



Fièvre à répétition chez l'enfant : penser au syndrome de PFAPA



Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 529-32

M. Hofer
G. Rossetti

Dr Michaël Hofer
Unité d'immuno-allergologie
et rhumatologie pédiatrique
Service de pédiatrie
CHUV, 1011 Lausanne
Michael.hofer@chuv.ch

Dr Giovanni Rossetti
Pédiatrie et médecine interne
6710 Biasca
dr.rossetti@bluewin.ch

Periodic fever in children : keep in mind the PFAPA syndrome

The autoinflammatory diseases should be considered in the differential diagnosis of recurrent fever in childhood. These diseases are characterized by inflammatory episodes without an evident cause. Some of these diseases, like the Familial Mediterranean Fever, have a genetic origin and need a chronic treatment to avoid severe complications on the long term. PFAPA syndrome is the most frequent cause of recurrent fever and is diagnosed based on unspecific criteria. The treatment is still controversial. One dose of Prednisone is able to interrupt the flare and tonsillectomy may induce a remission in the majority of the cases.

Les maladies autoinflammatoires font partie du diagnostic différentiel de l'état fébrile à répétition chez l'enfant. Ces maladies sont caractérisées par des poussées inflammatoires sans cause évidente. Certaines de ces maladies, comme la Fièvre méditerranéenne familiale, ont une origine génétique et nécessitent un traitement régulier pour éviter des conséquences graves à long terme. Le syndrome de PFAPA est la plus fréquente des fièvres récurrentes et son diagnostic se base sur des critères diagnostiques peu précis. Son traitement reste controversé. La prednisone en dose unique permet d'interrompre la poussée et l'amygdalectomie peut induire une rémission dans une majorité des cas.

La fièvre est un symptôme commun en pédiatrie et dans la majorité des cas d'origine infectieuse. Chez le petit enfant, la fréquence des épisodes infectieux de la sphère ORL et des voies aériennes peut atteindre cinq à six par année, voire davantage. Le médecin se retrouve alors confronté à des épisodes fébriles récidivants, pour lesquels des pathologies auto-inflammatoires doivent être considérées dans le diagnostic différentiel. Le syndrome de PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis*) est la plus fréquente de ces maladies, excepté dans les régions où la Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est prévalente.

FIÈVRE RÉCURRENTE DUE À UNE MALADIE AUTO-INFLAMMATOIRE¹⁻³

Les fièvres récurrentes sont définies comme des états fébriles récidivant sur une longue période et accompagnés de symptômes variés. Nous utilisons le terme «récurrent», car l'expression «fièvre périodique» devrait être réservée aux états fébriles qui récidivent à intervalle fixe. Le diagnostic différentiel doit toujours inclure des causes infectieuses, tumorales, des maladies auto-immunes et des maladies auto-inflammatoires. Le concept de maladie auto-inflammatoire a été proposé récemment pour regrouper des maladies inflammatoires qui jusqu'à il y a peu ne semblaient pas avoir de lien. Ces maladies sont caractérisées par des poussées inflammatoires sans évidence de cause déclenchante et sans relation avec un taux significatif d'auto-anticorps ou de lymphocytes T auto-réactifs (**tableau 1**). Pour certaines de ces maladies, des mutations ont déjà été décrites, dont certaines dans des gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation de l'inflammation : l'inflammasome. Ce complexe moléculaire joue un rôle central en contrôlant l'activation d'une cytokine pro-inflammatoire (interleukine 1). Sur le web, il existe une liste mise régulièrement à jour des mutations identifiées pour ces maladies : <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>.

En cas de fièvre récurrente, le diagnostic différentiel inclura les maladies auto-inflammatoires d'origine génétique, l'arthrite juvénile idiopathique, forme systémique (maladie de Still), la neutropénie cyclique et le syndrome de PFAPA.



Tableau 1. Maladies auto-inflammatoires

- Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)
- TNF Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS)
- Syndrome Hyper IgD (HIDS)
- Syndromes fébriles liés à une mutation du gène CIAS1 (CAPS)
 - CINCA/NOMID
 - Syndrome de Muckle-Wells
 - Urticaire familiale au froid
- Arthrite juvénile idiopathique, forme systémique (sJIA)
- Maladie de Behçet
- Syndrome de Blau
- Ostéomyélite multifocale chronique récurrente
- Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis (PFAPA)

MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES AVEC ORIGINE GÉNÉTIQUE

La *Fièvre méditerranéenne familiale*⁴ doit être recherchée dans les populations à risque, en particulier les Juifs, les Arabes, les Turcs, les Arméniens mais également en Italie. C'est le syndrome fébrile d'origine génétique le plus fréquent. Elle débute souvent pendant l'enfance ou l'adolescence, mais rarement durant les toutes premières années de vie. Les épisodes de fièvre durent environ trois jours. La maladie peut se présenter avec un tableau de péritonite faisant penser à une crise aiguë d'appendicite. Les autres manifestations cliniques sont : arthralgies, arthrites, myalgie, péricardite et orchite. La peau est le siège d'une lésion caractéristique de la FMF appelée « plaque érysipélateuse ». Le diagnostic est classiquement posé sur des critères cliniques et la mise en évidence d'une mutation permet dans la majorité des cas de le confirmer. Le gène affecté (MEFV) code pour une protéine appelée pyrin ou marenostriin qui est associée à des protéines impliquées dans l'apoptose. La mutation M694V, hétérozygote ou homozygote est généralement retrouvée dans les formes les plus sévères. L'inflammation récidivante et chronique peut être associée à des dépôts tissulaires de la protéine *serum amyloid A*. Cette protéine peut se déposer dans les reins et induire une protéinurie avec évolution progressive vers l'insuffisance rénale terminale. Ce risque d'amyloïdose secondaire a été réduit de façon drastique grâce au traitement au long cours par la colchicine. Ce traitement, le seul ayant montré son efficacité jusqu'à présent, est en général bien toléré, mais peut induire des diarrhées très importantes motivant une réduction de la dose.

Le *syndrome Hyper IgD*,^{5,6} nommé ainsi en raison de taux élevés d'IgD retrouvés chez une partie des patients, est causé par un déficit enzymatique partiel de la mévalonate kinase, responsable des poussées fébriles récurrentes. Il s'agit d'une maladie qui débute fréquemment pendant la première année de vie et dont les poussées peuvent être déclenchées par une stimulation antigénique, comme un vaccin par exemple. En plus de la fièvre qui dure de trois à sept jours, les patients présentent un rash cutané, des aphtes, des douleurs abdominales, des arthrites, une splénomégalie et des lymphoadénopathies généralisées. Le diagnostic sera évoqué en cas d'augmentation de l'excrétion

urinaire de l'acide mévalonique pendant les poussées. De nombreux traitements ont été essayés : en particulier la cortisone peut être efficace.

Le *TNF Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS)* est une maladie due à un défaut de clivage du récepteur membranaire au TNF (TNFR1a) qui est responsable de l'entretien de la réaction inflammatoire. Les accès fébriles sont plus longs et sont accompagnés d'une éruption palpébrale œdémateuse, de douleurs abdominales, d'une atteinte des séreuses et d'arthrite. La maladie répond bien à un traitement par agent biologique qui bloque l'effet du TNF, comme l'etanercept (Enbrel). Cette maladie doit être considérée dans le diagnostic différentiel du syndrome de PFAPA, car l'une des mutations décrites a une présentation clinique très proche.

Trois syndromes fébriles distincts (*urticaire familiale au froid, syndrome Muckle-Wells et CINCA*)⁷ sont liés à une mutation du gène CIAS1. La forme clinique dépend en grande partie de la mutation en cause. Ces syndromes associent rash urticarien, arthropathie et atteinte neurologique et sensorielle. Dans la forme la plus sévère (CINCA), les manifestations sont en grande partie présentes en période néonatale. Comme ces mutations favorisent l'activation de l'interleukine 1, l'utilisation de son inhibiteur, l'anakinra, a un effet spectaculaire et a transformé le pronostic de ces syndromes.

La *neutropénie cyclique* est une vraie fièvre périodique avec des intervalles réguliers de 21 jours entre les poussées fébriles. Celles-ci sont souvent précédées d'une asthénie et les patients développent des mucites (quelquefois avec des aphtes), des otites ou des infections cutanées. La poussée ne répond en général pas à la prednisone.

MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES SANS ORIGINE GÉNÉTIQUE CONNUE

L'*arthrite juvénile idiopathique forme systémique (sAJI)*¹ se présente avec une fièvre quotidienne, voire biquotidienne, associée à des arthrites et/ou des arthralgies. La prévalence de la sAJI est d'environ un à deux cas pour 10 000 enfants. Le laboratoire met en évidence un syndrome inflammatoire important, et les anticorps antinucléaires sont en général négatifs contrairement aux autres formes d'AJI. La maladie répond bien à de fortes doses de prednisone. Pour éviter les effets secondaires majeurs de la cortisone au long cours, des immunosuppresseurs et l'anakinra sont également utilisés pour contrôler l'inflammation systémique et articulaire.

Le *syndrome de PFAPA*,⁸ qui a été décrit pour la première fois il y a vingt ans, est la maladie fébrile récurrente la plus fréquente dans notre pays. Chaque pédiatre et médecin généraliste s'occupant d'enfants est susceptible de diagnostiquer un syndrome de PFAPA chez ses patients, contrairement aux autres maladies auto-inflammatoires qui sont beaucoup plus rares. L'état fébrile dure entre trois et six jours et récidive toutes les deux à douze semaines.⁹⁻¹¹ Il est associé à une stomatite aphteuse, une pharyngite (avec culture négative pour le streptocoque A) et/ou des adénopathies cervicales. Pendant les poussées, les patients se plaignent souvent de douleurs abdominales, qui peu-



vent même être retrouvées plus fréquemment (65%) que la stomatite aphteuse (39%). Des arthralgies, myalgies et rash cutané sont aussi décrits en association avec la fièvre. Les examens complémentaires sont également non spécifiques : élévation de la vitesse de sédimentation, leucocytose avec déviation gauche, mais absence d'autre anomalie immunologique.

Le diagnostic est posé sur les critères diagnostiques actuellement retenus (tableau 2), qui malheureusement manquent de précision. En effet, les trois symptômes principaux (pharyngite, aphtes, adénopathies) ne sont pas spécifiques et communs en pédiatrie. La maladie devrait débuter avant l'âge de cinq ans : des cas typiques débutant après cinq ans ont été décrits. Par ailleurs comme le diagnostic est posé plusieurs mois, voire années après le début de la maladie, le dater est souvent difficile. L'un des critères demande l'exclusion des autres maladies auto-inflammatoires, mais il n'est pas précisé si le tableau clinique est suffisant ou si une analyse génétique est nécessaire. Comme les mêmes symptômes sont retrouvés dans plusieurs maladies auto-inflammatoires, le diagnostic clinique n'est pas toujours aisé. L'élément clé du diagnostic reste l'absence de symptômes entre les poussées. Leur persistance chronique doit faire rechercher une autre origine. Ainsi, une amélioration des critères définissant le syndrome de PFAPA est nécessaire et devrait faire l'objet d'un consensus international basé sur une large collecte de données cliniques.

Le traitement du syndrome de PFAPA reste sujet à discussion. La prednisonne en une dose permet en général de couper la poussée en quelques heures, mais la poussée suivante peut survenir plus rapidement ce qui est mal accepté par les patients et leurs parents. Toutefois, une étude récente a montré que la prise de prednisonne espaçait plus souvent les crises qu'elle ne les rapprochait. La cimétidine¹² a également été proposée, mais les études non randomisées sur un petit nombre de cas ne permettent pas de dire si la disparition des poussées est due au médicament ou à l'évolution naturelle de la maladie. L'amygdalectomie a montré d'excellents résultats dans plusieurs études, mais une méta-analyse a conclu à une évidence de niveau 5 pour ce traitement dans le syndrome de PFAPA.¹³ Une récente étude randomisée suggère que l'amygdalectomie est efficace dans l'induction d'une rémission : alors que 100% des patients opérés étaient libres de symptômes, ce n'était le cas que de 50% dans le groupe contrôle.¹⁴ L'évolution à long terme du syndrome de PFAPA est excellente avec une disparition des poussées en général pendant l'âge pédiatrique, sans séquelles à long terme ni développement d'une amyloïdose.

Parmi tous les patients pédiatriques qui consultent leur médecin avec des états fébriles à répétition, une minorité

Tableau 2. Critères diagnostiques pour le syndrome de PFAPA

Modifié d'après Hofer et coll.¹

- Episodes fébriles récidivant régulièrement avec un début précoce (avant l'âge de 5 ans)
- Symptômes en l'absence d'infection des voies aériennes supérieures avec au moins un des signes cliniques suivants :
 - Stomatite aphteuse
 - Lymphadénite cervicale
 - Pharyngite
- Exclusion d'autres syndromes fébriles récurrents
- Intervalles entre les épisodes complètement asymptomatiques
- Croissance et développement normaux

souffre d'une maladie auto-inflammatoire. Il s'agira de poser le bon diagnostic et d'appliquer le traitement adéquat. Certaines de ces maladies peuvent avoir des conséquences graves à long terme (amyloïdose), et la répétition de ces états fébriles sur plusieurs années représente un poids important pour l'enfant et sa famille. Un diagnostic précis avec une description détaillée de la maladie et de ses conséquences, avec consultation spécialisée si nécessaire, est essentiel à une prise en charge de qualité de ces patients. ■

Site internet utile

<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/>: liste mise régulièrement à jour des mutations identifiées pour les maladies auto-inflammatoires.

Implications pratiques

- Les états fébriles à répétition sont fréquemment retrouvés chez le petit enfant, mais ne sont pas toujours d'origine infectieuse
- Les maladies autoinflammatoires sont caractérisées par une inflammation chronique ou récurrente en l'absence de cause infectieuse ou autoimmune
- Le syndrome de PFAPA est la forme la plus fréquente de maladie autoinflammatoire et fait partie du diagnostic différentiel des infections ORL à répétition
- Le syndrome de PFAPA est diagnostiqué sur la base de critères cliniques relativement non spécifiques. Une analyse génétique doit être pratiquée lorsque la clinique est compatible avec une autre maladie autoinflammatoire

Bibliographie

- 1 ** Hofer MF, Mahlaoui N, Prieur AM. A child with systemic febrile illness – differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:627-40.
- 2 ** Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: Genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:586-99.
- 3 * Lierl M. Periodic fever syndromes: A diagnostic challenge for the allergist. *Allergy* 2007;62:1349-58.
- 4 * Ozen S. Familial mediterranean fever: Revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003;162:449-54.
- 5 Van der Meer JWM, Vossen JM, Radl J, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and fever a new syndrome. *Lancet* 1984;1:1087-90.
- 6 Drenth JPH, Haagsma CJ, Van der Meer JWM, The International Hyper-IgD Study Group. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; the clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;73:133-44.



- 7 Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in *CIAS1*, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002;71:198-203.
- 8 Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
- 9 Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135:98-101.
- 10 Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135: 15-21.
- 11 Schibler A, Birrer P, Vella S. PFAPA syndrome: Periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:1280-4.
- 12 Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:318-21.
- 13 * Leong SC, Karkos PD, Apostolidou MT. Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:1841-5.
- 14 Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2007;151:289-92.
- * à lire
** à lire absolument