Revues générales

Le syndrome PFAPA de l'enfant

RÉSUMÉ : Le syndrome PFAPA, acronyme pour *Periodic Fever Adenitis Pharyngitis Aphtous* ou syndrome de Marshall, est une maladie auto-inflammatoire d'étiologie inconnue, débutant principalement chez l'enfant de moins de 5 ans. Ce syndrome se définit par l'association d'épisodes récurrents de fièvre et de différents signes inflammatoires touchant la sphère ORL, survenant le plus souvent de façon stéréotypée et avec une périodicité régulière.
Le traitement est symptomatique : anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes à la demande, plus exceptionnellement amygdalectomie. La régression spontanée survient en quelques mois ou années et son pronostic global est très bon.

B. CHERQAOUI, I. KONÉ-PAUT
Rhumatologie pédiatrique, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose inflammatoire (CEREMAIA, ceremaia.fr), LE KREMLIN-BICÊTRE.

Le syndrome PFAPA, acronyme pour *Periodic Fever Adenitis Pharyngitis Aphtous* ou syndrome de Marshall, a été évoqué dans les années 1950 par Reimann et défini à la fin des années 1980 par Marshall *et al.* [1, 2].

Épidémiologie

L'épidémiologie du syndrome PFAPA n'est pas déterminée avec précision mais on décrit le PFAPA comme ubiquitaire. Son incidence annuelle a été estimée par une étude norvégienne à 2,3/10 000 enfants de moins de 5 ans avec un pic d'incidence entre 1,5 et 3 ans, 80 à 90 % des cas survenant avant l'âge de 5 ans. Sa prévalence reste inconnue [3]. Le sexe-ratio présente une légère prédominance masculine [4-6].

Tableau clinique

Le tableau est dominé par des accès fébriles stéréotypés, durant en moyenne 4 jours (3 à 7 jours) et survenant périodiquement toutes les 4 semaines (3 à 7 semaines), rendant les crises prévisibles par les parents [4-6]. La fièvre est souvent élevée, au-delà de 39,5-40 °C, et mal tolérée, associée à des frissons et une asthénie marquée. L'examen physique lors d'une crise peut révéler :
– une pharyngite exsudative non purulente chez 60 à 100 % des enfants ;
– une ou des adénopathies, le plus souvent cervicales et volumineuses, uni- ou bilatérales chez 60 à 100 % des enfants ;
– des aphtes buccaux rarement invalidants, parfois associés à une stomatite, chez 40 à 70 % des enfants.

La triade clinique complète est observée lors d'une même crise chez environ 45 % des enfants, cela de façon plus fréquente dans les formes à début tardif (> 5 ans) et chez les filles.

Des douleurs abdominales spasmodiques, liées à des adénites mésentériques, sont fréquentes, ainsi que des céphalées et/ou des myalgies. La survenue de prodromes également stéréotypés – principalement une asthénie, une irritabilité, une perte d'appétit, des douleurs pharyngées et/ou cervicales – permettent également à certains parents d'anticiper la crise à venir [7].

Entre les crises, les enfants sont asymptomatiques mais peuvent être observées une fatigabilité et des myalgies d'effort. De plus, leur croissance staturopondérale reste strictement normale.

Revues générales

Paraclinique

Les crises s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire biologique non spécifique avec une élévation marquée de la *C-reactive protein* (CRP), parfois ≥ 100-200 mg/L. On note également en crise une élévation modérée à forte des polynucléaires neutrophiles et une monocytose modérée.

Diagnostic

Poser le diagnostic de syndrome PFAPA nécessite un certain degré de prudence. Les critères de classification de Thomas sont cliniques et applicables en pratique, et détaillés dans le ***tableau I***. Il est utile de faire réaliser un dosage de la CRP, de préférence à J2-4

Fièvre récurrente débutant avant l'âge de 5 ans[1].
Un signe parmi : – aphte/stomatite ; – adénopathies cervicales ; – pharyngite[2].
En absence d'infection des voies aériennes supérieures[3].
En absence : – de neutropénie cyclique (taux de neutrophiles < 500/mm^3) ; – de symptômes intercritiques[4, 5] ; – d'anomalie de la croissance et du développement.
[1] Une fièvre récurrente se définit communément par 3 crises ou plus pendant 6 mois ou plus. [2] La pharyngite est typiquement exsudative. [3] L'absence d'otite ou d'angine est à documenter et, en cas de doute, l'absence d'arguments pour une infection respiratoire basse ou urinaire. [4] Au même titre que les symptômes intercritiques, la persistance d'un syndrome inflammatoire biologique fait remettre en cause le diagnostic. [5] Certains patients atteints de syndrome PFAPA peuvent toutefois présenter une asthénie intercurrente.

Tableau I : Diagnostic du syndrome PFAPA pédiatrique (Thomas *et al.*, 1999 [2]).

	Pic d'incidence	Prévalence /100 000 enfants	Signes cliniques en dehors de la fièvre et des aphtes buccaux	Croissance staturopondérale	Outil(s) paraclinique(s) d'orientation diagnostique
PFAPA pédiatrique	1-3 ans	Inconnue	– Crise récurrente typique – Fatigue intercritique possible	Normale	– Syndrome inflammatoire en crise (CRP)
Maladie inflammatoire chronique intestinale à début juvénile	Adolescence	100-200	– Douleurs abdominales – Diarrhées glairo-sanglantes – Atteinte périnéale – Atteintes extra-digestives	Souvent anormale	– Calprotectine fécale élevée – Syndrome carentiel – Confirmation histologique ± génétique
Neutropénie cyclique	< 1 an	0,1-1	– Cycle de 3-5 jours tous les 15-30 jours – Gingivo-stomatite, ulcères buccaux – Cellulite périnéale	Normale	– Neutropénie < 500/mm^3 en crise – Confirmation génétique
Syndrome de Behçet à début juvénile	8-14 ans	Inconnue	– Aphtes génitaux, avec cicatrice – Uvéite, souvent postérieure ou totale – Pseudo-folliculite, érythème noueux – Arthralgies, arthrites – Thrombose – Atteintes neurologiques	Parfois anormale	HLA-B51 parfois positif
Déficit en mévalonate kinase	< 1 an	≈ 200 cas dans le monde	– Crise fébrile de 1-6 jours – Atteintes cutanées – Douleurs abdominales, diarrhées – Arthralgies, arthrites – Adénopathie, splénomégalie – Atteinte cérébelleuse	Souvent anormale	– Syndrome inflammatoire en crise (CRP) – Mévalonaturie en crise augmentée – Confirmation du défaut enzymatique ou confirmation génétique

Tableau II: Principaux diagnostics différentiels du syndrome PFAPA pédiatrique.

Revues générales

de fièvre, lors de 2 ou 3 épisodes [5, 8]. La vérification de la normalisation de la CRP en dehors des crises est tout aussi importante.

En cas d'atypies cliniques ou si la CRP reste décalée en dehors d'une crise, la demande d'un avis en centre de référence est essentielle. Cela permet de discuter la réalisation d'explorations complémentaires, orientées au cas par cas. Les principaux diagnostics différentiels du syndrome PFAPA sont explicités dans le ***tableau II***. Par ailleurs, une fièvre récurrente entre 1-3 ans peut être simplement liée à des viroses récurrentes, *a fortiori* au début de la mise en collectivité. Dans ce contexte, il convient de garder un certain recul avant de poser le diagnostic d'une maladie inflammatoire ou immunitaire et de répéter des examens complémentaires inutiles.

Étiologie

L'étiologie du syndrome PFAPA est inconnue. Bien qu'on lui définisse un terrain familial prédisposant, qui pourrait suggérer une héritabilité dominante à expression et pénétrance variable, il n'existe pas de gène causal du syndrome PFAPA [9, 10]. Au plan physiopathologique, des études mettent en avant une dérégulation du système immunitaire inné [11, 12]. L'implication de *triggers* environnementaux possiblement infectieux, agissant notamment au niveau des amygdales, a été suggérée par certains travaux mais non démontrée. Également, l'association au tabagisme maternel et à l'absence d'allaitement maternel est évoquée par une étude mais non établie [13].

Prise en charge

La prise en charge des patients est symptomatique, visant à améliorer le confort en diminuant l'inflammation systémique. Elle est à adapter au retentissement quotidien [14].

POINTS FORTS

- Le syndrome PFAPA est caractérisé par des fièvres récurrentes associées à des signes ORL et généraux stéréotypés.
- Il s'agit d'un diagnostic clinique et d'exclusion, qui ne peut être posé en présence de signes intercritiques ou d'anomalie de croissance. La CRP est élevée en crise et normale en intercritique.
- Le traitement est symptomatique : paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens en première intention, corticoïdes au 1er jour de crise pour les crises plus intenses.
- Le pronostic est bon mais un suivi reste nécessaire pour vérifier l'absence de survenue d'atypies.

1. Traitement d'un PFAPA typique

On peut proposer la prise de paracétamol ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) durant les crises : ils semblent à privilégier dans les formes peu invalidantes [15].

Pour les crises plus intenses, on peut proposer des corticoïdes en dose unique anti-inflammatoire le 1er jour de crise : prednisone à 0,5-2 mg/kg ou bétaméthasone 0,1-0,2 mg/kg, qui est efficace au moins partiellement chez plus de 3/4 des patients, et ce le plus souvent en moins de 24 heures [15]. Toutefois, les corticoïdes peuvent induire un rapprochement des crises, un phénomène dont le mécanisme reste inconnu [6]. En dehors de l'irritabilité et des troubles du sommeil, il ne semble pas y avoir d'effets indésirables au long cours aux doses utilisées dans cette indication, quoique cela n'ait pas été directement étudié.

2. Autres options thérapeutiques

Tout autre traitement est à discuter après évaluation en centre de référence.

La colchicine peut être efficace, à dose minimale efficace et tolérée. Ce traitement a principalement été documenté chez des patients d'origine méditerranéenne, *a fortiori* ceux porteurs de variant(s) pathogène(s) du gène *MEFV* (impliqué dans la fièvre méditerranéenne familiale). La colchicine semble diminuer la fréquence annuelle des crises, sans toutefois induire de rémission [16].

L'indication d'une biothérapie bloquant l'action de l'interleukine 1 (l'anakinra ayant été le seul traitement publié) dans le syndrome PFAPA est à discuter par une évaluation collégiale [12].

L'indication de l'amygdalectomie reste discutable car il s'agit d'une méthode invasive, dont les risques sont à mettre en balance avec le pronostic habituellement bon du PFAPA, et car aucune étude n'a démontré clairement son efficacité persistante dans le temps sur les symptômes et signes inflammatoires [17-19]. Par ailleurs, certains enfants présentent des manifestations inflammatoires de type PFAPA dans un contexte d'obstruction des voies aériennes supérieures chronique par des végétations adénoïdes ou des amygdales hypertrophiées : cela peut alors constituer une bonne indication chirurgicale. Il reste indispensable d'en discuter avec un ORL et/ou un centre de référence.

3. Informer et accompagner

Malgré son pronostic favorable, le syndrome PFAPA peut être invalidant de

par l'intensité des crises, qui peuvent générer un recours aux urgences et des hospitalisations, l'absentéisme scolaire et la fatigue chronique qui désorganisent la vie socio-professionnelle et familiale. La qualité de vie est donc un point à évaluer pour adapter la prise en charge [20].

Il est primordial de rassurer les familles sur cette pathologie, dont les signes sont impressionnants mais dont le pronostic global est favorable. Informer l'école par le biais d'un projet d'accueil individualisé (PAI) est également essentiel pour mieux expliquer aux enseignants les raisons d'absences répétées chez un enfant paraissant bien portant et leur suggérer des adaptations à la fatigue chronique. La rédaction d'un protocole d'urgence est nécessaire en cas de crise en milieu scolaire. Il doit comporter une mise au repos et l'administration de paracétamol ou d'AINS par voie orale.

Évolution

L'histoire naturelle du syndrome PFAPA est caractérisée par une régression spontanée après 3 à 5 ans d'évolution chez plus de la moitié des patients. On peut observer une persistance des signes, le plus souvent atténués, à l'âge adulte jusqu'à 20 % des cas. Il est admis que le syndrome PFAPA ne laisse pas de séquelles au long cours [3,19].

BIBLIOGRAPHIE

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J *et al.* Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*, 1987;110:43-46.
2. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR *et al.* Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*, 1999;135:15-21.
3. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr*, 2013;102:187-192.
4. Federici S, Sormani MP, Ozen S *et al.* Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:799-805.
5. Hofer M, Pillet P, Cochard MM *et al.* International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology*, 2014;53:1125-1129.
6. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*, 2010;99:178-184.
7. Vigo G, Zulian F. Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmun Rev*, 2012;12:52-55.
8. Førsvoll JA, Oymar K. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatr*, 2007;96:1670-1673.
9. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T *et al.* Family history in Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatrics*, 2016;138.
10. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gête A *et al.* Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep*, 2015;5:10200.
11. Kolly L, Busso N, von Scheven-Gete A *et al.* Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1β production. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:1635-1643.
12. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P *et al.* Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011;108:7148-7153.
13. Kettunen S, Lantto U, Koivunen P *et al.* Risk factors for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: a case-control study. *Eur J Pediatr*, 2018;177:1201-1206.
14. Gaggiano C, Rigante D, Sota J *et al.* Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. *Clin Rheumatol*, 2019;38:11-17.
15. Haar N ter, Lachmann H, Özen S *et al.* Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:678-685.
16. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R *et al.* Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*, 2016;45:471-474.
17. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev*, 2010:CD008669.
18. Garavello W, Pignataro L, Gaini L *et al.* Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr*, 2011;159:138-142.
19. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T *et al.* Long-term outcome of classic and incomplete PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome after tonsillectomy. *J Pediatr*, 2016;179:172-177.e1.
20. Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M *et al.* Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2018;13:132.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.