

Syndrome de PFAPA: une nouvelle maladie?

Giovanni Rossetti¹, Marina Carobbio², Daniele Tönz³, Michaël Hofer⁴

¹ Giovanni Rossetti, pédiatrie et médecine interne, Biasca

² Marina Carobbio, médecin généraliste, Roveredo

³ Daniele Tönz, médecin généraliste, Roveredo

⁴ Michaël Hofer, Centre Multisite Romand de Rhumatologie pédiatrique, CHUV, Lausanne et HUG, Genève.

Résumé

Les états fébriles sans cause évidente ni à l'anamnèse ni à l'examen clinique sont fréquents chez l'enfant. Les fièvres récurrentes, qui ont une cinétique régulière permettant aux parents de prévoir le prochain épisode, sont rares. Le syndrome de PFAPA doit être évoqué dans ces cas, surtout quand l'état fébrile est associé à des aphtes, à une pharyngite, et/ou des adénopathies cervicales, sans autre piste clinique. Comme il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, le diagnostic différentiel est large et peut nécessiter de nombreuses investigations. La réponse de la fièvre à une seule dose de prednisone est impressionnante. Les parents doivent être rassurés sur le bon pronostic à long terme et la disparition des états fébriles sans séquelles. Contrairement aux autres causes de fièvre récurrente, le PFAPA est un syndrome auquel tout pédiatre peut être confronté, et où une consultation pédiatrique spécialisée est utile en cas de doute sur le diagnostic ou pour des conseils sur la thérapie et le pronostic.

La fièvre est un symptôme commun en pédiatrie et dans la majorité des cas d'origine infectieuse. Lorsque les épisodes fébriles sont récidivants, des pathologies auto-inflammatoires doivent être considérées dans le diagnostic différentiel. En Suisse, le syndrome de PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis) est la maladie la plus fréquente de ce groupe.

Le syndrome de PFAPA: une maladie récente?¹⁾⁻⁵⁾

En 1987 Marshall et coll.¹⁾ ont décrit un nouveau syndrome de fièvre périodique chez les enfants aux Etats-Unis, d'une durée d'environ cinq jours, récidivant toutes les deux à douze semaines et associé à une stomatite aphteuse, une pharyngite (avec culture négative pour le streptocoque A) et/

ou des adénopathies cervicales. En dehors d'une leucocytose avec déviation gauche et d'une élévation de la vitesse de sédimentation, aucune autre anomalie immunologique n'avait été retrouvée. Ces fièvres ne répondaient pas aux antibiotiques et ni aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, mais la prednisone per os les faisait disparaître de façon spectaculaire, sans toutefois prévenir les cycles suivants. Dans leur revue de cas, publiée en 1999, Thomas et coll.⁵⁾ comptaient 94 patients provenant de 22 différents pays et d'origines raciales différentes. Chez aucun de ces patients d'autres membres de la famille n'étaient affectés. 70% des patients avaient une stomatite aphteuse associée à la fièvre, 72% une pharyngite et 88% une adénite cervicale.

En dehors des trois principaux symptômes, diverses manifestations cliniques ont été décrites chez les patients avec PFAPA: douleurs articulaires, douleurs abdominales, myalgies et rash. Dans une série, les douleurs abdominales (65 %) étaient même plus fréquentes que les aphtes (39 %). L'association de la fièvre avec les trois symptômes en même temps n'a été rapportée que dans une minorité de patients (28 %). Une atteinte cérébrale avec convulsion et encéphalite aseptique a même été décrite en association avec une poussée fébrile de PFAPA chez un garçon de 11 ans. Depuis la première description en 1987, les patients avec PFAPA sont de plus en plus reconnus par les pédiatres. Il ne s'agit certainement pas d'une nouvelle maladie mais plutôt d'une meilleure reconnaissance de l'origine non infectieuse d'épisodes fébriles à répétitions qui étaient pris auparavant pour des infections virales répétitives.

Un diagnostic peu spécifique

Les critères actuellement acceptés pour le diagnostic du PFAPA sont listés dans le *tableau 1*. Ces critères manquent de précision: les trois symptômes principaux sont peu spécifiques et souvent retrouvés dans

Cas clinique

Garçon de 9 ans. Depuis 4 ans, poussées fébriles, d'une durée de 3 jours avec récurrence tous les 16-23 jours. Pendant la poussée: hautement fébrile et fatigué, discrète odynophagie, mais pas de symptôme suggestif d'une infection, examen clinique normal excepté discrète hyperémie du pharynx avec souvent de petites lésions bulleuses, douloureuses de 2-3 mm de diamètre et des lymphadénopathies cervicales, douloureuses, de 1-2 cm de diamètre. La fièvre répond transitoirement au paracétamol et au méfénacide, sans raccourcissement de la durée de la poussée fébrile. Dans sa classe, il est très souvent le seul enfant malade et celui qui accumule le plus de jours d'absence. Bilan sanguin: leucocytose avec déviation gauche et CRP augmentée. Frottis de gorge négatifs. Entre les poussées fébriles, asymptomatique avec excellent état général. Croissance staturo-pondérale normale.

Dans ses antécédents, plusieurs infections bactériennes: infection à germe indéterminé au cours de la deuxième semaine de vie, hospitalisation à 4 mois pour une infection urinaire, important abcès dentaire à 4 ans, convulsion dans le cadre d'une infection urinaire à *Pseudomonas aeruginosa* à 6 ans et une pneumonie à germe indéterminé à 7 ans.

Le bilan étiologique pratiqué permet d'exclure une cause infectieuse, un déficit immunitaire et une neutropénie cyclique. Une anamnèse ostéoarticulaire et par système négative, le status normal et sans signe de synovite ou cutanés et l'absence d'auto-anticorps ont permis d'exclure une cause auto-immune ou une arthrite juvénile idiopathique, forme systémique (maladie de Still). La présentation clinique parlait contre un HIDS ou un TRAPS. Nous avons aussi pu exclure une FMF (parents suisses, absence d'arthrites et de sérosités).

Le diagnostic du syndrome de PFAPA est posé sur la fièvre récurrente, la présence d'une stomatite aphteuse et d'adénopathies cervicales, de la durée de la fièvre et de l'absence d'autres diagnostics possibles.

Le traitement proposé a consisté en une seule dose de prednisone (1 mg/kg) en début de poussée. L'excellente réponse au traitement était un autre argument en faveur du diagnostic. Le traitement n'a permis que de raccourcir les poussées, mais celles-ci sont réapparues tous les 21 jours.

Episodes fébriles récidivants 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

Tableau 1: Critères diagnostiques pour le syndrome de PFAPA

Fièvre Méditerranéenne Familiale	FMF
TNF Receptor Associated Periodic Syndrome	TRAPS
Syndrome Hyper IgD	HIDS
Syndromes fébriles liés à une mutation du gène CIAS1	CAPS
Arthrite Juvénile Idiopathique, forme systémique	sJIA
Maladie de Behcet	

Tableau 2: Maladies autoinflammatoires

les pathologies infectieuses de l'enfant. L'âge au début de la maladie doit être < 5 ans, mais des cas débutant à l'âge de 7 ans ont été décrits³⁾, et dater le début réel de la maladie est souvent difficile. Les critères diagnostics précisent qu'il faut exclure d'autres pathologies en particulier la neutropénie cyclique. Cependant, il n'est pas clair si une exclusion sur des critères cliniques seuls est suffisante ou si une recherche génétique doit être pratiquée. L'élément clé du diagnostic reste la normalisation complète de la symptomatologie entre les poussées. La persistance chronique des symptômes doit faire remettre en cause le diagnostic et faire rechercher une autre origine pour les plaintes. Une meilleure définition du syndrome de PFAPA devrait faire l'objet d'un consensus international basé sur une large collecte de données cliniques.

Un large diagnostic différentiel

Les fièvres récurrentes sont définies comme des états fébriles récidivants à des intervalles réguliers sur une longue période. Nous préférons le terme «récurrent», car l'expression «fièvre périodique» devrait être réservée aux états fébriles récidivants à intervalle fixe. Le diagnostic différentiel doit toujours inclure des causes infectieuses, tumorales, des maladies inflammatoires et auto-immunes et des maladies auto-inflammatoires.

Comme le syndrome de PFAPA est caractérisé par de la fièvre et des symptômes communément retrouvés dans les infections des voies aériennes supérieures, il est parfois difficile de faire la différence avec des infections virales à répétition communément retrouvées durant les premières années de vie (*Figure 1*). C'est l'aspect stéréotypé et répétitif des symptômes ainsi que l'absence de rhinite, otite ou bronchite pendant l'épisode qui permet en général de faire la différence. D'un autre côté, les épisodes de fièvre récidivants doivent faire évoquer différents syndromes auto-inflammatoires (*Tableau 2*). Ceux-ci sont caractérisés par des poussées inflammatoires récidivantes ou chroniques en relation avec un défaut de régulation de l'inflammation d'origine génétique. Pour la plupart de ces maladies, des mutations ont déjà été décrites, en particulier des gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation d'une cytokine pro-inflammatoire (interleukine-1). En cas de doute au niveau clinique, une recherche des mutations connues pour l'une ou l'autre de ces maladies peut être utile.

La neutropénie cyclique ressemble au PFAPA, mais elle est souvent précédée d'une asthénie et les patients développent des mucites (quelques fois avec des aphtes), des otites ou des infections cutanées. Il s'agit d'une fièvre périodique avec des

intervalles réguliers de 21 jours entre les poussées fébriles. La fièvre ne répond pas à la prednisone.

La Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) est retrouvée dans les populations à risque, en particulier les Juifs, les Arabes, les Turcs mais également en Italie, ce qui limite le nombre de patients chez qui ce diagnostic doit être évoqué⁶⁾. Elle est caractérisée par des épisodes de fièvre relativement brefs (trois à quatre jours) accompagnés par une inflammation des séreuses et articulaire. L'atteinte péritonéale peut se présenter comme une appendicite aiguë et mener à une intervention chirurgicale. Les patients présentent également pendant les poussées une lésion cutanée appelée «*plaque érysipélateuse*» qui est caractéristique de la FMF. Le diagnostic peut se baser sur des critères cliniques mais sera confirmé par une mutation homozygote sur le gène MEFV. Le traitement est la colchicine entre 1 et 2 mg par jour avec comme principal effet secondaire des diarrhées très importantes qui motivent souvent des réductions de la dose quotidienne. La principale complication à long terme est l'amyloïdose avec des dépôts au niveau rénal qui conduisent à l'insuffisance rénale terminale et à la dialyse. Un traitement régulier de colchicine depuis l'enfance permet de prévenir dans la très grande majorité des cas l'apparition de cette complication majeure.

Dans le syndrome Hyper IgD (HIDS), la fièvre peut être déclenchée par une stimulation antigénique, comme un vaccin par exemple. Les patients présentent aussi des rashes cutanés, des douleurs abdominales, des arthrites, une splénomégalie et des adénopathies généralisées^{7), 8)}. Le dosage des IgD est élevé, mais ce résultat peut également être retrouvé dans d'autres maladies systémiques et est donc d'une utilité limitée pour le diagnostic. L'augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide mévalonique pendant les poussées est beaucoup plus utile au diagnostic. Elle est secondaire à un déficit enzymatique partiel de la mévalonate kinase⁹⁾, responsable des poussées fébriles récurrentes.

Le TRAPS (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome) est une maladie fébrile récurrente avec des accès plus longs et qui se présente avec une éruption palpébrale oedémateuse, des douleurs abdominales, une atteinte des séreuses et des arthrites¹⁰⁾. Un défaut de clivage du récepteur membranaire du TNF (TNFR1a) est responsable de l'entretien de

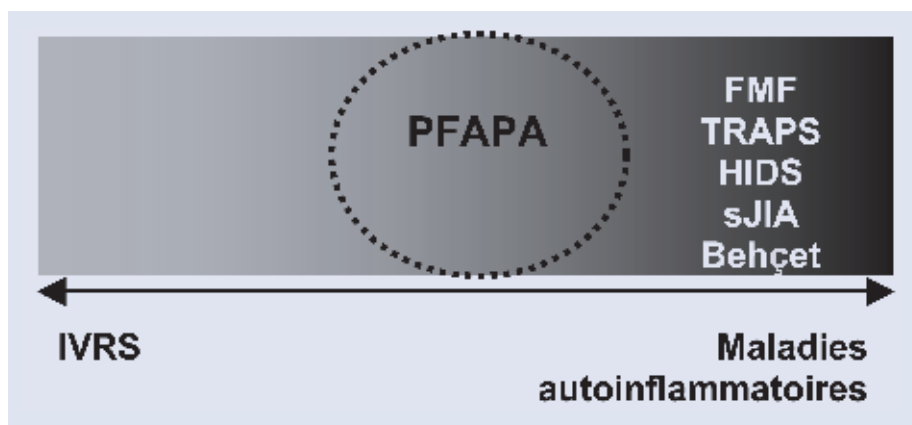


Figure 1: Etats fébriles à répétition chez l'enfant. De l'infection virale banale à la maladie autoinflammatoire d'origine génétique en passant par le syndrome de PFAPA

la réaction inflammatoire responsable des poussées de la maladie. La maladie répond bien à un traitement par agent biologique qui bloque l'effet du TNF, comme l'etanercept (Enbrel®). Pour l'une des mutations décrites, la présentation clinique est proche du syndrome de PFAPA.

Les syndromes fébriles liés à une mutation du gène CIAS1 (CAPS) se présentent sous trois formes cliniques de gravité croissante: l'urticaire familial au froid, le syndrome Muckle-Wells et le CINCA²⁾. Ils associent une atteinte cutanée urticarienne à une arthropathie et à une atteinte neurologique et sensorielle pour les formes les plus sévères. L'utilisation d'un inhibiteur de l'interleukine-1, l'anakinra, grâce à son effet spectaculaire, a transformé le pronostic de ces syndromes. Deux autres maladies autoinflammatoires sans étiologie génétique connue peuvent se présenter avec une fièvre récurrente²⁾: la forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique (maladie de Still) et la maladie de Behçet. Finalement, il faut également citer les maladies auto-immunes, en particulier les vascularites ou les colopathies inflammatoires, comme cause de fièvre prolongée ou récurrente²⁾.

Quelle prise en charge pour ce syndrome?

La réponse dramatique de la fièvre à une prise de prednisone est typique du PFAPA. Parfois, l'apparition de la prochaine poussée est plus rapprochée suite à l'administration de prednisone, mais elle est plus souvent différée. Dans le but d'induire une rémission, différentes options thérapeutiques ont été proposées (amygdalectomie¹¹⁾⁻¹³⁾ et cimétidine¹⁴⁾, mais les évidences de leur efficacité restent un sujet de discussion en

raison de l'évolution spontanément favorable du syndrome de PFAPA.

Bien que la littérature reste pauvre concernant l'évolution à long terme, le pronostic est en général bon, sans aucune séquelle. Les poussées fébriles finissent par s'espacer spontanément et disparaissent en général pendant l'âge pédiatrique. Le développement d'une amyloïdose n'a jamais été décrit dans le PFAPA contrairement aux autres maladies autoinflammatoires.

Quelle en est la cause?

L'étiologie du syndrome de PFAPA reste mystérieuse: défaut de la régulation immunologique d'origine génétique comme les autres maladies autoinflammatoires? Cause infectieuse? La question reste ouverte. Avant de pouvoir progresser sur l'étiologie de ce syndrome, il est nécessaire de mieux le définir, en utilisant des critères diagnostiques plus précis. Cette nouvelle définition pourrait se baser sur une large collecte de données cliniques comme celle qui est en cours au niveau européen (www.pfapa.net).

Correspondance:

Dr Michaël Hofer
Service de Pédiatrie
BH11, CHUV, Lausanne
michael.hofer@chuv.ch

Références

- 1) Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR: Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987, 110: 43-46.
- 2) 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.
- 3) Padeh S, Breznjak N, Zemer D, Pras E, Livneh A,

Langevitz P, et al.: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999, 135: 98-101.

- 4) Schibler A, Birrer P, Vella S: PFAPA syndrome: periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997, 127: 1280-4.
- 5) Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM: Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999, 135: 15-21.
- 6) Ozen S: Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr.* 2003, 162: 449-54.
- 7) Scolozzi R, Boccafogli A, Vicentini L: Hyper-IgD syndrome and other hereditary periodic fever syndromes. *Reumatismo* 2004, 56: 147-55.
- 8) Van der Meer JWM, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Maier CJML, Lobatto S, et al Hyperimmunoglobulinemia D and fever a new syndrome. *Lancet* 1984, 1: 1087-1090.
- 9) Drenth J. P. H.; Cuisset, L.; Grateau, G.; Vasseur, C.; van de Velde-Visser, S. D.; de Jong, J. G. N.; Beckmann, J.S.; van der Meer, J. W. M.; Delpech, M.; International Hyper-IgD Study Group: Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nature Genet.* 22: 178-181, 1999.
- 10) Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005, 17: 586-99.
- 11) Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lombardi D, Nicolai P: Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003, 112: 365-9.
- 12) Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES: PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child.* 2002, 86: 434-5.
- 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) Feder HM Jr: Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992, 11: 318-321.