

Mises au point interactives – Rhumatologie pédiatrique



I. KONÉ-PAUT

Service de Rhumatologie pédiatrique, CHU de BICÊTRE. Centre de référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose inflammatoire, université de PARIS SACLAY.

Syndrome de fièvre périodique avec aphtes, pharyngite et adénites (PFAPA) ou fièvre méditerranéenne familiale ? Comment s'y retrouver ?

Le syndrome PFAPA est la fièvre récurrente auto inflammatoire la plus fréquente dans les pays européens, avec une incidence estimée à 2,3/10 000 enfants de moins de 5 ans. Sa cause est inconnue et n'est probablement pas monogénique même si les antécédents familiaux chez les parents du premier degré sont fréquents [1-3]. Elle génère des recours répétés aux urgences hospitalières et des hospitalisations du fait de la fièvre élevée, pouvant être mal tolérée, et de l'intensité des manifestations inflammatoires. De ce fait, elle impacte notablement la qualité de vie des patients et de leur famille [4]. Son diagnostic repose sur sa symptomatologie très stéréotypée chez un jeune enfant par ailleurs en bonne santé. Le syndrome PFAPA peut toucher des populations à risque de fièvre méditerranéenne familiale : Arméniens, Juifs séfarades, Turcs, et aussi des Magrébins. Bien que leurs tableaux cliniques et leur évolution à long terme soient différents, il est parfois difficile de faire la part des choses, d'autant que la colchicine, traitement de référence de la FMF, peut également être utilisée dans certains cas pour prévenir les crises du PFAPA.

Le PFAPA et la FMF sont des entités cliniques distinctes

1. Les signes cliniques du syndrome PFAPA

Les manifestations peuvent commencer dans la première année de vie, mais en médiane vers l'âge de 18 mois et disparaissent dans un intervalle de 24

à 36 mois [1-3, 5]. Ils comportent des accès fébriles stéréotypés, durant en moyenne 4 jours (3 à 7 jours), survenant au moins de façon très régulière toutes les 4 semaines (2 à 8 semaines), avec une quasi-prévisibilité par les parents. Les signes annonciateurs sont une asthénie, une irritabilité, une odynophagie, des cervicalgies. La fièvre est souvent élevée et mal tolérée, au-delà de 39,5-40 °C, associée à des frissons, une inappétence, des céphalées et une asthénie marquée. L'examen montre en crise une pharyngite exsudative chez 60-100 % des enfants, et des adénopathies cervicales souvent volumineuses et sensibles (60-100 % des enfants). Les aphtes buccaux sont inconstants, rarement invalidants (40-70 % des enfants) [5]. D'autres signes sont fréquemment retrouvés comme des céphalées qui peuvent être inaugurales, des douleurs abdominales liées à des adénites mésentériques et des arthralgies et myalgies [3]. Entre les crises, les enfants sont le plus souvent asymptomatiques mais une asthénie, des myalgies d'effort et des aphtes sont aussi retrouvés.

2. Les signes cliniques de la FMF

Les signes de la FMF commencent en médiane vers l'âge de 4 ans avec un début possible avant 1 an dans les formes sévères dans 10 % des cas. La crise dure 24 à 72 heures et traduit une polysérite ; elle commence brutalement avec une fièvre qui monte rapidement, parfois précédée de frissons et d'une sensation de malaise. La fièvre s'accompagne de signes de péritonite : douleur abdominale intense maximale

à l'épigastre, la fosse iliaque droite qui diffuse ensuite à tout l'abdomen avec attitude voutée caractéristique, douleur basithoracique (ou à l'épaule) avec gêne respiratoire, myalgies diffuses et arthralgies des chevilles le plus souvent [6]. Le nombre de sites touchés traduit la sévérité de la crise, ainsi que la présence d'arthrite et de signes cutanés comme le pseudoérysipèle qui touche essentiellement la cheville et le dos du pied. La fatigue, l'anxiété, l'exercice physique et parfois le froid ou l'alimentation sont reconnus comme éléments déclencheurs des crises de FMF qui surviennent de manière irrégulière. La FMF dure toute la vie, même si une atténuation peut être observée après l'âge de 40 ans. Elle peut entraîner des complications rénales comme l'amylose AA, principale cause d'insuffisance rénale chez les sujets atteints de FMF et non traités.

Le diagnostic du PFAPA

Le diagnostic est clinique avec des signes cardinaux qui ont évolué au cours du temps, notamment la présence d'aphtes n'est plus nécessaire au diagnostic (*tableau 1*). Il est évoqué chez un enfant globalement en bonne santé dont le développement et la croissance sont normaux. Quand le diagnostic est évoqué, le syndrome inflammatoire biologique durant la crise est généralement marqué : hyperleucocytose et CRP au-delà de 50 mg/L. Il se résout complètement entre les crises. Aucun autre examen n'est en principe nécessaire au diagnostic si le tableau est très typique.

Mises au point interactives – Rhumatologie pédiatrique

Diagnostic différentiel du PFAPA

Les fièvres récurrentes ne rentrant pas dans le contexte strict du syndrome PFAPA ne doivent pas être considérées en tant que tel du fait du diagnostic différentiel qui est assez large avec d'autres syndromes auto-inflammatoires, caractérisés ou non. Parmi les diagnostics différentiels on retiendra le déficit en mévalonate kinase, qui se distingue par la présence d'une hépatosplénomégalie, de troubles digestifs à type de diarrhée, d'éruptions cutanées et éventuellement d'arthrites authentiques. L'existence de crises inflammatoires déclenchées par les vaccins et la présence d'une infection bactérienne à répétition sont une piste précieuse car la dysmorphie caractéristique est inconstante (visage triangulaire, yeux écartés, bosses fron-

tales proéminentes). Une recherche de mévalonaturie pendant la fièvre peut être faite mais seulement s'il y a un doute. La neutropénie cyclique ne fait pas vraiment partie du diagnostic différentiel; c'est une maladie rarissime qui donne surtout des ulcérations buccogénitales (qui ne sont pas des aphtes) avec, au moment de la fièvre, une neutropénie proche de zéro.

Le diagnostic de la FMF

Le diagnostic repose sur des critères cliniques, la présence d'un syndrome inflammatoire biologique en crise (avec soit un abattement partiel, soit une normalisation entre les crises) et la présence de deux mutations pathogènes et indépendantes dans le gène *MEFV*, s'agissant d'une maladie récessive (**tableau I**).

Toutefois, des génotypes hétérozygotes (essentiellement M694V) peuvent occasionner des manifestations de FMF, mais généralement moins sévères, plus atypiques et plus transitoires.

Diagnostic différentiel de la FMF

Il comporte essentiellement des maladies qui peuvent lui être associées comme la spondyloarthrite, les maladies inflammatoires de l'intestin et certaines vascularites comme la périartérite noueuse ou le syndrome de Behçet. Les autres fièvres récurrentes auto-inflammatoires peuvent être discutées mais la symptomatologie clinique de la FMF très stéréotypée, les crises courtes, la réponse à la colchicine, ainsi que sa survenue chez des patients issus d'ethnies à risque, sont assez distinctifs.

Y a-t-il un lien entre le syndrome PFAPA et la FMF ?

Les deux affections sont distinctes cliniquement (**tableau II**). Devant un syndrome PFAPA typique, même chez un sujet issu d'une ethnie à risque, la question d'une FMF ne doit donc pas se poser. L'association du phénotype PFAPA et du phénotype de la FMF au cours de la vie d'un patient porteur d'une FMF génétique (deux mutations pathogènes) est possible mais rare; 7 % dans une étude effectuée en Turquie qui est

Critères EUROFEVER (2019)	
<p>PFAPA</p> <p>Au moins sept ou huit critères</p> <p>Présence</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pharyngo-tonsillite ● Durée 3-6 jours ● Adénopathie cervicale ● Périodicité <p>Absence</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Diarrhée ● Douleurs thoraciques ● Éruption cutanée ● Arthrite 	<p>FMF</p> <p>Au moins six sur neuf</p> <p>Présence</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ethnicité de la Méditerranée orientale ● Durée des épisodes, 1 à 3 jours ● Douleur thoracique ● Douleur abdominale ● Arthrite <p>Absence</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Stomatite aphteuse ● Éruption urticarienne ● Éruption maculopapuleuse ● Ganglions lymphatiques douloureux

Tableau I : Les critères de classification de la FMF et du PFAPA [7].

	PFAPA	FMF
Population	Toutes	À risque de FMF
Crises	Régulières	Irrégulières
Trigger	Non	Oui
Évolution	Réversible spontanément	Continue toute la vie
Réponse à la colchicine au long cours	±	++
Autres traitements distinctifs	Corticoïdes en début de crise	Anti-IL 1 dans les formes résistantes à la colchicine (rares)

Tableau II : Éléments distinctifs du PFAPA et de la FMF.

un pays où la fréquence de la FMF est élevée ; elle est inconnue en France [8]. L'hétérozygotie dans le gène *MEFV* peut représenter jusqu'à un individu (sur trois ou quatre) dans les populations à risque et est le plus souvent asymptomatique. Aujourd'hui, aucune étude ne permet de dire si l'hétérozygotie *MEFV* est un facteur prédisposant au syndrome PFAPA, mais l'hétérozygotie pourrait modifier son phénotype avec, notamment, moins d'aphtes et un profil de réponse plus favorable au traitement du PFAPA par la colchicine [8, 9].

■ Conclusion

Le syndrome PFAPA et la FMF sont différents cliniquement. Le PFAPA touche toutes les populations y compris méditerranéennes. Un PFAPA chez un sujet méditerranéen n'est donc pas une FMF et ne justifie pas de diagnostic génétique systématique de celle-ci. Le traitement par la colchicine peut être plus efficace chez les sujets à risque de FMF, compte tenu de la fréquence de l'hétérozygotie dans le gène *MEFV* dans ses populations.

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. RYDENMAN K, FJELD H, HÄTTING J *et al.* Epidemiology and clinical features of PFAPA: a retrospective cohort study of 336 patients in western Sweden. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2022;20:82.
3. 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 (Oxford)*, 2014;53:1125-1129.
4. 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.
5. FEDER HM, SALAZAR JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*, 2010;99:178-184.
6. GEORGIN-LAVIALLE S, HENTGEN V, STANKOVIC STOJANOVIC K *et al.* Familial Mediterranean fever. *Rev Med Interne*, 2018;39:240-255.
7. GATTORNO M, HOFER M, FEDERICI S *et al.* Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:1025-1032.
8. KONTE EK, HASLAK F, YILDIZ M *et al.* Gray zone in the spectrum of autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever accompanying periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome: single-center experience. *Eur J Pediatr*, 2023;182:5473-5482.
9. DUSSEY P, HENTGEN V, NEVEN B *et al.* Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine*, 2016;83:406-411.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.