tard durant la deuxième décennie, voire même à l'âge adulte en général avant 30 ans.

- *Syndromes périodiques liés à la cryopyrine :*

L'âge de début est précoce, avant 6 mois le plus souvent, voire même durant la période néonatale pour le syndrome CINCA [36]. Cependant chez la majorité des patients le diagnostic n'est que très rarement porté à cet âge.

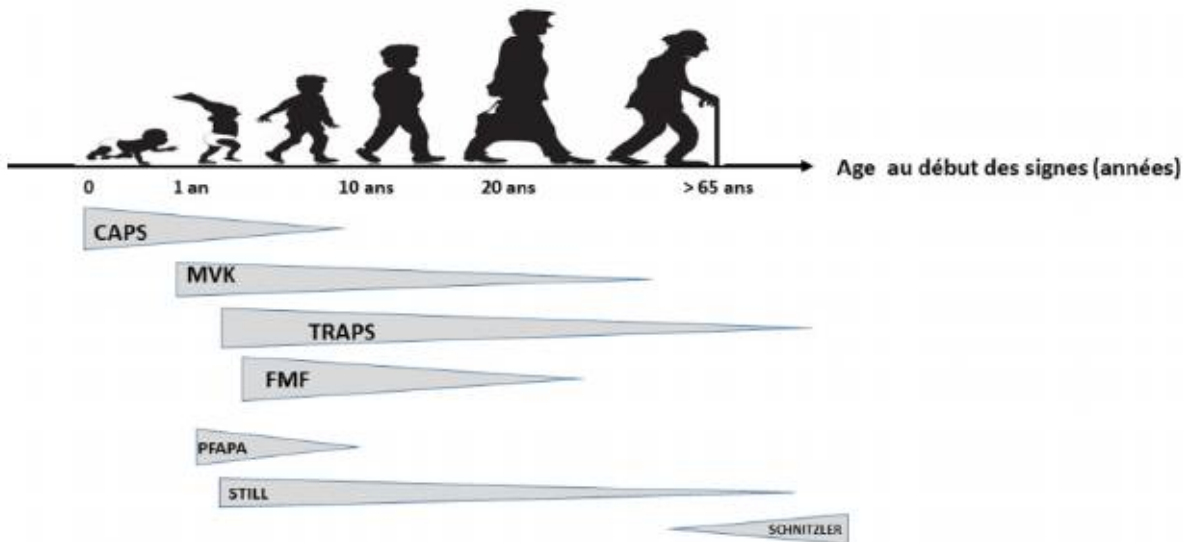


Figure 13: Age de début des différentes maladies auto-inflammatoires [42].

1.2. Caractéristiques des poussées :

- *Fièvre méditerranéenne familiale :*

La FMF est caractérisée par des accès inflammatoires aigus, qui surviennent de manière brusque, persistent pendant une courte durée entre 1 et 4 jours, en moyenne 36 heures. Ils sont spontanément résolutifs et se répètent de manière imprévisible.

La fièvre comme l'indique le nom de la maladie, est quasi constante, rarement isolée et accompagne souvent d'autres manifestations cliniques.

Près de 50 % des patients rapportent des prodromes annonciateurs de la crise, à type de : modification d'humeur comme l'irritabilité, l'endolorissement abdominal, l'asthénie, le vertige, les modifications de l'appétit. Leur présence annonce habituellement le début d'une crise dans les 12 à 24 heures.

Les accès ou crises sont variables en durée et en fréquence d'un patient à un autre, et pour un même patient d'une tranche de vie à l'autre. Selon la fréquence des accès, on distingue des formes sévères, comportant deux ou trois crises par semaine, des formes moyennes ou intermédiaires, avec plusieurs crises par mois, et des formes plus légères, avec moins d'une crise par mois.

Des facteurs déclenchants sont parfois retrouvés : stress, émotion, fatigue, activité physique inhabituelle, manque de sommeil, froid, menstruations ou une infection intercurrente....

- ***Déficit en mévalonate kinase :***

Le MKD est caractérisé par des accès inflammatoires durant typiquement 7 jours, se répétant toutes les 4 à 8 semaines sans signes cliniques d'inflammation entre les accès. La fièvre est majeure et constante atteignant des chiffres élevés, associée souvent à d'autres manifestations cliniques plus ou moins spécifiques de la maladie.

Elle est souvent précédée de signes prémonitoires : céphalées, asthénie, irritabilité, congestion nasale, pharyngite. Habituellement, la montée thermique est précédée de frissons.

Souvent, un stress, une vaccination, des tests de sensibilité intradermique, une infection virale ou un traumatisme minime sont rapportés pour précipiter la survenue de l'épisode fébrile [58].

Il n'y a pas de signes cliniques ou biologiques d'inflammation entre les accès [59].

- ***Syndrome périodique lié au récepteur du TNF :***

Les accès se caractérisent classiquement par leur durée prolongée, par rapport à tous les autres syndromes auto-inflammatoires, en moyenne de 14 jours. En effet, la durée peut varier de 2 à 56 jours.

La fièvre est omniprésente, atteint rarement des chiffres élevés. Dans la plupart des cas, la fièvre est associée à des douleurs abdominales surtout et articulaires [60].

La fréquence des accès peut varier de 2 à 12 par an, alors que 10 % patients ont des accès presque continus [61].

Un facteur déclenchant serait identifié par un quart des patients (stress, émotion, fatigue, exercice physique, menstruation et plus rarement vaccinations)

- ***Syndromes périodiques liés à la cryopyrine :***

Les poussées dans les CAPS sont volontiers courtes et ont une recrudescence vespérale marquée dans le MWS. L'influence de l'exposition au froid est nette pour l'urticaire familiale au froid, alors qu'elle n'a pas de rôle déclenchant net dans les deux autres entités [36].

Les manifestations cliniques diffèrent selon l'intensité et la gravité de l'affection, et sont accompagnées d'un malaise général avec sueur et frissons, alors que la fièvre n'est pas toujours rapportée par les patients. Les céphalées avec irritabilité sont présentes dans plus de 90 % des cas.

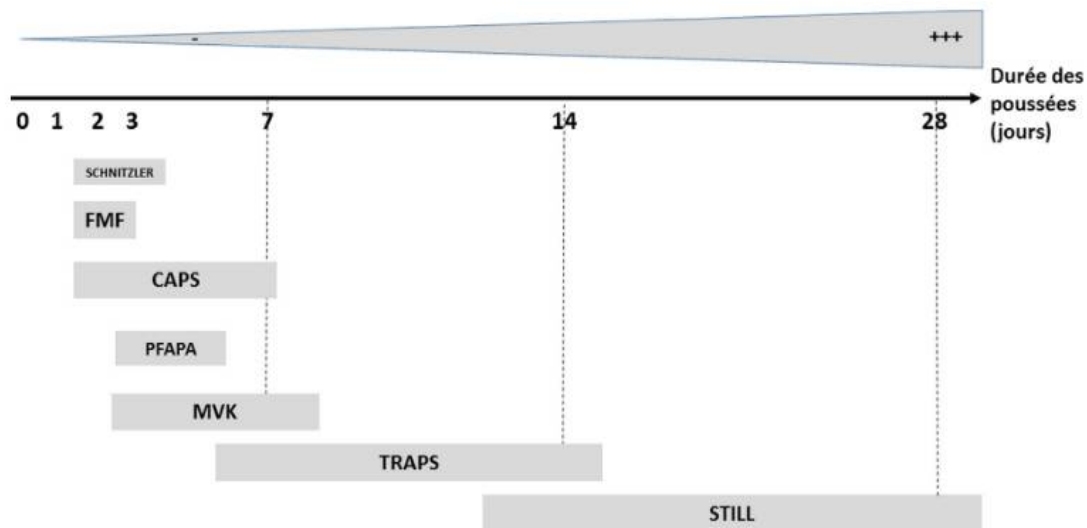


Figure 14: Durée moyenne des poussées des MAI [42].

1.3. Caractéristiques de la fièvre :

- *Fièvre méditerranéenne familiale :*

La fièvre est le symptôme cardinal de la maladie, et essentiel pour son diagnostic. La température s'élève brutalement et atteint rapidement son acmé de 39-40° C, dure en moyenne de 1 à 4 jours, et régresse ensuite progressivement en quelques heures. Elle s'accompagne généralement de frissons.

La fièvre peut par conséquent persister au-delà de 3 jours en cas d'atteinte articulaire associée ou de myalgies fébriles prolongées, ainsi qu'en cas d'association possible avec une vascularite en particulier la maladie de Behçet ou le purpura rhumatoïde [62].

Chez les jeunes enfants, la fièvre est souvent isolée dans la FMF [62].

C'est devant son caractère récurrent, et l'absence d'arguments en faveur d'une étiologie infectieuse ou autre, que le diagnostic de la maladie peut être évoqué.

- ***Déficit en mévalonate kinase :***

Les épisodes fébriles, souvent supérieure à 40 ° C, sont marqués par une apparition rapide associée de frissons avec parfois une phase prodromique d'asthénie et d'irritabilité.

Les attaques durent généralement de 3 à 6 jours, à intervalles de 4 à 8 semaines, et la fièvre reste élevée jusqu'à la fin de l'épisode.

- ***Syndrome périodique lié au récepteur du TNF :***

La fièvre est le signe central des accès du TRAPS. Elle se caractérise classiquement par sa durée prolongée (plusieurs jours, voire semaines), cependant des accès fébriles plus courts peuvent exister [63].

Elle est présente chez la majorité des patients au moins durant les 3 premiers jours de la poussée inflammatoire, mais elle peut manquer parfois chez l'adulte (importance alors de contrôler l'inflammation sanguine), alors qu'elle persiste au-delà de 15 jours chez le un quart des patients. La fièvre apparaît de manière brutale associée frissons dans 30% des cas [64].

- ***Syndromes périodiques liés à la cryopyrine :***

- **Syndrome de Muckle et Wells :**

La fièvre est très variable, mais excède rarement les 39°. Elle accompagne souvent les signes cutanés et persiste 24 à 48 heures. Les accès fébriles se répètent à des intervalles très variables [35].

- **Syndrome CINCA :**

La fièvre est inconstante et reste le plus souvent modeste ou faible.

➤ **Urticaire familiale au froid :**

La fièvre est de bas grade rarement au-dessus de 38,5 °C et durant moins de 24h. Elle s'accompagne volontiers de frissons qui peuvent précéder le rash cutané [34].

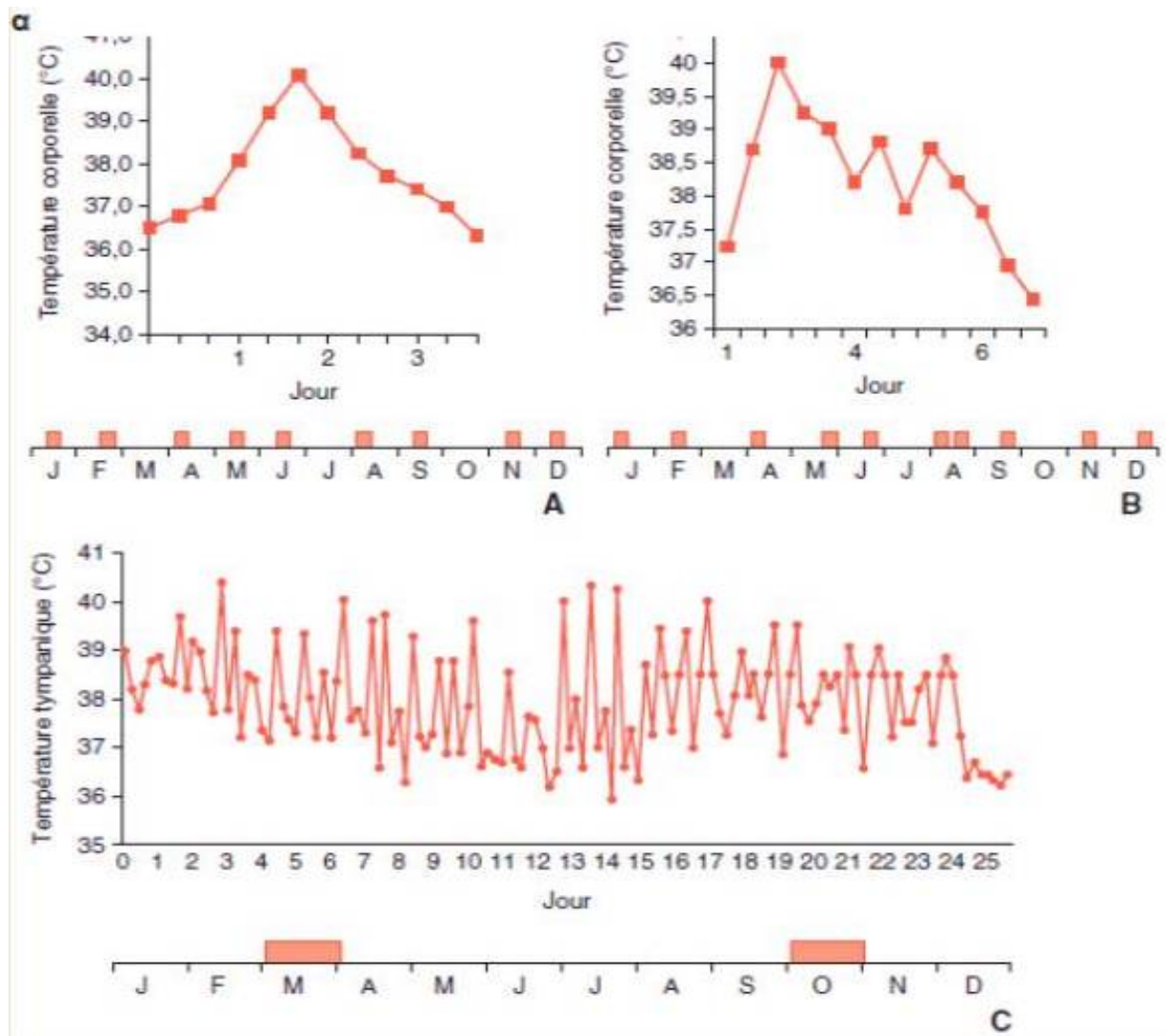


Figure 15: Aspect typique de la courbe de température au cours des accès inflammatoires des trois principales fièvres récurrentes héréditaires [44]

A : la fièvre méditerranéenne familiale FMF. **B :** déficit en mévalonate kinase. **C :** fièvre héréditaire périodique liée au récepteur de type 1A du TNF t

1.4. Manifestations cliniques spécifiques :

1.4.1. Fièvre méditerranéenne familiale :

➤ *Douleurs abdominales :*

Les douleurs abdominales représentent les manifestations cliniques les plus fréquentes accompagnant la fièvre. Elles sont retrouvées dans 90 % des crises chez l'enfant, leur incidence diminue cependant à l'âge adulte.

Le tableau abdominal est inaugural dans la moitié des cas, il réalise un syndrome abdominal aigu fait de douleur initialement localisée qui diffuse rapidement à tout l'abdomen, accompagnée dans 10 à 20% des cas de signes digestifs à type de nausées, vomissements, anorexie et constipation ou diarrhée [65].

L'examen clinique confirme l'impression d'une urgence chirurgicale, montrant une distension abdominale, une diminution des bruits hydroaériques voir un silence auscultatoire. L'abdomen est sensible à la palpation, révèle une défense ou parfois une contracture localisée ou généralisée. Le patient adopte une attitude antalgique. Ce tableau très impressionnant, surtout lorsqu'il est inaugural, fait redouter une occlusion intestinale et peut faire appel à des interventions chirurgicales inutiles (en particulier, des appendicectomies). L'étude histologique retrouve alors une inflammation non spécifique, le liquide du péritoine est louche mais stérile, riche en fibrine et en polynucléaires.

En l'absence d'intervention, la douleur cède en 6 à 12 heures. Sa disparition est complète en 24 à 48 heures, accompagnée le plus souvent d'une diarrhée transitoire.

Dans certaines formes atypiques, un tableau fait de douleurs pelviennes peut exister, difficile à distinguer d'une salpingite ou d'une torsion de kyste ovarien. Parfois une simple gêne abdominale ou encore des douleurs localisées peuvent poser le problème de diagnostic différentiel avec la pathologie régionale.

Certains accès peuvent être suffisamment modérés pour être prises à tort pour des douleurs d'angoisse. Ils sont considérés alors comme psychosomatiques. C'est l'une des raisons pour lesquelles il est difficile parfois de reconnaître un patient en crise.

➤ *Douleurs thoraciques :*

Elles sont retrouvées dans presque 50% des cas. Les douleurs thoraciques sont dues à l'inflammation soit de la plèvre (membrane séreuse qui enveloppe les poumons), soit rarement du péricarde (membrane séreuse qui entoure le cœur).

Elles se déroulent de façon semblable aux crises abdominales et se manifestent par une douleur thoracique unilatérale brutale, pouvant irradier au niveau de l'épaule et d'empêcher le patient de respirer profondément. Elle arrive rapidement à son intensité maximale et régresse totalement en 24 à 48 heures

L'examen clinique peut objectiver un syndrome d'épanchement liquidien thoracique associé à une diminution des murmures vésiculaires et parfois un frottement pleural.

La radiographie de thorax peut montrer parfois un épanchement pleural de faible abondance et une image d'atélectasie [66].

➤ *Douleurs articulaires :*

Présentes dans à peu près 30 % des cas, les douleurs articulaires sont dues à une inflammation des membranes synoviales qui tapissent l'intérieur des articulations. Elles se traduisent ainsi par des arthralgies et arthrites.

Dans 10% des cas, elles peuvent constituer la seule manifestation de la maladie ou précéder de plusieurs années les autres manifestations cliniques chez l'enfant [67].

L'atteinte articulaire se traduit souvent par une mono arthrite ou oligo arthrite dans les grandes articulations du membre inférieur, en l'occurrence le genou, la cheville ou la hanche. Les articulations peuvent être très enflées et douloureuses, au point d'empêcher le malade de marcher. Mais d'autres localisations peuvent également être atteintes : l'épaule, les poignets, l'articulation temporo-mandibulaire, l'articulation sterno-claviculaire...

Ces attaques surviennent brutalement par une douleur atteignant son paroxysme en moins de 12 heures et régressant en moins de 24 heures. Néanmoins, elles peuvent durer parfois, responsables ainsi de douleurs chroniques.

L'examen clinique de l'articulation touchée, retrouve des signes inflammatoires locaux, associées à une impotence fonctionnelle. Un pseudo érysipèle peut être présent dans 40% des cas [68].

La ponction du liquide articulaire ramène un liquide inflammatoire, stérile, riche en polynucléaires neutrophiles.

➤ *Autres manifestations de la fièvre méditerranéenne familiale :*

- Signes cutanés :

Les signes cutanés sont rarement au premier plan, mais lorsqu'ils sont soigneusement recherchés, on les trouve chez un patient sur deux.

Le signe cutané le plus fréquent et pathognomonique de la FMF est « le pseudo-érysipèle » ou « la plaque érysipéloïde ».

Il s'agit d'une plaque érythémateuse de 10 à 35 cm, douloureuse, chaude à limites nettes, située généralement au niveau du membre inférieur : genou, jambe, cheville ou la face dorsale du pied. Elle est aggravée par la marche et la station debout prolongée.

Elle dure habituellement 1 à 3 jours, et accompagne la fièvre et l'atteinte articulaire [69].



Figure 16: Erythème érysipéloïde de la Fièvre méditerranéenne familiale [70].

- Douleurs musculaires :

Les myalgies, ainsi que des douleurs des plantes et des talons, sont présentes chez environ 20 % des malades, elles peuvent être :

- Spontanées (8 %), régressant spontanément après quelques heures et atteignant surtout les mollets qui deviennent douloureux à la pression, augmentés de volume, chaud et tendus.
- Induites par l'effort (81 %) habituellement le soir, atteignent le membre inférieur. Elles durent pendant 2 à 3 jours [71].
- Fébriles et prolongées, exceptionnelles 1-3%, mais contrairement aux autres types, les douleurs musculaires sont plus intenses et plus prolongées, pouvant persister jusqu'à 6 semaines, altérant ainsi la qualité de vie du malade.

- Atteinte neurologique :

Des signes méningés peuvent être présents chez les patients atteints de FMF : céphalées en casque [72], vomissements et raideur de la nuque [73].

Des publications peu nombreuses de méningite aseptique récurrente ont été rapportées, ayant été prévenue efficacement par la colchicine. Certains auteurs considèrent que la méningite aseptique, est une manifestation inhabituelle de la maladie [74 , 75]. Dans une revue de la littérature publiée en 2013, Capron J et al. trouvent que les preuves sont insuffisantes, pour établir une cause entre la méningite aseptique récurrente et la FMF [76].

- Atteinte testiculaire :

Une orchite est retrouvée chez environ 3 % des enfants prépubères atteints de la FMF [73]. Elle se traduit par une douleur aigue unilatérale, avec des signes inflammatoires locaux : une chaleur, un œdème et une rougeur localisée.

Elle correspond à l'inflammation de la tunique vaginale, dérivée du péritoine qui enveloppe les testicules. Son évolution est spontanément régressive en 48-72 heures [77].

1.4.2. Déficit en mévalonate kinase :

➤ *Douleurs abdominales :*

La symptomatologie digestive au cours des épisodes fébriles de MKD se traduit très souvent par des diarrhées associées à des douleurs abdominales des nausées et des vomissements [78].

La douleur abdominale peut être si grave et ressembler ainsi à l'abdomen aigu, semblable à celle retrouvée chez les patients atteints de FMF [79 , 80].

La laparotomie, pratiquée parfois devant un tableau pseudo-chirurgical retrouve des adénopathies mésentériques et des adhérences [34].

➤ *Manifestations articulaires :*

Les arthralgies sont très fréquentes et présentes dans 80% des cas. Des arthrites peuvent aussi survenir au moment des poussées fébriles et se prolongent parfois après [34]. Dans 68% des cas, des arthrites non érosives des grosses articulations sont retrouvées [79].

Le tableau clinique peut prendre l'aspect d'une arthrite juvénile idiopathique [81].

Un tableau de monoarthrite n'est cependant pas exceptionnel. Dans ce cas, l'examen du liquide articulaire est de nature inflammatoire et riche en polynucléaires neutrophiles [35].

➤ *Manifestations cutanées :*

Divers signes cutanés peuvent être observés durant les poussées de l'hyper IgD mais aucune n'est véritablement pathognomonique. L'aspect clinique est très variable : lésions urticariennes, érythème maculo-papulaire, éruption vésiculo-pustuleuse. Plusieurs types de lésions peuvent être observés chez un même patient. L'étude histologique retrouve un infiltrat inflammatoire de l'épiderme et du derme, prédominant autour des vaisseaux et constitué de polynucléaires et de lymphocytes [82].

Tableau VII: Tableau résumant les différentes manifestations cutanées du syndrome de l'hyper IgD [35].

Lésions cutanées	Fréquence
Erythème noueux	60%
Erythème papuleux	40%
Urticaire	25%
Nouures	22%
Rash morbiliforme	20%
Exanthème	20%
Erythème annulaire	15%
Purpura, Pétéchies	15%



Figure 17: Lésions érythémateuses d'un Nourrisson en période de l'accès fébrile [80].

➤ ***Organomégalie :***

Au moment des poussées, des adénopathies cervicales douloureuses sont très souvent constatées et régressent par la suite [35]. Elles peuvent être parfois associées à des adénopathies axillaires, intra-abdominales ou inguinales.

Une splénomégalie est parfois retrouvée chez les enfants [81].

1.4.3. Syndrome périodique lié au récepteur du TNF :

➤ ***Douleurs abdominales :***

Les manifestations abdominales sont le second signe le plus fréquent. Dans une récente analyse de 153 cas de TRAPS, Stojanov S et al. ont constaté que les douleurs abdominales accompagnaient dans 77% des cas les accès fébriles [83].

Ces douleurs abdominales sont fréquemment associées à des douleurs musculo-articulaires et dans près de 50% des cas de troubles oculaires.

Il s'agit habituellement de douleurs abdominales à type de colite spasmodique très violente, qui peuvent évoquer un abdomen pseudo-chirurgical.

➤ ***Signes musculo-squelettiques :***

L'atteinte musculaire est l'une des manifestations les plus caractéristiques du TRAPS, avec au premier plan des myalgies et fasciites inflammatoires présentes dans environ 70 % des cas lors des poussées entraînant un retentissement fonctionnel majeur [63].

Cette douleur accompagne habituellement les lésions dermatologiques de type pseudo-cellulite et a un caractère migrant centrifuge très caractéristique de la maladie : elle suit les lésions cutanées de la racine du membre, vers son extrémité [83].

Lors d'une imagerie par résonance magnétique effectuée au cours de myalgies/fasciites, on retrouve une infiltration inflammatoire transitoire des groupes musculaires douloureux [63].

L'atteinte articulaire est beaucoup moins spécifique. Elle se manifeste par de simples arthralgies diffuses (rarement monoarticulaires) pouvant toucher presque toutes les articulations. Parfois des arthrites non destructrices peuvent avoir lieu [84].

➤ *Manifestations cutanées :*

Les éruptions cutanées sont présentes dans plus de 80 % des cas et durent environ 4 à 21 jours ; elles correspondent dans 40 % des cas à des plaques œdémateuses et des érythèmes localisés souvent douloureux ou des éruptions maculo-papuleuses. Dans 20 % des cas, elles peuvent prendre l'aspect d'un œdème péri-orbitaire légèrement érythémateux, initialement considéré comme un signe cardinal de la maladie.



Figure 18: Aspects cliniques en poussée du syndrome périodique lié au récepteur du TNF [63].

A. Œdème périorbitaire chez un homme de 75 ans ayant une forme familiale typique. **B.** Éruption érythémato-maculeuse fugace lors d'une poussée fébrile avec douleurs abdominales chez un homme de 35 ans avec une forme familiale dominante typique.

➤ *Atteinte ophtalmique :*

L'œdème orbitaire souvent unilatéral, est retrouvé dans presque 50% des cas [83]. Des cas de conjonctivite, d'uvéïte, et plus rarement, d'épisclérite et de cellulite orbitaire ont également été rapportés.

1.4.4. Syndromes périodiques liés à la cryopyrine :

• **Syndrome CINCA :**

➤ *Dysmorphie faciale :*

Les enfants atteints de CINCA ont tous un certain nombre de traits communs, entraînant une ressemblance entre des enfants non apparentés.

Le faciès présente certaines particularités : le front est bombé et les yeux sont saillants. La majorité des enfants sont blonds, les mains et les pieds paraissent massifs avec parfois un aspect fripé des paumes et des plantes [85].



Figure 19: Dysmorphie faciale chez un enfant atteint du syndrome CINCA [86].

➤ *Manifestations cutanées :*

Il s'agit le plus souvent d'une éruption urticarienne présente dès la naissance, récurrente, variable au cours de la journée, non prurigineuse, parfois invalidante car presque permanente.



Figure 20: Lésions cutanées chez des patients ayant le CINCA syndrome [87].

➤ *Manifestations articulaires :*

Leur expression clinique est très variable, pouvant aller de simples arthralgies évoluant par poussées/rémissions, passant par des épisodes d'oligoarthrite ou de polyarthrite non érosives, arrivant à l'arthropathie destructrice découverte chez certains patients.

L'ossification prématurée de la rotule et l'hypertrophie rotulienne est un signe typique du CINCA syndrome [88].



Figure 21: Hypertrophie rotulienne chez un patient ayant le CINCA syndrome [89].

- **Syndrome de Muckle et Wells :**

- ***Manifestations cutanées :***

Des éruptions généralisées d'allure urticarienne surviennent lors des poussées. Elles sont non prurigineuses, et peuvent avoir un rythme circadien très particulier, puisqu'elles apparaissent en début d'après-midi, arrivent à leur paroxysme le soir et régressent progressivement durant la nuit [90]. (Figure 22)

- ***Surdité :***

Élément capital dans le syndrome de Muckle et Wells. Il s'agit d'une surdité bilatérale de perception.

- ***Atteinte rénale :***

L'amylose rénale, constituée à côté de l'urticaire et de la surdité, est une manifestation majeure dans cette maladie. Cette amylose est cependant inconstante.

- **Urticaire familiale au froid (UFF) :**

- ***Atteinte cutanée :***

Déclenchés par le froid dans des conditions variables, les symptômes cutanés dominent le tableau clinique de la maladie à côté de la fièvre et des manifestations articulaires.

Il s'agit le plus souvent d'un rash maculo-papulaire touchant surtout, les extrémités mais il peut également selon l'importance de la poussée, se généraliser à la face, aux fesses ou sur tout le corps [91].

Ces manifestations cutanées surviennent dans un délai variable après exposition au froid (15 minutes à 8 heures), elles peuvent durer de quelques heures à 3 jours et s'effacent progressivement en 1 à 3 jours. (Figure 22).

➤ *Atteinte musculo-squelettique :*

Les signes articulaires sont plus discrets à type de polyarthralgies bilatérales ou à prédominance unilatérale touchant avant tout, les articulations des mains, moins souvent celles des chevilles, des genoux et des poignets [92].

Les arthrites sont rares. Cependant, les myalgies sont fréquentes et sont souvent importantes.



Figure 22: Urticaire chez deux personnes atteintes respectivement d'un syndrome de Muckle-Wells (en haut) et d'une urticaire familiale au froid (en bas) [92].

Tableau VIII: Caractéristiques cliniques des principales fièvres récurrentes héréditaires

	FMF	MKD	TRAPS	MW	CINCA/NOMI D	UFF
Âge d'apparition des symptômes	Enfance <20 ans	Enfance	Variable	Enfant, adolescent	Nouveau-né, jeune enfant	Enfant, adolescent, adulte
Durée des accès (jours)	3-4	3-7	7-21	1-2	Variable	1-2
Facteurs déclenchant	Stress, menstruation, infection	Vaccination, stress, infection	Stress, fatigue, menstruation, vaccination, infection	Imprécis Fatigue, stress	Imprécis	Froid, variation de température
Douleurs abdominales	++	++	+	-	-	-
Douleurs articulaires	++	++	+	+	+/-	+
Eruption cutanée	Rare (<5 %) pseudo-érysipèle des membres inférieurs	Très fréquents (>90 %) polymorphes (macules, papules...)	Fréquents : pseudo-érysipèle	Rash pseudo-urticarien Variable	Rash pseudo-urticarien Permanente le plus souvent	Rash pseudo-urticarien Concomitante des poussées
Signes cliniques spécifiques	Douleur thoracique Atteinte testiculaire	ADP cervicales Splénomégalie	Myalgies sévère (fasciite) Œdème périorbitaire, conjonctivite	Surdit�e Amylose	Dysmorphie faciale Hypertrophie cartilagineuse	Rares

2. Fièvres récurrentes infectieuses :

Au cours des infections, il est très fréquent que la fièvre soit fluctuante avec de brefs retours à l'apyrexie, cependant la présentation clinique sous forme d'épisodes fébriles répétés, entrecoupés de périodes de plusieurs jours, semaines voire mois, libres de tout symptôme est plutôt rare [14].

2.1. Fièvre récurrente des Borrélioses :

Les FR à *Borrelia* représentent le prototype des fièvres récurrentes infectieuses.

Les symptômes apparaissent généralement après une incubation silencieuse moyenne d'une semaine (variant de 3 à 10 jours).

Le plus souvent, la maladie prend par la suite un début extrêmement brutal caractérisée par des frissons suivis d'un brusque accès fébrile brutal pouvant atteindre 40 à 41°C.

2.1.1. Episodes fébriles :

La durée des épisodes fébriles peut varier, mais la fièvre disparaît en 3 à 5 jours. Cette période est suivie d'une période apyrétique qui s'allonge au fur et à mesure que la maladie progresse, entrecoupée d'autres épisodes fébriles.

Les fièvres récurrentes à poux peuvent avoir 3 à 5 épisodes fébriles, alors que celles à tiques peuvent avoir jusqu'à 13 récurrences de fièvre si elle n'est pas traitée. Chaque épisode fébrile est en corrélation avec un changement dans les antigènes YMP de surface du spirochète, et la clairance est associée au développement d'une réponse immunitaire IgM spécifique au sérotype borrelial précédent [93].

La durée et la sévérité de ces périodes fébriles diminuent généralement avec le temps.

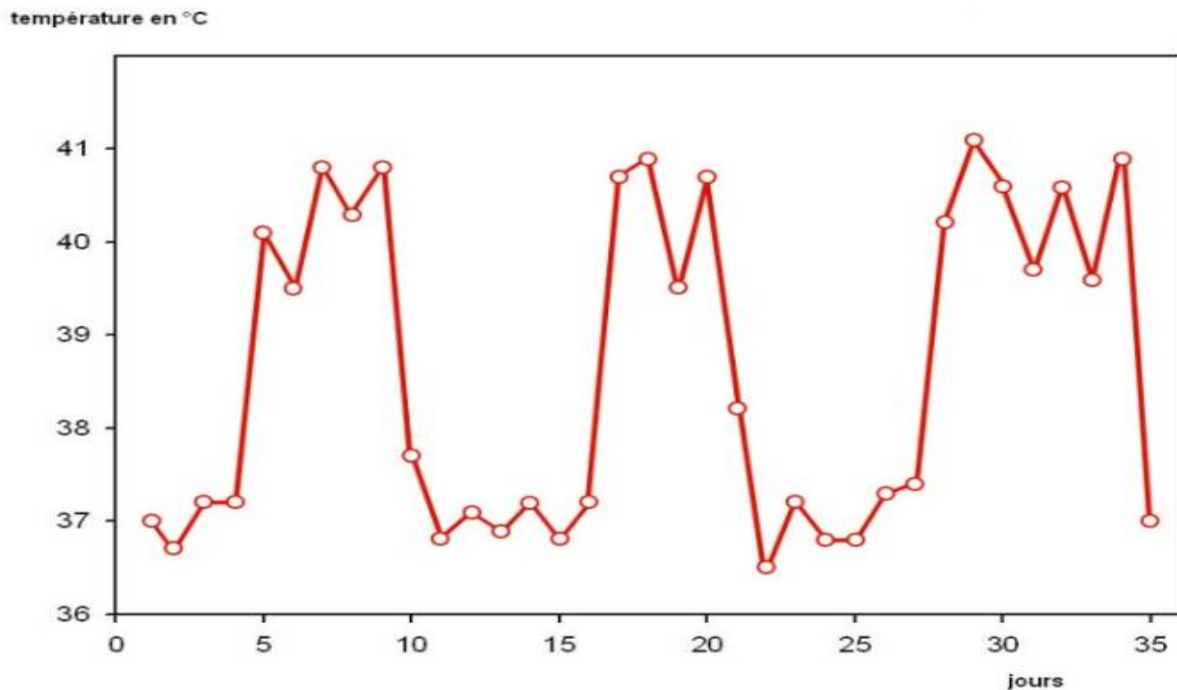


Figure 23: Courbe de température de la fièvre récurrente à Borrelia [94].

2.1.2. Manifestations cliniques :

Les signes cliniques de la fièvre récurrente transmise par les tiques ou les poux sont très similaires. L'intensité des symptômes peut cependant varier, car elle dépend du niveau de bactériémie et de l'intégrité de la réponse immunitaire de l'individu.

Sur le plan clinique, l'infection ne présente pas de signe pathognomonique. L'accès fébrile s'accompagne généralement de frissons, d'asthénie, de céphalées et d'algies diffuses (lombalgies, myalgies, arthralgies). Les troubles digestifs sont également fréquents : anorexie, nausées, vomissements, douleur abdominale et diarrhée.

La preuve d'une morsure de tique peut être trouvée chez seulement 25% des patients, bien que l'examen clinique puisse révéler une lésion maculaire érythémateuse transitoire au site de la piqûre de tique [95].

La palpation abdominale peut mettre en évidence une splénomégalie et/ou une hépatomégalie molle ou en « éponge », souvent associée à un ictère.

Une éruption pétéchiale ou ecchymotique, touchant particulièrement le tronc (Fig.24), est observée chez 2% à 80% des patients [96]. Des hémorragies conjonctivales, sous-cutanées et sous-muqueuses peuvent être présentes (Fig.24). La thrombopénie et l'insuffisance rénale sont des atteintes courantes après une infection par *B recurrentis*.

La phase apyrétique survient avec une baisse brutale de la température pouvant aller jusqu'à une hypothermie associée à une sudation importante. L'ensemble des symptômes s'estompent, l'asthénie peut cependant persister.

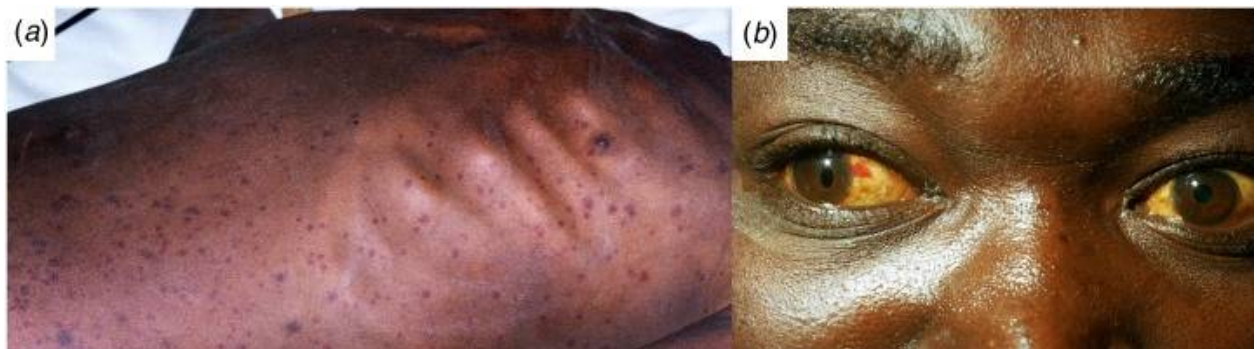


Figure 24: (a) Eruption pétéchiale touchant le tronc chez un patient ayant une fièvre récurrente à *Borrelia*.

(b) Hémorragie sub-conjonctivale avec ictère indicatifs de l'atteinte hépatique, la thrombopénie et la coagulopathie [97].

2.1.3. Complications :

Pendant les accès fébriles, certaines complications peuvent survenir :

- Hémorragiques : pétéchies et épistaxis, parfois hémorragies d'organes (cerveau, méninges, rétine, rate) (Fig. 25).
- Neurologiques : méningite lymphocytaire aiguë, méningo-encéphalite, hémiplégie, myélite, paralysie des nerfs crâniens (périphérique ou oculomotrices). La paralysie faciale est le signe le plus fréquent chez l'enfant [37]
- Psychiatriques : agitation, agressivité, hallucinations, états dépressifs.
- Cardio-vasculaires : anomalies de l'ECG (allongement de l'espace QT, extrasystoles ventriculaires), collapsus lors de la chute thermique ou myocardite.
- Oculaires : exceptionnelles, (associées ou non aux complications neuroméningées) mais peuvent être retrouvées : troubles du vitré, iridocyclites, choroïdites, iritis et névrites optiques [98 , 99].

L'atteinte d'organes majeurs tels que le cerveau, le foie, les poumons ou la rate est de mauvais pronostic. Les décès surviennent généralement par collapsus cardio-vasculaire, insuffisance hépatique grave, hémorragies, lors de la défervescence thermique ou dans les suites d'un traitement antibiotique ou lors des complications obstétricales [37].

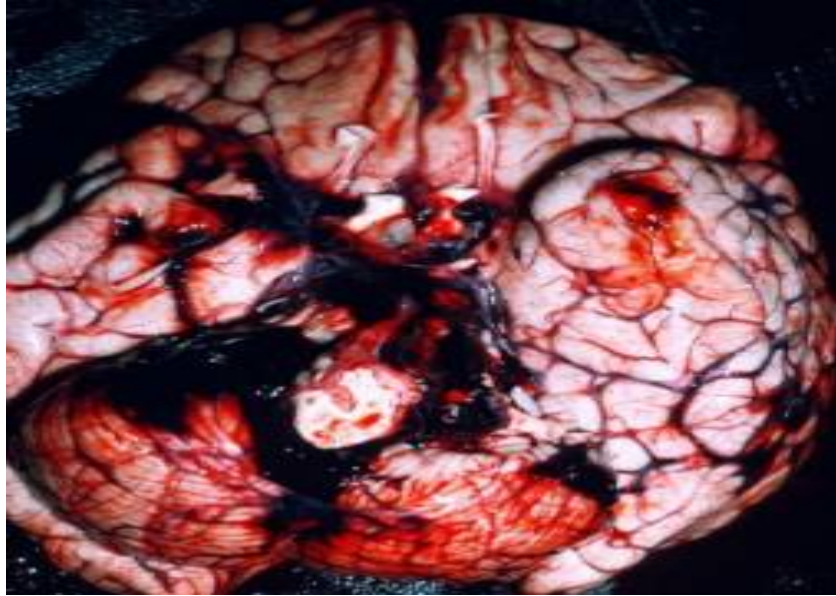


Figure 25: Hémorragie cérébrale au 6^{ème} jour, cause de décès chez un individu infecté par *B. recurrentis* [97]

2.1.4. Fièvres récurrentes chez la femme enceinte :

La fièvre récurrente pendant la grossesse peut être grave, les femmes enceintes sont particulièrement sensibles aux complications graves et au travail prématuré. La mortalité néonatale est également fréquente.

Dans une étude en République démocratique du Congo, *B. duttonii* était diagnostiqué chez 6,4% des femmes enceintes hospitalisées et associé à la mort maternelle et à l'avortement spontané [100].

Dans la fièvre récurrente transmise par les tiques portant le *B. duttonii*, un retard de croissance intra-utérin, des lésions placentaires, une altération de la circulation foetale ainsi qu'une anémie maternelle ont été rapportés. Les spirochètes traversent fréquemment le placenta et entraînent ainsi des infections congénitales [101].

2.2. Fièvre récurrente de la tuberculose :

Parmi les maladies bactériennes, la tuberculose peut, notamment chez le sujet âgé ou sur terrain fragilisé (diabète, dialyse, cirrhose, corticothérapie au long cours), se révéler par une fièvre prolongée généralement intermittente [102] en particulier dans les formes extra-pulmonaires ; séreuses (pleurale ou péritonéale), hépatosplénique, neuroméningée ou médullaire.

Le diagnostic n'est souvent pas facile à établir car le bacille de Koch n'est pas toujours retrouvé et le diagnostic repose souvent sur la mise en évidence de granulomes épithélioïdes gigantocellulaires avec une nécrose caséuse [103 ,104].

La tuberculose se caractérise par un grand polymorphisme clinique dépendant de la localisation de l'atteinte, du terrain et du délai diagnostique. Ainsi les caractéristiques de la fièvre au cours de la tuberculose ne sont pas uniques, elle peut avoir parfois un début progressif ou insidieux, une périodicité vespérale dans certains cas, permanente dans d'autres, ou une évolution intermittente sans périodicité déterminée.

2.3. Endocardite infectieuse :

C'est une maladie systémique de présentation clinique polymorphe : toute fièvre accompagnée d'un souffle cardiaque doit faire évoquer le diagnostic d'EI. Par ailleurs, d'autres manifestations extracardiaques peuvent être présentes : respiratoires (toux, dyspnée...), cutanées (purpura, nodosités d'Osler...), rénales, ophtalmologiques (tâches de Roth...) [105 , 106 , 107 , 108].

Même si son tableau clinique comporte habituellement un état fébrile d'évolution continue, elle représente une cause potentielle de fièvre intermittente à ne pas méconnaître.

Toute fièvre intermittente chez un patient atteint de valvulopathie ou porteur de stimulateur cardiaque nécessite la pratique d'hémocultures et d'une échographie cardiaque.

Il est nécessaire de rappeler que les endocardites sur stimulateur cardiaque peuvent se traduire par des embolies pulmonaires septiques à répétition, responsables d'un tableau de fièvre récurrente avec symptomatologie respiratoire [14].

2.4. Paludisme :

Le paludisme se voit dans 1% des FPI [109 , 110]. Il peut se traduire par des épisodes fébriles récurrents sous forme d'accès de fièvre ou « accès palustres ».

La fièvre présente dans plus de 90 % des cas, reste le maître symptôme [111]. Elle est non spécifique, d'habitude progressivement croissante, mais parfois d'emblée en plateau ou irrégulière avec des pics à 39-40 °C. Les accès fébriles sont sans périodicité fixe, en fonction des cycles érythrocytaires asynchrones variant selon l'espèce du Plasmodium. En effet, Plasmodium malariae et Plasmodium vivax peuvent montrer des réviviscences tardives avec une fièvre récurrente à intervalles réguliers mais les périodes d'apyrexie sont de durée très courte (fièvre tierce et fièvre quarte).

La fièvre peut être accompagnée ou non de frissons et de sueurs. Par ailleurs, on peut retrouver des céphalées frontales intenses, des arthralgies, des myalgies ou de légers troubles digestifs. L'examen clinique est généralement pauvre mais peut parfois retrouver une splénomégalie ou des signes d'anémie clinique. L'évolution peut se faire vers la guérison ou vers une forme grave [112].

2.5. Autres infections :

Les infections virales, souvent rencontrées chez l'enfant de moins de 6 ans, sont la première cause de fièvres plutôt « à répétition » que récurrentes, car ici la fièvre est souvent la traduction clinique des infections à répétition fréquentes au bas-âge tel que les rhinites, pharyngites, bronchites, otites, gastroentérites... Les épisodes fébriles, ne sont ni stéréotypés ni périodiques, et surviennent surtout en période automno-hivernale. Il n'y a quasiment pas de cause virale responsable de fièvres récurrentes prolongées chez l'adulte [2].

3. Pathologies inflammatoires :

Les connectivites et les vascularites sont responsables de FPI dans 10 à 15% des cas environ selon les séries, tous âges confondus [113]. Parmi les maladies systémiques, trois ont une évolution typiquement intermittente avec des poussées pouvant avoir une résolution spontanément favorable : la maladie de Behçet, la maladie de Still de l'adulte et la polychondrite atrophiante [114].

3.1. Maladie de Still :

La maladie de Still de l'adulte est la principale cause responsable de FPI chez l'adulte jeune [115]. Également appelée polyarthrite rhumatoïde juvénile systémique, elle peut se présenter sous forme de fièvres récurrentes, bien que l'intervalle entre les fièvres ne soit généralement pas de 7 jours [116].

Le tableau clinique associe une fièvre typiquement intermittente, souvent très élevée (41°C), à prédominance vespérale, isolée au départ, mais souvent accompagnée d'une éruption cutanée discrète maculo-papuleuse. Finalement, une arthrite se développe au niveau d'une ou plusieurs articulations, mais cela survient généralement des mois après la première fièvre. Le retentissement sur l'état général est souvent important.

Même si certaines présentations sont caractéristiques d'emblée [117], le diagnostic reste souvent un diagnostic d'exclusion [114] et il est parfois porté par excès dans une situation de fièvre récurrente prolongée [114].

3.2. Maladie de Behçet :

La fièvre est considérée comme étant relativement rare au cours de la maladie de Behçet. Toutefois, la maladie peut se présenter sous la forme d'une FPI [118 , 119] avec des épisodes de rémission spontanée [114 , 120].

Les signes cliniques distinctifs de la maladie de Behçet sont représentés par une fièvre récurrente accompagnée d'ulcères buccaux et génitaux, bien que les ulcères génitaux ne puissent apparaître que des années suivant l'apparition des premiers ulcères buccaux.

La maladie de Behçet touche généralement les personnes âgées de 20 à 30 ans, et est rarement diagnostiquée chez l'enfant, bien que les fièvres et les ulcères buccaux puissent survenir pour la première fois dans l'enfance [121].

3.3. Polychondrite atrophiante :

La polychondrite atrophiante a une évolution sous forme de poussées inflammatoires récidivantes. Les chondrites permettant le diagnostic, peuvent être au second plan ou n'apparaître que secondairement au cours de l'évolution après plusieurs poussées fébriles isolées ou associées à des signes peu spécifiques articulaires, ophtalmologiques... [114 , 122 , 123].

4. Pathologies tumorales :

La fréquence des causes tumorales observée dans les séries récentes a diminué [124 , 125], représentant moins de 15 % des causes en Europe. Les cancers les plus rapportés sont les cancers hématologiques (lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens), les sarcomes, ainsi que les tumeurs solides du rein, du foie, du côlon...

En effet, le cancer du côlon reste par contre une cause possible de fièvre prolongée, y compris récurrente, essentiellement chez les sujets âgés [6].

Toutefois, les lymphomes restent une préoccupation constante. Lorsqu'une fièvre accompagnée d'adénopathies régresse spontanément, le diagnostic est généralement porté par excès à une infection virale. Cependant, lorsque ce profil récidive sur plusieurs semaines ou mois parfois, il peut être révélateur d'un lymphome hodgkinien ou non [2].

Une perte de poids significative, en particulier si accompagnée d'une anorexie précoce, est une caractéristique des FPI malignes [126 , 127 , 128].

Une FPI néoplasique doit être évoquée chez les individus ayant des antécédents d'adénopathie ou de malignité.

Etude biologique

VIII. Etude biologique :

1. Syndrome auto-inflammatoire :

1.1. Syndrome inflammatoire biologique :

Le syndrome inflammatoire est impérativement présent au cours des poussées de la maladie, et pareil à la symptomatologie clinique, il est spontanément régressif entre les poussées. Par ailleurs, l'absence d'autoanticorps signe l'absence de stimulation de l'immunité adaptative et représente un argument d'appui supplémentaire en faveur d'une pathologie auto-inflammatoire.

Toutes les maladies auto-inflammatoires sont caractérisées par un syndrome inflammatoire biologique non spécifique mais obligatoire durant les accès fébriles, cependant il existe quelques particularités pour chaque maladie :

- **Fièvre méditerranéenne familiale :**

Au moment des poussées, la FMF se caractérise par un syndrome inflammatoire non spécifique, Il n'existe ainsi aucun examen biologique spécifique de la FMF.

Les anomalies les plus constantes sont une augmentation des protéines de la phase aigüe de l'inflammation : l'élévation de la CRP, fibrinogène, protéine SAA et la vitesse de sédimentation (VS) qui est souvent supérieure à 20 mm/h. L'albumine n'est généralement pas modifiée et ceci est attribué à la courte durée de l'accès.

Chez le quart des patients, une CRP, un fibrinogène, une VS et une protéine SAA élevée en phase inter-critique ont été observés [129].

Certaines publications ont rapporté une légère élévation du taux de bilirubine au cours de l'accès. Le taux des transaminases reste normal [130].

La protéinurie et l'hématurie transitoires peuvent parfois être présentes. La protéinurie doit faire évoquer l'amylose secondaire ; une complication de la FMF [131].

- **Déficit en mévalonate kinase :**

Il existe un syndrome inflammatoire marqué lors des pics fébriles : CRP et protéine SAA. La CRP peut rester élevée en dehors des pics de fièvre dans les MKD sévères [132].

Le taux sérique d'IgD peut être élevés de manière persistante (≥ 100 U / ml) chez plus de 90% des patients atteints de MKD. Cependant, les concentrations des IgD peuvent être normales, en particulier chez les enfants de moins de 3 ans.

En outre, une élévation des IgD n'est pas spécifique du MKD et peut être retrouvée dans d'autres maladies auto-inflammatoires.

- **Syndrome périodique lié au récepteur du TNF :**

Une élévation des protéines sériques de la phase aigüe de l'inflammation durant un accès de TRAPS est obligatoire.

La normalisation complète de ces anomalies entre les crises est habituelle, mais non constante. Une protéinurie doit faire évoquer une complication du TRAPS, l'amylose secondaire [64].

- **Syndromes périodiques liés à la cryopyrine :**

Outre la biologie inflammatoire précédemment décrite, il faut rechercher la présence d'une protéinurie ou d'une micro-albuminurie significative pouvant témoigner de l'atteinte glomérulaire rénale [92].

1.2. Anomalies de l'hémogramme :

Une hyperleucocytose à polynucléaires accompagne souvent les accès inflammatoires de tous les syndromes auto-inflammatoires. Elle est souvent modérée et de durée brève (entre 12 et 18000 leucocytes/ mm³) [133 , 134].

Les autres désordres biologiques peuvent inclure une thrombocytose, une anémie et plus rarement une élévation des immunoglobulines, en particulier des classes A et D [135].

Une hémolyse discrète a déjà été signalée au cours de la FMF [134].

1.3. Aspects génétiques et pathologie moléculaire :

Les maladies auto-inflammatoires désignent à l'origine des affections de transmission mendélienne, associées à une dérégulation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, surtout de l'interleukine 1 (IL-1), une cytokine qui joue un rôle essentiel dans l'inflammation aigue.

Elles sont dues à des mutations intéressant différents acteurs de l'immunité innée : protéines, récepteurs, cytokines et récepteurs des cytokines. Par conséquent, ces maladies répondent aux Anti interleukine-1 (Anti IL-1) ou aux Anti-facteur de nécrose tumorale (Anti-TNF α) mais pas aux immunosuppresseurs [136].

- **Fièvre méditerranéenne familiale :**

La FMF est une maladie autosomique récessive secondaire à des mutations portant sur le gène MEFV. C'est un gène de taille moyenne, d'environ 14 kb, siégeant sur le bras court du chromosome 16p13.3 et comprend 10 exons. Il est transcrit en ARN messager de 3.7 Kb, qui code pour une protéine de 781 acides aminés, appelée pyrine par les Américains, et marénostrine par les Français.

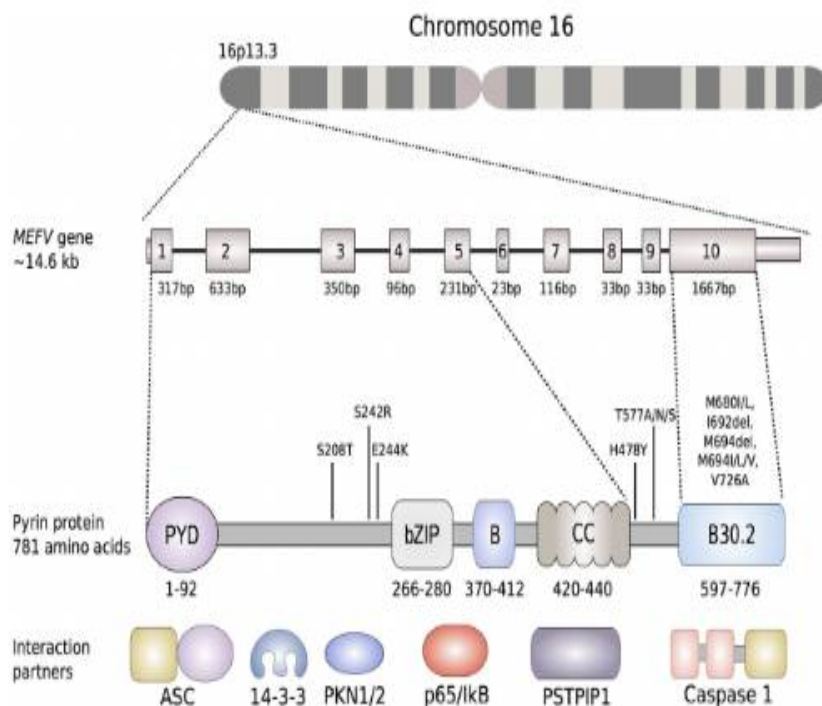


Figure 26: Représentation schématique du gène MEFV et de la protéine codée Pyrine [137].

Plus d'une centaine de mutations ont été identifiées à ce jour, la plupart de ces mutations sont localisées dans le domaine B-30 et entraînent le remplacement d'un acide aminé par un autre dans la structure de la pyrine. Les mutations les plus fréquentes sont au nombre de 5 : 4 sont regroupées dans l'exon 10 (V726A, M694V, M694I, M680I), et une dans l'exon 2 (E148Q) souvent associée à des manifestations inflammatoires non spécifiques et ont une signification clinique incertaine.

La M694V représente la mutation la plus fréquente. Elle est retrouvée dans 20 à 67% des cas [138]. Par ailleurs, les patients homozygotes pour cette mutation ainsi que tous ceux porteurs de 2 mutations situées entre les positions 680 et 694 de l'exon 10 sont plus exposés au risque de développer une forme grave de la maladie [139].

Du fait que la FMF est récessive, sa confirmation génétique repose sur la présence de deux mutations indépendantes dans le gène MEFV (confirmation possible par un phasage c'est-à-dire une analyse de l'ADN parental). Dans les formes typiques, la génétique permet de confirmer le diagnostic dans 60% des cas. Cependant pour environ 30% de ces patients la génétique ne mettra en évidence qu'une seule mutation [140].

- **Déficit en mévalonate kinase :**

Le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D ou déficit en mévalonate kinase est une maladie autosomique récessive liée à des mutations du gène codant pour le mévalonate kinase MVK [141]. Ce gène siège au 12q24.11 et comprend 11 exons. Les différents types de mutations rencontrées pour cette maladie sont réparties sur toute la longueur du gène c'est à dire tout au long des 11 exons.

Parmi plus de 100 variantes de MVK qui ont été décrites, environ 30% seulement sont susceptibles d'être responsables de la maladie [142].

La V377I reste la mutation la plus fréquemment retrouvée chez les patients MKD, elle est souvent associée à I168 T [143] et ayant un effet fondateur avec un nombre d'individus homozygotes pour ce variant nettement supérieur à la prévalence de la maladie.

Certaines mutations dans MVK peuvent également conduire à un phénotype plus sévère et rare historiquement appelée l'acidurie mévalonique (MA) [144 , 145]. Ceci est probablement dû au « hotspot » mutationnel récemment décrit, lié à l'AM et impliquant les acides aminés 8 à 35, et 234 à 338 [146].

Le MKD n'est pas une indication à la réalisation d'un diagnostic prénatal pour un couple d'individus hétérozygotes ayant un projet parental. Toutefois, cette indication peut être discutée lors de sa forme la plus grave, l'AM, en comité pluridisciplinaire [143].

- **Syndrome périodique lié au récepteur du TNF :**

Le TRAPS ou Syndrome périodique associé au récepteur du TNF est une maladie de transmission dominante associée à une grande hétérogénéité allélique, elle est due à une mutation du gène TNFRSF1A, situé sur le chromosome 12 et codant pour le récepteur de type 1A du TNF.

Les mutations les plus rencontrées dans la maladie sont des mutations faux sens ne modifiant pas la longueur et/ou la quantité de la protéine.

Les mutations dont le caractère délétère est le plus important sont les mutations susceptibles de modifier la structure de la protéine TNFR1, elles siègent entre les exons 2 et 4 du gène TNFRSF1A, impliquant des résidus cystéine du domaine extracellulaire de la protéine TNFRSF1A (récepteur 1 du TNF).

Les individus avec des mutations cystéine, ont un risque important d'évolution chronique à l'âge adulte et sont considérés à risque d'une amylose secondaire de type AA [63].

- **Syndromes périodiques liés à la cryopyrine :**

Les cryopyrinopathies sont des pathologies associées à des mutations d'un même gène, la transmission est la plus souvent autosomique dominante sauf dans le syndrome CINCA/NOMID où les néomutations sont fréquentes.

Les études initiales ont permis d'associer l'anomalie génétique des cryopyrinopathies à gène situé sur le bras long du chromosome 1, en 1q44 [147, 148], appelé *NLRP3*. Il est impliqué dans l'inflammation et l'apoptose. Il se compose de 9 exons et code pour la protéine la cryopyrine.

A ce jour, plus de 202 mutations sont décrites ; toutes sont consultables en ligne sur le site dédié aux MAI héréditaires, développé par le CeRéMAIA [143]. La plupart des mutations sont de type « faux sens » et sont localisées dans l'exon 3 du gène codant pour le domaine NACHT de la cryopyrine.

La grande majorité de ces mutations sont des mutations germinales, hétérozygotes, détectées par séquençage conventionnel de Sanger.

Récemment, le recours à des techniques de séquençage plus sensibles (Next generation sequencing) a permis la détection du mosaïsme génétique retrouvé chez certains patients.

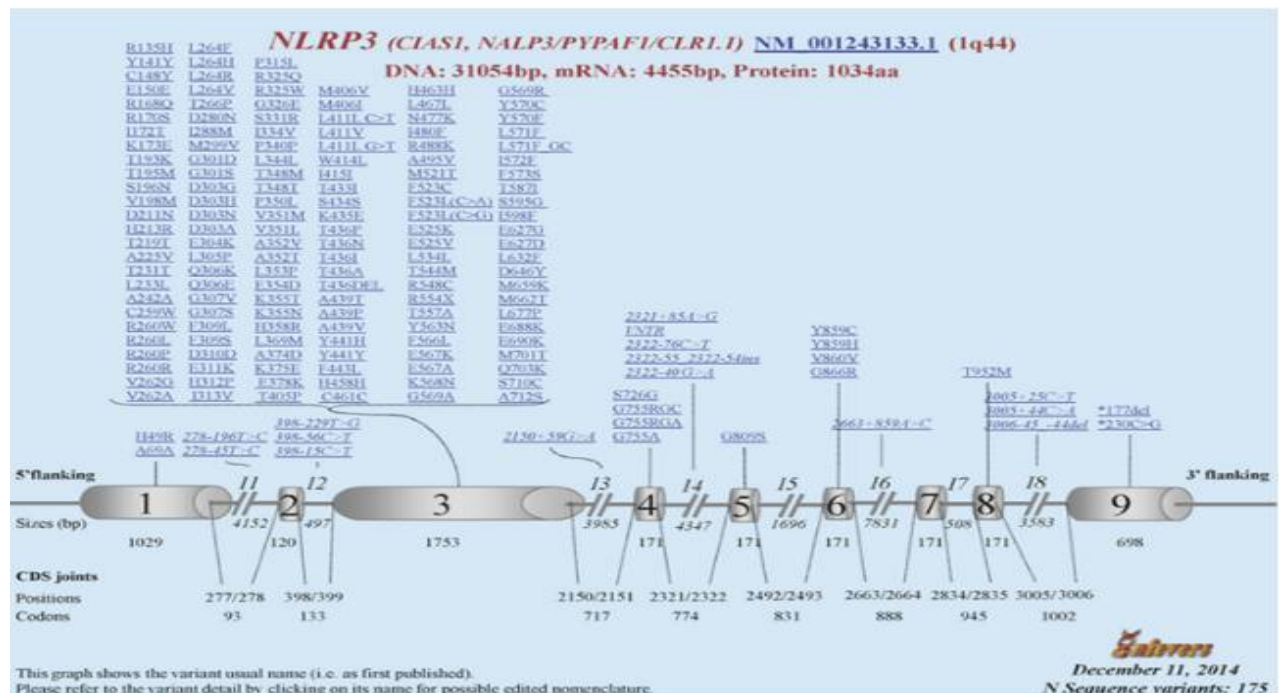


Figure 27: Représentation schématique de la localisation des mutations du gène *NLRP3* [149].

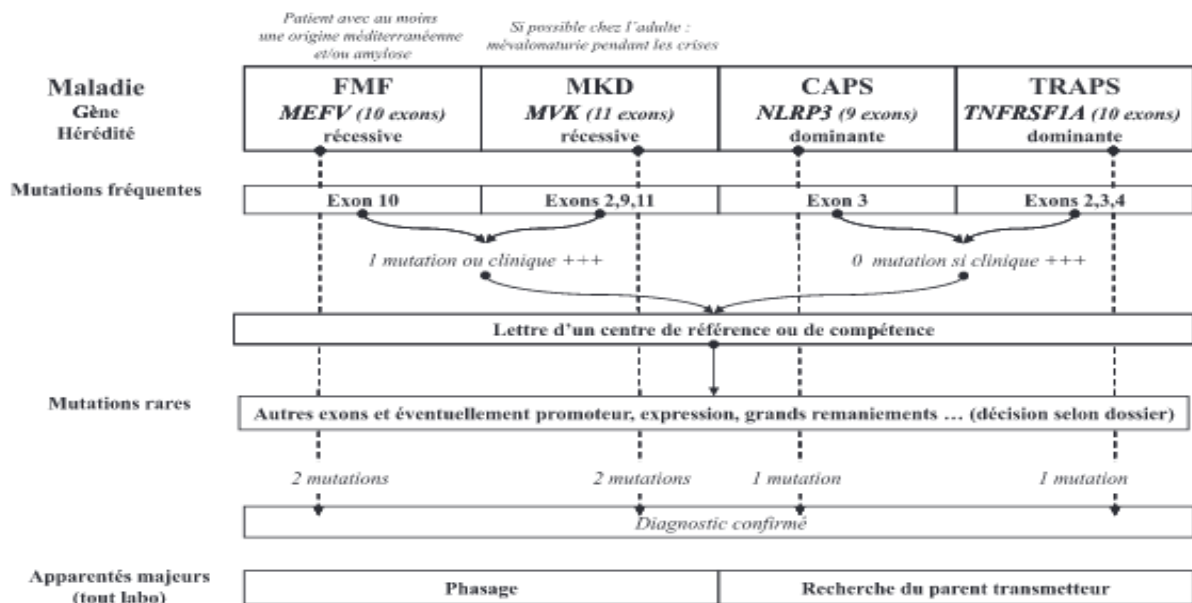


Figure 28: Approche moléculaire du diagnostic de fièvre récurrente héréditaire [150].

2. Pathologie infectieuse :

2.1. Syndrome infectieux biologique :

Les fièvres récurrentes infectieuses représentent une entité regroupant une multitude d'agents infectieux pathogènes, par conséquent les aspects biologiques de l'infection sont autant plus nombreux que les infections en cause. Ainsi, pour mettre en évidence la cause infectieuse, il est nécessaire de pratiquer certaines explorations traduisant un syndrome infectieux biologique.

- **Vitesse de sédimentation :**

La vitesse de sédimentation (VS) fait partie des analyses de sang les plus régulièrement demandées. Les infections bactériennes et/ou parasitaires représentent à côté des pathologies inflammatoires l'immense majorité des causes de VS élevée.

Dans 45% des cas, une VS augmentée est un signe d'infection ; elle peut le rester 2 à 3 semaines après la guérison, et peut rester normale lors des maladies virales.

- **Protéine C-réactive :**

La protéine C-réactive est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, libérée par le foie lors de l'inflammation aiguë ou chronique, qu'elle soit associée à une infection bactérienne ou virale, ou non. En réponse à une agression, elle peut rapidement atteindre des taux très élevés. Les résultats de son dosage fournissent des informations précieuses pour le diagnostic, le traitement et le suivi des patients.

Une CRP entre 10-50 mg/L tend généralement vers une infection virale, alors qu'une CRP au-delà de 100 mg/L indique une infection bactérienne.

- **Numérotation de la formule sanguine :**

Une anémie peut être observée dans le cadre d'un trouble inflammatoire chronique, le plus souvent une infection chronique, et ceci après quelques semaines d'évolution. Elle est généralement modérée, microcytaire et arégénérative. Elle est mise en évidence lors des infections bactériennes, surtout en cas de foyer persistant ex. (abcès, endocardite infectieuse etc.), et accompagne souvent les infections parasitaires chroniques ex. (le paludisme à *plasmodium falciparum*). Parfois le germe agit de façon directe sur le globule rouge ex. (le VIH ou la tuberculose).

L'hyperleucocytose représente également un aspect typique de l'hémogramme aux cours des différentes infections principalement bactériennes ($>7000/\text{mm}^3$). Plusieurs autres anomalies leucocytaires sont possibles selon l'origine de la maladie : une hyperéosinophilie ($>500/\text{mm}^3$) se voit dans

certaines maladies parasitaires, la lymphocytose ($>4000/\text{mm}^3$) peut être présente dans les maladies virales, cependant une lymphopénie ($<1000/\text{mm}^3$) peut se voir au cours du VIH. Une monocytose ($>1000/\text{mm}^3$) dans les endocardites et la tuberculose est possible.

Une thrombopénie ($<150\ 000/\text{mm}^3$) peut indiquer des infections à Gram -, le paludisme, ou parfois une infection virale en particulier chez l'enfant. La thrombocytose est plus fréquente.

- **Procalcitonine :**

Précurseur de la calcitonine, elle peut se retrouver à des taux très élevés au cours des infections bactériennes, mais reste basse au cours des infections virales et des affections inflammatoires.

- **Hémocultures :**

Examens essentiels au cours de FPI, permettant l'isolement dans le sang du germe responsable de l'infection. Dans ce contexte, elles ont un intérêt diagnostique surtout en cas de fièvre récidivante survenant chez une personne porteuse d'une sonde, d'un cathéter ou d'une prothèse ex. (endocardite infectieuse). Elles sont particulièrement réalisées aux moments des poussées voir des pics fébriles.

- **Examen cyto bactériologique des urines :**

L'examen cyto bactériologique des urines est en générale de pratique courante, réalisé en première intention et en particulier pour l'enfant, chez qui les infections urinaires sont parmi les causes les plus fréquentes de fièvre prolongée d'origine inconnue. Il permet en outre une appréciation de l'impact de l'affection en cause sur la fonction rénale.

- **Les sérologies :**

Elles sont justifiées au cas par cas et sont nécessaires pour l'identification de certains agents pathogènes viraux, bactériens ou parasitaires ex. (VIH, VHB, VHC). La sérologie GIpQ permet actuellement le diagnostic des fièvres récurrentes à *Borrelia* et permet aussi de les différencier de la maladie de Lyme.

- **Frottis sanguin et goutte épaisse :**

Examen primordiale pour la mise en évidence des agents parasitaires en particulier pour la détection et l'identification du *Plasmodium*. Prélevé au moment de l'acmé thermique, l'échantillon de sang est examiné au microscope mettant en évidence l'espèce et permettant la détermination de la parasitémie.

Stratégie diagnostique

IX. Stratégie diagnostique :

1. Eléments du diagnostic :

Il n'existe actuellement pas d'algorithme consensuel et validé des investigations à réaliser et de leur séquence [151]. Il n'y a donc pas de conduite toute faite ni de guideline.

La conduite diagnostique lors des FPI récurrentes est par conséquent distincte de celle adoptée au cours des FPI continues car les étiologies sont différentes. Cette hétérogénéité met en évidence en partie les difficultés diagnostiques et donne finalement toute sa place à la démarche clinique aidée par de simples explorations biologiques.

La démarche diagnostique doit impérativement prendre en compte l'âge du patient (car les étiologies diffèrent selon l'âge), la tolérance des symptômes cliniques (indication ou non de l'hospitalisation et à la réalisation d'examens complémentaires spécifiques) et la présence d'un point d'appel clinique (augmentant la rentabilité des examens complémentaires systématiques).

Un interrogatoire minutieux, un examen clinique complet ainsi que quelques examens complémentaires simples, réalisés au cours des épisodes fébriles ou même en période d'apyrexie, permettent généralement de tracer les premières pistes et d'orienter les explorations complémentaires. L'étape clinique reste primordiale et déterminante du diagnostic dans 62 à 80 % des cas [152 , 153].

1.1. Interrogatoire :

L'interrogatoire est une étape essentielle dans la démarche diagnostique, car il permet de cerner de manière assez précise les signes cliniques du patient avec identification d'éventuelles stéréotypies, des signes associés parfois discrets ainsi que le caractère spontanément résolutif et limité dans le temps de la symptomatologie.

L'origine ethnique du patient (FMF, Behçet), sa profession, le niveau socio-économique (Borrélioses), la notion de prise médicamenteuse, la présence d'animaux dans l'environnement proche ainsi que les antécédents personnels et familiaux peuvent apporter des indices diagnostiques et orienter les examens paracliniques.

Il est aussi nécessaire de préciser le mode de prise de la température corporelle en particulier chez l'enfant, ainsi que de retracer une courbe thermique rétrospective pouvant rapporter schématiquement l'aspect de l'évolution de la fièvre.

1.2. Examen clinique :

L'examen clinique complet et répété dans le temps reste un temps important, il doit idéalement être réalisé pendant et en dehors des accès fébriles. La symptomatologie clinique doit impérativement être spontanément limitée dans le temps afin de pouvoir affirmer le caractère récurrent de la maladie.

L'inspection recherchera des anomalies cutanées (lésions urticariennes, purpura, érysipèle, faux panaris d'Osler...), un œil rouge, une anomalie endobuccale (aphte) ou une dysmorphie faciale...

La palpation recherchera des douleurs abdominales ou articulaires, une masse ou une organomégalie. La palpation des aires ganglionnaires et de la thyroïde est importante de même que le toucher rectal [154].

L'auscultation cherchera un souffle cardiaque ou vasculaire (vascularite des gros troncs, endocardite infectieuse).

1.3. Examens complémentaires :

Il n'y a aucun consensus concernant le bilan initial à effectuer aux cours des FPI récurrentes. Toutefois, certains devraient être réalisés lors de l'épisode fébrile, alors que d'autres plutôt en dehors de la fièvre. Ils ne sont pas exhaustifs et peuvent être complétés par d'autres recherches plus spécifiques au moindre signe d'appel ou d'orientation.

La vitesse de sédimentation et la protéine C réactive (CRP) sont fondamentales pour évaluer la présence et l'intensité d'un syndrome inflammatoire. La VS peut être élevée en cas d'hypergammaglobulinémie mono- ou polyclonale ou au contraire abaissée lors d'une cryoglobulinémie. Cependant la constatation d'une VS normale au cours d'une fièvre prolongée récidivante doit faire évoquer une pathomimie ou fièvre factice [155].

La numération formule sanguine est une mine de renseignements, elle évaluera la répartition leucocytaire ainsi que les deux autres lignées hématologiques.

Les examens radiologiques de première intention sont, outre la radiographie thoracique (sensibilité de 60%, spécificité de 87%), l'échographie abdominale (sensibilité : 86%, spécificité : 65%) et la TDM thoracique (sensibilité : 82%, spécificité : 77%) et abdominale (sensibilité : 92%, spécificité : 63%) [156].

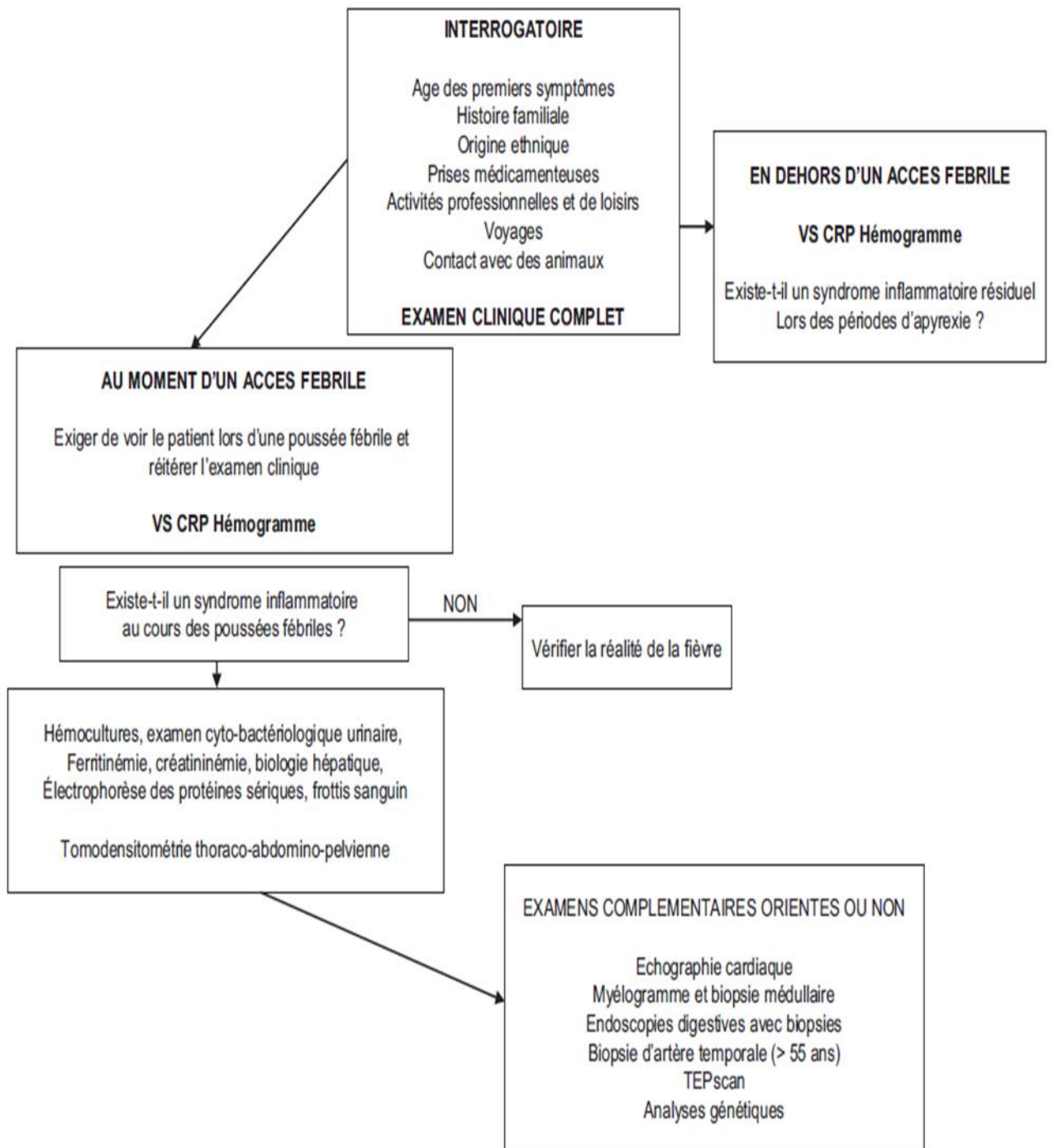


Figure 29: Eléments du diagnostic devant une fièvre récurrente [2].

Tableau IX: Eléments à rapporter lors de l'examen d'un patient présentant une fièvre récurrente [4].

<p>Anamnèse clinique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Âge d'apparition, ethnicité et antécédents familiaux • La durée, fréquence, prodrome et pic de la fièvre et l'intervalle entre les poussées de fièvre. • Expositions et déclencheurs potentiels (p. ex. contact avec une personne malade, des animaux ou des insectes ; antécédents de voyage ; immunisations récentes ; prise de médicaments, de suppléments ou de produits à base de plantes médicinales). • Signes et symptômes systémiques associés, y compris : perte pondérale ; sueurs nocturnes ; malaise ; lymphadénopathie ; sérosité ; et manifestations oculaires (p. ex. conjonctivite, épisclérite), oropharyngées (p. ex. ulcères aphteux), gastro-intestinales (p. ex. douleur abdominale, ballonnement, diarrhée), dermatologiques (p. ex. éruption cutanée, urticaire, lésions pyogéniques), musculosquelettiques (p. ex. arthralgies, faiblesse) et neurologiques (p. ex. surdité neurosensorielle). • Déterminer si les signes cliniques sont semblables et prévisibles. • État clinique pendant les intervalles apyrétiques. • Croissance et développement (y compris la courbe de croissance) • Infections causées par des pathogènes inhabituels ou opportunistes évoquant l'immunodéficience. • Tests génétiques (si déjà faits chez d'autres membres de la famille) 	
<p>Examen physique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Examen ciblant certains organes. • Notation des changements oropharyngés, lymphadénopathie, modifications cutanées, observations musculosquelettiques 	
<p>Investigations</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NFS complète • Marqueurs de l'inflammation (CRP, VS) • Test de biochimie sérique de dépistage (p. ex. acide urique et lactate déshydrogénase si on soupçonne une affection maligne) 	<ul style="list-style-type: none"> • Taux sérique quantitatif d'immunoglobuline • Hémoculture, Analyse d'urine, culture d'urine • Anticorps antinucléaires • Anticorps anticytoplasme des neutrophiles • Examen d'imagerie approprié • Biopsie du tissu touché

2. Conduite à tenir diagnostique :

Même s'il est difficile de concevoir une démarche diagnostique consensuelle pour une fièvre prolongée récurrente, on peut tout de même proposer une conduite à tenir rationnelle.

Le diagnostic des fièvres récurrentes est encore souvent porté par élimination, selon une démarche hypothético-déductive par formulation d'hypothèses successives selon la probabilité diagnostique, avec élimination de chaque hypothèse avant de passer à la suivante. La priorité se tourne d'abord vers l'hypothèse la plus simple à diagnostiquer, ou celle dont le risque de complications est important en cas de retard diagnostique.

À la première étape, il faut vérifier tout d'abord l'authenticité de la fièvre et interrompre tous les médicaments non indispensables et/ou potentiellement responsables de la fièvre [1].

La seconde étape permettra d'exclure ou de confirmer une cause infectieuse ou une maladie onco-hématologique à travers les éléments diagnostiques mis en place dans ce sens (anamnèse infectieuse, examen clinique minutieux et explorations complémentaires).

Une fois les diagnostics les plus fréquents exclus, les éléments d'orientation étiologique s'articuleront essentiellement autour de l'origine géographique du patient, des antécédents familiaux, de l'âge de début et la durée de la symptomatologie lors des accès ainsi que les signes cliniques associés qui peuvent parfois être stéréotypés, laissant envisager assez tôt le diagnostic des fièvres récurrentes d'origine génétique. Le diagnostic est alors confirmé par les données biologiques et génétiques, dont l'interprétation nécessite une confrontation clinico-génétique rigoureuse.

Plus de 50% des cas restent inexplicés et les patients atteints de FPI récidivante restent en bonne santé malgré les épisodes répétés de fièvre [152 , 157]. On peut alors accepter la stratégie du « wait and see » [158] ou stratégie d'attente vigilante. Cette stratégie permet à la maladie sous-jacente de se révéler lors du suivi ou de se résoudre de façon définitive. Toutefois elle peut être mal acceptée par le patient. Raison pour laquelle la confiance et la patience du patient doivent impérativement être obtenues pour arriver au bout de la démarche diagnostique et éviter une enchère d'exploration médicale parfois coûteuse et stérile [159].

Le démarrage d'une investigation dans une phase asymptomatique n'est jamais indiqué et les patients doivent être invités à se présenter lorsqu'un nouvel épisode commence [160].

Une réévaluation périodique avec un examen clinique complet et quelques examens de laboratoire de routine est indiquée, cependant la répétition des cycles de diagnostic approfondis n'a que peu de sens [160].

Aucune maladie ou groupe de maladies ne se présente comme cause commune. Cela signifie que la probabilité de prétest pour la plupart des pathologies causales possibles est faible et que la réalisation de plusieurs tests de diagnostic chez des patients à faible risque augmente considérablement le risque de résultats faussement positifs [158 , 161].

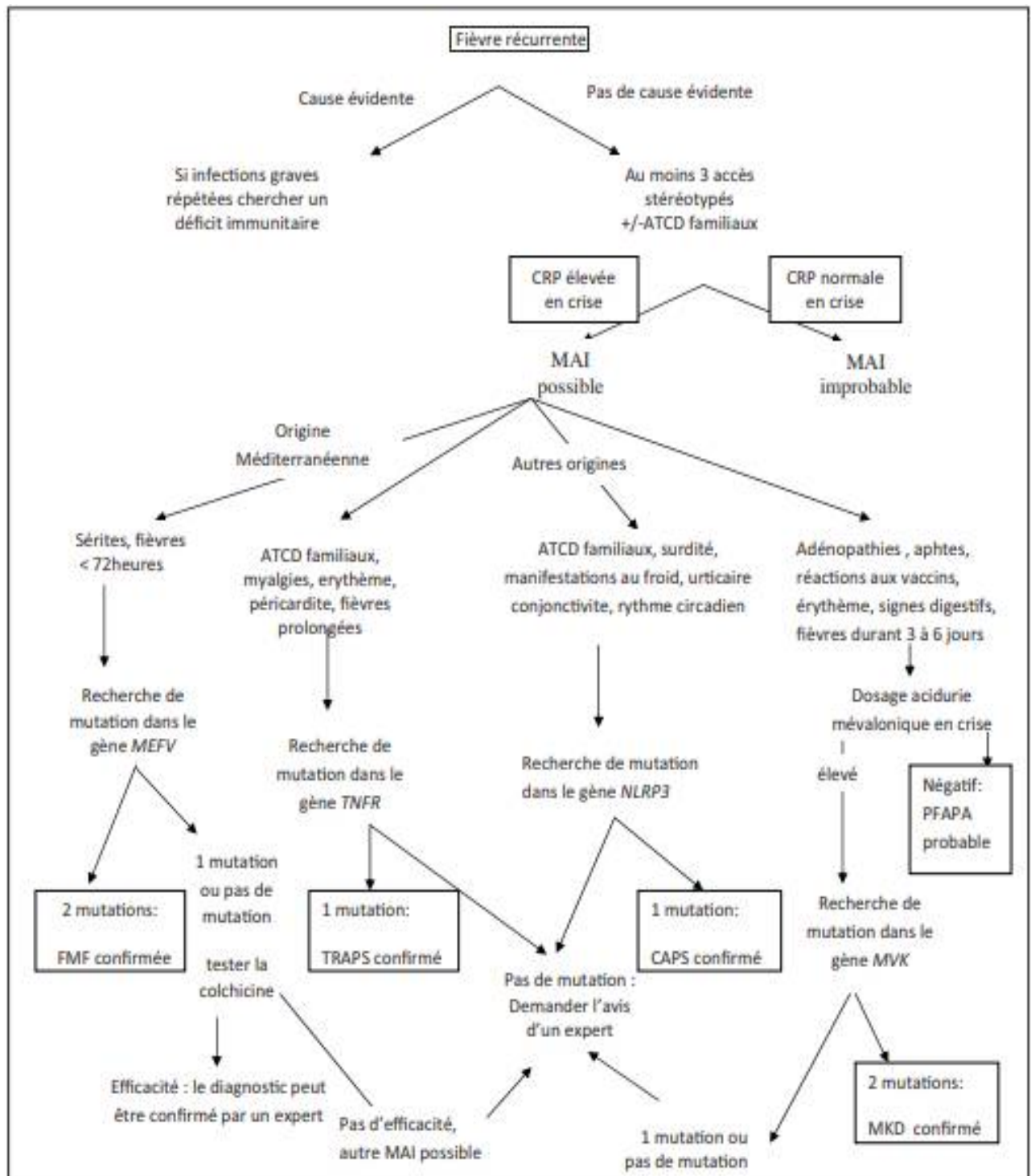


Figure 30: Algorithme décisionnel devant une fièvre récurrente inexpiquée [1].

Prise en charge thérapeutique

X. Prise en charge thérapeutique :

1. Objectifs de la prise en charge des fièvres récurrentes :

Quel que soit la nature de la fièvre récurrente, les buts du traitement seront de :

- Prévenir la survenue des accès fébriles aigus
- Soulager le patient pendant l'accès
- Permettre un traitement curatif de certaines affections
- Prévenir la survenue de complications notamment l'amylose dans les FRH
- Prendre en charge le patient au stade de complications
- Améliorer l'espérance de vie en cas de complications
- Surveiller l'observance et la tolérance du traitement
- Préserver une bonne qualité de vie et une insertion socio-professionnelle

Chez l'enfant et l'adolescent, on peut ajouter les objectifs suivants : préserver le développement psychosocial et affectif et l'insertion scolaire, et surveiller le développement structural et pubertaire. En effet, chez le jeune enfant, la répétition des épisodes fébriles peut être responsable d'un état asthénique chronique, d'un retard staturo-pondéral ainsi que d'un retard d'apparition des caractères sexuels secondaires.

2. Choix du traitement :

Comme pour la plupart des FPI, l'évaluation du choix thérapeutique des fièvres récurrentes pose de réels défis, non seulement par leur grand polymorphisme diagnostique mais aussi du fait que le caractère spontanément résolutif des accès peut coïncider avec l'essai thérapeutique donnant parfois des résultats faussement positifs sur l'efficacité du traitement administré.

2.1. Paracétamol :

Antalgique et antipyrétique largement utilisé, en particulier chez l'enfant chez qui il constitue l'antipyrétique de première intention [162].

La plupart des patients utilisent le paracétamol pendant les attaques fébriles, qui semble conférer des avantages limités.

2.2. Anti-inflammatoires et Corticostéroïdes :

Les AINS sont plus efficaces que le paracétamol comme antipyrétique et ils peuvent être utilisés comme traitement symptomatique en attendant un diagnostic définitif ou une résolution spontanée de la fièvre, en particulier lors des pathologies inflammatoires. Il convient toutefois de prêter attention à l'éventuelle toxicité hépatique grave des AINS dans ce contexte clinique et en particulier en cas d'éventuelle maladie de Still [160]. La corticothérapie garde des indications notamment en cas de suspicion de maladie de Horton [163], mais dont la présentation récurrente est exceptionnelle. Elle est parfois utilisée de manière intermittente au cours des poussées fébriles [164].

2.3. Colchicine :

Médicament aux propriétés multiples agissant essentiellement sur l'inflammation due à la présence de cristaux microscopiques dans les articulations, elle est donc utilisée depuis les années 50 pour traiter les crises de goutte.

Depuis 1970, la colchicine est le seul traitement prophylactique efficace de la FMF, permettant de diminuer la fréquence et la sévérité des accès aigus, de prévenir le développement de l'amylose et de stabiliser la détérioration de la fonction rénale en cas d'installation de l'amylose.

Une fois le diagnostic établi, la colchicine doit être prescrite à tous les patients atteints de FMF. La prise doit être de façon quotidienne et à vie.

2.4. Anti-TNF α :

Ce sont des molécules capables de moduler de manière spécifique le TNF α . Il s'agit des anticorps monoclonaux anti-TNF α , et des récepteurs solubles de cette cytokine [165]. Ces biomédicaments diminuent le TNF α sérique, ce qui va permettre de réduire l'inflammation régionale et donc l'évolution de certaines affections inflammatoires chroniques et maladies auto-immunes. Ils sont destinés aux formes sévères de ces affections en cas d'échec des traitements de fond classiques.

2.5. Anti-IL 1 :

L'IL-1 est un médiateur essentiel de l'inflammation, la démonstration récente de la relation entre l'IL-1, l'inflammasome et les voies de l'immunité innée, a conduit à la mise en évidence de l'intérêt des anti-IL-1. En effet, L'Anakinra, un antagoniste du récepteur IL-1 humain inhibe de manière compétitive la liaison de l'IL-1 α et l'IL-1 β au récepteur IL-1 (IL-1 Ra). Canakinumab, est un anticorps monoclonal IgG1 totalement humain dirigé contre IL-1 β . Le riloncept est une protéine de fusion dimérique entièrement humaine qui se lie aux domaines extracellulaires de l'IL-1 α et l'IL-1 β [166].

Le traitement anti IL-1 a montré son efficacité en supprimant l'inflammation chez les patients atteints de PR et des syndromes inflammatoires auto-immuns (voir tableau). Ces résultats sont basés sur des observations cliniques de petites séries. Leur utilisation n'est pas encore validée à l'heure actuelle et sont actuellement en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques [167].

Tableau X: Utilisations potentielles des inhibiteurs de l'IL-1 en thérapeutique [167]

Traitement anti-IL-1	Utilisation thérapeutique potentielle
Anakinra (metHuIL-1Ra)	Polyarthrite rhumatoïde(a) (essais randomisés) Syndromes auto-inflammatoires : Cryopyrinopathies ou CAPS (cas clinique) Maladie périodique (cas clinique) Syndrome de Schnitzler (cas clinique) Maladie de Still de l'adulte et de l'enfant (études prospectives) Goutte (étude ouverte) Spondylarthrite ankylosante (étude ouverte) Chondrocalcinose articulaire (étude ouverte) Lupus érythémateux systémique (séries) Syndrome des anti-synthétases (cas clinique) Polychondrite atrophiante (cas clinique)
Rilonacept (IL-1Trap)	Cryopyrinopathies ou CAPS(a) (essai de phase III) Maladie de Still de l'enfant(a)
Canakinumab (ACZ885)	Syndrome familial auto-inflammatoire au froid ou FCAS(a) (essai randomisé de phase III) Syndrome de Muckle-Wells(a) (essai randomisé de phase III)
Thérapie génique IL-1Ra	Non établi

(a) : Indications approuvées par la FDA

Les principaux effets secondaires liés à la biothérapie par les inhibiteurs des IL1 sont : la douleur, les réactions importantes aux points d'injection ou les réactions allergiques transitoires, l'augmentation de l'incidence des infections à *Streptococcus Pneumoniae* et la susceptibilité à d'autres infections bactériennes invasives. Il est recommandé de vacciner préalablement les patients par le vaccin antipneumococcique. Chez l'enfant il est nécessaire de prescrire une antibioprofylaxie par voie orale.

2.6. Antibiotiques :

L'antibiothérapie est particulièrement fréquente au cours des FPI d'évolution intermittente, du fait de la prévalence élevée de maladies infectieuses survenant généralement en premier lieu. Le traitement sera adapté selon l'étiologie mise en évidence. La prise en charge se fait en ambulatoire ou en hospitalisation selon la gravité, le risque de complications, la voie d'administration du traitement, le terrain et la nécessité d'une surveillance active.

Du fait de la difficulté diagnostique des fièvres récurrentes, les antibiotiques sont généralement essayés préalablement (par le médecin généraliste ou après un passage aux urgences) et ont peu de place à visée de traitement d'épreuve, sauf si une infection à bactérie intracellulaire est suspectée auquel cas les cyclines sont utiles, mais plus rarement qu'au cours des fièvres prolongées continues [163].

2.7. Antituberculeux :

La tuberculose étant une cause exceptionnelle de fièvre récurrente, un traitement antituberculeux d'épreuve est rarement indiqué sauf contexte épidémiologique évocateur [114].

2.8. Autres traitements :

Chez les patients souffrant de pathologie néoplasique, la fièvre récurrente peut parfois être due au cancer lui-même (fièvre paranéoplasique), comme c'est le cas des hémopathies malignes ; tumeurs digestives (cancer du côlon, métastases hépatiques) qui sont significativement associés aux fièvres prolongées y compris récurrente. Dans ce sens, les différents traitements anticancéreux doivent être administrés (chimiothérapie, chirurgie d'exérèse, radiothérapie...), prescrits seuls ou de manière associée selon l'indication.

3. Modalités et indications thérapeutiques :

3.1. Devant un diagnostic certain :

3.1.1. Devant une pathologie auto-inflammatoire :

➤ Fièvre méditerranéenne familiale :

▪ *Traitement de fond :*

Il n'y a à ce jour aucun traitement curatif de la FMF. La colchicine est actuellement le seul traitement préventif efficace de la FMF, qui permet de réduire la sévérité et la fréquence des poussées, de prévenir l'installation de l'amylose et de limiter la détérioration de la fonction rénale en cas d'installation de l'amylose.

Chez l'adulte, la dose de départ est généralement de 1 mg par jour. Cette dose doit être adaptée par paliers de 0,5 mg jusqu'à obtention d'une bonne réponse clinique, sans dépasser une dose maximale de 2,5 mg/jour. La dose peut être parfois augmentée à 3mg/jour pendant quelques semaines en cas de persistance des symptômes sous surveillance accrue des effets secondaires de la colchicine [168]. Une surveillance accrue et une diminution prudente des doses se voient nécessaires chez des patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale.

Chez l'enfant, la dose de départ est fonction de l'âge de l'enfant, en effet, elle est de 0,5 mg/jour chez le petit enfant de moins de 5 ans, et de 1 mg/jour pour l'enfant au-delà de 5 ans. Cette dose sera adaptée par palier de 0.25mg pour les enfants de moins de 10 ans, et par 0.5mg pour les enfants de plus de 10 ans, sans dépasser la dose maximale de 2mg/jour [168].

Récemment, des agents biologiques ont été utilisés dans le traitement de patients atteints de FMF qui ne tolèrent pas ou ne répondent pas à la colchicine (ex. les inhibiteurs de l'IL1 : anakinra, canakinumab) [169 , 170].

▪ ***Traitement de la crise :***

Le traitement des crises de la FMF n'est pas spécifique et est essentiellement symptomatique et par voie orale. Le principe est d'associer un antalgique/antipyrétique (type paracétamol) avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (ibuprofène ou kétoprofène), après avoir éliminé une cause infectieuse, en dose maximale possible en fonction de l'âge et du poids pendant 3 à 4 jours ; dans de rares cas, on peut avoir recours aux morphiniques. Les antispasmodiques peuvent être associés aux antalgiques lors des poussées abdominales [171 , 172 , 173].

Il faut poursuivre la colchicine à la dose habituelle au cours d'une crise aiguë de FMF. Il n'y a pas d'indication à augmenter transitoirement sa dose, car elle ne bloquera pas l'évolution de l'accès, et augmentera le risque des effets secondaires.

Les accès aigus de la FMF sont généralement courts, et ne nécessitent pas l'hospitalisation

➤ Déficit partiel en mévalonate kinase :

Les données sur les différents traitements du déficit en mévalonate kinase sont restreintes et reposent essentiellement sur des cas cliniques ou des petites séries [174 , 175].

Les patients atteints de poussées inflammatoires intermittentes peuvent être traités par les AINS pour soulager les symptômes, ou avec des corticostéroïdes ou l'anakinra pour mettre fin aux attaques. Les agents biologiques, impliquée dans le blocage de l'IL-1 ou du TNF- α , doivent être envisagés chez les patients qui échouent à la stratégie précédente : spécialement conçus pour les patients présentant des attaques plus fréquentes ou une inflammation persistante entre les attaques. En cas d'inefficacité, il est nécessaire de passer à une classe différente de traitement biologique. Enfin, chez les patients présentant des symptômes rebelles aux traitements biologiques et une qualité de vie médiocre, une greffe de cellules souches devrait être envisagée.

➤ Syndrome périodique lié au récepteur du TNF :

Au cours des accès, traitement est exclusivement symptomatique. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être efficaces sur la fièvre mais ont une efficacité très réduite sur les autres symptômes du TRAPS [174].

Les glucocorticoïdes à la demande sont efficaces aussi bien sur l'ensemble des symptômes que sur la durée de l'accès. Ils doivent être administrés per os à la dose de 0,5 à 1mg/kg/j équivalent de prednisolone sans dépasser la dose de 60 mg/jour, en une prise le matin pendant une durée courte de 2 à 10 jours au maximum. [174 , 176].

Au jour d'aujourd'hui, aucun traitement de fond n'est complètement validé dans le TRAPS, principalement en raison du faible nombre de patients évalués à cet effet au niveau mondial [64]. Le traitement par colchicine n'a pas d'effet sur la prévention des accès inflammatoires, il ne semble pas non plus prévenir la survenue de l'amylose. Par contre, L'anakinra et le canakinumab ont montré une excellente efficacité dans le TRAPS avec des résultats prometteurs sur la fréquence de survenue des crises, leur intensité et leur durée [64].

➤ Syndromes périodiques liés à la cryopyrine :

Les traitements symptomatiques, antalgiques, antihistaminiques sont peu efficaces sur les symptômes des CAPS.

Actuellement, les seuls traitements de fond ayant prouvé leur efficacité dans les CAPS sont les inhibiteurs de l'Interleukine-1. En effet, un traitement par antagonistes de l'IL-1 au long cours doit être proposé aux patients atteints de MWS et de CINCA afin d'éviter les poussées de la maladie ainsi que pour réduire le risque de survenue d'une amylose secondaire. Une biothérapie anti-IL-1 doit aussi être proposée aux patients présentant un FCAS sévère, non limité à l'urticaire au froid.

L'escalade de dose pour limiter l'inflammation d'organe, particulièrement du SNC et l'inflammation de l'oreille interne, est nécessaire pour obtenir le contrôle correct de la maladie. Cependant, les doses des anti IL-1 nécessaires pour les patients atteints de FCAS sont inférieures par rapport aux patients atteints de CINCA/NOMID [166].

3.1.2. Devant une pathologie infectieuse :

Lors de la mise en évidence d'une cause infectieuse, à l'issue d'une stratégie diagnostique bien menée, la mise en route des conduites thérapeutiques ne pose en principe pas de problème.

Le traitement des fièvres récurrentes d'origine infectieuse repose sur le traitement curatif de l'infection ou foyer infectieux en cause par des agents antimicrobiens, généralement des antibiotiques (ex. les bêtalactamines, macrolides, cyclines ou autres...) ou des antiparasitaires (ex. les antipaludiques).

Le choix du protocole thérapeutique doit donc être guidé par le type d'agent infectieux mis en cause, la gravité de l'infection et le terrain.

➤ Type de description : Les Borrélioses (Relapsing fevers)

Le traitement des fièvres récurrentes à *Borrélia* repose sur l'antibiothérapie rapide et efficace qui doit être débutée dès la première poussée de fièvre.

Actuellement, la prise en charge thérapeutique des cas cliniques est généralement réalisée par l'utilisation de pénicilline, de cycline ou d'érythromycine.

En cas de fièvre récurrente à tiques, une dose de 500 mg par voie orale de tétracycline ou d'érythromycine est administrée toutes les 6 heures, ou de doxycycline à raison de 100 mg deux fois par jour pendant 5 à 10 jours. En cas de fièvre récurrente à poux, une dose orale unique de 500 mg de chaque médicament est efficace mais non applicable aux fièvres récurrentes à tiques du fait de leur tropisme pour le système nerveux central.

En cas de contre-indications (grossesse et enfant de <8 ans), l'érythromycine (500 mg ou 12,5 mg/kg per os toutes les 6 heures) est une alternative aux tétracyclines [177].

En cas de formes neurologiques, où les rechutes sont fréquentes, une administration prolongée pendant deux semaines est nécessaire pour que l'antibiothérapie soit efficace [94].

Parmi les effets secondaires des traitements, il existe un risque de survenue de réaction de Jarisch-Herxheimer lors de l'instauration du traitement antibiotique. La R-JH est surtout fréquente dans la FR à poux (jusqu'à 80 %), plus rare dans les FR à tiques [37]. Elle débute au cours des deux heures suivant l'instauration du traitement et impose la surveillance du patient. Elle est caractérisée au début par des frissons, fièvre, tachycardie/tachypnée, hypertension artérielle. La défervescence thermique s'accompagne de sueurs et d'une chute de la tension artérielle.

La mortalité est élevée : 5 % dans la R-JH de la FR à *B. recurrentis* [37].

3.2. Traitement d'épreuve :

Il n'existe pas en principe de traitement possible sans diagnostic [178]. Toutefois, il peut être utile parfois de proposer un traitement d'épreuve lorsqu'un diagnostic de probabilité existe mais reste sans certitude [178], et surtout devant une évolution rapide et/ou un retentissement majeur sur l'état général du patient nécessitant une prise en charge thérapeutique rapide.

Selon les caractéristiques et les hypothèses les plus probables on pourra débiter [179] :

- Une quadrithérapie antituberculeuse dont l'efficacité sur la fièvre est spectaculaire en quelques jours en cas de suspicion d'une cause tuberculeuse.

- Des anti-inflammatoires non stéroïdiens (ex. indométacine, naproxène) en cas de suspicion de fièvre néoplasique par exemple.
- La colchicine ou une corticothérapie systémique en cas de suspicion de pathologie inflammatoire (ex. maladie de Horton ou d'une autre vascularite), mais l'importance de l'obtention d'une preuve diagnostique histologique doit faire réserver cette attitude seulement aux situations où le pronostic fonctionnel ou vital (par exemple, vision dans la maladie de Horton) est en jeu.
- Des antibiotiques à efficacité intracellulaire si une infection à bactérie intracellulaire est suspectée pour laquelle les cyclines (ex. Tétracyclines) sont utiles.

Toutefois, les tests thérapeutiques n'ont fait l'objet d'aucune évaluation dans les FPI en général et sont critiqués et souvent non recommandés [180], le traitement d'épreuve risque d'être d'évaluation plus difficile car la fièvre évolue spontanément (au moins dans un premier temps) vers la régression.

Evolution et pronostic

XI. Evolution et pronostic :

La fréquence des fièvres récurrentes au sein des FPI varie de 22-39 %, et le pourcentage de cas non résolus au sein de cette entité est extrêmement élevé allant de 46–51 % [181 , 182 , 152 , 159]. Les patients ne présentant pas syndrome inflammatoire restent généralement sans diagnostic [152].

Dans une étude de Hot et al. [183] portant sur 95 adultes tous présentant une fièvre récurrente inexplicée, aucun diagnostic n'a pu être retrouvé dans 41 cas (43 %).

Le pronostic en général des FPI dépend de la cause [157]. Leur mortalité globale est élevée à 12–35 % selon les séries [180]. Toutefois, le pronostic global des fièvres récurrentes reste bon avec 4–7 % de décès, mais 30–50 % des patients resteront symptomatiques [152 , 159].

En effet, dans une étude de Knockaert et al. portant sur une série de 45 patients présentant une fièvre récurrente, suivis durant 18 mois [152] ; un seul décès a été rapporté avec 14 patients devenus asymptomatiques.

Pour les fièvres récurrentes d'origine auto-inflammatoires, le développement d'une amylose secondaire de type AA en l'absence ou retard de traitement, présente l'évolution ultime de la plupart des maladies auto-inflammatoires, et dont l'issue est fatale en 5 à 10 ans.

Parmi les patients atteints de cancer, une mortalité de 52–100 % à cinq ans est rapportée [180]. Ce qui renforce l'idée du mauvais pronostic des cancers révélés en général par une FPI [184].

Au cours des FPI d'origine infectieuse, 8–22 % de décès ont été rapportés [180].

Conclusion

XII. Conclusion :

Les fièvres récurrentes restent donc un chapitre complexe de la médecine représentant un réel challenge pour les cliniciens, malgré l'énorme développement des moyens diagnostiques et thérapeutiques.

Une longue liste d'étiologies possibles en est responsable avec des maladies non seulement rares et souvent méconnues, mais également des maladies fréquentes dont les signes essentiels pour leur reconnaissance sont souvent manquantes ou atypiques.

La multitude de pathologies en cause, l'hétérogénéité clinique ainsi que le caractère spontanément résolutif de la fièvre rendent la démarche diagnostique des fièvres récurrentes, encore plus énigmatique que celle des fièvres prolongées continues.

Les FR représentent plus un défi diagnostique qu'un problème thérapeutique car les données très limitées de la littérature ne permettent pas de construire une stratégie diagnostique consensuelle.

L'étape clinique minutieuse et répétée, avec une approche « interniste », est primordiale dans la prise en charge des patients présentant une FR.

Un interrogatoire et un examen clinique détaillés, une prescription raisonnée et une interprétation critique des données des examens complémentaires, sont des étapes cruciales et nécessaires dans l'enquête étiologique.

L'échec diagnostique reste particulièrement fréquent, malgré la mise en œuvre d'une stratégie pertinente, avec toutefois une évolution favorable.

Résumés

Résumé

Titre : Les fièvres récurrentes : Etiologies et diagnostic biologique

Auteur : Sarah Rabbaoui

Rapporteur : Pr. Yassine Sekhsokh

Mots-clés : Auto-inflammation - Fièvre - Infection - Prolongée - Récurrence.

Les fièvres récurrentes sont des épisodes successifs de fièvres nues ou accompagnées d'une symptomatologie plus ou moins stéréotypée, de durée spontanément limitée dans le temps et entrecoupées de périodes d'apyrexie variables. Elles correspondent à un sous-groupe important du chapitre des fièvres prolongées inexplicables.

Afin d'analyser le spectre étiologique de ces fièvres ainsi que les particularités cliniques/biologiques des principales maladies en cause, permettant une meilleure compréhension des stratégies diagnostiques, nous avons réalisé une revue méthodique de la littérature médicale, basée sur la consultation des bases de données générales et spécialisées.

Le champ étiologique des fièvres récurrentes est large et hétérogène allant des infections récidivantes classiques, passant par les maladies systémiques, les néoplasies aux maladies auto-inflammatoires ainsi que d'autres causes diverses. Leurs causes les plus fréquentes restent essentiellement infectieuses qu'il conviendra d'éliminer dans un premier temps, suivies de la pathologie auto-inflammatoire. Les fièvres récurrentes génétiques forment un groupe à part caractérisé par l'existence d'un syndrome inflammatoire récurrent et ayant bénéficié des progrès récents de la génétique.

Toutefois, la répartition des causes s'est modifiée avec moins d'infections et moins de pathologies tumorales au dépend des fièvres récurrentes héréditaires qui sont actuellement plus facilement évoquées chez un adulte jeune.

Les fièvres intermittentes s'imposent actuellement comme un réel sous-groupe en raison des particularités de leur prise en charge qui est distincte de celle proposée pour les fièvres continues. Elles continuent à poser au clinicien un des plus difficiles défis diagnostiques malgré d'importants progrès de techniques innovantes. L'étape clinique soigneuse est essentielle à la recherche de points d'appel qui guident les examens complémentaires.

Des avancées récentes d'ordre immunogénétique viennent confirmer l'individualisation clinique de certaines pathologies génétiques et permettent d'en porter plus rapidement le diagnostic.

Malgré la réalisation de protocoles prospectifs, il est difficile aujourd'hui de donner des recommandations sur la prise en charge ou de suggérer une hiérarchisation des examens complémentaires.

Le pronostic global de ces fièvres récurrentes reste bon et le recours aux traitements d'épreuves doit rester exceptionnel.

Abstract

Title: Recurrent fevers: etiologies and biological diagnosis

Author : Sarah Rabbaoui

Rapporteur : Pr. Yassine Sekhsokh

Key words: Auto-inflammation - Fever - Infection - Prolonged - Recurrence

Recurrent fevers are successive episodes of bare fevers or accompanied by a more or less stereotypical symptomatology, of spontaneously limited duration and interspersed with periods of variable apyrexia. They correspond to an important subgroup of the chapter of unexplained prolonged fevers.

In order to analyze the etiological spectrum of these fevers as well as the clinical/biological particularities of the main diseases involved, allowing a better understanding of the diagnostic strategies, we conducted a methodical review of the medical literature, based on the consultation of general and specialized databases.

The etiological field of recurrent fevers is wide and heterogeneous, ranging from classical recurrent infections, through systemic diseases, neoplasia to auto-inflammatory diseases and other diverse causes. The most frequent causes of recurrent fever are essentially infectious diseases, which should be eliminated first, followed by auto-inflammatory diseases. Genetic recurrent fevers form a separate group characterized by the existence of a recurrent inflammatory syndrome and having benefited from recent advances in genetics.

However, the distribution of causes has changed with fewer infections and fewer tumor pathologies to the detriment of hereditary recurrent fevers which are currently more easily evoked in a young adult.

Intermittent fevers are currently emerging as a real subgroup because of the particularities of their management, which is distinct from that proposed for continuous fevers. They continue to present one of the most difficult diagnostic challenges to the clinician despite significant advances in innovative techniques. A careful clinical examination is essential to find the clues that guide further investigations.

Recent advances in immunogenetics confirm the clinical individualization of certain genetic pathologies and allow for a more rapid diagnosis

Despite prospective protocols, it is difficult today to provide recommendations on the management or to suggest a hierarchy of tests.

The overall prognosis of these recurrent fevers remains good and the use of empirical therapeutic trials must remain exceptional.

ملخص

العنوان: الحمى المتكررة: المسببات والتشخيص البيولوجي

المؤلف: سارة الرباوي

المقرر: الأستاذ ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: التهاب ذاتي - حمى - عدوى - مطول - تكرار.

الحمى المتكررة هي نوبات متتالية من الحمى العارضة أو مصحوبة بأعراض نمطية إلى حد ما، محدودة المدة تلقائيًا وتتخللها فترات متفاوتة من انقطاع الحمى، إنها تتوافق مع مجموعة فرعية مهمة من فصل الحمى المطولة غير المبررة

من أجل تحليل الطيف المسبب لهذه الحمى وكذلك الخصائص السريرية/البيولوجية للأمراض الرئيسية المعنية، مما يسمح بفهم أفضل لاستراتيجيات التشخيص، أجرينا مراجعة منهجية للأدبيات الطبية، بناءً على استشارة قواعد البيانات العامة والمتخصصة

المجال المسبب للحمى المتكررة واسع وغير متجانس، بدءًا من العدوى الكلاسيكية المتكررة، والأمراض الجهازية، والأورام، إلى الأمراض الالتهابية الذاتية، فضلًا عن الأسباب المختلفة الأخرى. تظل أسبابها الأكثر شيوعًا معدية في المقام الأول، والتي يجب القضاء عليها أولاً، يليها مرض التهاب الذاتي. الحمى الجينية المتكررة هي مجموعة منفصلة تتميز بوجود متلازمة التهابية متكررة واستفادات من التطورات الحديثة في علم الوراثة

ومع ذلك، فقد تغير توزيع الأسباب مع عدد أقل من الإصابات وأمراض أورام أقل على حساب الحمى المتكررة الوراثية التي يمكن استحضارها بسهولة أكبر لدى الشباب البالغين

يتم حاليًا تلاشي الحمى المتقطعة كمجموعة فرعية حقيقية بسبب خصوصيات إدارتها، والتي تختلف عن تلك المقترحة للحمى المستمرة. لا تزال هذه الحمى تشكل أحد أصعب التحديات التشخيصية للطبيب على الرغم من التقدم الكبير في التقنيات المبتكرة. تعد الخطوة السريرية الدقيقة ضرورية للبحث عن نقاط الاتصال التي توجه الفحوصات التكميلية

تؤكد التطورات الأخيرة في علم الوراثة المناعية، الطبيعة السريرية لبعض الأمراض الجينية وتمكن من تشخيصها بسرعة أكبر

على الرغم من تنفيذ بعض البروتوكولات التطلعية، من الصعب اليوم تقديم توصيات بشأن الإدارة أو اقتراح تحديد أولويات الفحوصات الإضافية

لا يزال التشخيص العام لهذه الحمى المتكررة جيدًا، ويجب أن يظل استخدام التجارب العلاجية التجريبية استثنائيًا

Références

- [1] Maryam Piram, Isabelle Koné-Paut. Les fièvres récurrentes de l'enfant. *Presse Med.* 2015; 44 : 1266–1275.
- [2] T.Zenone. Démarche diagnostique des fièvres récurrentes prolongées chez l'adulte. *Rev. Méd. Interne.* 2015 ; 36 : 457–466.
- [3] Victoria A Statler et Gary S Marshall. Characteristics of patients referred to a Pediatric Infectious Diseases Clinic with unexplained Fever. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.*, 2015; 5(3):249-56.
- [4] Ronald M.Laxer, Gordon S.Soon. Approche à la fièvre récurrente de l'enfant. *Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien*, 2017 ; 63(10) : 408–415.
- [5] ALINEA PLUS. Fièvres aiguës chez l'enfant et l'adulte. *Maladies infectieuses et tropicales.* 2018.
- [6] Knockaert DC, Vanneste LJ. et Bobbaers HJ . Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *PubMed* .1993; 72 : 184–196.
- [7] Recurrent fever in children. *Pediatr. Infect. Dis.* Chandy C John. et Janet R Gilsdorf. 2002 ; 21 : 1071–1077.
- [8] Nield L.S. et Kamat D, Kliegman R., Behrman R.E . In *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia, PA, USA : Elsevier, 2016; 176: 1277–1279.
- [9] Dr. Roberta Caorsi, Dr. Linda Bergamini . *Living with recurrent fevers.* 2018.

- [10] Drenth Joost P H., van der Meer Jos W M . Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*, 2001; 345(24) : 1748-1757.
- [11] Gttorno M, Caorsi R, Meini A, Catallini M, Federici S, Zulian F, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers.. *2009*; 124 : 721-8.
- [12] Laurance Feldmeyer. Syndromes auto-inflammatoires en dermatologie. *Revue Médicale Suisse*. 2012 ; 335 : 1660-9379
- [13] Badiaga S, Brouqui P. Human louse-transmitted infectious diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 : 332–7.
- [14] Le Moing V, Leport C. Fièvres intermittentes d'origine infectieuse. *Rev Prat*. 2002 ; 52 : 139–44.
- [15] Reimann H A. Periodic disease. 1951; 30(3): 219-45
- [16] SJ Cutler, J Moss, M Fukunaga, D. J. M. Wright, D. Fekade et D. Warrel. *Borrelia recurrentis* characterization and comparison with relapsing-fever, Lyme-associated, and other *Borrelia* spp. *International journal of systematic bacteriology*. 1997; 47(4):958-968.
- [17] W Heberden. *Commentaries on history and care of disease*. London (UK) : Wells and Lilly, 1802. p. 151.
- [18] SJ Cutler. Relapsing fever – a forgotten disease revealed. *Journal of Applied Microbiology*, April 2010, 108(4):1115-1122..
- [19] D, Livingstone. *Missionary travels and researches in South Africa*. London:John Murray. 1857.

- [20] Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. Arch Intern Med. 1908 ; 2 : 214–225.
- [21] Alt HL, Barker H. Fever of unknown origin. JAMA 1930; 94 : 1457-61.
- [22] <https://www.lamedecinedusport.com/wp-content/uploads/2014/03/MDS114-dossier-fig1.jpg>
- [23] A. BOURRILLON. Savoir prescrire les antipyrétiques chez le nourrisson. Paris : Rev Prat. 1990 ; 111 : 11-16.
- [24] <https://www.qcm-svt.fr/QCM/public-affichage.php?niveau=1ere-Ens-Sc&id=1106>
- [25] Mesure de la température corporelle, choix des thermomètres médicaux. AFSSAPS. La Revue Prescrire, 1998 ; 18 : 881-912.
- [26] H SEBBAG. Physiopathologie de la fièvre. Rev Med Vét. 1994 ; 145(6): 433-447.
- [27] Kaplanski G, Marin V. Mécanismes de la fièvre. Rev Prat. 2002 ; 52(2) : 135-8.
- [28] https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/55/M%C3%A9canismes_de_la_fi%C3%A8vre.png
- [29] Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15; 61(10):1447-53.

- [30] Wekell P, Friman V, Balci-Peynircioglu B et al. Familial mediterranean fever an an increasingly important childhood disease in Sweden. *Acta Paediatr.* 2013; 102:193-8.
- [31] French FMF Consortium A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Pubmed.* 1997; 17(1):25.
- [32] Fièvre méditerranéenne familiale. Web conférence des Jeudis de la filière FAI²R du 2 juillet 2015. www.fai2r.org
- [33] Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghil PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med.* 1982; 51: 469-80.
- [34] JP Drenth, CJ Haagsma, JW van der Meer. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *International Hyper-IgD Study Group. Medicine*, 1994. 73:133-144.
- [35] AM Prieur. Syndromes inflammatoires rares. Paris ,Médecine-Sciences-Flammarion. 1999. p.261-280.
- [36] DEREURE O. Les fièvres récurrentes héréditaires et le dermatologue. *Revue Générale, Médecine interne.* Mars 2013, Cahier 1.
- [37] Pierre Aubry, Bernard-Alex Gaüzère. Fièvres récurrentes. Bordeaux (France) : www.medecinetropicale.com. 2017.
- [38] Drancourt Michel. Relapsing Fever and Borrelioses. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases . (Tenth Edition)*, 2020.
- [39] *Maladies Infectieuses et Tropicales : tous les items d'infectiologie.* Pilly, E. Paris : Alinea Plus, 2017. p. 380-381.

- [40] Cutler SJ, Abdissa A, Trape JF. New concepts for the old challenge of African relapsing fever Borreliosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009. 15(5):400-6.
- [41] Naddaf S, Ghazinezhad B, Sedaghat M, et al. Tickborne relapsing fever in Southern Iran 2011-2013. *Emerg Infect Dis.* 2015 Jun; 21(6): 1078-1080.
- [42] Georgin-Lavialle S, et al. Panorama des maladies auto-inflammatoires, *Rev Med Interne.* Elsevier Masson SAS, 2017.
- [43] DEREURE O .Les fièvres récurrentes héréditaires et le dermatologue, Mars 2013, Vol. 1.
- [44] M. M'BARKI Mohamed. La fièvre méditerranéenne familiale au CHU Hassan II de Fès (à propos de 15 cas). 2017 : p 19 ;30
- [45] Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory. 2010 Mar 19; 140(6): 784-90.
- [46] J.J. Chae, G. Wood, S.L. Masters, K. Richard, G. Park, B.J. Smith, D.L The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production., USA : *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006; 103 : 9982–9987.
- [47] CA Dinarello. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011 Apr 7; 117(14) : 3720-32.
- [48] Dowds TA, Masumoto J, Chen FF, Ogura Y, Inohara N, Núñez G. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Mar 14; 302(3)575-80.

- [49] Yamamoto M, Yaginuma K, Tsutsui H, Sagara J, Guan X, Seki E, Yasuda K, Yamamoto M, Akira S, Nakanishi K, Noda T, Taniguchi S. ASC is essential for LPS-induced activation of procaspase-1 independently of TLR-associated signal adaptor molecules. *Genes Cells*. 2004 Nov ; 9(11) : 1055-67.
- [50] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002 Aug ;10(2): 417-26.
- [51] Gregory M. Barton. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. In *J Clin Invest*. 2008; 118(2): 413–420.
- [52] Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ*. 2007 Jan. 14(1) : 10-22.
- [53] J. Libbey . I, KONE-PAUT. Fièvre méditerranéenne familiale « maladie périodique » : Eurotext, 2008.
- [54] Lorenzo Calligaris, Federico Marchetti ,A lberto Tommasini, Alessandro Ventura. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *European Journal of Pediatrics*, 2008; 167: 695-696.
- [55] Mevalonate kinase deficiency: Current perspectives, *The Application of Clinical Genetics Volume*. 2016; 9(1) : 101-110
- [56] Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS). (CeRéMAI), Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares de l'enfant. Janvier 2013 . p 14.

- [57] Betty P. Guo et al. Relapsing fever *Borrelia* binds to neolacto glycans and mediates rosetting of human erythrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. USA : PubMed, 2009 ; 106(46) : 19280–19285.
- [58] AM Prieur. Fièvre récurrente avec hyper IgD. *Rhumatologie pédiatrique*. Flammarion-Médecine-Sciences, 1999 . 266-269 .
- [59] G. Grateau, B. Granel, V. Hentgen, C. Dodé, L. Cuisset, M. Delpech. Fièvres intermittentes héréditaires. *Presse Med*. 2004. 33 : 1195-206.
- [60] McDermott EM, Smillie DM, Powel R. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-years follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clinic Proc* 1997; 72: 806-17 .
- [61] H.J. Lachmann, R. Papa, K. Gerhold, L. Obici, I. Touitou, L. Cantarini et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 : 2160-2167.
- [62] I Koné-Paut. Fièvre méditerranéenne familiale « Maladie périodique ». *mt pédiatrie*. mai-juin 2008, n° 3 ; Vol. 11.
- [63] S Georgin-Lavialle, I Kone-Paut, J Delaleu, G Sarrabay, G Grateau, I Touitou, V Hentgen. La fièvre récurrente liée au récepteur 1 du TNF (TNF receptor associated periodic syndrome – TRAPS). *La Revue de médecine interne*, 2018 ; 39 : 256–264.

- [64] TRAPS : Tumor necrosis factor-ReceptorAssociated Periodic Syndrome. Véronique HENTGEN. s.l. : FAI²R, 2018. 12-43.
- [65] Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. *European Journal of Rheumatology*, 2014; 1(1): 21–33.
- [66] Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean Fever. *Arch Intern Med*, 1958 ; 102 :50-71.
- [67] Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 2005; 32: 859-62.
- [68] Ince E, Cakar N, Tekin M, Kendirli T, Ozkaya N, Akar N, et al. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*, 2002; 21: 213-7.
- [69] Kavukcu S, Türkmen M, Soylu A, Kasap B, Tatli Güneş B. Skin and muscle involvement as presenting symptoms in four children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2009; 28 : 857–60.
- [70] S. Georgin-Lavialle et al. *La fièvre méditerranéenne familiale*. Elsevier Masson SAS. 2018 ; 39 : 240–255.
- [71] Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. : *Semin Arthritis Rheum*. 1996; 26 : 612-27.
- [72] Houten SM, Kuis W, Duran M, De Koning TJ et al. Mutations in MVK, encoding Mevalonate Kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nature Genet*. 1999; 22: 175-177 .

- [73] Koné-Paut I, Touitou I. Maladie périodique. In : Prieur AM. Rhumatologie pédiatrique. Paris : Médecine-Sciences-Flammarion, 1999. 255-60 .
- [74] Karachaliou I, Karachalios G, Charalabopoulos A. Meningitis associated with familial Mediterranean fever. *Int J Clin Pract Suppl*. 2005 Apr; 147 : 60-1.
- [75] Vilaseca J, Tor J, Guardia J, Bacardi R. Periodic meningitis and familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med*, 1982 Feb; 142(2): 378-9.
- [76] Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review *Clin Exp Rheumatol*. Epub 2013 Sep 9, 2013 May-Jun; 31(3 Suppl 77):127-32.
- [77] Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int*. 2000; 16(1-2): 72-4.
- [78] *Jpn J Hum Genet*. Okamoto N1, Nakayama M, Narahara C, Kim H, Fujioka M, Imada I, Arai T, Toda S. Mevalonic acidemia: first case of Japan. 1997 Sep; 42(3): 441-4.
- [79] Esposito S, Ascolese B , Senatore L , Bosis S , Verrecchia E ,Cantarini L , Rigante D. Progrès actuels dans la compréhension et le traitement du déficit en mévalonate kinase .*Int J Immunopathology Pharmacology*. 2014 oct. Déc ; 27 (4) : 491-8.

- [80] Deniz Aygun, Sezgin Sahin , Haluk Cokugras , et Ozgur Kasapcopur. Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D: une cause rare de fièvre prolongée et de traitement par un agent anti-interleukine 1. *BMJ Case Rep.* 2016. bcr2016214941.
- [81] Prieur AM, Griscelli C. Aspect nosologique des formes systémiques d'arthrite chronique juvénile à début très précoce. A propos de 17 observations. *Ann Pediatr.* 1983 ; 30 : 565-569.
- [82] Drenth JPH, Booh BW, Toonstra J et al. Cutaneous manifestations and histological findings in the hyper immunoglobulinemia D syndrome. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 59-65.
- [83] Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev Mol Med.* 2005; 7(22):1–18.
- [84] Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM et al. The TNF-receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an auto-inflammatory disorder. *Medicine* 2002. 81:349–368.
- [85] Prieur AM, Loveli D. In: P Woo, PH White, BM Ansell. The chronic , infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome (CINCA europe, NOMID USA). *Pediatric Rheumatology Update OUP* 1990 . 145-160 .
- [86] G Grateau. Syndromes auto-inflammatoires. In : *DIU de maladies inflammatoires et vascularites systémiques*, paris 2005.

- [87] Dávila-Seijo P, Hernández-Martín A, Torrelo A et al. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. *Clinics in Dermatology*. 2014; 32 :488–501.
- [88] S.C. Hill, M. Namde, A. Dwyer, A. Poznanski, S. Canna, R. Goldbach-Mansky. Arthropathy of neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA), *Pediatr. Radiol*. 2007; 37 (2) : 145–152.
- [89] AM Prieur. *Rhumatologie pédiatrique*. 2005.
- [90] Gerbig AW, Dahinden CA, Mullis P, Hunziker T. Circadian elevation of IL-6 levels in Muckle Wells syndrome : a disorder of the neuro-immune axis ? *Quart J Med* 1998; 91: 489-492.
- [91] Pradalier A, Cauvain A. Le syndrome auto-inflammatoire. *Pathol Biol* 2005 ; 54 :171–178 .
- [92] Quartier P et al. Cryopyrinopathies. *Rev Med Interne*. 2018 ; 39 : 287–296.
- [93] Cutler S J. Relapsing Fever *Borrelia*. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2015; 35(4): 847–865.
- [94] Patrice Bourée, Institut Alfred Fournier. Les borrélioses tropicales ou fièvres récurrentes. [En ligne] 10 FÉVRIER 2020. <https://devsante.org/articles/les-borrelieses-tropicales-ou-fievres-rcurrentes>.
- [95] Schwan TG, Raffel SJ, Schrumf ME, et al. Tick-borne relapsing fever and *Borrelia hermsii*. *Emerg Infect Dis*. Los Angeles county, California, USA . 2009; 15: 1026–31.

- [96] Bryceson AD, Parry EH, Perine PL, Warrell DA, Vukotich D, Leithead CS. Louse-borne relapsing fever. *Q J Med. PubMed.* 1970 Jan; 39(153): 129-70.
- [97] David A, Warrell. Louse-borne relapsing fever (*Borrelia recurrentis* infection). 2019 Mar 1; 147: 106.
- [98] Bergeret C. Raoult A. La fièvre récurrente il tiques il Dakar. *Bull Med AOF.* 1946; 3: 29-56.
- [99] CoJebunders R, De Serrano P. Van Gompel A, el al. Imported relapsing fever in European tourists. *Scand J Infect Dis.* 1993 ; 25 : 533-6.
- [100] Tissot Dupont H, La Scola B, Williams R, Raoult D. A focus of tick-borne relapsing fever in Southern Zaire. *Clin Infect Dis.* 1997; 25: 139–44.
- [101] Larsson C, Andersson M, Guo BP, Nordstrand A, Hagerstrand I, Carlsson S, Bergstrom S. Complications of pregnancy and transplacental transmission of relapsing-fever borreliosis. *J Infect Dis. PubMed.* 2006 Nov 15; 194(10): 1367-74.
- [102] Collazos J, Guerra E, Mayo J, Martinez E. Tuberculosis as a cause of recurrent fever of unknown origin. *J Infect .* 2000 ; 41 : 269–72.
- [103] T. Carmoi, G. Grateau , M. Billhot , G. Dumas , L. Biale , G. Perrot , J.-P. Algayres/ *La Revue de médecine interne.* 2010 ; 31 : 838–845.
- [104] Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnosis spectrum. *ArchIntern Med.* 1992; 152: 51–5.

- [105] Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. (Recommandations nord-américaines 2008 ACC/AHA. Mise à jour des recommandations 2006) *Circulation* 2008; 118 : e523-661. Cardiology, American College of. s.l. : Journal of the American College of Cardiology . 2008; 52: e1-142.
- [106] Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis new version 2009. *cardiologie, Société européenne de. European Heart Journal*. 2009; 30 (19): 2369-2413.
- [107] Guidelines on the management of valvular heart disease European Society of cardiology. *Société européenne de cardiologie,. EuropeanHeart Journal*. 2007; 28 (2): 230-268.
- [108] Recommandations de la Société française de cardiologie 2005 concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèses valvulaires. *cardiologie, Société française de. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*. 2005 ; 98 (2) (suppl) : 5-61.
- [109] Liu KS, Sheng WH, Chen YC, Chang SC, Hsieh WC. Fever of unknown origin: a retrospective study of 78 adult patients in Taiwan. s.l. : *J Microbiol Immunol Infect*. 2003; 36: 243–247.
- [110] Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HS, Sanli A, Dundar IH. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year period of study. *J Infect*. 2004; 48: 81–85.
- [111] Imbert P, Minodier P. Paludisme d'importation de l'enfant. *EMC, Pédiatrie/Maladies infectieuses*. 2011 ; 4-320-A-20.

- [112] M Gentilini. Médecine Tropicale 5e édition. Médecine-Sciences Flammarion. 1993 ; p.91-122.
- [113] . Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990–2006. *Med SciMonit.* 2007; 13: CR318–22.
- [114] DC, Knockaert. Recurrent fevers of unknown origin. *Infect Dis Clin N Am.* 2007; 21: 1189–211.
- [115] T Zenone. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin N Am.* 2007; 21: 1115–235.
- [116] CHANDY C JOHN, MD, MS AND JANET R. GILSDORF, MD. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 1071–80.
- [117] Crispin JC, Martinez-Banos D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine* 2005; 84: 331–7.
- [118] Erkek E, Ayaslioglu E. Fever of unknown origin as the initial presenting sign of Behçet disease. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38: 829–30.
- [119] Gotfried M, Jutrin H, David M. Behçets disease preceded by fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 1985; 145:1329.
- [120] Hot A, Pérard L, Coppéré B, Rousset H, Vital-Durand D, Girard-Madoux MH, et al. Diagnostic étiologique des fièvres récurrentes à l'âge adulte : à propos de 95 observations. *Rev Med Interne.* 2006 ; 27 : S289.

- [121] Kim D-K, Chang SN, Bang D, Lee E-S, Lee S. Clinical analysis of 40 cases of childhood onset Behcet's disease. *Pediatr Dermatol.* 1994; 11: 95–101.
- [122] Avila JN, Carvalho SB, Tavares G, Garcia R. Fever of unknown origin in a patient with red ears: relapsing polychondritis. *BMJ Case Rep.* 2014; [pii:bcr2013202670].
- [123] Puechal X, Terrier B, Mouthon L, Costedoat-Chalumeau N, Guillevin L, Le Jeune C. Relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine.* 2014; 81: 118–24.
- [124] Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *ArchIntern Med.* 2003; 163(9): 1033-1041.
- [125] Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore).* 2007; 86: 26-38.
- [126] Wang C, Armstrong D. Fever of Undetermined Origin. Neoplastic diseases. In: Murray HW, ed. Mount Kisco, NY: Futura Publishing. 1983; 39-48.
- [127] Zhang J, Chen B, Xu X, et al. Clinical features of 66 lymphoma patients presenting with a fever of unknown origin. *Intern Med.* 2012; 51 :2529-2536.
- [128] BA Cunha. Fever of unknown origin in malignancies. In: Cunha BA, ed. *Fever of Unknown Origin.* New York: Informa Healthcare. 2007; 27-34.

- [129] Isabelle TOUITOU, Isabelle KONE-PAUT. Maladie Périodique (ou Fièvre méditerranéenne familiale, FMF). POST'U. 2007 ; p 80.
- [130] Korkmaz C, Kasifoglu T. Changes in the liver function tests during the attacks of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2007; 27: 395-8.
- [131] Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 79-81.
- [132] Galeotti C, Piram, I.Koné-Paut M. Maladies auto-inflammatoires chez l'enfant. *EMC- Pédiatrie.* 2013 ; 8(13) :1–12.
- [133] S, Siegal. Familial paroxysmal polyserositis. Analysis of fifty cases. *Am J Med.* 1964; 36: 893-918.
- [134] Ehrenfeld EN, Eliakim M, Rachmilewitz M. Recurrent Polyserositis (Familial Mediterranean Fever.Periodic disease). A report of 55 cases. *Am J Med.* 1961; 31: 107-23.
- [135] F Caso, D Rigante, A Vitale, O M Lucherini, L Costa, M Atteno, A Compagnone, P Caso, B Frediani, M Galeazzi, L Punzi and L Cantarini. Monogenic Autoinflammatory Syndromes: State of the Art on Genetic, Clinical, and Therapeutic Issues. *International Journal of Rheumatology.* 2013.
- [136] John J, Cush M. Autoinflammatory Syndromes, *Dermatol Clin .* 2013; 31: 471–80.
- [137] Oskar Schnappauf, Jae Jin Chae, Daniel L. Kastner, Ivona Aksentijevich. The Pypin Inflammasome in Health and Disease. 07 August 2019; 10: 1745.

- [138] Shohat M, Magal N, Shohat T et al. Phenotype genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met 694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet.* 1999; 7: 287-92.
- [139] G. Giancane, N.M. Ter Haar, N. Wulffraat, S.J. Vastert, K. Barron, V. Hentgen et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 635-641.
- [140] Kone Paut I, Hentgen V, Guillaume-Czitrom S, Compeyrot-Lacassagne S, Tran TA, Touitou I. The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele. *Rheumatology* 2009; 48: 840-2.
- [141] S.M. Houten, W. Kuis, M. Duran, T.J. de Koning, A. van Royen Kerkhof, G.J. Romeijn, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat. Genet.* 1999; 22(2): 175–177.
- [142] J.C. van der Hilst, E.J. Bodar, K.S. Barron, J. Frenkel, J.P. Drenth, J.W. van der Meer, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine* 2008; 87(6): 301–310.
- [143] C.Galeotti, S.Georgin-Lavialle, G.Sarrabay, I.Touitou, I.Koné-Paut. Le déficit en mévalonate kinase en 2016. *ScienceDirect.* 2018 ; 39 : 265–270.
- [144] Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1:13.

- [145] A. Ruiz Gomez, M. Couce, J. Garcia-Villoria, A. Torres, A. Bana Souto, J. Yague, et al. Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics* 2012; 129(2): 535–539.
- [146] L. Cuisset, J.P. Drenth, A. Simon, M.F. Vincent, S. van der Velde Visser, J.W. van der Meer et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9: 260-266.
- [147] L. Cuisset, J.P. Drenth, J.M. Berthelot, A. Meyrier, G. Vaudour, R.A. Watts et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet.* 1999; 65: 1054-1059.
- [148] Hoffman, F.A. Wright, D.H. Broide, A.A. Wanderer and R.D. Kolodner. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *H.M. Am J Hum Genet.* 2000; 66: 1693-1698.
- [149] Infevers. Disponible sur : <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/search.php?n=4>. [En ligne]
- [150] I. Touitou et al. Diagnostic génétique des maladies auto-inflammatoires: indications et interprétation. Elsevier Masson SAS. 2012 ; 79 : 33–37.
- [151] Mattioni S, Grateau G. Les examens biologiques au cours des fièvres prolongées et récurrentes. *Immunol Biol Spec.* 2013; 28: 343–52.
- [152] Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine.* 1993; 72: 184–96.

- [153] De Kleijn EMH, Vandenbroucke JP, Van der Meer JWM. Fever of unknown origin(FUO) I: a prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixedepidemiologic entry criteria. *Medicine*. 1997; 7: 392–400.
- [154] S. Madaule, K. Delavigne, I. Charlat. Paradox of fever of unknown origin. 2008; 32: 161–172.
- [155] A. Omezine Letaief, F. Bahri, M. Ernez and L. Jemini. Fièvres prolongées de l'adulte avec vitesse de sédimentation normale. *Ann Med Int*. 1997 ; 148 : 327-328.
- [156] C.P. Bleeker-Rovers, F.J. Vos, E.M.H.A. De Kleijn, A.H. Mudde, T.S.M. Dofferhoff, C. Richter et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. 2007; 86: 26-38.
- [157] Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 1996; 156(6): 618–620.
- [158] Knockaert, S. Vanderschueren and D. Blockmans. Fever of unknown origin in adults: 40 years old. *D.C. J Intern Med*. 2003; 253: 263-275.
- [159] E. Vidal. Fièvres récurrentes non génétiques. *La Revue de médecine interne*. 2006 ; 27 : S261–S263.
- [160] Daniel C. Knockaert, MD, PhD. Recurrent Fevers of Unknown Origin. *Infect Dis Clin N Am*. 2007; 21: 1189–1211.

- [161] Bleeker-Rovers CP, Bos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever. *Medicine* 2007; 86(1): 26–38.
- [162] Dr H. Raybaud. Fièvre de l'enfant et du nourrisson. www.esculape.com. [En ligne]
- [163] Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38: 625–31.
- [164] Tchernitchko D, Mouterau S, Legendre M, Delahaye A, Cazeneuve C, Lacombe C, et al. MEFV analysis is of particularly weak diagnostic value for recurrent fevers in Western European Caucasian patients. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3603–5.
- [165] Combe B, Flippo RM. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. www.cri-net.com. [En ligne]
- [166] R. Goldbach-Mansky, N.J. Dailey, S.W. Canna, A. Gelibert, J. Jones, B.I. Rubin, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(6): 581–592.
- [167] Anna Moltó, Alejandro Olivé. Anti-IL-1 molecules: New comers and new indications. 2010 ; 77(22) : 102-107.
- [168] La HAS (Haute Autorité de Santé). PNDS (protocole national de diagnostic et de soins) la fièvre méditerranéenne familiale. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/pnds_-_fièvre_mediterraneenne_familiale.pdf. [En ligne] 2013. [Citation : 05 03 2021.]

- [169] Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1994; 21(9): 1708–9.
- [170] C. Moser, G. Pohl, I. Haslinger, S. Knapp, D. Rowczenio, T. Russel, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; 24 (2): 676–678.
- [171] S. Ozen, E. Demirkaya, B. Erer, A. Livneh, E. Ben-Chetrit, G. Giancane et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 644-651.
- [172] M.A. Ozturk, M. Kanbay, B. Kasapoglu, A.M. Onat, G. Guz, D.E. Furst et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29: S77-S86.
- [173] H. Amital and E. Ben-Chetrit. Therapeutic approaches to familial Mediterranean fever. What do we know and where are we going to? *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22: S4-S7.
- [174] N. Ter Haar, H. Lachmann, S. Ozen, P. Woo, Y. Uziel, C. Modesto et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 678-685.
- [175] J.C. van der Hilst, E.J. Bodar, K.S. Barron, J. Frenkel, J.P. Drenth, J.W. van der Meer et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *s.l. : Medicine (Baltimore)*. 2008; 87: 301-310.

- [176] N.M. ter Haar, M. Oswald, J. Jeyaratnam, J. Anton, K.S. Barron, P.A. Brogan et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. s.l. : Ann Rheum Dis. 2015; 74: 1636-1644.
- [177] Aubry P, Renambot J. Teyssier J, et al. Les borrélioses il tiques au Sénégal il propos de 23 observations. Dakar Med. 1983, 28 : 413-20.
- [178] Rousset H. Fièvres intermittentes : pour la pratique. Rev Prat. 2002 ; 52 : 176–9.
- [179] Bourgarit, Anne. Fièvres persistantes de l’adulte. 2015 ; 21 (1) : 40-7.
- [180] O. Mourad, V. Palda and A.S. Detsky. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med. 2003; 163: 545-551.
- [181] E.M.H.A. De Kleijn, J.P. Vandenbroucke, J.W.M. Van der Meer and the Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin: I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. Medicine. 1997; 76: 392-400.
- [182] S. Vanderschueren, D.C. Knockaert, T. Adriaenssens, W. Demey, A. Durnez, D. Blockmans et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin. Arch Intern Med. 2003; 163: 1033-1041.
- [183] Hot A, Pérard L, Coppéré B, Rousset H, Vital-Durand D, Girard-Madoux MH, et al. Diagnostic étiologique des fièvres récurrentes à l’âge adulte : à propos de 95 observations. Rev Med Interne. 2006 ; 27 : S289.
- [184] H.T. Sorensen, L. Mellekjaer, M.V. Skriver, S.P. Johnsen, B. Norgard and J.H. Olsen. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. Lancet Oncol. 2005; 11: 851-855.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 202

سنة: 2021

الحمى المتكررة: المسببات والتشخيص البيولوجي:

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف

السيدة سارة الرباوي

المزادة في 28 ماي 1996 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب ذاتي؛ حمى؛ عدوى؛ مطول؛ تكرار

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد أحمد كاوزي أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيدة سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية
عضو	السيدة مريم الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة