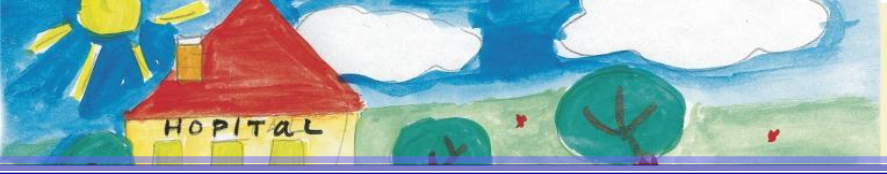


Ces fièvres qui reviennent trop souvent: infections ou auto-inflammation ?

Dr Pascal Pillet
Hôpital Pellegrin Enfants
CHU Bordeaux

« Et beaucoup d'autres formes de fièvres étaient alors épidémiques, tierces, quartes, nocturnes, continues, chroniques, erratiques, fièvres avec nausée, fièvres irrégulières »

Hippocrate, Epidémies, livre III (12)

EMRE 6 ans 1/2 se présente aux urgences = fièvre 39° depuis 24h, douleurs abdominales et thoraciques + vomissements

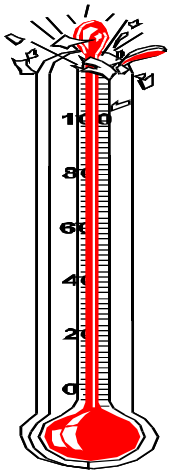
30000 leucocytes - CRP = 250

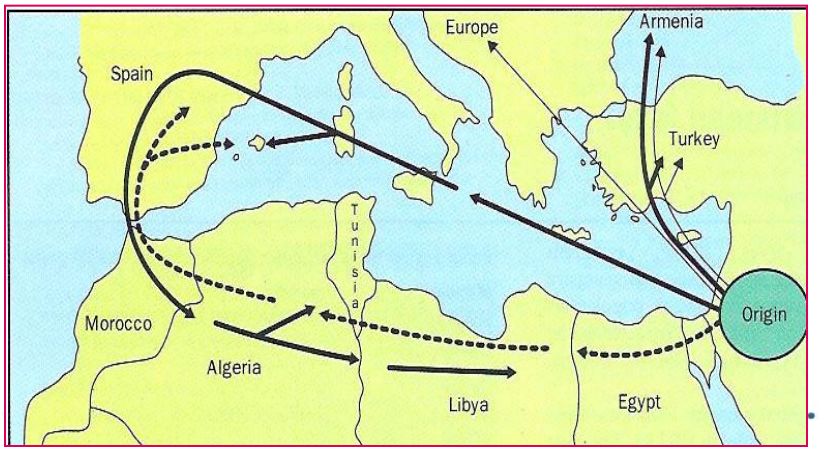
ATCDs hospitalisations en chirurgie pour **Sd appendiculaires** ++.!
Oncle 45 ans dialysé
origine **turque**

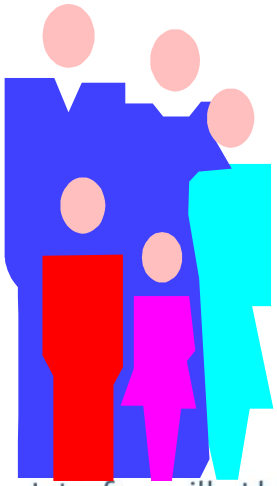
Fièvre

Familiale

Méditerranéenne







Nicolas 3 ans:

Depuis 2 ans, Fièvres 39 - 40°, tous les mois, Durée= 4 jours
Pharyngites, angines, maux de ventre
Plusieurs traitements antibiotiques car CRP > 100
A régulièrement des aphtes
En pleine forme en dehors des poussées fébriles
Status normal. Poids P50, Taille P75

PFAPA Syndrome

Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, adenitis

Marshall 1987 = 1° description (12 enfants)

(Marshall et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphtous stomatitis. JPediatr 1987)

Acronyme PFAPA proposé en 1989 par Marshall

(Marshall et al. PFAPA Syndrome (letter). Ped Infect Dis J 1989)

fièvres qui reviennent « tout le temps »

Reconnaître

⇨Fièvre qui revient « trop souvent »

= infections banales communautaires répétées ?

⇨anamnèse, interrogatoire de l'entourage + carnet de santé

⇨ ***rattacher les épisodes entre eux à une seule et même entité***

Caractères communs

Succession d'accès fébriles

- Durée limitée - résolutif
- Intervalles libres
- Reproduction (mois ou années)
- Caractère stéréotypé /épisode
- Inflammation non spécifique

s'orienter ?

- Age de début - Nombre
- Récurrent ou périodique
- Retentissement sur l'EG
- Courbe thermique
- atcds ethniques et familiaux
- ***Signes cliniques associés***
  ⇨ éléments d'orientation ++

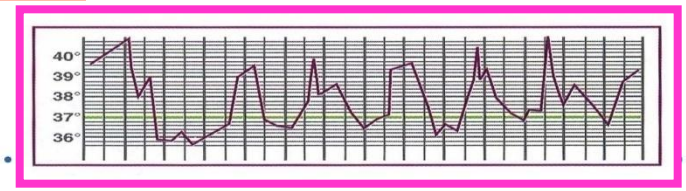
Histoire

- Implantation de matériel
- Tabac, allergènes
- Loisirs
- Transfusion,vaccins
- Origine ethnique
- Céphalées
- Myalgies
- Sueurs
- Arthralgies
- Modifications du transit
- Diarrhée- Nausées
- Contact avec animaux - tiques
- Contact tuberculeux
- Voyages
- Douleurs rachis
- Douleur pharyngée
- Douleur abdominale
- Dysurie
- Troubles sensitifs
- Troubles de la vue
- Frissons
- Intolérance à la chaleur
- Soins dentaires
- Ictère
- Pertes vaginales
- Troubles des règles
- diminution de l'acuité auditive

* Traitements prolongés
* Comportement sexuel à risque
* tolérance physique et psychique

Examen clinique
complet et répété

Souffle connu ou modifié
Anomalie pulmonaire
Arthrite
Hépatomégalie
Splénomégalie
Signes cutanés
Anomalies neurologique
Aphtes
Palpation thyroïdienne
……



Hospitalisation ?

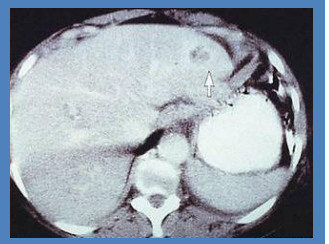
- La + brève possible
- Prévue – organisée avant
- En période fébrile
  - Authentifier la fièvre
  - Courbe thermique
  - Evaluation clinique
  - Examens ciblés

LES INFECTIONS reste la préoccupation première

- Agent infectieux persistant
- Anomalie focale chez l'hôte et infections multiples

- Infections à caractère récurrent
- Formes atypiques des maladies classiques

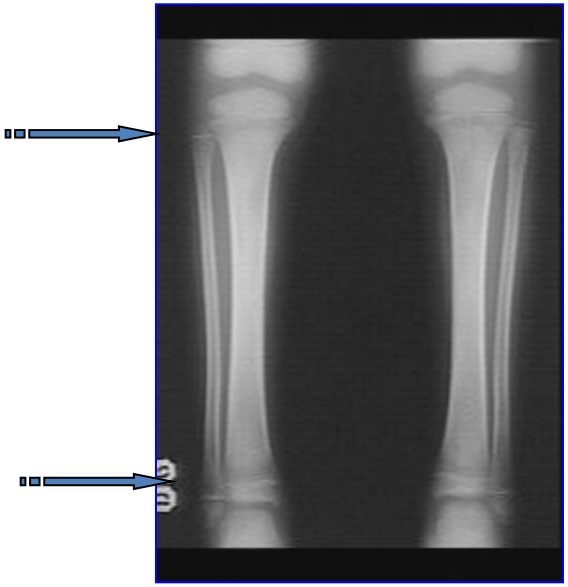
- Fièvres canalaires
- Fièvres sur prothèses
- Abcès profonds
- Endocardite
- Pyélonéphrite
- Spondylodiscite
- Ostéomyélite
- Sinusites
- ….



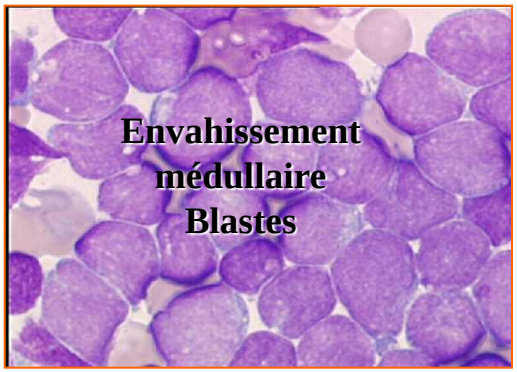
Paludisme,
Borrelioses (recurrentis, Lyme)
Bartonnella, Rickettsioses,
Salmonella, yersinia, campylo,
Brucella,
Meningocoques
Mycobactéries,
Leishmaniose, Leptospiroses,
Entamoeba histolytica,
Hépatite B, EBV, HIV, Parvo B19 ……

Damien 5 ans

- Fièvres « irrégulières » 38°-39° depuis 3 mois
- Boiterie – arthralgies – lombalgies
- Reste douloureus entre les fièvres
- AEG – amaigrissement
- 15000 GB = 60% lymphos, 40% PNN
- 145000 plaquettes
- 8 g Hémoglobine
- VS 75-110



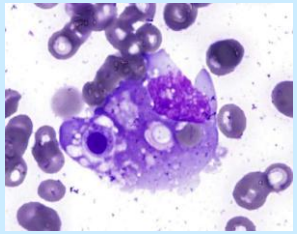
Bandes claires métaphysaires

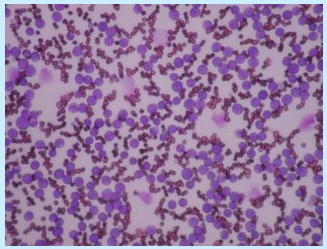


Leucémie aigue lymphoblastique

HEMOPATHIES

- Lymphomes - LAL
- Hémophagocytose
- Histiocytoses
- Maladie de Castleman



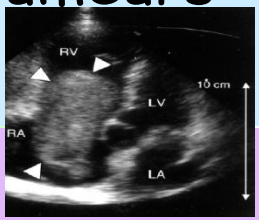


TUMEURS MALIGNES

- Sarcomes - Foie - Rein
- neuro/nephroblast.

TUMEURS BENIGNES

Myxome et autres tumeurs cardiaques



INFLAMMATOIRES (auto …)

Connectivites, Still, BBS, MICI, CRMO, panniculites

Déficits immunitaires: Neutropénie cyclique, Sida

Maladies rares

- Causes métaboliques
  - Maladie de Fabry, Gaucher
  - Porphyrie intermittente
- Causes allergiques
- Insuffisance surrénalienne
- Dysautonomie familiale
- Dysplasie ectodermale anhydrotique
- Fièvres « centrales »
- Causes vasculaires
  - Embolies de cholestérol
  - Maladie thromboembolique
- …

Fièvres médicamenteuses

Aspirine, AINS,
Cimetidine, Antihistaminiques
Penicilline,
Phenytoine,Barbituriques
Rifampicine,Sulfamide
Nitrofurantoine,

- Fréquentes (2,8% des évènements induits)
- Hyperéosinophilie, rash, anomalies du bilan hépatique non obligatoires
- Prise discontinue du médicament

CS. van der Hooft. Drug Safety 2006; 29: 161-8 Mary Linda Stotter. AACN Clinical Issues 2004; 15: 238-53

Affirmer le caractère auto-inflammatoire ?

- Groupe des FRH monogéniques

- Pas de test le diagnostic MAIS
  - Discordance entre Sd inflammatoire et l'absence d'autres orientations
  - à fortiori si l'inflammation tend à régresser spontanément et que le tableau est ancien

Dérégulation de l'immunité innée
pas d'auto-anticorps –
Pas de lymphocytes activés

L'orientation étiologique s'articule autour

Antécédents familiaux et ethniques,
Caractéristiques de la fièvre (début précoce ou non, durée, tolérance)
Signes cliniques associés **+/- constants ou spécifiques**

La confirmation peut être génétique …

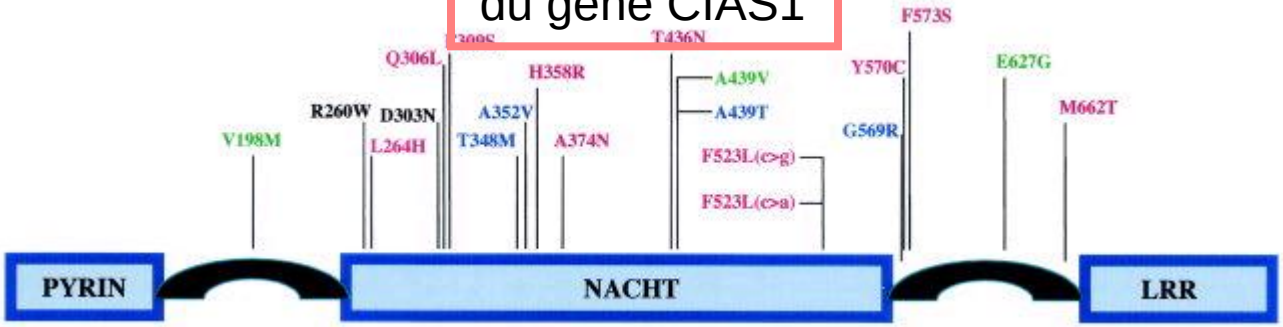
Syndrome de Muckle Wells

= CAPS
Cryopyrine associated syndromes

Urticaire familial au froid

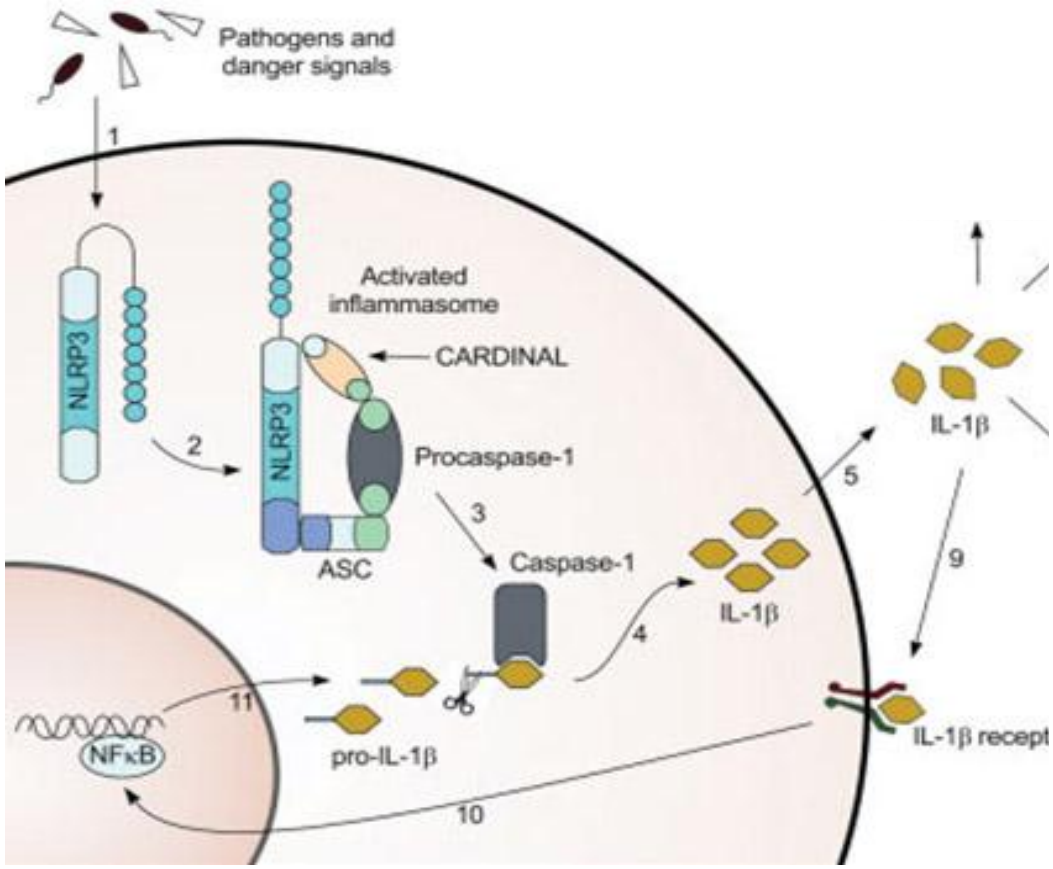
CINCA

Mutation du gène CIAS1



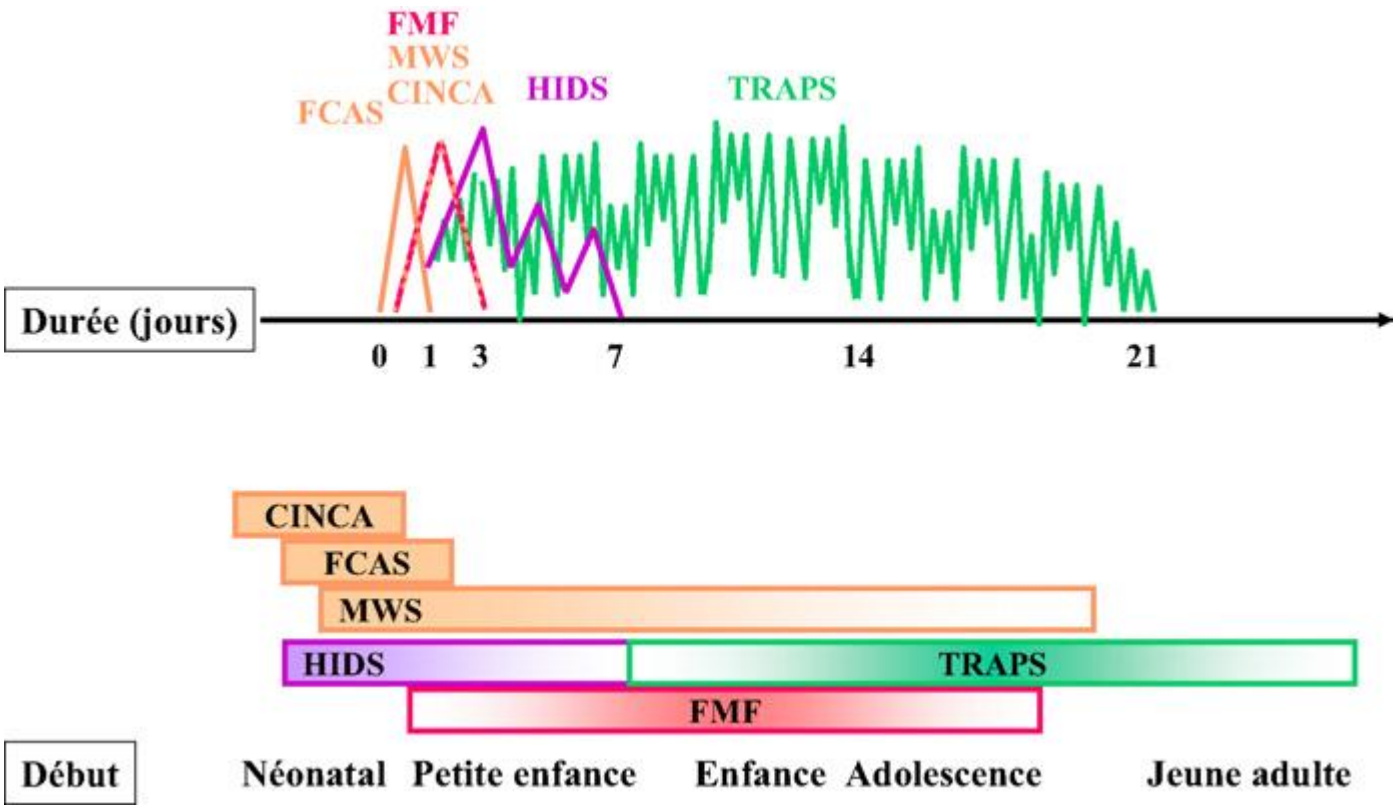
anomalies du gène de la cryopyrine (CIAS1/NLRP3 1q44)

L'inflammasome



IL-1β ↗ = phénomènes inflammatoires généraux et articulaires

Profil des principales FRH



Hereditary recurrent fevers: diagnostic and treatment
Revue du Rhumatisme 74 (2007)

La fièvre méditerranéenne familiale

« ex Maladie Périodique »

- Fièvre +++

Intermittente, épisodes brefs, fréquence variable

- Atteinte séreuse +++

Péritonite aseptique+++, Pleurésie, péricardite, épididymite

- Atteinte articulaire

Synovite 75% (mono-arthrites MI) transitoires

- Complications +++

Amylose rénale
F chroniques: Coxites, SPA (B27-)

- Atteinte cutanée

rare
Mais
souvent évocatrice

Lancet 1998

La + fréquente, la + périodique, la + ORL

PFAPA Syndrome

Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, adenitis

Marshall 1987 = 1° description (12 enfants)

(Marshall et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphtous stomatitis. JPediatr 1987)

Acronyme PFAPA proposé en 1989 par Marshall

(Marshall et al. PFAPA Syndrome (letter). Ped Infect Dis J 1989)

PFAPA: Critères diagnostics

Thomas et al. J Pediatr 1999

I. Fièvre périodique ayant débuté < 5 ans

II. Symptômes constitutionnels en l'absence d'infection respiratoire haute avec 1 des signes cliniques suivant:

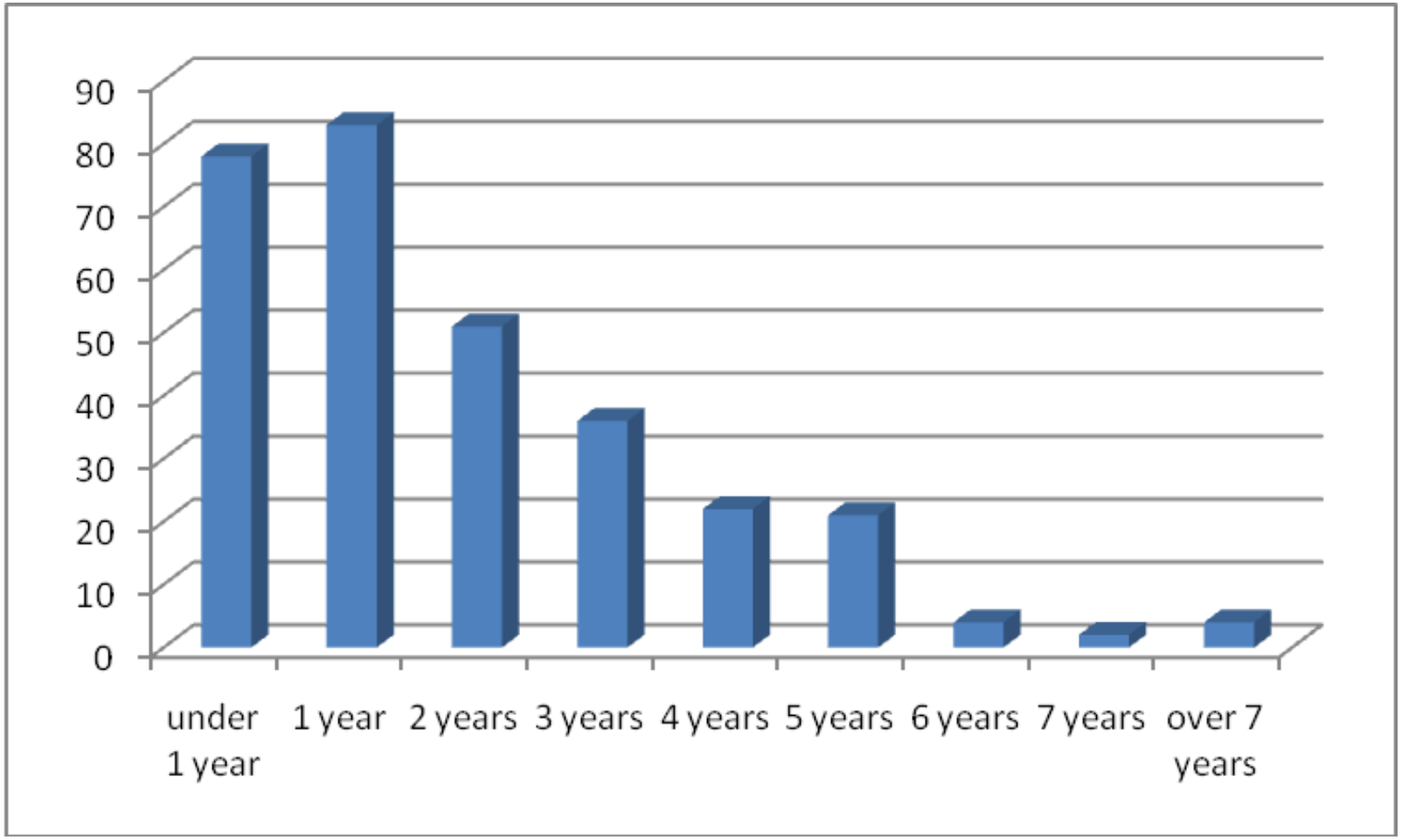
- **a) Aphtose buccale**
- **b) Adénite cervicale**
- **c) Pharyngite**

III. Exclusion d'une neutropénie cyclique

IV. Période intercritique asymptomatique

V. Croissance et développement normal

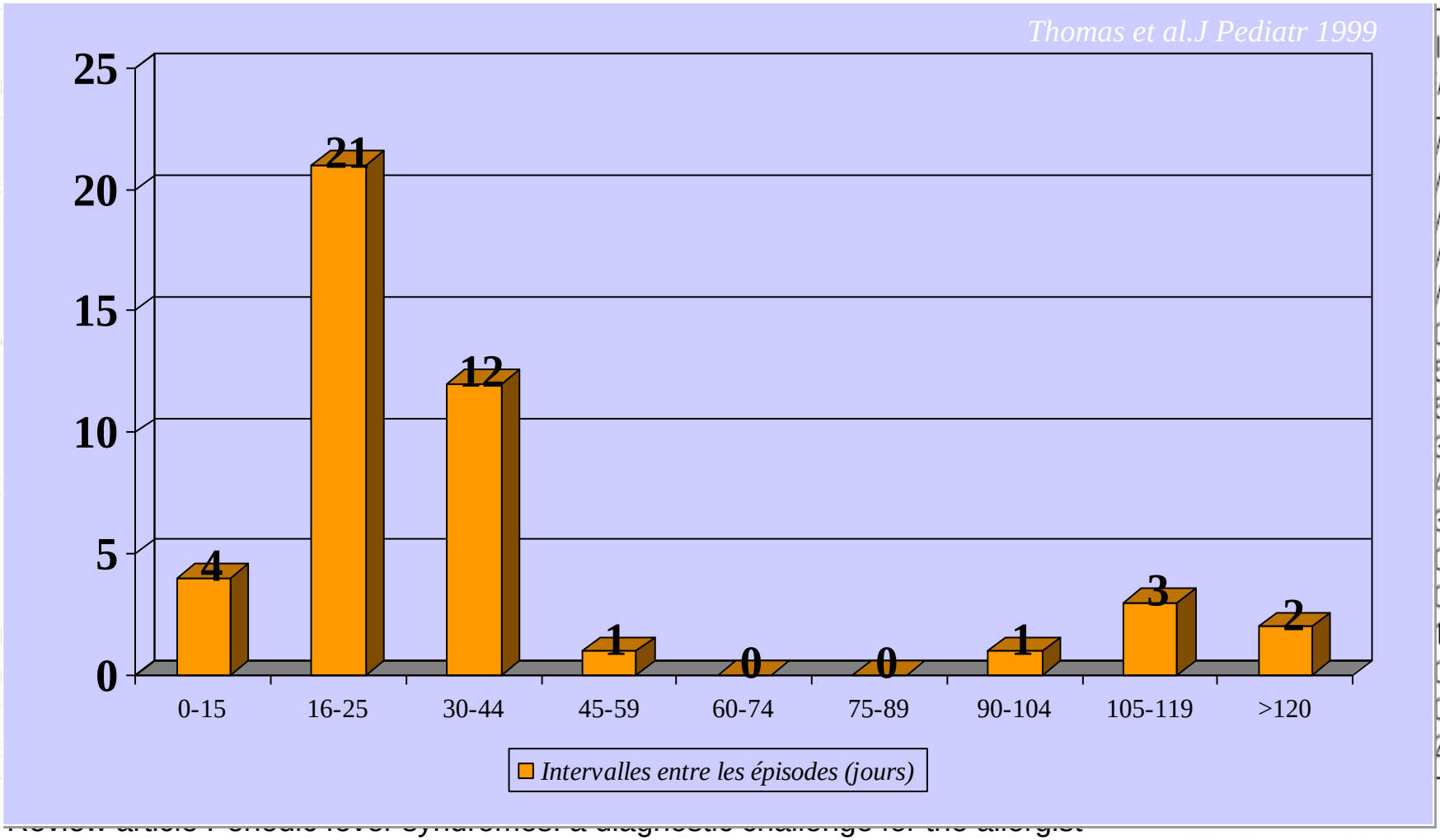
International PFAPA syndrome cohort: evaluation of the diagnostic criteria in 301 patients



Distribution of age at onset

⇨ Périodicité +++

Table 1. Review of literature on PFAPA: fever patterns and outcomes



Allergy 2007: 62: 1349–1358

Présentation clinique

- Prodromes 62% : fatigue, irritabilité, céphalées

Table 1 Clinical manifestations associated with fever attacks in PFAPA patients in different studies

Symptom	Marshall *et al.* [1] (% of 12 pz)	Thomas *et al.* [2] (% of 66 pz)	Padeh *et al.* [3] (% of 28 pz)	Tasher *et al.* [13] (% of 54 pz)	Gattorno *et al.* [5••] (% of 130 pz)	Feder and Salazar [12••] (% of 105 pz)
Fever	100	100	100	100	100	100
Mean duration (days)	NA	4.8	4.8	5.3	4.5	4.1
Pharyngitis	75	65	100	96	83.8	85
Malaise	100	NA	100	NA	NA	NA
Cervical adenopathy	67	77	100	61	83.8	62
Aphthous stomatitis	75	67	68	39	58.5	38
Headache	NA	65	18	46	40.8	44
Abdominal pain	NA	45	18	65	53.1	41
Diarrhea	NA	30	NA	13	29.2	
Artralgia	NA	NA	11	NA	43.8	
Chills	NA	80	NA	61	NA	
Rhinorrhea	NA	18	NA	33	NA	
Cough	NA	20	NA	28	NA	
Rash	NA	15	NA	4	22.3	

NA, not available.

Étude rétrospective 40 PFAPA syndrome

- L'âge de début = 2,7 ans ± 2 ans (3 mois – 7 ans)
- Durée fièvre: 4,5 jours ± 2 jours (1 – 10 jours)
- Périodicité = 30 jours ± 12 jours (15 – 90 jours)

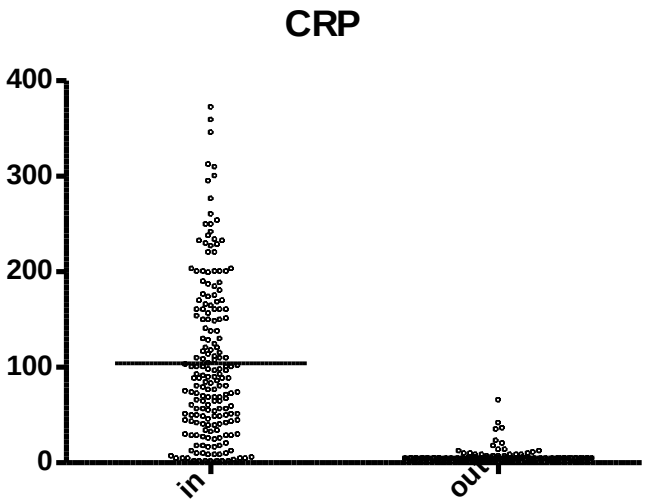
- Principaux signes:
  - Adénopathies 100%
  - Pharyngite 87,5%
  - Angine 70%
  - Douleurs abdominales 65%
  - Asthénie 52,5%
  - Aphtes 42,5%
  - Arthralgies 32,5 %
  - Céphalées 22,5 %

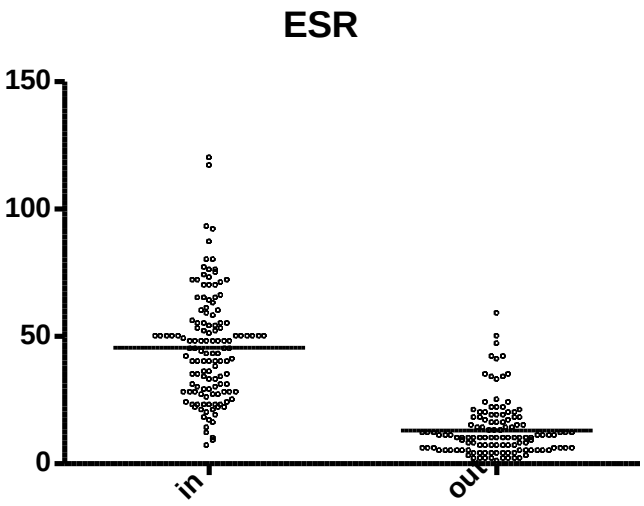
Fig. 1. Minor aphtahe similar to the lesions described in PFAPA syndrome. Note the subtle appearance of the lesion on the anterior portion of the tongue.

Fig. 2. Minor aphtahe similar to the lesions described in PFAPA syndrome.

International PFAPA syndrome cohort: evaluation of the diagnostic criteria in 301 patients

M. Hofer [1]





Laboratory investigations

Les examens complémentaires non orientés dans les Fièvres récurrentes ?

La biologie examens de débrouillage

- NFS, CRP, VS, Fibrinogène
- ECBU, hémoculture, RP …
- Electrophorèse des protéines, Ig G, A, M , IgD
- Acidurie mévalonique …
- IDR, Bilan BK, *ECA, LDH, ferritine glycosylée… sérologies ….*

Les examens morphologiques

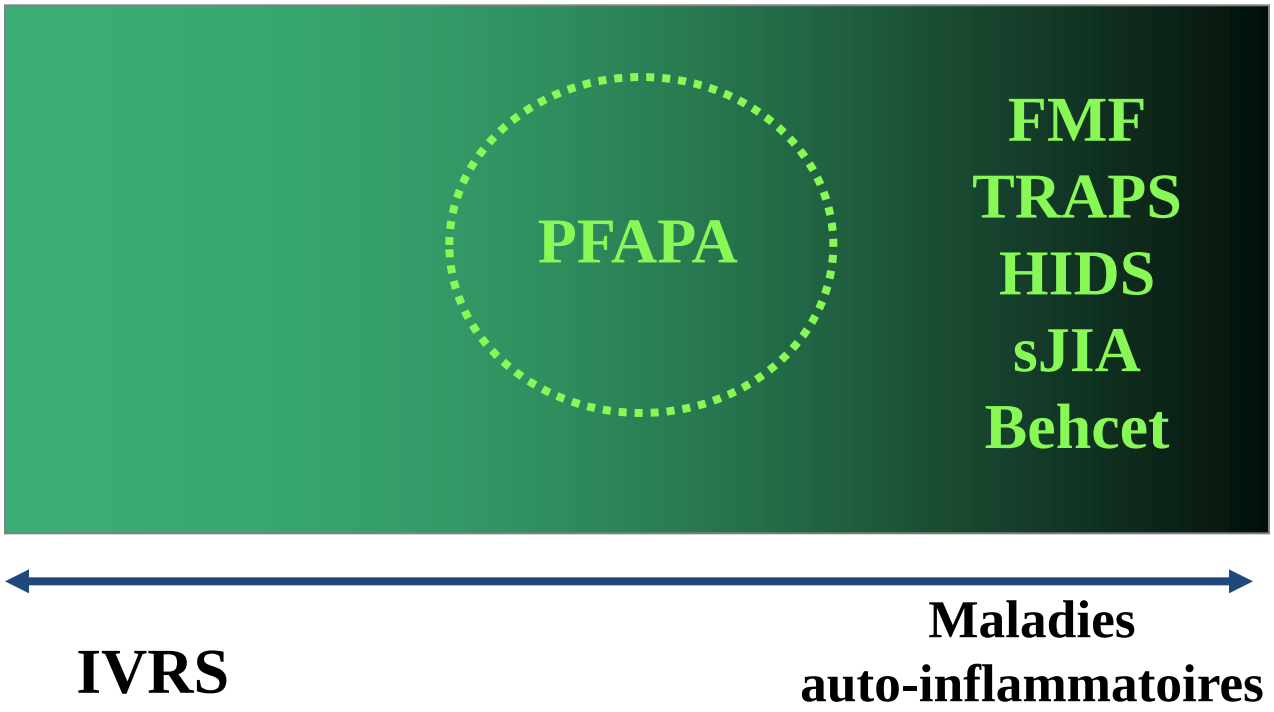
Echographie cardiaque
TDM *(abdominale, thoracique, pelvienne)*
scintigraphies ***(TEP!)***

Myélogramme BOM ++

Étapes par étapes
Ordonnés – réfléchis
Pas de génétique en 1° intention

Diagnostic différentiel

Entre infections à répétition et maladies auto-inflammatoires



Éléments diagnostiques du PFAPA ?

Différentiels

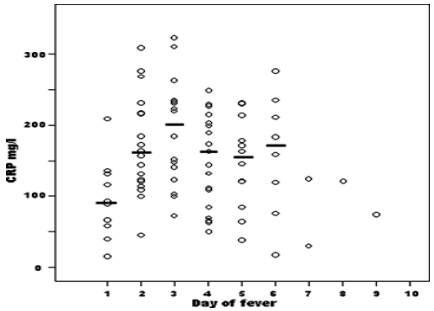
- **Ecarter neutropénie cyclique?**
- **Strepto test**
- **Acidurie mévalonique**

  (si symptomatologie digestive +)
- **Génétique** si éléments en faveur d'une autre FRH
  - Histoire familiale,
  - tr digestifs,
  - d. thoraciques,
  - Très jeune âge

Positifs

- **Dissociation** clinico-biologique?

Values of C-reactive protein measured during 38 episodes of fever in 16 children with PFAPA
Acta Paediatrica November 2007



- **ATCDs Familiaux ?**

  amygdalectomie -f. récurrentes ?
- **Test corticoïdes ?**

Conclusion

- Progrès récents dans la connaissance des maladies auto-inflammatoires

- Repérer les fièvres récurrentes ou périodiques
- Diagnostic d'élimination ++
- Orientation clinique initiale ++
- FMF et PFAPA fréquents ++

- Fièvres récurrentes sans étiologie ??…

MERCI