

Approche à la fièvre récurrente de l'enfant

Gordon S. Soon MD FRCPC Ronald M. Laxer MDCM FRCPC

Résumé

Objectif Fournir une approche à la fièvre récurrente de l'enfant, expliquer quand les infections, les affections malignes et les immunodéficiences peuvent être exclues, et décrire les caractéristiques de la fièvre périodique et des autres syndromes auto-inflammatoires.

Sources de l'information Une recherche d'articles pertinents sur la pathogenèse, les observations cliniques, le diagnostic, le pronostic et le traitement de la fièvre périodique et des syndromes auto-inflammatoires a été effectuée sur PubMed.

Message principal La fièvre est un signe courant de maladie chez les enfants, et elle est le plus souvent causée par une infection. Mais lorsque les infections aiguës et chroniques ont été exclues et que la fièvre devient récurrente ou périodique, le spectre croissant des maladies auto-inflammatoires, y compris les syndromes de fièvre périodique, doit être envisagé. La fièvre méditerranéenne familiale est le syndrome auto-inflammatoire monogénique héréditaire le plus fréquent, et sa reconnaissance et son traitement précoces peuvent prévenir l'amylose systémique, sa complication menaçant le pronostic vital. Le syndrome de fièvre périodique accompagnée d'une stomatite aphteuse, d'une pharyngite et d'une adénite cervicale est le syndrome de fièvre périodique le plus souvent observé chez l'enfant, mais son fondement génétique sous-jacent est toujours inconnu.

Conclusion Les syndromes de fièvre périodique et autres maladies auto-inflammatoires sont de plus en plus dépistés chez les enfants et les adultes, surtout comme causes de la fièvre récurrente. Sur le plan individuel, ils sont rares, mais une anamnèse et un examen physique détaillés peuvent mener au dépistage précoce, au diagnostic et au traitement approprié.

La fièvre fait partie des motifs de consultation les plus fréquents durant l'enfance et elle est le plus souvent causée par une infection. Que les épisodes fébriles soient aigus (quelques jours) ou plus chroniques (plus de 2 semaines), l'infection en est probablement la cause. Mais si les infections aiguës et chroniques ont été exclues et si la fièvre est prolongée, récurrente ou périodique, le diagnostic différentiel qu'il reste inclut les affections malignes, l'immunodéficiences et les affections inflammatoires (**Tableau 1**).

Les syndromes de fièvre récurrente ou périodique sont définis par au moins 3 épisodes de fièvre inexplicite durant une période de 6 mois, survenant à intervalles d'au moins 7 jours¹. Ces états sont habituellement associés à une panoplie de symptômes, dont des manifestations oculaires, oropharyngées, gastro-intestinales, dermatologiques, musculosquelettiques et neurologiques. L'intervalle entre les poussées de fièvre est irrégulier dans certains syndromes, et la fièvre survient à intervalles de métronome dans d'autres, mais la fièvre retombe sans l'aide d'antibiotiques, d'anti-inflammatoires ou d'immunosuppresseurs². En général, les patients se sentent bien entre les poussées de fièvre, mais souffrent considérablement durant la fièvre. Bien qu'individuellement, les syndromes de fièvre périodique soient rares, il est extrêmement important de les reconnaître, puisque le diagnostic et le traitement appropriés ont non seulement un effet sur la morbidité à court terme et sur la qualité de vie des

POINTS DE REPÈRE DU RÉDACTEUR

- Bien que les syndromes de fièvre périodique soient rares, il importe de les reconnaître puisque le diagnostic et le traitement ont un effet à court terme sur la morbidité, améliorent la qualité de vie des patients et pourraient prévenir les complications à long terme pouvant entraîner la mortalité.
- Le diagnostic différentiel de la fièvre de l'enfant peut être intimidant lorsque la fièvre périodique ou récurrente persiste malgré l'exclusion des infections aiguës et chroniques, de la maladie intestinale inflammatoire et des affections malignes. Le spectre croissant des maladies auto-inflammatoires, y compris les syndromes de fièvre périodique les plus souvent rencontrés, comme la fièvre méditerranéenne familiale et le syndrome de fièvre périodique accompagnée d'une stomatite aphteuse, d'une pharyngite et d'une adénite, doit être envisagé chez ces patients. Une anamnèse détaillée (y compris la généalogie), un examen physique ciblé et des investigations réfléchies mènent souvent au diagnostic.



Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifiés Mainpro+. Pour obtenir des crédits, rendez-vous sur www.cfp.ca et cliquez sur le lien Mainpro+.

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs. *Can Fam Physician* 2017;63:e408-15

The English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the October 2017 issue on page 756.

Tableau 1. Diagnostics différentiels de fièvre récurrente ou périodique chez l'enfant

CAUSE	DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS
Infectieuse	
• Bactérienne ou mycobactérienne	• Brucellose, abcès dentaire, endocardite, mycobactéries non tuberculeuses (p. ex. <i>Mycobacterium chelonae</i>), infection bactérienne occulte, infections bactériennes récurrentes, fièvre récidivante (<i>Borrelia</i> spp autre que <i>Borrelia burgdorferi</i>), <i>Yersinia enterocolitica</i>
• Parasitaire	• Paludisme (p. ex. <i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium ovale</i>)
• Virale	• Virus d'Epstein-Barr (mononucléose infectieuse), virus de l'hépatite, infections virales récurrentes
Inflammatoire ou immunologique	Syndrome de Behçet, maladie intestinale inflammatoire (p. ex. maladie de Crohn), syndromes de fièvre héréditaires (p. ex. FMF), dermatomyosite juvénile, syndrome PFAPA, sarcoïdose, lupus érythémateux disséminé, arthrite juvénile idiopathique (maladie de Still), vasculite (p. ex. périartérite noueuse)
Maligne	Leucémie, lymphome
Autre	Hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire bénigne (maladie de Castleman), anomalies du SNC (p. ex. dysfonction hypothalamique), fièvre médicamenteuse, fièvre simulée, maladie liée à l'IgG4, syndromes d'immunodéficience avec infections récurrentes
FMF—fièvre méditerranéenne familiale; IgG4—immunoglobuline G4; PFAPA—fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite et adénite cervicale; SNC—système nerveux central	

patients et de leur famille, mais ils préviennent aussi les complications à long terme pouvant entraîner la mort. Les médecins de famille jouent donc un rôle important dans le dépistage et la coordination des investigations, et dans la prise en charge de ces patients.

Description de cas

1^{er} cas. Nicole a 3 ans et souffre d'épisodes fébriles depuis l'âge de 5 mois. Les épisodes réapparaissent toutes les 2 ou 4 semaines, mais ne durent pas plus de 3 jours. Durant les épisodes, elle est très malheureuse et ses parents décrivent les crises comme une fièvre persistante atteignant jusqu'à 39 °C, une douleur abdominale et des ballonnements. Elle ne présente pas d'éruption cutanée, de modifications oculaires, d'ulcère buccal, de pharyngite, de lymphadénopathie,

de rhinite, ni de symptômes respiratoires ou musculosquelettiques. Les antipyrétiques ont un effet minime, et l'antibiothérapie n'a pas eu d'effet sur la durée des épisodes. Nicole s'est plusieurs fois rendue à l'urgence pour une douleur abdominale associée à la fièvre et a été hospitalisée pour la nuit à une occasion aux fins de surveillance et d'administration de liquides intraveineux. Durant un de ces épisodes fébriles typiques, les analyses sanguines ont révélé ceci: numération leucocytaire: $15,2 \times 10^9/L$, taux d'hémoglobine: 118 g/L, numération plaquettaire: $389 \times 10^9/L$, vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS): 18 mm/h et taux de protéine C-réactive (CRP): 446,7 nmol/L (46,9 mg/L). Les tests des anticorps antinucléaires et du facteur rhumatoïde étaient négatifs. Mis à part ses épisodes fébriles, Nicole est en bonne santé, sa croissance et son développement sont normaux. Sa famille est d'origine turque. À l'examen entre les épisodes fébriles, elle semble très bien, sans foyer d'infection.

2^e cas. Robert a 4 ans et présente des épisodes récurrents de fièvre depuis 18 mois, sa température atteint parfois les 39,5 à 40 °C en quelques heures. Ses épisodes récidivent toutes les 3 ou 4 semaines et durent 3 à 5 jours; ils sont associés à un mal de gorge, à une lymphadénopathie cervicale douloureuse et occasionnellement, à des ulcères buccaux. Il ne présente pas d'éruption cutanée, de modifications oculaires, ni de symptômes respiratoires ou musculosquelettiques. Il s'absente de la garderie à chaque épisode, et ses parents doivent régulièrement aussi s'absenter du travail. Durant un de ses épisodes fébriles typiques, les analyses sanguines ont révélé ceci: numération leucocytaire: $11,6 \times 10^9/L$, taux d'hémoglobine: 112 g/L, numération plaquettaire: $364 \times 10^9/L$, VS: 26 mm/h et taux de CRP: 321,0 nmol/L (33,7 mg/L). Les tests des anticorps antinucléaires et du facteur rhumatoïde étaient négatifs. Ses marqueurs inflammatoires se sont normalisés après l'épisode fébrile. Mis à part ses épisodes fébriles, Robert est en bonne santé et il se porte tout à fait bien entre les épisodes. Sa famille est d'origine japonaise et écossaise.

Sources de l'information

Une recherche d'articles pertinents sur la pathogenèse, les observations cliniques, le diagnostic, le pronostic et le traitement de la fièvre périodique et des syndromes auto-inflammatoires a été effectuée jusqu'en avril 2016 dans la banque de données PubMed. Tous les manuscrits relevés étaient des articles intégraux rédigés en anglais.

Message principal

Approche à l'égard de la fièvre récurrente de l'enfant. Bien que les épisodes fébriles récurrents soient

fréquents chez les jeunes enfants et souvent causés par des infections virales aiguës, les membres de la famille s'inquiètent des autres causes potentielles, telles que les infections chroniques, les troubles immunitaires, les affections malignes et les atteintes inflammatoires. Pour le fournisseur de soins de première ligne, il peut être difficile d'identifier les enfants qui pourraient bénéficier d'un bilan plus poussé et peut-être d'un traitement. La présentation des poussées de fièvre pourrait fournir un indice quant au processus sous-jacent (**Tableau 2**)³; cependant, puisque les syndromes de fièvre périodique n'ont tendance à révéler la régularité des poussées de fièvre que plus tard, ils sont difficiles à dépister tôt dans leur évolution.

Le **Tableau 3** présente les principaux éléments de l'anamnèse clinique et de l'examen physique à

considérer chez les enfants qui présentent une fièvre prolongée, récurrente ou périodique^{3,4}. Chez un enfant en bonne santé, une formule sanguine complète avec numération différentielle, une VS et un taux de CRP sont les seules analyses nécessaires. Si toutefois l'anamnèse et l'examen physique soulèvent des doutes quant à une cause sous-jacente en particulier, un bilan plus poussé est justifié. Par exemple, si un enfant a été exposé à des infections potentielles ou à d'autres déclencheurs (p. ex. contact avec une personne malade, voyage récent, prise de médicaments sur ordonnance et de produits à base de plantes médicinales), s'il présente des antécédents d'infections récurrentes causées par des pathogènes inhabituels ou opportunistes, ou des symptômes constitutionnels (p. ex. perte pondérale, sueurs nocturnes, malaise), des investigations supplémentaires sont justifiées (**Tableau 3**) et la recommandation à un spécialiste serait indiquée (**Figure 1**)³. Une fois que les infections, l'immunodéficience, les affections malignes, la maladie intestinale inflammatoire et les réactions indésirables des médicaments sont éliminées, les maladies auto-inflammatoires, y compris les syndromes de fièvre périodique, doivent être envisagées.

Syndromes de fièvre périodique et autres maladies auto-inflammatoires héréditaires. Le terme *auto-inflammation* désigne un état inflammatoire vraisemblablement non provoqué. Alors que les maladies auto-immunes classiques comme le lupus érythémateux disséminé se caractérisent par la dysrégulation du système immunitaire adaptatif (avec titres élevés d'auto-anticorps et prolifération de leucocytes T à antigènes spécifiques), les maladies auto-inflammatoires sont plutôt causées par des erreurs congénitales du système immunitaire inné^{2,5}. Les syndromes héréditaires de fièvre périodique ont été le premier groupe de troubles monogéniques à être classés dans le groupe des maladies auto-inflammatoires, mais ce groupe continue de croître (**Tableau 4**)^{6,7}.

Le spectre des maladies auto-inflammatoires inclurait maintenant plusieurs affections, comme la goutte, l'arthrite juvénile idiopathique généralisée, la maladie de Still de l'adulte et le syndrome de Behçet. La recherche tente toujours d'élucider si ces dernières affections sont d'origine polygénique, avec la contribution du système immunitaire inné et adaptatif^{2,5,7}.

Fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Décrite pour la première fois en 1945⁸, la FMF (ou *polysérosite familiale paroxystique*) est le syndrome auto-inflammatoire le plus courant et le mieux connu. Caractérisée par des poussées de fièvre récurrentes vraisemblablement non provoquées ainsi que par une sérosite inflammatoire, l'arthrite et une éruption cutanée, la FMF découle de mutations autosomiques récessives du gène MEFV (pour MEditerranean FeVer) sur le chromosome 16p^{9,10}.

Tableau 2. Présentation de la fièvre

TYPE DE FIÈVRE	PRÉSENTATION DE LA FIÈVRE
Fièvre prolongée	<ul style="list-style-type: none"> • Un seul épisode de fièvre d'une durée plus longue que prévu pour le diagnostic clinique (p. ex. syndrome viral qui persiste > 10 jours) ou • Un seul épisode pour lequel la fièvre était initialement la caractéristique prédominante avant de s'affaiblir ou ne devenir qu'un supposé problème
Fièvre de cause inconnue	<ul style="list-style-type: none"> • Un seul épisode de > 3 semaines durant lequel la fièvre est de > 38,3 °C la plupart du temps; le diagnostic demeure incertain après 1 semaine d'intense évaluation
Fièvre récurrente	<ul style="list-style-type: none"> • Un seul épisode durant lequel les signes (y compris la fièvre) et les symptômes s'intensifient et se résorbent ou • Des épisodes fébriles répétés et indépendants touchant une seule fonction organique (p. ex. sino-pulmonaire, voies urinaires) ou • Des épisodes fébriles répétés survenant à intervalles irréguliers et touchant différentes fonctions organiques dans lesquels la fièvre est un élément variable
Fièvre périodique	<ul style="list-style-type: none"> • Des épisodes récurrents (à intervalles très réguliers ou irréguliers) de fièvre prédominante persistant pendant des jours ou des semaines, et durant lesquels les autres caractéristiques sont semblables et prévisibles; les intervalles entre les épisodes de quelques semaines à quelques mois sont caractérisés par un bien-être complet

D'après Long³.

Tableau 3. Facteurs à considérer lors de l'examen d'un enfant qui présente une fièvre prolongée, récurrente ou périodique

ÉLÉMENTS DE L'EXAMEN	CONSIDÉRATIONS
Anamnèse clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Âge d'apparition, durée, fréquence, prodrome et pic de la fièvre • Si la présentation est récurrente ou périodique, déterminer l'intervalle entre les poussées de fièvre et si l'enfant se porte bien entre les poussées • Expositions et déclencheurs potentiels (p. ex. contact avec une personne malade, des animaux ou des insectes; antécédents de voyage; immunisations récentes; prise de médicaments sur ordonnance, de suppléments ou de produits à base de plantes médicinales) • Signes et symptômes systémiques connexes, 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 sensorineurale) • Si la présentation est récurrente ou périodique, déterminer si les caractéristiques connexes sont semblables et prévisibles • État clinique durant les intervalles sans maladie • Nutrition (y compris la consommation de produits laitiers) • Croissance et développement (y compris la courbe de croissance) • Infections causées par des pathogènes inhabituels ou opportunistes évoquant l'immunodéficience • Localisation fréquente d'infections de la même fonction organique évoquant une anomalie anatomique • Ethnicité et antécédents familiaux (p. ex. fièvres récurrentes, surdité inexplicée, insuffisance rénale, amylose); envisager la généalogie détaillée d'au moins 3 générations pour explorer le mode d'hérédité • Tests génétiques (si déjà faits chez d'autres membres de la famille)
Examen physique	<ul style="list-style-type: none"> • Examen ciblant certains organes • Notation des changements oropharyngés, lymphadénopathie, modifications cutanées, observations musculosquelettiques
Investigations	<ul style="list-style-type: none"> • Formule sanguine complète avec numération différentielle • Marqueurs de l'inflammation (p. ex. CRP, VS) • Test de biochimie sérique de dépistage (p. ex. acide urique et lactate déshydrogénase si on soupçonne une affection maligne) • Taux sérique quantitatif d'immunoglobuline • Analyse d'urine, culture d'urine • Culture sanguine • Anticorps antinucléaires • Anticorps anticytoplasme des neutrophiles • Examen d'imagerie approprié en fonction de l'examen • Biopsie du tissu touché

CRP—protéine C-réactive, VS—vitesse de sédimentation érythrocytaire.

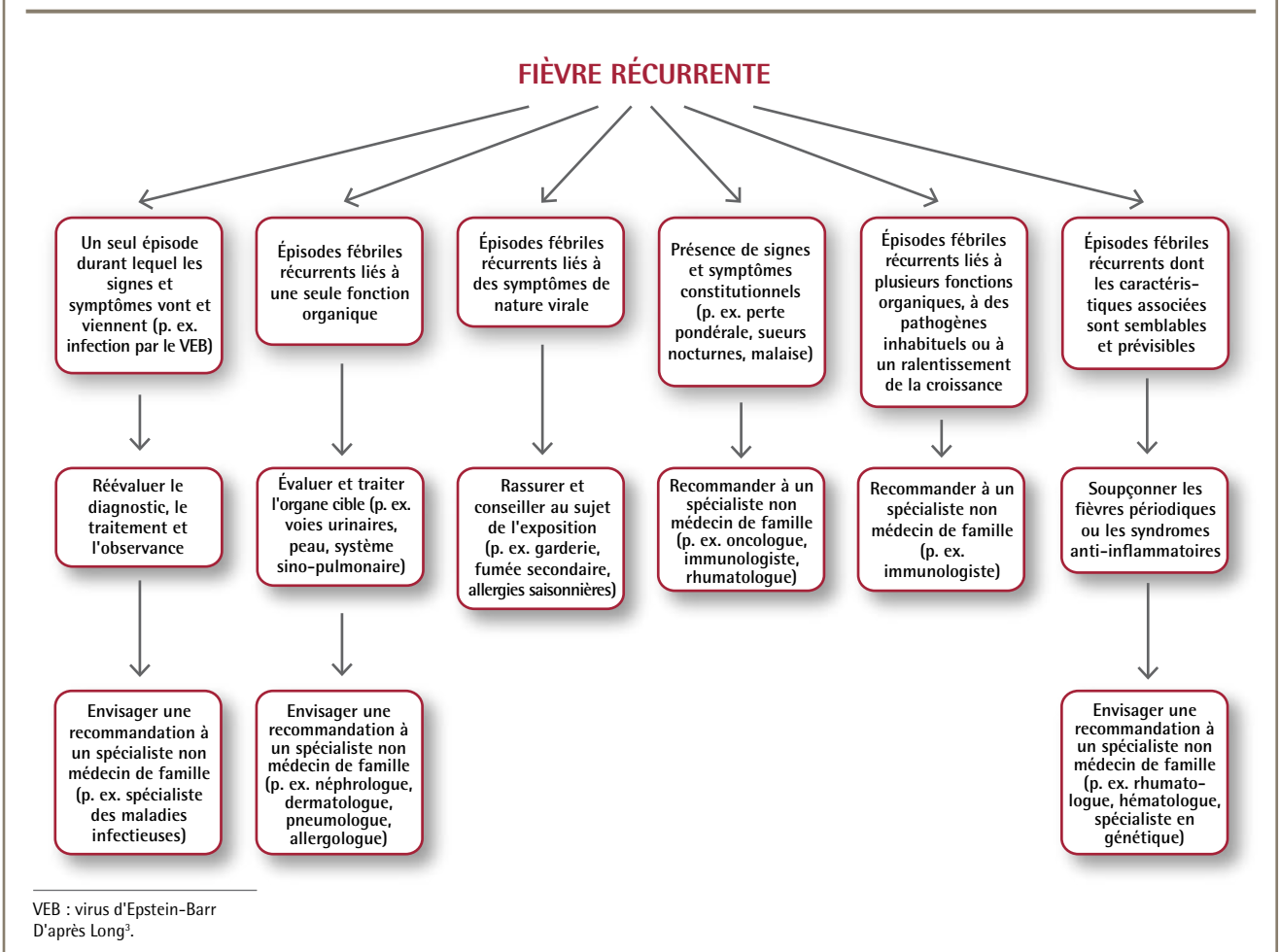
La fièvre méditerranéenne familiale est la plus répandue dans les populations juives sépharades et ashkénazes, arméniennes, arabes, italiennes et turques, le taux de porteurs de la mutation s'élevant à 1:3 à 1:5¹¹.

Les signes et les symptômes cliniques de la FMF apparaissent chez 20% des patients dès 2 ans, 50% des patients lorsqu'ils ont atteint 10 ans et 90% des patients à l'âge de 20 ans¹¹. Une poussée typique dure de 12 à 72 heures, et la fièvre est au plus haut peu après son apparition. La douleur abdominale (imitant souvent l'appendicite) accompagne la fièvre chez plus de 90% des patients¹², alors que l'arthrite (50 à 75%)¹³, la pleurite (30 à 45%)^{11,14}, le rash de type érysipèle (7 à 40%)¹⁵ et la péricardite (<1%)¹⁶ surviennent moins souvent. Puisque la fièvre pourrait être la seule manifestation d'un épisode, surtout chez les jeunes enfants, la FMF doit faire

partie du diagnostic différentiel chez tous les enfants qui présentent une fièvre récurrente, particulièrement dans les ethnies susmentionnées⁷.

Le diagnostic de FMF repose sur les observations cliniques plutôt que sur les tests génétiques¹⁷. Chez les enfants, les critères diagnostiques proposés en 2009 exigent des crises récurrentes (≥3) accompagnées d'au moins 2 des 5 caractéristiques suivantes: fièvre persistant de 12 à 72 heures, douleur abdominale, douleur thoracique, arthrite et antécédents familiaux positifs de FMF¹⁸. Durant les crises, les taux de réactifs de phase aiguë (y compris CRP, protéine amyloïde sérique A, fibrinogène et complément) s'élèvent, et on observerait aussi la leucocytose et une VS élevée¹¹. Le taux de protéine sérique de phase aiguë peut rester élevé entre les crises, ce qui prédispose le patient à l'amylose systémique, la

Figure 1. Approche à la fièvre récurrente de l'enfant



complication menaçant le pronostic vital de la FMF. La colchicine, le traitement de choix, prévient l'amylose chez presque tous les patients et prévient les crises chez 60 à 70% d'entre eux; mais de 20 à 30% n'y répondent que partiellement, et 5% n'y répondent pas¹⁹. Chez ces derniers, les inhibiteurs de l'interleukine-1 seraient efficaces²⁰.

Syndrome PFAPA (fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite et adénite). Décrit pour la première fois en 1987²¹, le syndrome PFAPA est le syndrome de fièvre périodique le plus fréquent. Il n'a pas encore été caractérisé par une mutation génétique connue ni par une cause sous-jacente. Le PFAPA apparaît presque toujours avant l'âge de 5 ans. Outre l'hématopoïèse cyclique (ou *neutropénie cyclique*), le PFAPA est la seule atteinte auto-inflammatoire dont les poussées de fièvre apparaissent avec une régularité de métronome (les parents peuvent souvent prédire le premier jour de fièvre). L'intervalle entre les poussées est quasi constant chez un même enfant, c'est-à-dire habituellement entre 21 et 28 jours, la fièvre persiste 3 à 5 jours et les caractéristiques connexes sont presque identiques²².

Sur le plan clinique, les aphtes (ulcères peu profonds de la muqueuse buccale et du pharynx qui guérissent sans laisser de traces) ont été rapportés chez 70% des patients^{22,23}. La pharyngite (qui consiste en amygdales érythémateuses et volumineuses) et l'adénite cervicale sont présentes dans 80 à 100% des cas; la lymphadénopathie généralisée ou l'hépatosplénomégalie pointent vers un diagnostic autre que le PFAPA^{22,24}. Douleur abdominale, nausée, vomissements, arthralgie et céphalées pourraient aussi survenir, mais sont habituellement légers. Durant les crises, une leucocytose légère accompagnée de neutrophilie et d'un déplacement modeste vers la gauche survient avec l'élévation du taux de réactifs de phase aiguë, tels que le taux de CRP et la VS. Les cultures de la gorge à la recherche de micro-organismes sont négatives chez 90% des patients²², les résultats positifs représentant probablement un portage bénin, puisque l'évolution naturelle de chaque crise n'est pas touchée par l'antibiothérapie.

Le diagnostic de PFAPA repose sur les constatations cliniques après exclusion des autres causes de fièvre

Tableau 4. Syndromes de fièvre périodique et autres maladies auto-inflammatoires héréditaires

AFFECTION	TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE
Syndrome de fièvre périodique sans hérédité connue	
• Syndrome PFAPA	Aucune
Syndrome de fièvre périodique avec hérédité connue	
• FMF	AR
• Syndromes périodiques associés à la cryopyrine	
– Syndrome auto-inflammatoire familial au froid	AD
– Syndrome de Muckle-Wells	AD
– Maladie inflammatoire néonatale touchant de multiples fonctions	AD ou de novo
• Déficit en mévalonate kinase (syndrome de fièvre périodique avec hyper-IgD)	AR
• Syndrome auto-inflammatoire familial au froid 2	AD
• Syndrome TRAPS	AD
• Hématopoïèse cyclique ou neutropénie cyclique	AD ou de novo
Maladies avec lésions pyogéniques	
• Déficit des antagonistes des récepteurs de l'interleukine-1	AR
• Arthrite septique à pyogène, pyoderma gangrenosum, et syndrome d'acné	AD
Maladies avec lésions granulomateuses	
• Syndrome de Blau	AD
Maladies avec psoriasis	
• Déficit de l'antagoniste des récepteurs de l'interleukine-36	AR
• Psoriasis médié par le gène CARD14	AD
Interféronopathies; maladies avec lipoatrophie induite par panniculite	
• Syndrome CANDLE	AR
• Contractures articulaires, atrophie musculaire et syndrome de lipodystrophie induite par panniculite	AR
• Syndrome de Nakajo-Nishimura	AR
• Syndrome d'Aicardi-Goutières	AR
Autres	
• Syndrome de carence en anticorps associés au PLCγ 2 et de dysrégulation immunitaire	AD
Maladies auto-inflammatoires polygéniques*	
• Maladie de Behçet	Inconnue
• Ostéomyélite multifocale chronique et récurrente	Inconnue
• Goutte	Inconnue
• Arthrite juvénile idiopathique	Inconnue

AD—autosomique dominante; AR—autosomique récessive; CANDLE— dermatose atypique chronique à neutrophiles avec lipodystrophie et température élevée; CARD14—membre de la famille du domaine de recrutement des caspases 14; FMF—fièvre méditerranéenne familiale; hyper-IgD—hyper-immunoglobuline D; PFAPA— fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite et adénite; PLCγ2—phospholipase Cγ2; TRAPS— syndrome périodique associé au facteur de nécrose tumorale.

*Beaucoup d'autres maladies auto-inflammatoires polygéniques font l'objet de nouvelles découvertes.

récurrente chez l'enfant. Les enfants doivent être complètement asymptomatiques (avec un taux normal de réactifs de phase aiguë) durant les intervalles, et leur croissance et développement doivent être normaux. Les critères diagnostiques de PFAPA sont résumés dans l'Encadré 1²⁴. Bien qu'aucune complication à long terme n'ait été rapportée chez les patients atteints de PFAPA, l'effet sur la qualité de vie est considérable et inclut les perturbations de la routine familiale. Le traitement par

antibiotiques et colchicine est généralement inefficace; mais une seule dose de prednisone (0,6 à 2 mg/kg) dès l'apparition des symptômes et, si nécessaire, le jour suivant peut interrompre la crise chez presque tous les patients. Inexplicablement, la prednisone raccourcirait l'intervalle entre les épisodes^{21,22}. La cimétidine (40 mg/kg par jour répartis en 2 doses) préviendrait les récives chez le tiers des patients²⁵. Chez les enfants qui doivent fréquemment prendre des

Encadré 1. Critères diagnostiques du syndrome PFAPA

Les critères diagnostiques du syndrome PFAPA sont les suivants :

- Apparition de la maladie durant la petite enfance, en général avant l'âge de 5 ans
- Épisodes régulièrement récurrents de fièvre durant environ 5 jours, associée à des symptômes constitutionnels, et les 2 facteurs suivants :
 - aphtes ou pharyngite (avec ou sans adénite cervicale) en l'absence d'autres signes d'infection respiratoire
 - marqueurs de l'inflammation aiguë tels que leucocytose ou vitesse de sédimentation érythrocytaire élevée
- Intervalles complètement asymptomatiques (en général de moins de 10 semaines), évolution bénigne à long terme, paramètres de croissance normaux et absence distincte de séquelles
- Exclusion de la neutropénie cyclique par une série de numérations de neutrophiles, avant, durant et après les épisodes symptomatiques
- Exclusion des autres syndromes épisodiques (FMF, syndrome hyper-IgD, TRAPS, syndrome de Behçet) par les antécédents familiaux et l'absence de caractéristiques cliniques typiques et de marqueurs de laboratoire
- Absence de preuves cliniques et de laboratoire d'immunodéficiences, de maladie auto-immune ou d'infection chronique

FMF—fièvre méditerranéenne familiale; hyper-IgD—hyper-immunoglobuline D; PFAPA—fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite et adénite; TRAPS—syndrome périodique associé au facteur de nécrose tumorale. Données tirées de Marshall et coll.²⁴

corticostéroïdes ou qui doivent composer avec un effet marqué sur la qualité de vie, il a été démontré que l'amygdalectomie (avec ou sans adénoïdectomie) pouvait induire la rémission comparativement aux groupes témoins²⁶.

Le pronostic est excellent, et les patients ne développent pas d'amylose. Bien que la fréquence et la gravité des crises tendent à se résorber à l'adolescence, jusqu'à 15% des patients pourraient continuer de subir des crises pendant au moins 18 ans²⁷.

Rôle des tests génétiques. Lorsqu'on identifie les éléments qui pointent vers des maladies auto-inflammatoires, la famille et le médecin cherchent souvent à confirmer le diagnostic par l'entremise de tests génétiques. La recherche d'un diagnostic génétique doit se faire de manière logique, tout en reconnaissant le coût et les limites des tests. Un outil interactif simple est disponible en ligne, en anglais (www.printo.it/periodicfever/), et le score diagnostique qui en résulte contribue à stratifier le risque d'un syndrome de fièvre périodique d'origine génétique chez un patient atteint de fièvre récurrente²⁸. Il convient de noter que le diagnostic chez un enfant atteint d'un syndrome de fièvre périodique est beaucoup plus difficile à poser au sein d'une population


multiethnique que dans les régions où une affection en particulier est très répandue (comme le FMF). Pour cette raison, la validation des algorithmes et des outils décisionnels pour les tests génériques du spectre croissant de maladies auto-inflammatoires se poursuit.

Résolution du cas

1^{er} cas. Le tableau clinique de FMF est classique chez Nicole, 3 ans, y compris l'origine ethnique. Son score diagnostique de fièvre périodique, calculé à l'aide de l'outil interactif en ligne, la plaçait dans la catégorie à risque élevé d'un syndrome de fièvre périodique monogénique. Les tests génétiques ont révélé l'homozygotie pour la mutation la plus courante associée au FMF : M694V. Un traitement quotidien par la colchicine a été entrepris et les symptômes de Nicole ont presque complètement disparu. Elle devra poursuivre le traitement par la colchicine pour le reste de sa vie; heureusement, la colchicine est sans danger durant la grossesse et semblerait améliorer les issues de grossesse chez les femmes atteintes de FMF. Jusqu'ici, les analyses urinaires et les tests de dépistage de la protéine amyloïde sérique A restent négatifs; elle fera quand même l'objet d'une surveillance toute sa vie pour l'apparition d'amylose et recevra des consultations génétiques si elle envisage d'avoir des enfants.

2^e cas. À 4 ans, Robert a présenté un tableau clinique évoquant le syndrome PFAPA. Son score diagnostique de fièvre périodique le place dans la catégorie à faible risque de syndrome de fièvre périodique monogénique; aucun test génétique n'a donc été fait. La fréquence de ses crises n'a pas été réduite par l'emploi régulier de cimétidine. Bien que la prednisone ait réussi à interrompre les crises lorsqu'elle était administrée dès le premier jour de fièvre, la fréquence des épisodes s'est accrue, ce qui a découragé ses parents. Il a finalement subi une adéno-amygdalectomie, et ses symptômes ont complètement disparu.

Conclusion

Le diagnostic différentiel de fièvre de l'enfant est vaste et peut être intimidant lorsque la fièvre récurrente ou périodique persiste malgré l'exclusion des infections chroniques et aiguës, de la maladie intestinale inflammatoire et des affections malignes. Le spectre croissant des maladies auto-inflammatoires, y compris les syndromes de fièvre périodique les plus souvent rencontrés, comme la FMF et le PFAPA, doit être envisagé chez ces patients. Une anamnèse détaillée (y compris la généalogie), un examen physique ciblé et des investigations réfléchies mènent souvent au diagnostic. 

Le Dr **Soon** est rhumatologue à la Division de rhumatologie de l'Hospital for Sick Children à Toronto, en Ontario, et est pédiatre généraliste au Département de pédiatrie à l'Hôpital North York General et St Joseph's Health Centre à Toronto. Le Dr **Laxer** est professeur au Département de pédiatrie et au Département de

médecine de l'Université de Toronto, et est rhumatologue membre du personnel à la Division de rhumatologie de l'Hospital for Sick Children.

Collaborateurs

Les 2 auteurs ont contribué à la revue et à l'interprétation de la littérature ainsi qu'à la préparation du manuscrit aux fins de soumission.

Intérêts concurrents

Le Dr **Laxer** a siégé à des conseils consultatifs pour Novartis et Sobi, et a tenu le rôle de conseiller pour ces sociétés, lesquelles fabriquent des produits anti-interleukine-1.

Correspondance

Dr **Gordon S. Soon**; courriel: gordon.soon@sickkids.ca

Références

- John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(11):1071-7.
- Barron KS, Kastner DL. Periodic fever syndromes and other inherited auto-inflammatory diseases. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsely CB, Wedderburn LR, rédacteurs. *Textbook of pediatric rheumatology*. 7^e éd. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 609-26.
- Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am* 2005;52(3):811-35.
- Hashkes PJ, Tokor O. Autoinflammatory syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2012;59(2):447-70.
- Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammatory disease: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621-68.
- Aksentjevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et coll. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360(23):2426-37.
- Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(3):135-47. Publ. en ligne du 19 nov. 2013.
- Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;22:1-21.
- International FM Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90(4):797-807.
- French FM Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17(1):25-31.
- Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et coll. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* (Baltimore) 1998;77(4):268-97.
- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller M. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43(2):227-53.
- Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22(3):139-50.
- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et coll. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multi-center study. *Medicine* (Baltimore) 2005;84(1):1-11.
- Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345(24):1748-57.
- Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean fever. *Acta Medica* (Hradec Kralove) 2014;57(3):97-104.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et coll. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1879-85.
- Yalcinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et coll. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* (Oxford) 2009;48(4):395-8. Publ. en ligne du 4 févr. 2009.
- Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314(16):1001-5.
- Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol* 2011;38(3):516-8. Publ. en ligne du 15 déc. 2010.
- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110(1):43-6.
- Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135(1):15-21.
- Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et coll. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology* (Oxford) 2014;53(6):1125-9.
- Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(9):658-9.
- Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(4):318-21.
- Garavello W, Pignataro L, Gaini L, Torretta S, Somigliana E, Gaini R. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011;159(1):138-42. Publ. en ligne du 6 févr. 2011.
- Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011;159(6):958-64. Publ. en ligne du 27 juill. 2011.
- Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, et coll. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 2008;58(6):1823-32.

— * * * —