

Fièvre récurrente: quand la maladie rare s'invite au cabinet

Véronique HENTGEN
Centre de référence des
maladies auto-inflammatoires
de l'enfant
Versailles (France)

Adam, 3 ans 1/2

- Consultation en octobre 2015 pour avis sur fièvre à répétition
- 2^e enfant d'une fratrie de 2
- Origine juive sépharade
- Depuis 18 mois de vie :
 - épisodes de fièvre à répétition (au moyenne 1 par mois)
 - Durée variable de 2 à 7 jours
 - Douleurs abdominales pendant et en dehors de la fièvre

Adam, 3 ans 1/2

- Le carnet de santé :
 - Otites (>5)
 - Bronchites (>3)
 - Rhinopharyngites (>5)
 - GEA (>2)
- CRP pendant les épisodes de fièvre : entre 25 et 30, négative en dehors de la fièvre
- Examen clinique :
 - Rhinite
 - Adénopaties cervicales, amygdales ➔ volume
 - Douleurs abdominales, le matin avant d'aller à l'école pt 15 min

Fièvre récurrente ?

Une fièvre à répétition chez l'enfant est...

- ...le plus souvent une familiarisation avec l'environnement antigénique
 - viroses banales à répétition (crèche)
- ...parfois une maladie infectieuse inhabituelle
 - Malformation urinaire passée inaperçue
 - Endocardite
 - Abscès profond
- ...rarement un déficit immunitaire
- ...exceptionnellement une fièvre récurrente auto-inflammatoire

La fièvre récurrente: y penser quand

- > 5 épisodes de fièvre par hiver
- Impression des parents que la fièvre revient de manière «trop» fréquente
- Le médecin ne trouve plus d'explications évidentes au différents épisodes
- Stéréotypies évidentes

« Docteur, c'est toujours pareil et on ne trouve jamais rien »

Le secret pour arriver au diagnostic

- Interrogatoire policier !
 - Caractériser la fièvre (courbe, durée)
 - Signes associés
 - Facteurs déclenchants
 - ATCD familiaux
- Examen clinique
 - Répété
 - Minutieux
 - De préférence pendant un accès de fièvre
- Examens complémentaires orientés +++
 - « On ne trouve que ce qu'on cherche mais on ne cherche que ce que l'on suspecte »
 - Faire des examens complémentaires à mauvais escient aggrave l'erreur diagnostique !

Bilan minimal pour avancer

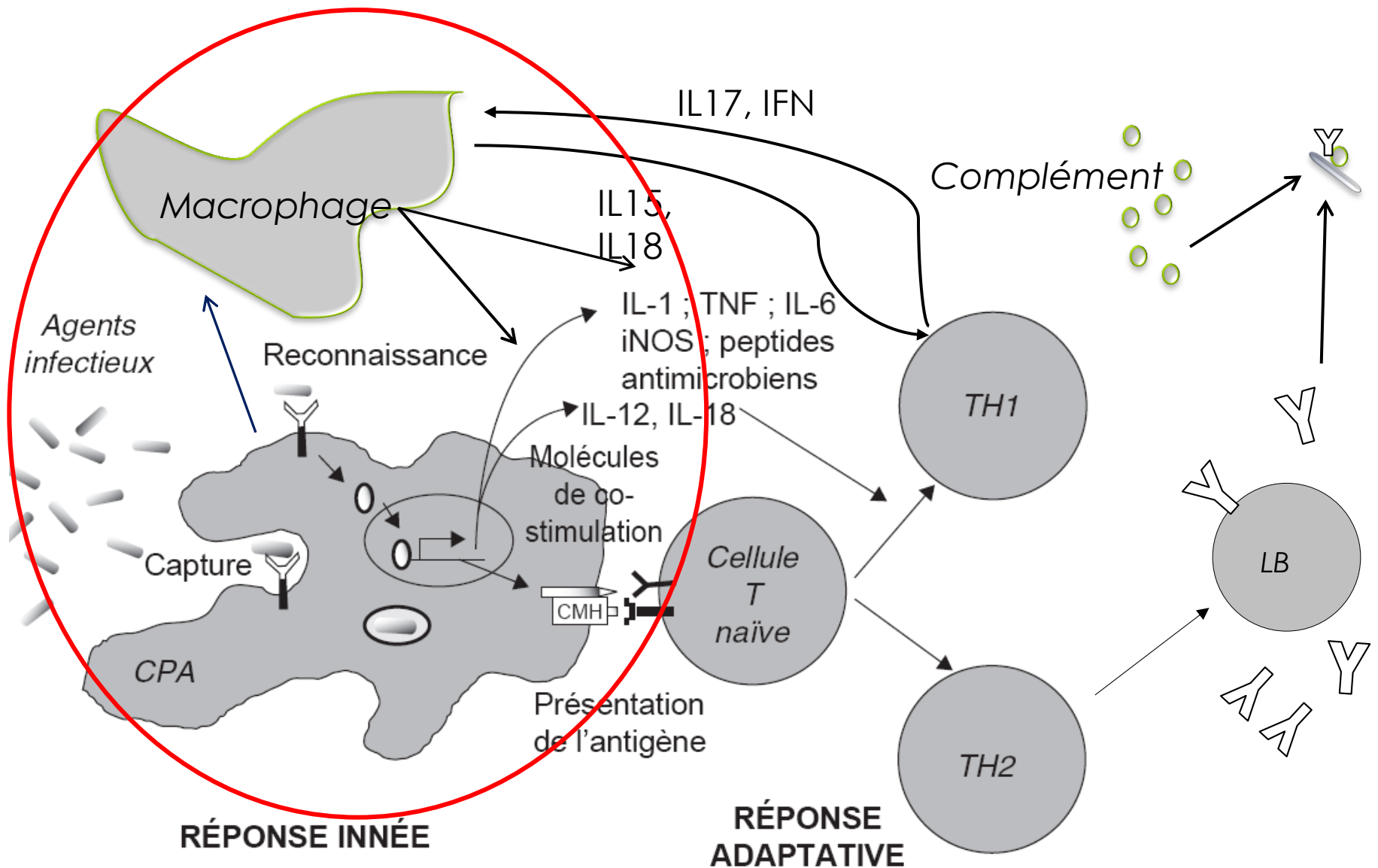
Pendant la fièvre

- NFS, plaquettes
- CRP
 - Procalcitonine ?
- Hémoculture
- ECBU
- +/- Radio de thorax

En dehors de la fièvre

- NFS, plaquettes
- CRP
- Ionosang, urée, créat
- IgG, A, M
- +/- bilan immunitaire de débrouillage
 - sérologies vaccinales,
 - CH50, fraction C3
 - phénotypage lymphocytaire

Le système immunitaire : petit rappel



Rappels immunologiques

- Acteur principal de l'immunité innée : les PRR (pattern recognition receptors)
 - Récepteurs Toll-like (TLR) → membrane (Toll = génial, inouï)
 - Récepteurs Nod-like (NLR) → intracellulaire
- Rôles :
 - Reconnaissance anomalies intra- ou extracellulaires des PAMPs (pathogen associated molecular patterns) tel que peptidoglycane bactérien, ADN aberrant, ...
 - Mise en route des mécanismes de défense cellulaires (via inflammation ou apoptose) → sécrétion cytokines IL1, TNF et IL6 entre autres

Maladie autoinflammatoire (MAI) : le concept

- Dérèglement de l'immunité innée sans anomalies de la réponse adaptative
 - Activation inappropriée
 - Persistance inadaptée d'une activation

Mécanismes physiopathologiques

- Activation exagérée des voies inflammatoires (exemple CAPS, interféronopathies)
- Déficit de molécules du rétrocontrôle négatif de l'inflammation (exemple DIRA)
- Anomalie de dégradation de protéines intracellulaires (exemple TRAPS, MKD)
- Toutes les voies inflammatoires peuvent être touchées

Signes cliniques en rapport avec une activation anormale du système immunitaire inné (1)

- Signes cliniques intermittents séparés par des intervalles peu ou asymptomatiques
- Répétition de «crises» ou «poussées» stéréotypées
 - Au moins 3 voire 6 épisodes identiques
 - Pathologie chronique avec exacerbations
- Fièvre (pathologies systémiques)
 - Souvent début brutal, élevée
 - Frissons
 - Durée variable (quelques heures à plusieurs semaines)

Signes cliniques en rapport avec une activation anormale du système immunitaire inné (2)

- Inflammation des séreuses
 - Atteinte articulaire : arthralgies, arthrites
 - Atteinte abdominale : douleurs, péritonite aseptique
 - Atteinte thoracique (plus rare)
 - Atteinte vaginale testiculaire (FMF)
- Manifestations musculaires : myalgies inflammatoires localisées ou généralisées

Signes cliniques en rapport avec une activation anormale du système immunitaire inné (3)

- Manifestations cutanées très variables
 - Caractéristique commune : spontanément régressif et possiblement récidivant
 - Éruption urticarienne diffuse (CAPS)
 - Éruption maculo-papuleuse voire purpurique (MKD)
 - Aphtes, parfois bipolaires (MKD)
 - Pseudo-érysipèle (FMF)
 - Pseudo-cellulite (TRAPS)

Signes biologiques liés à l'activation du système immunitaire inné

- Signes biologiques en rapport avec la sécrétion cytokinique de l'immunité innée (IL1 β , IL6 et TNF)
 - Augmentation des protéines de la phase aigue de l'inflammation
- Disparition ou amélioration spontanée de l'inflammation en dehors des crises ou poussées

Proteins that increase in response to inflammation

C-reactive protein

Fibrinogen

Plasminogen

Ferritin

Ceruloplasmin

Complement factors

Haptoglobin

Hemopexin

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)

Serum amyloid A

Alpha-1 antitrypsin

Interleukin-1 receptor antagonist

Mais qu'est-ce un « syndrome inflammatoire significatif » ???



En pratique : quand
évoquer une MAI

Ou

Raisonner devant de l'inflammation
à répétition

Sarah, née en mai 2004

- 2 mois ½
 - Fièvre à 38,5 avec ADP cervicale de 2 cm
 - Syndrome inflammatoire
 - Traitement antibiotique de principe
 - Régression symptomatologie en 4 jours
- A partir de l'hiver 2004-2005 :
 - Épisodes fébriles à répétition (< 3 jours)
 - Parfois éruption cutanée (« virale »)
 - Parfois isolés

Depuis l'âge de 1 an

- Fièvre à 38,5-39 toutes les 5 semaines
- Durée d'une poussée fébrile : 4 à 5 jours
- Aphtes
- ADP cervicales
- Puffiness
- Médicaments antipyrétiques sans effets
- Syndrome inflammatoire (CRP > 100)
spontanément régressif

Fièvre récurrente ?

Oui, mais laquelle ??

- Analyse sémiologique rigoureuse des épisodes
- En cas de besoin s'aider d'un « carnet de fièvre »

Fièvre : ☆ Date de début : ☆ Dates de fin : ☆ Température : - maxi : - mini : - durée : heure(s) - nuit ☐ jour ☐ Signes annonciateurs de la crise : ☆ Maux de tête ☐ ☆ Pâleur, cernes ☐ ☆ Irritabilité, anxiété ☐ ☆ Fatigue ☐ ☆ Frissons ☐ ☆ Douleurs musculaires, jambes lourdes ☐ ☆ Mal de gorge ☐ ☆ Diarrhée ou constipation ☐ ☆ Vertiges ☐ ☆ Autres..... Signes associés à la fièvre : ☆ Aphtes ☐ ☆ Maux de tête ☐ ☆ Yeux rouges ☐ gonflés ☐ ☆ Douleurs - abdominales ☐ - musculaires ☐ - articulaires ☐ - osseuses ☐ ☆ Douleurs thoraciques, gêne respiratoire ☐ ☆ Eruption cutanée ☐ ☆ Ganglions ☐ ☆ Diarrhées ☐ vomissements ☐ ☆ Oedèmes, gonflements ☐ ☆ Autres	Déclencheurs de la crise : ☆ Contrôle scolaire ☐ ☆ Stress ☐ ☆ Fatigue, manque de sommeil ☐ ☆ Efforts, sport ☐ ☆ Facteurs alimentaires ☐ ☆ Station debout ou assise prolongée ☐ ☆ Décalage horaire ☐ ☆ Froid ☐ ☆ Règles ☐ ☆ Vaccins ☐ ☆ Autres..... Traitement : ☆ Paracétamol ☐ Efficacité : ☆ Ibuprofène ☐ Efficacité : ☆ Autre traitement oui ☐ non ☐ - Si oui lequel : Durée de la crise : Durée de l'absence scolaire : Visite médecin traitant : non ☐ oui ☐ Si oui modifications faites : Evaluation de l'intensité de la crise : 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 (pas de gêne) (intensité maximale) Evaluation de la douleur : 
--	--

Devant une fièvre récurrente quand évoquer une cause génétique ?

- Si fièvre récurrente auto-inflammatoire :
 - Épisodes stéréotypés
 - Épisodes répétés
 - Fièvre spontanément limitée dans le temps
 - Syndrome inflammatoire spontanément limité dans le temps
- Chez l'enfant : critères cliniques de PFAPA **non** remplis

PFAPA

- La plus fréquente des MAI de l'enfant
 - Incidence estimée : 0,25 à 0,50/1000 enfants < 5 ans
 - Incidence équivalente à celle de l'AJI ?
- MAI non héréditaire : sporadique
- La seule MAI qui guérit avec l'âge
 - « habituellement » avant l'adolescence
 - Médiane vers 4 ans ½

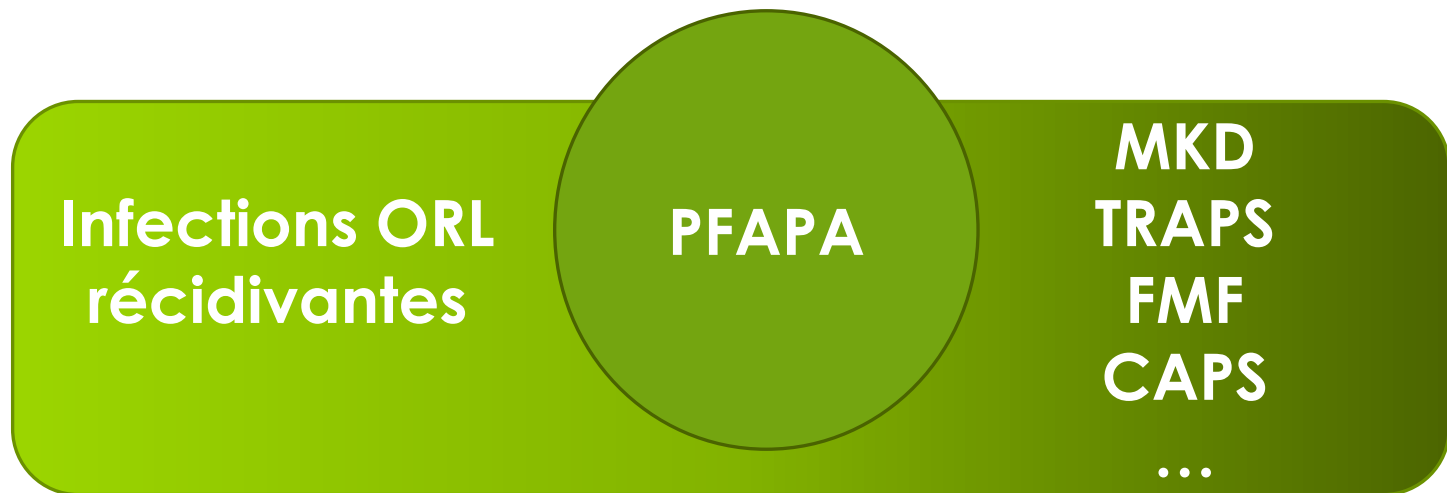
Acta Paediatr. 2013, Rheumatology (Oxford) 2014, J Pediatr. 2011

1^{ere} description : 1987

- Description initiale dans une cohorte de patients suspects de neutropénie fébrile
- Critères proposés :
 - Fièvre récurrente périodique, début avant 5 ans
 - En l'absence d'infection respiratoire haute au moins un des 3 signes parmi les symptômes majeurs (stomatite avec aphtes, pharyngite, adénopathies cervicales)
 - Exclusion d'une neutropénie cyclique
 - Absence de symptômes entre les épisodes
 - Croissance et développement normaux.

J Pediatr. 1987

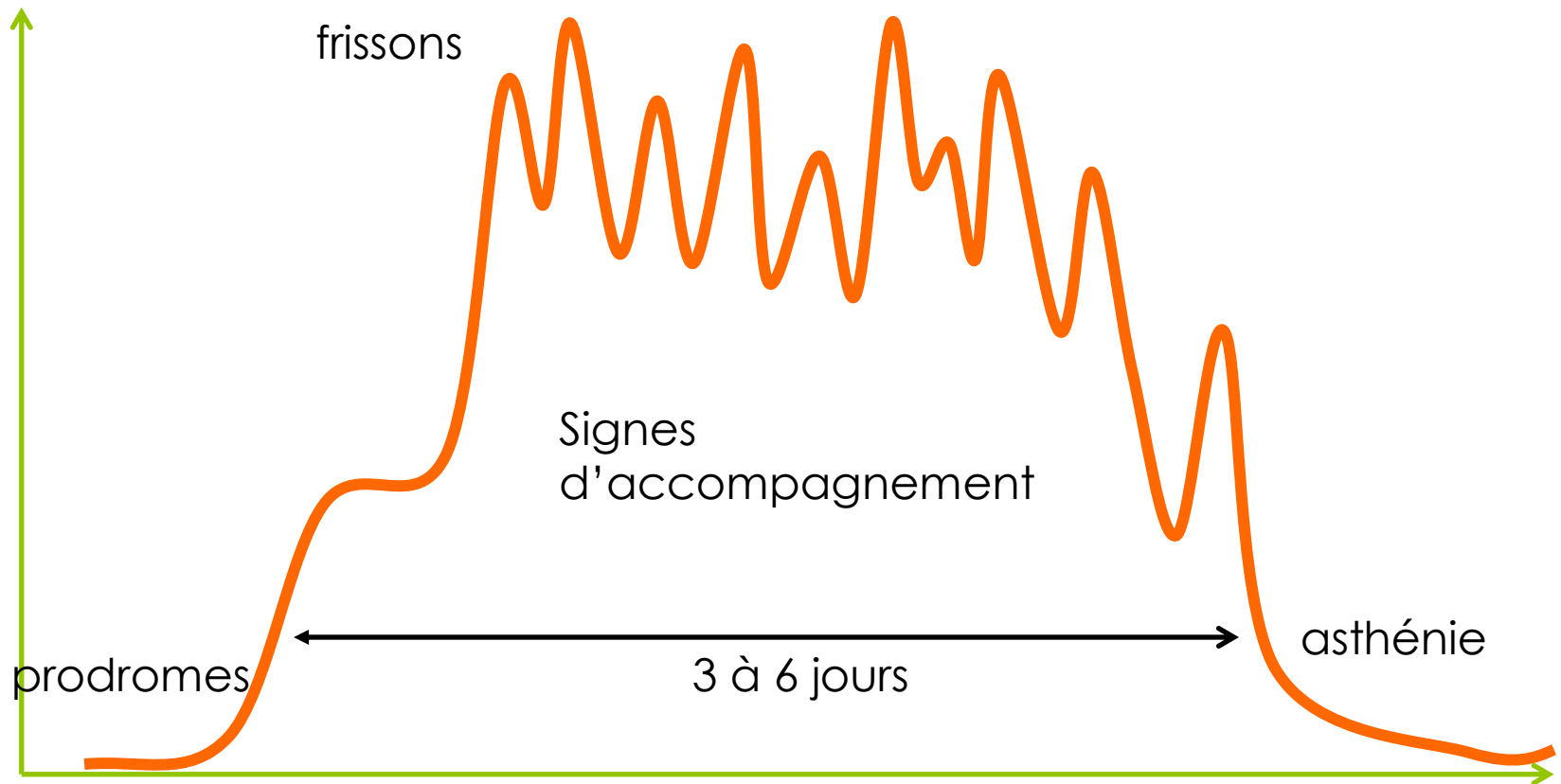
Critères aspécifiques



Les critères de PFAPA

I	Épisodes de fièvre $\geq 38,5$ °C ● se reproduisant à des intervalles périodiques ● d'une durée de 2 à 7 jours ● depuis au moins 6 mois ● au moins 5 épisodes avec un intervalle maximum de 2 mois entre 2 épisodes
II	Âge de début avant 6 ans
III	Présence d'au moins un des trois signes suivants lors de chaque épisode et présence de 2 signes sur 3 lors de la majorité des épisodes en l'absence de toute atteinte des voies respiratoires supérieures : a) Stomatite aphteuse b) Adénopathies cervicales c) Pharyngite
IV	Exclusion clinique des autres causes de fièvre récurrente
V	Exclusion ● d'infections ● d'un déficit immunitaire ● et d'une neutropénie cyclique,
VI	Enfant totalement asymptomatique en dehors des accès
VII	Croissance linéaire normale

La courbe de température du PFAPA



Difficultés du PFAPA (1)

- Faire la distinction entre l'angine du PFAPA et l'angine streptococcique
 - Essayer d'avoir une preuve qu'il s'agit d'une angine stérile ++++ (streptatest, prélèvement de gorge)
 - S'aider du caractère cyclique des accès du PFAPA
 - S'aider des signes d'accompagnements (aphtes)

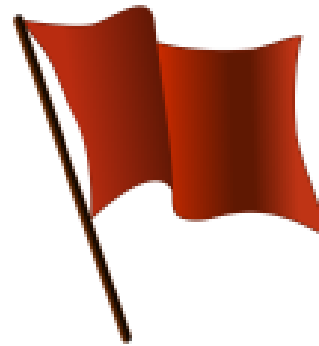
Difficultés du PFAPA (2)

- Différencier le PFAPA des infections ORL à répétition (déficit en IgA)
 - Bilan immunitaire obligatoire avant un diagnostic de PFAPA
 - Bilan inflammatoire obligatoire avant un diagnostic de PFAPA
- Différencier le PFAPA des autres fièvres récurrentes autoinflammatoires génétiques
 - Rester rigoureux sur les critères
 - Référer au centre de compétence/référence le plus proche au moindre doute

Comment différencier PFAPA d'une maladie monogénique ?

● Les signes devant faire rechercher une maladie génétique (red flag) :

- Diarrhée
- Douleur thoracique
- Éruption cutanée
- Douleurs musculaires
- Arthrite
- Splénomégalie
- Adénopathies généralisées

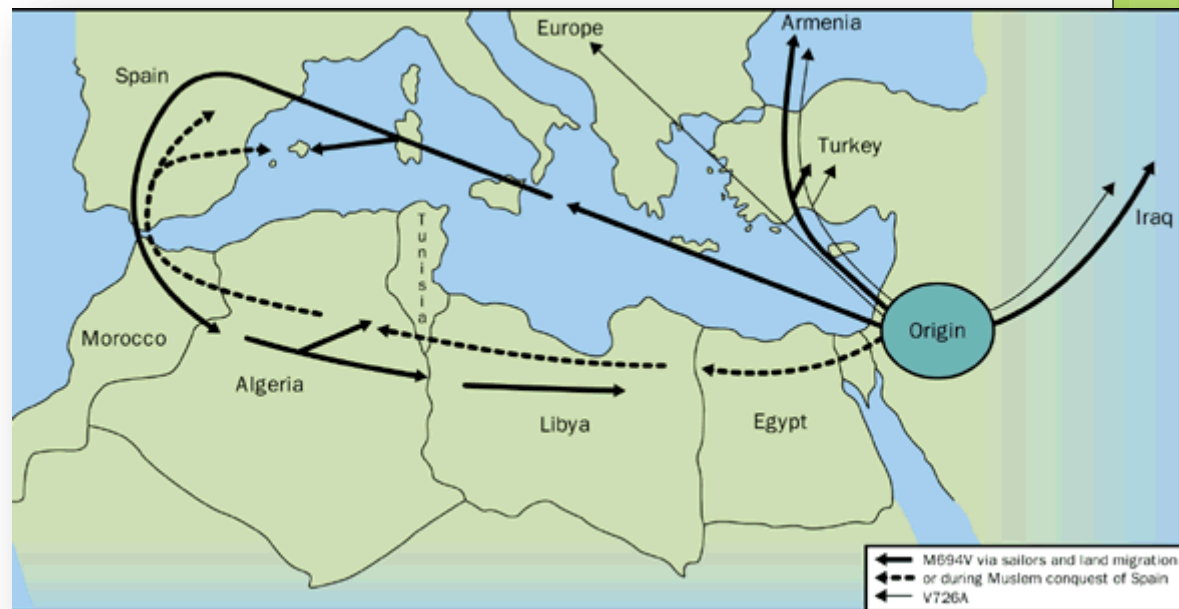


Si ce n'est pas un PFAPA

- Evoquer une cause génétique
- Si origine génétique compatible : éliminer en premier lieu la fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

Épidémiologie de la FMF

- * Principalement : Juifs sépharades, Arméniens, Turques
- * Moindre mesure : Kurdes, Druzes, Libanais, Juifs ashkénazes, Italiens et Grecs.



Porteurs sains 1/6 à 1/10

Évoquer la FMF : critères cliniques

Critère	Description
Fièvre	Température axillaire > 38°C, durée 6 à 72 heures, ≥3 x
Douleur abdominale	durée 6 à 72 heures, ≥3 x
Douleur thoracique	durée 6 à 72 heures, ≥3 x
Arthrite	durée 6 à 72 heures, ≥3 x
ATCD familiaux de FMF	

≥ 2 critères : sensibilité 86,5%, spécificité 93,6%

≥ 3 critères : sensibilité 77%, spécificité 95%

Prise en charge de la FMF

- Colchicine +++
 - Posologie : 0,5 à 2,5 mg par jour
 - Prévention des crises
 - Prévention de l'amylose secondaire
- Traitement curatif des poussées
 - AINS, antalgiques
 - Corticoïdes déconseillés (accoutumance)

Classification selon FDA	Médicaments concernés (liste non exhaustive)	Adaptation doses de colchicine dans la FMF chez l'adulte	Adaptation des doses de colchicine dans la FMF chez l'enfant
Inhibiteurs forts du transporteur P-gp	Cyclosporine Ranolazine Tacrolimus	Dose maximale 0,5 mg par jour	25 % de la dose habituelle (sans dépasser 0,5mg/m ²)
Inhibiteurs forts de CYP3A4	Telithromycine Clarithromycine anti rétroviraux Itraconazole Kétoconazole ...	Dose maximale 0,5 mg par jour	25 % de la dose habituelle (sans dépasser 0,5mg/m ²)
Inhibiteurs modérés de CYP3A4	Diltiazem Vérapamil Erythromycine Fluconazole Jus de pamplemousse ...	Dose maximale 1,25 mg par jour	50 % de la dose habituelle (sans dépasser 1mg/m ²)
Inhibiteurs faibles de CYP3A4	Azitromycine Cimétidine	Pas d'adaptation de dose nécessaire	Pas d'adaptation de dose nécessaire

Si ce n'est ni un PFAPA, ni une FMF

- Evoquer les autres causes génétiques
- À l'aide de l'interrogatoire
 - L'âge de début
 - Des caractéristiques de la fièvre
 - Des signes cliniques d'accompagnement
 - Des éventuels critères cliniques existants

Poussées provoquées par les vaccinations?
Vomissements? < 10 ans ? Autres caractères du MKD?

Non

Oui

Urticaire? < 20 ans ? Rythme circadien?
Autres caractères du CAPS?

Génétique *MKD*

Mévalonaturie pendant accès

Négative

Positive

MKD

Oui

Non

Génétique *CIAS1*

Autosomique dominant ?

Oui

Génétique *TNFRSF1A*

Positive

Négative

Non

Négative

Positive

CAPS

Fièvre récurrente inexpliquée

TRAPS

Eurofever classification criteria

Eurofever classification criteria

Is the ethnicity of the patient: Italian / Spanish / Greek?	☐ Yes ☐ No	✗
Is the ethnicity of the patient: Turkish / Armenian / Jewish / Arab?	☐ Yes ☐ No	✗
Are family members affected with TRAPS?	☐ Yes ☐ No	✗
Is the age at disease onset less than 2 years?	☐ Yes ☐ No	✗
Is the age at disease onset more than 3 years?	☐ Yes ☐ No	✗
Is the duration of fever episodes less than 2 days?	☐ Yes ☐ No	✗
Is the duration of fever episodes more than 6 days?	☐ Yes ☐ No	✗
Has the patient chest pain?	☐ Yes ☐ No	✗
Has the patient abdominal pain?	☐ Yes ☐ No	✗
Has the patient arthralgia?	☐ Yes ☐ No	✗
Has the patient myalgia?	☐ Yes ☐ No	✗
Has the patient painful lymph nodes?	☐ Yes ☐ No	✗
Has the patient enlarged cervical lymph nodes?	☐ Yes ☐ No	✗

Outil d'aide
au diagnostic

<https://www.printo.it/eurofever/scoreCriteria.asp>

Syndrome	FMF	MKD= HIDS	TRAPS	CAPS	PFAPA
Hérédité	Autosomique récessif	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Autosomique dominant, sporadique	Aucune
Populations prédisposées	Pourtour méditerranéen et Moyen-Orient	Europe Probablement ubiquitaire	Ubiquitaire	Ubiquitaire	Ubiquitaire
Age de début	Habituellement avant 10 ans	1 ^{ère} année de vie	Avant 20 ans	1 ^{ère} année de vie	Après 1 an avant 6 ans
Durée des accès	12 à 72 heures	5 à 7 jours	Variable, > 7 jours	Variable, > 5 jours	4 à 5 jours
Signes abdominaux	Péritonite aseptique	Vomissements diarrhée	Douleurs abdominales	Non	Parfois douleurs abdominales
Signes articulaires	Arthrites Arthralgies Myalgies	Arthrites Arthralgies	Arthrite Arthralgies Myalgies localisées	Arthrites +++ Arthralgies	Non
Douleurs thoraciques	Oui	Non	Oui	Non	Non
Signes cutanés	Pseudo-érysipèle Bursite	Aptose buccale Exanthème tronc	Pseudo-cellulite Œdème des paupières Exanthème polymorphe	Urticaire diffus	Stomatite : aphtose buccale
Adénopathies	Non ou rares	Cervicales +++	Non	Non	Cervicales +++
Autres signes				Atteinte neurologique et neurosensorielle	Angine aseptique



Prise en charge du PFAPA

Bonus s'il reste un peu de
courage (et de temps)

Sarah : vous avez retenu le diagnostic de PFAPA. Quelle est votre conduite thérapeutique ?

1. Demande aux parents de consulter rapidement à chaque épisode de fièvre pour prescription de corticoïdes
2. Prescription d'AINS et paracétamol en automédication
3. Prescription de corticoïdes que les parents vont administrer lors du prochain épisode de fièvre sans vous consulter
4. Prescription de vitamine D selon les recommandations pour les enfants à haut risque de déficit
5. Prescription d'un traitement de fond par ranitidine

Traitement symptomatique des accès : antipyrétiques et antalgiques

- Sans efficacité sur la durée de l'accès
 - Paracétamol : inefficace
 - AINS : légère amélioration des symptômes
 - Antalgiques (dérivés codéinés) : pour les patients les plus douloureux

Raccourcir l'accès : corticoïdes

- Traitement le plus largement proposé dans la littérature (Hofer 147/301, Eurofever 81/92, Wurster 44/60)
- Administrer le plus tôt possible au cours de l'accès pour une efficacité maximale
 - répéter éventuellement à J2 si persistance de la fièvre
- Posologie
 - Prednisone : 0,5–2 mg/Kg
 - Betametasone : 0,2 mg/Kg

Efficacité de la corticothérapie

- Efficacité variable selon les séries :
 - Hofer : 63% de répondeurs complets
32 % réponse partielle
5% non répondeurs
 - EUROFEVER : 90% de répondeurs
 - Wurster : 84 % de répondeurs
 - Tasher (essai non contrôlé): 94% de répondeurs
- Pas d'efficacité sur les aphtes
- Risque de rapprochement des accès dans 25 à 50% des cas

Autres traitements

- Cimétidine (20 à 40 mg/kg par jour): inefficace
- Vitamine D
 - Déficit en vit D pourrait être associé à certaines maladies inflammatoires (épigénétique ?)
 - PFAPA significativement corrélé à un déficit en vitamine D (20 PFAPA vs 22 témoins; 25 vs 113 témoins)
 - Supplémentation pourrait réduire le nombre et l'intensité des accès (série de 25 cas)

Et l'amygdalectomie ?

- Controversé, car peu d'études prospectives
 - Licameli 102 patients : 99 guérisons immédiates, 1 guérison après 6 mois, pas de groupe témoin
 - Garavello 19 patients vs 20 patients
à 18 mois : 19 guérisons vs 1 guérison
- Métaanalyse Cochrane : études non comparables car critères diagnostiques et protocoles chirurgicaux différents
 - En raison des risques de complications réserver AM/VG au cas avec crises fréquentes

Cochrane Database Syst Rev. 2014

Sarah : vous avez retenu le diagnostic de PFAPA. Quelle est votre conduite thérapeutique ?

1. Demande aux parents de consulter rapidement à chaque épisode de fièvre pour prescription de corticoïdes
2. **Prescription d'AINS et paracétamol en automédication**
3. **Prescription de corticoïdes que les parents vont administrer lors du prochain épisode de fièvre sans vous consulter**
4. **Prescription de vitamine D selon les recommandations pour les enfants à haut risque de déficit**
5. Prescription d'un traitement de fond par ranitidine

Conclusion

- Le diagnostic d'une fièvre récurrente est difficile, surtout en pédiatrie
- Ne pas hésiter de suivre les enfants : la clinique se complète avec l'âge ...
- Un PFAPA typique peut se gérer en cabinet de ville



CeRéMAIA



Merci de votre
attention

<http://www.ceremaia.fr>