

Protocole National de Diagnostic et de Soins

PFAPA : Fièvre périodique – stomatite – pharyngite – adénopathie



2019

Ce PNDS a été
rédigé sous la
coordination du

Pr Isabelle TOUITOU

Sous l'égide du

Centre de Référence des Maladies
Auto-Inflammatoires et de l'Amylose
Inflammatoire (CeRéMAIA)

Et de la

Filière des maladies
Auto-Immunes et
Auto-Inflammatoires Rares

Sommaire

Sommaire	2
Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS PFAPA	1
Liste des abréviations	2
Synthèse à destination du médecin traitant.....	4
Résumé	4
Prise en charge diagnostique.....	4
Prise en charge thérapeutique	4
Rôle du médecin traitant.....	5
1. Introduction.....	6
Définition.....	6
Étiologie.....	6
Épidémiologie	6
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	7
3. Diagnostic et évaluation initiale.....	8
3.1 Objectifs.....	8
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	8
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	8
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel (annexe 2).....	9
3.4.1 Diagnostic positif	9
3.4.2 Diagnostic différentiel	11
3.4.3 Démarche diagnostique	13
3.4.4 Explorations complémentaires	13
3.5 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	14
3.5.1 Évaluation de la sévérité et bilan d'extension de la maladie	14
3.5.2 Recherche de comorbidité	14
3.5.3 Évaluation du pronostic	14
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient	15
3.6.1 Première consultation	15
3.6.2 Deuxième consultation : confirmation du diagnostic	16
3.6.3 Suivi post-annonce par le médecin traitant	17
3.7 Génétique	17
3.7.1 Le PFAPA n'est pas une maladie héréditaire monogénique	17
3.7.2 Tests génétiques et conseil génétique ne sont pas indiqués	17
4. Prise en charge thérapeutique.....	19
4.1 Objectifs.....	19
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	19
4.3 Prise en charge thérapeutique.....	20
4.3.1 Traitement des accès inflammatoires	20
4.3.2 Traitement de fond	22
4.3.3 Récapitulatif des thérapeutiques médicamenteuses dans le PFAPA	24
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	25
4.4.1 Introduction	25
4.4.2 Objectifs.....	26

4.5	Recours aux associations de patients	27
5.	Suivi	28
5.1	Objectifs.....	28
5.1.1	Pour les patients :	28
5.1.2	Pour les aidants :	28
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	28
5.2.1	Planification des consultations	28
5.2.2	Contenu des consultations	28
5.2.3	Evaluation de l'activité et de la qualité de vie	29
5.3	Examens complémentaires.....	29
5.3.1	PFAPA classique chez l'enfant	29
5.3.2	PFAPA chez l'adulte	29
5.4	Prise en charge de certaines situations particulières	29
5.4.1	Fertilité, grossesse allaitement	29
5.4.2	Formes sévères et amylose inflammatoire.....	30
5.4.3	Transition chez un jeune n'ayant pas guéri à sa majorité.....	30
5.4.4	PFAPA chez l'adulte	30
ANNEXE 1 – LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE DE LA FILIERE FAI ² R POUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES ET POUR LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES		31
Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients		39
ANNEXE 2 – ARBRE DECISIONNEL EN VUE DU DIAGNOSTIC		40
ANNEXE 3 - SCORE AIDAI		41
ANNEXE 4 - TRAITEMENTS LOCAUX DES APHTES DOULOUREUX CHEZ L'ENFANT		42
BIBLIOGRAPHIE		46
Définition.....		46
Recherches de contre-indications au traitement.....		46
Diagnostic.....		46
ETP		47
Objectifs et professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique et le suivi		48
Prise en charge thérapeutique		48
Conseil génétique		50

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS PFAPA

Ce travail a été coordonné par le Professeur Isabelle TOUITOU, sous l'égide du CeRéMAIA et avec le partenariat de FAI²R.

Groupe rédactionnel de l'actualisation

Dr Perrine DUSSER, rhumatologie pédiatrique, AP-HP Kremlin-Bicêtre
Dr Sophie GEORGIN-LAVIALLE, médecine interne, AP-HP Tenon, Paris
Dr Véronique HENTGEN, pédiatrie, CH Versailles, Le Chesnay
Pr Isabelle KONE-PAUT, rhumatologie pédiatrique, AP-HP Kremlin-Bicêtre
Dr Linda ROSSI, rhumatologie pédiatrique, AP-HP Kremlin-Bicêtre, Paris
Pr David SAADOUN, médecine interne, AP-HP La Pitié Salpêtrière, Paris
Dr Guillaume SARRABAY, génétique, CHU Montpellier
Pr Isabelle TOUITOU, génétique, CHU Montpellier
Dr Glory DINGULU, pédiatrie générale, CH Versailles, Le Chesnay
Dr Eric JEZIORSKI, pédiatrie générale, CHU Montpellier

Groupe multidisciplinaire de relecture

Mme Sabrina ATMANE PhD, attachée de recherche clinique, Paris
Pr Alexandre BELOT, pédiatrie, CHU Lyon
Dr Guilaine BOURSIER, génétique, CHU Montpellier
Dr Aurélia CARBASSE, pédiatrie, CHU Montpellier
Pr Michaël HOFER immunologie et rhumatologie pédiatrique, Lausanne, Suisse
Dr Céline MARSAUD, pédiatrie, Paris
Pr Leonardo PUNZI, rhumatologie, Padoue, Italie
Mme Anne-Sophie TAVERNIER, infirmière puéricultrice, CH Versailles, Le Chesnay
Mme Daphné SOFFER, association AFFMF

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de FAI²R.

Liste des abréviations

25OH-D3	Vitamine D
AD	Autosomique Dominante
AFFMF	Association Française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale
AIDAI	Auto Inflammatory Disease Activity Index
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ALAT	Alanine aminotransaminase
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
ANSM	Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament
Anti-IL1	Anti-interleukine-1
AR	Autosomique récessive
ASAT	Aspartate aminotransférase
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BU	Bandelette urinaire
CAPS	Syndromes périodiques lié à la cryopyrine
CeRéMAIA	Centre de référence des Maladies Auto-Inflammatoires rares et de l'Amylose Inflammatoire
CINCA	Syndrome Chronique, Infantile, Neurologique, Cutané, Articulaire
CRMR	Centre de Référence pour les Maladies Rares
CRP	C Reactive protein
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CYP450	Cytochrome P450
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
EBV	Epstein-Barr Virus
ECBU	Examen Cyto-Bactériologique Urinaire
ETP	Education Thérapeutique du Patient
EVA	Evaluation de la douleur
FCAS	Familial Cold Autoinflammatory Syndrome
FMF	Fièvre Méditerranéenne Familiale
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
IDR	Intradermoréaction à la tuberculine
IgA	Immunoglobuline A
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
INPES	Institut National de la Prévention et de l'Education à la Santé
MEFV	Gène responsable de la FMF
MVK	Mévalonate kinase
MWS	Syndrome de Muckle-Wells
NFS	Numération Formule Sanguine
NLRP3	NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3

OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
PFAPA	Fièvre périodique – stomatite aphteuse – pharyngite – adénopathie
PAI	Protocole d'action individualisé
PNDs	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
ROR	Rougeole-Oreillons-Rubéole
RQTH	Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SAA	Serum associated amyloid protein
TRAPS	Syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale
VAS	Voies Aériennes Supérieures
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS	Vitesse de sédimentation
VUS	Variant de signification clinique incertaine
γGT	Gamma Glutamyl Transpeptidase

Synthèse à destination du médecin traitant

Résumé

Le syndrome PFAPA appartient au groupe des fièvres récurrentes auto-inflammatoires. Elle est la plus fréquente des maladies auto-inflammatoires non héréditaires. En France, le syndrome PFAPA est aussi connu sous le nom de syndrome de Marshall. L'acronyme en anglais reflète les principales caractéristiques cliniques de la maladie: PFAPA : fièvre périodique - aphtes - pharyngite - adénite. Le PFAPA est une maladie en général bénigne guérissant le plus souvent spontanément avec l'âge. Il n'y a pas ou peu de retentissement sur la croissance, mais la récurrence des accès fébriles et de fatigue peuvent obérer la qualité de vie des patients et de leurs proches.

Prise en charge diagnostique

Le syndrome PFAPA est d'origine inconnue et le diagnostic se fait sur des critères cliniques. La symptomatologie débute dans 90% des cas avant l'âge de 5 ans. Elle peut plus rarement débiter avant l'âge de 1 an et être observée chez l'adulte. Les accès de fièvre dépassent souvent 40°C et peuvent être mal tolérés avec frissons et cyanose des extrémités. Ils sont espacés en moyenne de 3 à 6 semaines, souvent à intervalle régulier, ce qui les distingue des autres fièvres récurrentes auto-inflammatoires. La durée médiane de chaque épisode est de 3 à 6 jours. Le syndrome inflammatoire, l'atteinte oropharyngée (pharyngite exsudative ou érythémateuse, sans évidence de streptocoque), et les adénopathies sont quasi constantes chez l'enfant et chez l'adulte. Les aphtes pendant les poussées sont plus rares, mais peuvent être une aide au diagnostic. Les signes inconstants incluent des douleurs abdominales péri-ombilicales, des arthromyalgies sans signes d'arthrite, et des céphalées lors des crises. A la différence d'autres maladies auto-inflammatoires, aucun diagnostic génétique n'est possible pour confirmer un syndrome PFAPA.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge du PFAPA est symptomatique et permet de limiter ou prévenir les accès inflammatoires et de préserver la qualité de vie des patients. La stratégie thérapeutique adoptée sera dépendante de la fréquence des crises, de l'existence d'une cause ORL évidente, et du vécu des symptômes par le patient et sa famille.

Les traitements de la crise reposent sur des médicaments à effet anti-inflammatoire rapide. La réponse au paracétamol est généralement modeste. La réponse à l'ibuprofène est plutôt bonne mais peut favoriser les oscillations thermiques avec une moins bonne tolérance de la fièvre (frissons, cyanose des extrémités, voire des convulsions hyperthermiques). La réponse à une dose unique de corticoïdes est très rapide et peut même constituer un élément fort en faveur du diagnostic. La corticothérapie à la demande doit être réévaluée par le médecin spécialiste tous les ans. En effet, les corticoïdes ne préviennent pas la récurrence des crises et peuvent même chez 25 à 40% des patients raccourcir l'intervalle entre les accès inflammatoires. Une à deux prises uniques mensuelles n'entraîne habituellement pas d'effets indésirables majeurs. De cette manière, leur utilisation à chaque poussée permet à l'enfant d'être en forme en quelques

heures facilitant à celui-ci et sa famille une reprise de l'activité quotidienne. Quand leur utilisation rapproche les crises, il sera convenu avec l'enfant ou l'adolescent et ses parents de la prise essentiellement réservée aux événements exceptionnels (voyage ou autre circonstance exceptionnelle).

Un traitement spécifique de l'aphtose peut aussi s'avérer nécessaire.

D'autres approches médicamenteuses (colchicine, montelukast) préventives des crises sont possibles mais leur efficacité réelle reste à prouver.

L'amygdalectomie après l'âge de 6 ans peut être efficace, mais son effet sur l'arrêt des crises peut n'être que transitoire. Elle n'est en règle indiscutable que lorsqu'il existe des amygdales obstructives avec apnées du sommeil.

Les recommandations vaccinales sont celles en vigueur au sein de la population générale, mais il est conseillé de pratiquer les vaccinations à distance d'un accès inflammatoire.

Rôle du médecin traitant

Le médecin traitant est à même de prendre en charge un patient atteint de PFAPA, lorsque le diagnostic est posé et que la prise en charge lui a été clairement exposée. En effet, la fièvre est un symptôme très fréquent surtout chez le jeune enfant, et seul l'interrogatoire et un examen clinique bien menés permettront de mettre en route les examens complémentaires permettant d'éliminer les autres causes. Les diagnostics différentiels sont multiples. Les principales autres causes de fièvres récidivantes sont les infections, les maladies dysimmunitaires, les néoplasies et les autres fièvres récurrentes auto-inflammatoires comme la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), ou le syndrome de déficit partiel en mévalonate kinase (MKD).

Dans les cas difficiles ou pour la mise en place de la prise en charge thérapeutique, le médecin traitant peut s'appuyer sur l'avis d'une consultation de centre de référence ou de compétence.

1. Introduction

Définition

La maladie a été décrite pour la première fois en 1987 sous le nom de syndrome de Marshal. L'acronyme PFAPA (en anglais periodic fever with aphtosis, pharyngitis and adenitis) représente le nom utilisé actuellement et réunit les critères cliniques de la maladie : fièvre périodique - aphtes - pharyngite - adénite. D'autres symptômes comme des douleurs abdominales spasmodiques, les céphalées et les arthromyalgies sans signes d'arthrite peuvent compléter le tableau. Le PFAPA affecte les enfants tôt pendant l'enfance avec une amélioration fréquente dans le temps.

Le PFAPA fait partie des fièvres récurrentes auto-inflammatoires, un groupe d'affections inflammatoires dues à une dérégulation du système immunitaire inné.

Etiologie

Les causes de la maladie restent inconnues. On ne retrouve pas de cause infectieuse pendant les poussées.

La dérégulation de l'immunité innée dans le PFAPA est reflétée par le phénotype clinique, l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (surtout IL1), la réponse rapide aux corticostéroïdes et l'absence de réponse aux antibiotiques.

Des cas familiaux ont été décrits, mais aucune cause monogénique n'a été identifiée à ce jour. L'impact de facteurs environnementaux ou génétiques multiples n'est pas exclu, et le PFAPA peut être considéré comme une maladie multifactorielle.

Comme toutes les maladies auto-inflammatoires, le patient alterne des périodes fébriles accompagnées des signes spécifiques décrits ci-dessus, avec des périodes où le patient est soit en parfait état général soit avec un état de fatigue chronique où prédominent les myalgies d'effort. Le développement staturopondéral et psychomoteur est normal.

Il est important de bien poser le diagnostic différentiel avec une maladie infectieuse pour éviter de prescrire des traitements antibiotiques inutiles. Il est tout aussi important de différencier le PFAPA des autres maladies auto-inflammatoires car celles-ci nécessitent souvent une approche thérapeutique plus intensive et ont une évolution et un pronostic à long terme plus sévères.

Epidémiologie

Le PFAPA a été décrit dans tous les pays. Sa fréquence n'est pas connue. Son incidence annuelle a été évaluée entre 2 et 3 pour 10000 d'après une étude norvégienne, ce qui correspond à au moins 3-4000 nouveaux cas par an en France. C'est l'affection auto-inflammatoire la plus courante chez les enfants en France.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de PFAPA. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de PFAPA. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de l'HAS : www.has-sante.fr).

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Rechercher les arguments anamnestiques, cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir le diagnostic en réalisant un bilan complet dès qu'il existe une suspicion diagnostique suffisante ;
- Annoncer le diagnostic et les conséquences pour son entourage ;
- Proposer au patient une prise en charge adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les services d'urgences pédiatriques sont souvent le premier recours où ces patients arrivent pour des fièvres élevées, récurrentes, mal supportées et syndrome inflammatoire biologique. Le PFAPA peut être vu aussi par le médecin traitant (généraliste ou pédiatre) devant la répétition d'épisodes stéréotypés de fièvre spontanément régressifs.

Selon le cas, elle peut aussi être du domaine des spécialistes suivants :

- urgentiste ;
- pédiatre rhumatologue ;
- médecin adulte (interniste, rhumatologue, hématologue, immunologiste) pour les patients dont le diagnostic n'a pas été posé à l'âge pédiatrique ;
- infectiologue devant les épisodes de fièvre répétés ;
- ORL : patients vus pour des angines à répétition ou adressés à eux pour une indication d'amygdalectomie.

En cas de suspicion clinique de PFAPA, il est essentiel de s'assurer de l'absence d'une autre fièvre récurrente auto-inflammatoire, notamment héréditaire, nécessitant une prise en charge spécifique (voir chapitre diagnostic différentiel).

Pour la confirmation diagnostique, une consultation dans le réseau des centres de référence ou de compétence de la filière FAI²R, ou chez un pédiatre avec compétence en rhumatologie, peut être utile s'il existe un doute sur un diagnostic différentiel ou pour la proposition de prise en charge. La coordination de la prise en charge du patient sera assurée ensuite par le médecin traitant (généraliste ou pédiatre).

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le diagnostic est évoqué devant des fièvres récurrentes très stéréotypées chez un enfant très jeune, avant l'âge de 5 ans, parfois avant l'âge de 1 an, avec un syndrome inflammatoire. La périodicité (survenue très régulière, prévisible par les parents) est très évocatrice, même si elle peut manquer au début, ou au contraire quand la maladie commence à disparaître. Très souvent en pratique, le patient est vu en dehors d'une poussée inflammatoire fébrile. C'est donc

l'anamnèse, l'examen du carnet de santé chez l'enfant et l'analyse d'éventuelles hospitalisations qui permettront d'assembler les éléments de présomption.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel (annexe 2)

3.4.1 Diagnostic positif

Il n'existe actuellement aucun test diagnostique spécifique pour le PFAPA et le diagnostic est basé sur des critères cliniques.

► Syndrome inflammatoire important spontanément résolutif

Le PFAPA est considéré comme une maladie bénigne et les crises sont spontanément résolutive. En dehors des crises, les patients PFAPA ont un développement staturopondéral normal, ce qui élimine beaucoup de diagnostics différentiels qui seront évoqués plus loin. Le syndrome PFAPA a une histoire naturelle favorable dans la majorité des cas. Des récurrences à l'âge adulte sont décrites occasionnellement ainsi que des évolutions vers d'autres maladies systémiques inflammatoires.

► Définition de la fièvre récurrente

Les fièvres récurrentes sont définies par des épisodes successifs de fièvre ($>38,8^{\circ}\text{C}$) nue ou accompagnée d'une symptomatologie stéréotypée, de durée spontanément limitée dans le temps, entrecoupés de période d'apyrexie et se reproduisant pendant des mois ou années. Le rythme des épisodes dans le temps permet de définir le caractère périodique ou non. Les fièvres récurrentes sont à distinguer des fièvres récidivantes ou intermittentes qui sont des épisodes fébriles répétés non stéréotypés et sans périodicité et des fièvres continues qui recouvrent un autre champ nosologique.

Le PFAPA est l'une d'entre elle. Cette entité clinique est décrite initialement par Marshall en 1987 sur 12 patients. Il a ainsi défini des critères diagnostiques qui ont été complétés par plusieurs auteurs par la suite. Le PFAPA fait partie des syndromes auto-inflammatoires.

► Tableau clinique

Chez l'enfant

Le tableau clinique du PFAPA consiste classiquement en des fièvres récurrentes ayant débuté souvent avant l'âge de 5 ans, espacées d'un intervalle régulier de 3 à 6 semaines, et associées à des symptômes ORL inflammatoires. La plupart des enfants ont des prodromes : céphalées, fatigue, odynophagie, inappétence. La durée médiane est en général de 3 à 6 jours avec des températures pouvant dépasser 40°C . Ces fièvres sont associées à une pharyngite exsudative ou érythémateuse, plus rarement à des aphtes (généralement mineurs touchant la partie antérieure de la cavité buccale), des adénopathies cervicales souvent sensibles. Les enfants sont affaiblis pendant et parfois en dehors de ces épisodes. Les signes associés retrouvés dans la littérature peuvent être des douleurs abdominales spasmodiques (liées à des adénopathies mésentériques), des myalgies, une céphalée, à des fréquences variables. Certains enfants présentent des aphtes buccaux en dehors des crises. La présence d'un syndrome inflammatoire marqué lors des poussées est retrouvée ainsi qu'une monocytose non constante; pour certains

auteurs, la réponse à une dose de corticoïdes peut être un élément en faveur du diagnostic. Entre les épisodes, les enfants n'ont pas de syndrome inflammatoire biologique. La croissance staturopondérale est normale.

Chez l'adulte

Cette pathologie d'abord décrite en pédiatrie a été également observée chez l'adulte. Les accès ont pour point commun des fièvres récurrentes associées à des adénopathies, une atteinte oropharyngée, sans étiologie infectieuse retrouvée. La réponse aux corticoïdes ou la présence d'inflammation ont été proposées comme critères diagnostiques. Lorsque les critères ne sont pas totalement remplis, on peut parler de fièvre récurrente de signification inconnue (SURF en anglais) qui nécessite d'avoir éliminé tous les autres diagnostics différentiels.

Les différents critères diagnostiques sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Critères de classification de PFAPA retrouvés dans la littérature

Un nouveau set de critères établi sur la base d'un consensus d'experts internationaux a été proposé en septembre 2018

Référence	Edwards, J Pediatrics 1999	Vanoni, Ped Rheum 2018	Gattorno, Annals Rheum dis 2019
N critères requis	Tous	50%	Minimum 7 sur 8
Caractéristiques des épisodes fébriles	Fièvre récurrente survenant à intervalle régulier et débutant avant l'âge de 5 ans	Fièvre périodique survenant avant 6 ans pendant au moins 6 mois : a. Fièvre quotidienne $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (axillaire) durant 2 à 7 jours récurrente et régulière b. Au moins 5 épisodes de fièvre survenant au maximum à 2 mois d'intervalle.	1. Episodes de fièvre de 3-6 jours; 2. Périodicité des épisodes
Autres symptômes à rechercher	Au moins 1 des 3 symptômes:		3. Adénite cervicale 4. Pharyngo-amygdalite
	Aphtes intra buccaux	Aphtes buccaux: au moins 1/épisode	
	Adénopathies cervicales	Adénopathies cervicales: au moins 1/épisode	
	Pharyngite	Pharyngite: au moins 1/épisode	
Symptômes absents	Exclusion d'une neutropénie cyclique et d'infection des voies aériennes supérieures	Exclusion d'une neutropénie cyclique, infections, immunodéficience ou toute autre cause de fièvre récurrente	5. Diarrhées 6. Douleurs thoraciques 7. Rash cutané 8. Arthrite
	Pas de retard staturo-pondéral		
	Asymptomatique entre chaque épisode		

3.4.2 Diagnostic différentiel

Le diagnostic est avant tout clinique : un interrogatoire bien mené et un examen rigoureux permettront de limiter les examens complémentaires à réaliser le cas échéant. Dans le PFAPA, le diagnostic se base surtout sur la recherche des signes suivants : enfant en bonne santé entre les crises, qui grandit bien.

La fièvre est un symptôme très fréquent et le nombre de diagnostics différentiels est très important.

Néanmoins, il est en pratique clinique parfois difficile de différencier une fièvre récurrente d'une fièvre récidivante ou d'une fièvre d'origine inconnue. Leurs causes sont nombreuses et nous avons ainsi dressé une liste des principaux diagnostics différentiels de ces fièvres, la plupart de ces étiologies ayant des points d'appel spécifiques (Tableau 2).

Tableau 2 : Principaux diagnostics différentiels du PFAPA

Groupe de maladies	Exemples	Contexte et signes d'appel à rechercher
Maladies infectieuses	Virales Microbiennes Fongiques Parasitaires	Absence de stéréotypie dans la présentation des épisodes Symptomatologie ORL (rhinite, pharyngite, toux, otite) Symptomatologie digestive (gastro-entérite) Principalement en période hivernale et dans un contexte épidémique Notion de voyages, ou de mauvaises conditions d'hygiène
Déficits immunitaires		Enfant < 4ans: > 8 otites /an Enfant > 4ans: > 4 otites /an chez un enfant non gardé en collectivité > 2 pneumonies en l'absence d'un terrain asthmatique ou sinusites /an Infections sévères ou à germes atypiques et récurrentes Evolution traînante malgré un traitement anti infectieux adapté Cassure de la courbe staturo-pondérale
Autres maladies autoinflammatoires	Multifactorielles	Behçet : atteinte bipolaire, uvéite, signes cutanés, vasculaires ou neurologiques Crohn : atteinte bipolaire, signes articulaires, signes digestifs marqués avec histologie compatible
	Monogéniques	
	Fièvre récurrente inclassée	FMF origine géographique compatible, péritonite, pas de signes ORL, durée <4 jours MKD : hépatomégalie, éruptions cutanées, diarrhée, mévalonaturie, déclenchement par les vaccins, infections bactériennes à répétition, aphtose au premier plan HA20: inflammation digestive, antécédents familiaux
MKD: Déficit en mévalonate kinase. FMF: Fièvre méditerranéenne familiale. HA20 : Haploinsuffisance en A20		

► Les causes infectieuses

Les infections virales répétées de la petite enfance sont la principale cause de fièvres récidivantes chez le jeune enfant. Elles s'accompagnent habituellement d'une symptomatologie ORL (rhinite, pharyngite, toux, otite) ou digestive (gastro-entérite) principalement en période hivernale et souvent dans un contexte épidémique. Ces épisodes fébriles ne sont ni stéréotypés ni systématiquement accompagnés d'un syndrome inflammatoire biologique. Ces causes pourront être facilement éliminées par l'interrogatoire.

Il existe néanmoins d'authentiques causes infectieuses qu'il faut savoir évoquer en fonction du contexte : voyages, conditions d'hygiène, contagés et points d'appels cliniques.

► Les déficits immunitaires

Les déficits immunitaires peuvent être une cause de fièvre récurrente, l'élimination d'une neutropénie cyclique faisant partie de la définition princeps des PFAPA, elle reste exceptionnelle et s'en distingue par la présence d'ulcérations muqueuses profondes et d'une histoire familiale (transmission dominante). Un déficit immunitaire devra être évoqué en cas d'infections documentées sévères, disséminées ou à germes atypiques et/ou s'il existe une répercussion sur la courbe de croissance staturo-pondérale. Si les enfants répondent aux critères de dépistage de déficits immunitaires, une exploration en ce sens sera indispensable. Il peut également s'agir d'un déficit immunitaire monogénique avec aphtose (de nouvelles entités ont été décrites).

► Les maladies dysimmunitaires et/ou granulomateuses (hors maladies auto-inflammatoires)

Les maladies auto-immunes ou inflammatoires de l'enfant peuvent aussi s'exprimer par des fièvres à répétition. Elles se caractérisent volontiers par des présentations continues en poussées, à la différence de la présentation stéréotypée et récurrente des maladies auto-inflammatoires. En cas de présentation récurrente d'une maladie auto-immune ou inflammatoire, l'expression des signes associés prédomine sur celle de la fièvre. L'atteinte d'organe prédominante peut alors orienter le diagnostic (ex : une fièvre récurrente associée à des signes digestifs dans le cadre d'une maladie de Crohn). Les signes associés permettent d'évoquer le diagnostic et d'explorer en conséquence.

► Les autres maladies auto-inflammatoires

Monogéniques

Les maladies auto-inflammatoires de cause monogénique sont l'un des diagnostics différentiels des PFAPA. Elles se distinguent par la durée de la fièvre et les signes associés, l'interrogatoire est alors essentiel, notamment afin de rechercher des antécédents familiaux, une origine géographique à risque, et de réaliser un arbre généalogique. Il existe un nombre important de maladies monogéniques inflammatoires dont les points d'appel sont multiples. Le diagnostic de déficit en MKD devra être évoqué en priorité si des signes digestifs sont présents ou si le début est très précoce (<1an) avant de retenir un PFAPA.

Fièvre récurrente idiopathique ou inclassée

Quelquefois, il existe des fièvres récurrentes avec syndrome inflammatoire biologique, mais pour lesquelles aucune mutation n'est retrouvée dans les gènes connus. Il peut alors être nécessaire de consulter un centre spécialisé.

► Autres

Parmi celles-ci, les causes néoplasiques sont multiples mais seront à évoquer en cas d'altération de l'état général et nécessitent un examen physique complet. La fièvre factice, souvent mal définie par les parents, est relativement rare mais nécessite parfois une observation en hospitalisation. L'absence de syndrome inflammatoire pendant les épisodes de fièvre rapportée permet d'écarter rapidement le diagnostic de PFAPA dans ce cas de figure.

3.4.3 Démarche diagnostique

La démarche diagnostique visera à éliminer les étiologies différentielles suscitées. Ainsi l'interrogatoire devra rechercher les antécédents familiaux, l'origine ethnique, le début des signes, un éventuel facteur déclenchant, la notion de voyage...

La description des crises devra être précise et il peut être utile d'utiliser un calendrier, au mieux la grille AIDAI (annexe 3), afin que la famille y répertorie les signes cliniques significatifs d'une MAI, leur date de survenue et leur durée.

Au terme de cet interrogatoire, l'enfant devra bénéficier d'un examen clinique complet, avec notamment la recherche d'adénopathie, d'hépatosplénomégalie, d'atteinte articulaire ou cutanée. Un arbre décisionnel d'aide au diagnostic est proposé en annexe 2.

3.4.4 Explorations complémentaires

► Dans tous les cas :

- Biologique :
 - pendant la crise : NFS, CRP, ASAT, ALAT (si douleurs abdominales), ionogramme sanguin, urée, créatinémie, hémoculture et bilan urinaire ;
 - en dehors de la crise : NFS, CRP, IgG, IgA, IgM, urée, créatinine.
- Morphologique : aucun examen radiologique n'est indispensable. Ils peuvent être demandés en fonction du contexte, de la présentation de la maladie et des constatations cliniques.

► Si l'enfant présente des critères de déficit immunitaires :

NFS, frottis et recherche de corps de Joly, dosage pondéral des IgG-A-M, sérologies vaccinales (tétanos, diphtérie, Hib, pneumocoques) au terme de la primo-vaccination, les anticorps naturels de groupe si l'enfant est âgé de plus de 2 ans. Si besoin, un bilan complémentaire est à conduire en milieu spécialisé : dosage du complément C3, C4, CH50, immunophénotypage lymphocytaire, sérologie VIH.

En cas de recherche de syndrome auto-inflammatoire monogénique :

Le dosage de l'acidurie mévalonique lors des épisodes fébriles permet le dépistage des déficits en mévalonate kinase, notamment chez les très jeunes enfants et s'il y a beaucoup de signes

digestifs. Cet examen présente une bonne valeur prédictive négative pour le diagnostic de déficit en MVK et est réalisable facilement sur un échantillon urinaire, secondairement transmis par le laboratoire de ville au laboratoire référent. Les recherches génétiques pourront être réalisées si un élément est évocateur dans l'histoire familiale ou sur la présentation clinique, et pourront être réalisées au mieux après un avis spécialisé.

3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

3.5.1 Evaluation de la sévérité et bilan d'extension de la maladie

Une fois le diagnostic de PFAPA posé, il est essentiel d'évaluer l'activité de la maladie et de faire le bilan d'extension des éventuelles comorbidités :

- évaluation de la sévérité sur le développement physique : recherche d'un retard de croissance et/ou d'un retard pubertaire devant faire évoquer une autre fièvre récurrente ;
- évaluation du retentissement de l'aphtose (bien qu'elle soit souvent mineure et peu invalidante) et de la pharyngite sur la prise de poids et la qualité de vie ;
- calcul du nombre de jours de prise de corticoïdes par an ;
- évaluation du nombre de jours d'absentéisme scolaire ou professionnel.

A ce jour, il n'y a pas de score d'évaluation des séquelles pour le PFAPA. Une définition de PFAPA sévère a été proposée par Tasher *et al* à savoir des accès fébriles survenant à 14 jours ou moins d'intervalle.

3.5.2 Recherche de comorbidité

Comme toutes les maladies chroniques, le PFAPA peut entraîner des répercussions plus générales sur la vie du patient. Celles-ci doivent être systématiquement recherchées :

- dégradation de la qualité de vie ;
- dépression ou tout autre trouble psychiatrique induit ;
- désinsertion scolaire ou sociale.

3.5.3 Evaluation du pronostic

En règle générale, la maladie cède spontanément vers l'adolescence. La guérison survient progressivement, avec des épisodes de moins en moins réguliers, des accès qui deviennent partiels sans fièvre et caractérisés uniquement par les signes d'accompagnement. La médiane de guérison se situe après 4 ans d'évolution. Le PFAPA n'a pas de retentissement sur la croissance.

Sur le plan biologique, chez l'enfant, il n'est pas indispensable de réaliser un bilan annuel si le diagnostic de PFAPA est clairement posé.

En cas de persistance des épisodes de fièvre, il faut continuer de suivre le patient jusqu'à sa majorité et le confier à un médecin adulte expert en PFAPA pour la transition qui réalisera un bilan annuel d'extension comportant NFS, CRP, SAA, créatininémie, recherche de protéinurie.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce diagnostique est un processus qui démarre à la découverte d'un symptôme et qui aboutit à un plan thérapeutique. Cette période d'attente est difficile pour les familles ; elle est source d'angoisse, d'incertitude et s'accompagne souvent de nombreuses consultations avec des professionnels qui parfois se contredisent. Cette période est donc un moment important où l'écoute et la disponibilité sont essentielles de façon à nouer une relation de confiance entre médecin et famille pour une meilleure prise en charge.

Le PFAPA est une situation particulière du fait d'une symptomatologie ayant peu de retentissement sur le plan physique sur le long terme, mais pouvant être lourde à gérer pour le médecin et au plan familial. En effet, contrairement aux pathologies chroniques, elle évolue par poussées entrecoupées de périodes où l'enfant est sain. Ces poussées sont constituées de symptômes aspécifiques et pouvant apparaître comme banals chez le petit enfant mais qui, au quotidien, ont un impact majeur sur le fonctionnement familial. De plus, ce diagnostic est un diagnostic d'exclusion ; aucun test biologique ne permet de l'affirmer avec certitude. Seule une anamnèse très précise et le temps vont donc permettre aux médecins d'en être certains. Le PFAPA induit donc une situation très paradoxale avec d'un côté une famille dans l'urgence d'un diagnostic car en souffrance et de l'autre, des professionnels de santé peu inquiets. Cette situation très particulière est donc source de stress pour les familles.

Dans ce contexte, de façon à répondre au mieux à cette urgence ressentie par les familles, tout en donnant aux médecins le temps nécessaire au diagnostic, la procédure d'annonce devrait **idéalement** comporter 3 phases qui peuvent être conduites par le médecin de ville.

- une première consultation médicale préparant l'enfant et la famille au diagnostic envisagé ;
- une deuxième consultation de confirmation diagnostique ;
- un suivi post-annonce fait par le médecin traitant.

3.6.1 Première consultation

Cette première consultation médicale est forcément longue et se divise en deux parties :

- un temps d'écoute et de prise de connaissance de l'enfant et de sa famille ;
- un temps d'explication des hypothèses diagnostiques.

► Le premier temps

Il est essentiel pour exposer le contexte de cette consultation et décrire la symptomatologie de l'enfant et son retentissement. Ce premier temps doit se dérouler dans un certain ordre afin d'appréhender la situation au mieux pour pouvoir dans un deuxième temps y répondre de façon adaptée. C'est donc un temps d'écoute très important pour :

- comprendre le contexte de la consultation. La famille a-t-elle été adressée au médecin pour avis sur une fièvre récurrente ou a-t-elle fait la démarche de consulter elle-même à la suite de recherches internet ou de discussions avec l'entourage ;
- faire une anamnèse précise de la maladie :
 - le recueil des symptômes : description précise de la sémiologie des accès inflammatoires guidée au mieux par un outil adapté (grille AIDAI – annexe 3), ou un calendrier des fièvres ;
 - les facteurs favorisants ;

- la date ou âge de début ;
- la durée des poussées ;
- les antécédents familiaux et personnels ;
- récupérer les différents examens réalisés ;
- les traitements médicamenteux et non médicamenteux mis en place.
- comprendre le contexte social et le vécu de la famille :
 - l'organisation familiale ;
 - la place de l'enfant dans la fratrie et le retentissement sur les frères et sœurs ;
 - le mode de garde de l'enfant ;
 - le métier des parents ;
 - le retentissement scolaire et professionnel : nombre de jours d'absentéisme de l'enfant et des parents.

► Le second temps

Sont alors abordés les différents aspects des fièvres récurrentes :

- avec un premier temps d'écoute sur les connaissances de la famille :
 - si un diagnostic a déjà été évoqué à la famille : ce qu'elle en a retenu ?
 - si un diagnostic est suspecté et/ou fantasmé par la famille : ce qu'elle s' imagine et quelles ont été leurs recherches (internet, blog, connaissances) ?
- reprendre avec eux ce qu'est une fièvre auto-inflammatoire ;
- évoquer le diagnostic vers lequel on s'oriente ;
- expliquer la complexité de l'affirmation du diagnostic de PFAPA qui est un diagnostic d'exclusion et donc de l'importance du temps pour le confirmer. Expliquer aux familles que ce temps de diagnostic que nous leur demandons n'est pas le fruit d'une incompréhension de l'urgence dans laquelle ils se trouvent mais une nécessité pour une bonne prise en charge ultérieure ;
- expliquer la mise en place de deux prises en charge parallèles :
 - sociale : pour parer à la souffrance qu'engendrent ces symptômes : organisation de la vie quotidienne de l'enfant et de sa famille : mise en place d'un protocole d'action individualisé (PAI) ou du mode de garde même en l'absence de diagnostic précis ;
 - diagnostique :
 - explication des examens biologiques nécessaires pour exclure d'autres pathologies si besoin ;
 - remise et explication d'un calendrier de surveillance des crises : par exemple, remplissage du score AIDAI (annexe 3) ;
 - remise d'un traitement d'épreuve dans certains cas.
- Remise des coordonnées téléphoniques et de courriel du centre pour toutes questions ultérieures.

3.6.2 Deuxième consultation : confirmation du diagnostic

Cette consultation permet au mieux de confirmer le diagnostic évoqué au cours de la première consultation médicale mais au minimum d'apprécier le résultat des mesures mises en place afin de faciliter la vie quotidienne de l'enfant (traitements, PAI, mode de garde...). Idéalement, elle devrait être faite par le médecin en présence d'un membre de l'équipe paramédicale. A défaut, elle peut être réalisée par le médecin seul.

Les points spécifiques à aborder lors de cette consultation sont :

- le rendu avec explications des examens biologiques effectués ;
- l'évaluation du degré d'acceptation du diagnostic par l'enfant et la famille ;
- la mise en place et l'explication de traitements éventuels ;
- l'explication du suivi médical ultérieur ;
- la remise des documents spécifiques ayant trait au diagnostic ;
- s'assurer de la bonne compréhension des informations.

3.6.3 Suivi post-annonce par le médecin traitant

Cette consultation doit être réalisée par le médecin traitant et programmée idéalement dans les 15 jours suivant la deuxième consultation. Elle est essentielle pour la famille qui a souvent du mal à appréhender toutes les informations qui lui ont été données et/ou reste seule face à ses interrogations.

Une fois le diagnostic confirmé et expliqué à la famille lors de la deuxième consultation, le médecin traitant doit alors être informé au plus vite de façon à pouvoir prendre le relais. Remettre le médecin traitant au cœur de la prise en charge paraît logique étant donnée sa proximité avec les familles. De plus, il a le plus souvent été impliqué dès le début de la symptomatologie dans la recherche diagnostique et le soutien familial. Pour toutes ces raisons, il est donc primordial qu'il joue un rôle dans l'annonce diagnostique.

Le suivi post-annonce permet de revoir rapidement l'enfant et sa famille afin :

- de s'assurer de la compréhension du diagnostic et des traitements ;
- de s'assurer à nouveau de la bonne mise en place des mesures visant à faciliter la vie quotidienne des patients ; certains aspects peuvent être connus du médecin traitant et non divulgués lors des consultations spécialisées ;
- de répondre à d'éventuelles interrogations de la part de l'enfant et/ou de sa famille.

Pour une bonne prise en charge, il est essentiel que les informations données aux familles par les différents intervenants restent cohérentes. Une communication par courrier, téléphone et mail est donc indispensable entre les différents protagonistes.

3.7 Génétique

3.7.1 Le PFAPA n'est pas une maladie héréditaire monogénique

Le PFAPA, la plus fréquente des maladies auto-inflammatoires, n'est pas considérée comme une pathologie monogénique à ce jour. En effet, plusieurs travaux ont été conduits pour étudier les déterminants génétiques de cette pathologie. Par exemple, en 2011, Anton-Martin et al. rapportent le cas de jumeaux monozygotes présentant un PFAPA typique, répondant aux corticoïdes. Une analyse génétique n'avait pas pu identifier de variants pathogènes chez eux. Plusieurs études ont montré des variants de séquence de signification incertaine dans des gènes responsables de maladies auto-inflammatoires, comme *MEFV*, *TNFRSF1A*, *NLRP3* mais qu'il n'y a pas d'impact diagnostique ni de conséquence thérapeutique de ces variants.

3.7.2 Tests génétiques et conseil génétique ne sont pas indiqués

Le PFAPA est une pathologie multifactorielle avec des facteurs de susceptibilité génétiques et environnementaux. En l'état actuel des connaissances, il n'y a donc pas d'indication de test

génétiq   de routine dans le PFAPA. Il peut exister plusieurs individus atteints au sein d'une même famille, mais l'analyse génétique ne doit être demand  e que dans le cadre d'un diagnostic différentiel de maladie auto-inflammatoire héréditaire pour lequel il faut rechercher un certain nombre de critères tels que: début dans les 6 premiers mois de la vie, diarrhée, cassure de la courbe staturo-pondérale. Devant un PFAPA atypique persistant à l'âge adulte, on peut discuter la nécessité de rechercher une maladie autoinflammatoire monog  n  que avec un centre expert, ce d'autant que la présentation n'est pas typique.

Il n'y a pas d'indication de conseil génétique dans le PFAPA non plus car celui-ci n'est pas en mesure d'évaluer le risque de récurrence dans une famille, qui sera toutefois bien moindre qu'une maladie monog  n  que.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

En l'absence de traitement définitivement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs :

- prendre en charge les accès inflammatoires ;
- permettre le confort quotidien ;
- prévenir au moins partiellement les poussées ;
- préserver la qualité de vie et l'insertion scolaire et/ou socio-professionnelle ;
- préserver le développement psychosocial et affectif ;
- assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte pour les patients avec des signes persistants au-delà de l'adolescence.

En dehors de ces objectifs concernant le patient, il est par ailleurs essentiel d'accompagner les aidants afin de préserver leur insertion socio-professionnelle et de maintenir la qualité de vie de l'ensemble de la famille.

En effet, même si le PFAPA est une maladie bénigne guérissant le plus souvent seul avec l'âge, il a été démontré que l'impact de la maladie sur la qualité de vie et l'organisation familiale est important.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin (ou pédiatre) traitant de ville. Dans les cas les plus sévères en pédiatrie et pour tous les patients adultes, cette coordination se fait sous la direction du médecin spécialiste (pédiatre ou interniste en fonction de l'âge du patient) issu du CRMR ou de ses centres de compétence.

Les spécialistes le plus souvent impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale (chapitre 3.2). Il faut rajouter à cette liste, les professionnels de santé suivants qui peuvent être impliqués dans la prise en charge en fonction du tableau clinique présenté :

- médecin scolaire pour l'organisation de la scolarité de l'enfant (mise en place d'un projet d'accueil individualisé, conduite à tenir pour les enseignants en cas de début d'accès inflammatoire au sein de l'établissement scolaire...) ;
- médecin et puéricultrice de PMI jusqu'à l'âge de 6 ans ;
- professionnels médicaux et paramédicaux travaillant dans les crèches, multi-accueil ;
- médecin du travail pour les patients adultes ;
- professionnels paramédicaux : psychologue, hypnothérapeute, équipes d'éducation thérapeutique, infirmière diplômée d'état (IDE) ;
- autres professionnels : aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), éducateur sportif sport-santé ou assistante sociale.

Ces prestations non remboursées peuvent faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de l'HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition qu'elles soient indispensables à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation.

4.3 Prise en charge thérapeutique

Le traitement du syndrome PFAPA est essentiellement symptomatique et la décision thérapeutique très orientée par le retentissement sur la qualité de vie du patient et de sa famille ainsi que par la présence ou non d'une inflammation ORL chronique objective générant des complications.

4.3.1 Traitement des accès inflammatoires

► Reconnaissance de la crise

L'efficacité des traitements de crise repose sur la prise en charge précoce de l'accès fébrile. C'est pourquoi la reconnaissance de la crise, dès les signes annonciateurs (apparition des prodromes) est cruciale. Les crises fébriles du PFAPA ont, de plus, une certaine régularité, ce qui les rend parfois prédictibles.

L'accès fébrile du PFAPA est par définition stéréotypé avec une présentation clinique propre à chaque enfant. La fièvre est présente sur chacun des accès et doit être objectivée afin de débiter le traitement. A cette fièvre, s'ajoute de façon stéréotypée une angine et/ou une aphtose et/ou des adénopathies cervicales.

► Gestion de la crise

Traitements symptomatiques de la fièvre

Le traitement symptomatique recommandé en première intention est le **paracétamol** ou les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS, essentiellement l'ibuprofène) si la réponse est insuffisante avec le paracétamol. Ces médicaments doivent être utilisés uniquement lors des crises, si la fièvre est mal supportée (frissons, malaise général, signes neurologiques).

La **corticothérapie** est efficace dans la gestion de la crise. En effet, la corticothérapie à bonne dose administrée dans les 12 premières heures après le début de la crise permet dans la majorité des cas une disparition en quelques heures de la fièvre. Cependant, ce traitement ne prévient pas la récurrence des crises et peut au contraire dans certains cas (25 à 40% des patients selon les séries) raccourcir l'intervalle entre les différents accès inflammatoires.

Recherche de contre-indications

Paracétamol et AINS

Chez l'enfant, ces médicaments ont très peu de contre-indications si ce n'est une insuffisance hépatique ou rénale avérée, ou une maladie hémorragique pouvant être recherchées à l'interrogatoire. Il n'est donc pas nécessaire d'effectuer un bilan biologique systématique avant leur prescription. Les parents doivent être informés qu'ils ne doivent pas utiliser d'AINS en cas de varicelle, ou d'état de déshydratation par exemple.

Chez l'adulte, il faudra rechercher des antécédents de lésion gastro-intestinale (ulcère, hémorragie, perforation), la prise de certains médicaments comme les anticoagulants, évaluer le risque cardiovasculaire et rénal et effectuer des examens préalables au moindre doute. Une utilisation au long cours d'AINS (qui n'est pas conseillée pour le PFAPA) nécessite une

surveillance du bilan hépatique et de la fonction rénale une fois tous les 6 mois et une analyse de la bandelette urinaire, une fois par an.

Corticoïdes

La tolérance de la corticothérapie dans les séries de PFAPA est bonne. Ils ne présentent pas d'inconvénient, tant que leur utilisation reste limitée à une à deux prises par mois. Ils ne nécessitent donc pas de bilan pré-thérapeutique. Les effets secondaires potentiels liés à l'utilisation répétée des corticoïdes en cure courte sont inconnus à ce jour. En cas de crises mensuelles ou plus rapprochées, leur utilisation est à discuter au cas par cas avec chaque patient et famille, en pesant le rapport bénéfice/risque notamment infectieux et osseux.

Posologie

Paracétamol

Le paracétamol est administré en cas de température supérieure à 38,5°C. La réponse au paracétamol est généralement modeste.

Chez l'enfant, le paracétamol peut être administré à la dose de 15 mg/kg sans dépasser la posologie maximale d'1 gramme toutes les six heures. Chez les patients adultes, la posologie de paracétamol est d'1 gramme toutes les 6 heures.

Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

L'AINS le plus fréquemment utilisé est l'ibuprofène. La réponse à l'ibuprofène est plutôt bonne. En pratique, il est souvent nécessaire de renouveler la prise d'ibuprofène toutes les 6 à 8 heures. La dose anti-inflammatoire chez l'enfant est de 20 à 30 mg/kg/jour, sans dépasser 1200 mg par jour. Chez les patients adultes, la posologie de l'ibuprofène est de 1200 mg par jour.

Corticothérapie

La corticothérapie à bonne dose correspond à une prise d'1 mg/kg de prednisone ou prednisolone ou 0,1 mg/kg (ou 10 gouttes/kg) de bétaméthasone qui a une forme galénique plus facile à administrer chez le petit enfant et une plus longue durée d'action que la prednisone.

Tableau 3 Posologie de la corticothérapie dans le PFAPA

Patients de moins de 20kg	Bétaméthasone ou prednisolone
Patients de 20 à 40kg	La prednisolone est généralement privilégiée du fait de l'existence d'une forme orodispersible
Enfants de plus de 40kg et Adultes	La molécule la plus utilisée est la prednisone. La posologie maximale est de 60mg.

Il convient de calculer les doses cumulatives d'équivalent prednisone reçues par les patients adultes ou enfant (0,02 mg/kg/j chez l'enfant, 7,5 mg/j chez l'adulte). Au-delà, il faut réévaluer le diagnostic et/ou envisager une thérapeutique alternative.

Traitements symptomatiques de l'aphtose

La majorité des patients n'ont pas besoin de prise en charge spécifique des aphtes, qui sont habituellement peu sévères dans le PFAPA. En cas de retentissement plus important, aucun traitement n'a fait preuve de son efficacité sur l'évolution des aphtes. Une bonne hygiène buccale est indispensable.

Traitement local

L'idée du traitement est d'isoler les lésions du contact de la salive, des aliments et des dents via des topiques adhésifs formant un film occlusif. Ces traitements ne sont pas remboursés. En outre, ces topiques peuvent contenir divers principes actifs (antiseptiques, antibiotiques, anesthésiques, corticoïdes...)

Bains de bouche

La réalisation de bains de bouche nécessite la maîtrise de cette technique par l'enfant et les parents. L'utilisation des corticoïdes en bains de bouche n'est pas recommandée chez les enfants avant l'âge de 6 ans et doit rester limitée aux formes sévères, ou aux formes récurrentes chez l'adulte. Les recommandations dentaires préconisent de ne pas utiliser de solutions alcoolisées pour les aphtes. La plupart de ces molécules n'ayant pas d'AMM avant l'âge de 6 ans, on peut citer parmi les solutions buccales: la xylocaïne visqueuse, l'acide acétylsalicylique, des bains de bouche aux bicarbonates ou paroex. L'annexe 3 donne quelques exemples car il faut éviter l'automédication.

4.3.2 Traitement de fond

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement consensuel permettant de prévenir la récurrence des accès fébriles. Etant donné le caractère spontanément résolutif et bénin du PFAPA, peu de travaux testant l'efficacité de traitement de fond ont été étudiés. En pratique, cette discussion se pose pour les formes sévères avec important impact sur la qualité de vie.

► Colchicine

L'efficacité de la colchicine dans la prévention des crises du PFAPA est possible mais non clairement démontrée. Cette efficacité ne doit pas être évaluée avant 3 à 6 mois de traitement bien conduit. Ce traitement peut être proposé si le recours aux corticoïdes devient trop fréquent, en suivant les recommandations internationales pour les doses de départ chez l'enfant.

Recherche de contre-indications

Avant de démarrer le traitement, l'interrogatoire recherchera une prise concomitante de médicaments inducteurs du cytochrome P450 ou pouvant générer des cytopénies, une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique ou un désordre hématologique connu. On réalisera dans tous les cas, vue la toxicité potentielle de la colchicine lors de mésusages : une numération formule sanguine avec plaquettes, un dosage des transaminases, des γ GT, de la bilirubine et des phosphatases alcalines, un dosage de l'urée, de la créatinine et calcul du débit de filtration glomérulaire. Il existe une interaction entre la colchicine et les macrolides.

Les interactions médicamenteuses en particulier avec les macrolides doivent bien être indiquées au patient et sa famille.

Posologie

Il existe des recommandations internationales pour les doses de départ chez l'enfant :

Tableau 4 : Posologie de la colchicine

Enfants de moins de 5 ans	0,5 mg/jour soit ½ comprimé par jour
Enfants de 5 à 10 ans	1 mg/jour
>10 ans et Adultes	1 à 1,5 mg/jour

► Le thalidomide

Du fait de ses nombreux effets toxiques, son utilisation n'a jamais été testée dans le PFAPA qui est une maladie au bon pronostic. Sa prescription n'est donc pas recommandée dans le PFAPA.

► Autres traitements

Protecteurs gastriques

La cimétidine, antiH2 n'est pas recommandée. La cimétidine a été utilisée à la fin des années 1990 et au début des années 2000, avant que diverses études ne confirment son absence d'efficacité.

Amygdalectomie/adénoïdectomie

L'amygdalectomie plus ou moins associée à l'adénoïdectomie n'est pas non plus recommandée de façon systématique. Présentée comme un traitement curatif, cette chirurgie a une efficacité comprise entre 65 et 97% dans les études d'après Peridis et al.

L'intérêt d'une amygdalectomie dans le cadre d'un PFAPA est donc une décision au cas par cas. Celle-ci doit être évaluée et discutée entre le chirurgien ORL et le pédiatre référent. La seule indication formelle est l'existence d'une obstruction ORL importante responsable d'un syndrome d'apnées hypopnées du sommeil ou d'angines bactériennes récidivantes. En dehors de ce cas de figure, la décision est influencée par le retentissement fonctionnel des accès fébriles, l'âge du patient, la durée d'évolution du PFAPA et éventuellement l'existence d'autres comorbidités.

En cas de crises fréquentes nécessitant des corticoïdes plusieurs fois dans le mois, une amygdalectomie peut être discutée avec le médecin spécialiste des maladies auto-inflammatoires d'un CRMR ou CCMR. Il n'y a pas de consensus quant à l'âge minimum mais lorsque cela est possible, il est souvent conseillé d'attendre 6 ans.

Une consultation d'anesthésie est nécessaire au cours de laquelle le médecin doit s'assurer qu'il n'existe pas de maladie hémorragique. Les parents doivent être avertis que le succès d'une telle intervention est entre 80 et 95%, avec possibilité de récurrence (rare).

Les Anti Interleukine-1 hors AMM

L'utilisation de ces médicaments n'a pas sa place dans le traitement du PFAPA. Il existe très peu d'expérience en pédiatrie avec ces médicaments dans l'indication du PFAPA.

Seul certains cas adultes avec une forme sévère et réfractaire de PFAPA pourraient bénéficier d'un tel traitement, mais on ne sait pas à l'heure actuelle si ce sont de vrais PFAPA ou bien une maladie auto-inflammatoire génétique autre dont le gène ne serait pas encore connu.

► Traitement non pharmacologique et traitement adjuvants

Vitamine D

Indication

La vitamine D, 25-OHD3, a également été étudiée dans le PFAPA. Différents travaux, en particulier ceux de Stagi et al ont montré, qu'après supplémentation en vitamine D, les patients PFAPA présentaient des épisodes à la fois moins fréquents et plus courts. On peut donc adopter une supplémentation renforcée en vitamine D chez les patients PFAPA, à savoir une supplémentation continue toute l'année chez l'enfant et l'adolescent.

Posologie

Chez l'enfant (de plus de 18 mois)

Ainsi, en plus des doses de charge trimestrielle hivernale (100 000 UI) recommandées, deux doses de charge trimestrielle estivale (100 000 UI) peuvent être administrées soit une ampoule de 100 000 UI tous les 3 mois.

Chez l'adolescent

Ces recharges trimestrielles tout au long de l'année, peuvent être remplacées par des recharges semestrielles de 200 000 UI.

Chez l'adulte

Une supplémentation hivernale (100 000 UI à 2 reprises dans l'hiver ou 200 000 UI en prise unique) peut également être proposée.

4.3.3 Récapitulatif des thérapeutiques médicamenteuses dans le PFAPA

Tableau 5 Récapitulatif des thérapeutiques médicamenteuses dans le PFAPA

Molécule	Utilisation	Posologie	Voie d'administration
Paracétamol	Antipyrétique (Traitement de crise)	Pédiatrie : 15 mg/kg/jour en 4 prises Dose maximale 4 g/jour Adulte : 1 g 4x/jour	Per Os
Ibuprofene	Antipyrétique (Traitement de crise)	Pédiatrie : 20 à 30 mg/kg/jour en 3 à 4 prises Dose maximale 1200 mg/jour Adulte : 400 mg 3x/jour	Per Os
Prednisone	Traitement de crise	Pédiatrie : 1 mg/kg en prise unique	Per Os

		Adulte : 1 mg/kg en prise unique	
Prednisolone	Traitement de crise	Pédiatrie : 1 mg/kg en prise unique Adulte : 1 mg/kg en prise unique	Per Os
Betamethasone	Traitement de crise	Pédiatrie : 0,1 mg/kg en prise unique ou 10 gouttes/kg	Per Os
Vitamine D 100.000 UI	Traitement adjuvant	Pédiatrie : 100.000 UI tous les 3 mois Adulte : 100.000 UI à 2 reprises à 3 mois d'intervalle pendant hiver	Per Os
Vitamine D 200.000 UI	Traitement adjuvant	Pédiatrie (Adolescents) : 200.000 UI tous les 6 mois Adulte : 200.000 UI en prise unique	Per Os
Colchicine	Traitement de fond	Moins de 5 ans : 0,5 mg/jour 5 à 10 ans : 1 mg/jour Plus de 10 ans : 1 à 1,5 mg/jour	Per Os

Gestion non pharmacologique de la fatigue et de la douleur

La gestion non pharmacologique de la fatigue repose sur le repos pendant et au décours immédiat de la crise.

Une activité physique régulière et adaptée doit être encouragée, car elle peut être un facteur d'amélioration de la santé et de maîtrise de la maladie. Il existe généralement une désadaptation à l'effort, nécessitant un travail de réadaptation. Après cette étape, il est important de pratiquer une activité physique avec modération et progressivité.

La gestion non pharmacologique de la douleur repose sur des techniques simples de massage ainsi que de cryothérapie ou thermothérapie des zones douloureuses. L'auto-hypnose médicale, la relaxation et la sophrologie peuvent également s'avérer bénéfique afin de limiter le retentissement fonctionnel de la douleur.

► Vaccinations

Les recommandations vaccinales sont celles en vigueur au sein de la population générale.

La problématique réside dans le timing vaccinal. Il convient de réaliser les injections vaccinales entre les poussées, de préférence en dehors de toute corticothérapie pour assurer une réponse vaccinale correcte.

4.4 Education thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

4.4.1 Introduction

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un facteur important d'amélioration de la prise en charge des patients souffrant de maladies chroniques.

L'ETP a un rôle également très important dans le parcours de santé des patients atteints de maladies rares, d'autant plus qu'il existe des spécificités qui justifient l'intégration de l'ETP dans leur prise en charge globale :

- manque de connaissance ;

- errance diagnostique ;
- sentiment d'incompréhension de la part des patients et leurs familles ;
- isolement et éloignement des centres experts ;
- malades peu nombreux et dispersés sur le territoire ;
- hétérogénéité d'expression de la maladie.

La spécificité de l'ETP en pédiatrie est la relation à 3, c'est-à-dire soignant, patient et parents. L'enfant est l'élément central de cette triade relationnelle et doit être considéré par les soignants éducateurs comme une personne à part entière avec ses émotions, ses sensations et ses opinions. Néanmoins, dans les premières années de vie, la dépendance auprès des parents est quasi totale. Dans le cadre du PFAPA, du fait du jeune âge des patients, les programmes d'ETP doivent donc inclure la participation des parents pour une acquisition de compétences auprès de leur enfant.

En fonction de son développement et de sa maturité, l'enfant s'autonomise et prend sa place d'interlocuteur avec ses parents et les soignants afin de devenir acteur de sa propre santé. La participation de l'enfant à des séances d'ETP doit donc être évaluée au cas par cas selon l'âge et la maturité.

La participation à un programme d'ETP est généralement proposée dans trois situations principales du parcours de soins : 1. Proche de l'annonce diagnostique mais après la phase d'acceptation de la maladie ; 2. A tout moment du suivi lorsque le besoin s'en fait ressentir ou lorsque les traitements nécessitent des compétences particulières ; 3. Lors de la période de transition.

Des critères de priorité d'accès à l'ETP doivent être identifiés, par exemple :

- patients ayant des difficultés majeures dans la gestion du traitement ;
- patients en souffrance psychique et/ou physique ;
- patients déscolarisés ou avec des difficultés scolaires majeures ;
- adolescents proches de la transition vers la médecine de l'adulte.

4.4.2 Objectifs

Les objectifs pédagogiques des programmes d'ETP destinés aux enfant et adolescents atteints de PFAPA et à leurs parents concernent principalement :

► L'acquisition ou la mobilisation de compétences d'adaptation :

- reconnaître et exprimer le retentissement global de la maladie au quotidien ;
- être en mesure de s'expliquer et expliquer avec ses mots à son entourage le mécanisme et les manifestations principales de la maladie ;
- identifier ses ressources personnelles et externes à mobiliser pour répondre aux difficultés rencontrées ;
- impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent ;
- utiliser les ressources et les moyens permettant une scolarité et une orientation professionnelle adaptées ;
- apprendre les bonnes pratiques dans l'utilisation de l'information sur internet ;
- prendre des décisions et résoudre un problème lié à l'état de santé ;

- savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.

► **L'acquisition ou le maintien de compétences d'auto-soins :**

- reconnaître et savoir gérer une poussée inflammatoire et les éventuels facteurs déclenchant ;
- soulager ses symptômes en sachant adapter les doses des médicaments ;
- connaître, prévenir et gérer les principaux effets indésirables des médicaments ;
- connaître les interactions entre les différents médicaments (par exemple ibuprofène et autres AINS et/ou corticoïdes) ;
- reconnaître les signes cliniques nécessitant une consultation urgente ;
- gérer la fatigue chronique ;
- adapter la planification des consultations et examens de routine en fonction de la pathologie et du profil évolutif individuel.

4.5 Recours aux associations de patients

Les associations de patients ainsi que les réseaux de santé sont deux structures ayant un rôle primordial dans l'accompagnement des patients avec maladies rares. Les associations de patients permettent un accompagnement des malades et de leurs proches dans l'éducation thérapeutique, en collaboration avec les professionnels de santé, et pour faire aboutir un certain nombre de demandes visant à améliorer la vie quotidienne du patient. Les associations de patients offrent aussi un lieu d'écoute et d'échange où des patients et des parents peuvent se rencontrer.

Dans le cadre du PFAPA, une seule association accompagne ces patients en France : l'Association Française de la fièvre méditerranéenne familiale et des autres fièvres récurrentes héréditaires (AFFMF) : <https://www.affmf.com>.

En plus d'être un soutien pour les patients, l'AFFMF aide à développer l'information et la recherche sur les fièvres récurrentes de façon à améliorer le diagnostic et la prise en charge de ses malades. Elle travaille en partenariat avec les collectifs d'association, des associations européennes, la filière FAI²R et le réseau de santé RESRIP (Réseau pour les Rhumatismes Inflammatoires Pédiatriques en Île de France). L'AFFMF a été à l'initiative de « Rare Disease Communities d'EURORDIS pour la FMF », un réseau européen d'aide aux patients atteints de maladies rares.

5. Suivi

5.1 Objectifs

5.1.1 Pour les patients :

- permettre le confort quotidien ;
- prendre en charge les accès inflammatoires ;
- prévenir au moins partiellement les poussées ;
- préserver la qualité de vie et l'insertion scolaire et/ou socio-professionnelle ;
- préserver le développement psychosocial et affectif ;
- assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte pour les patients avec des signes persistants au-delà de l'adolescence.

5.1.2 Pour les aidants :

Il est par ailleurs essentiel d'accompagner les aidants afin de préserver :

- l'insertion socio-professionnelle des aidants ;
- la qualité de vie des parents et de la fratrie.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin (généraliste ou pédiatre) traitant de ville. Dans les cas les plus sévères en pédiatrie et pour tous les patients adultes, cette coordination se fait sous la direction du médecin spécialiste (pédiatre ou interniste en fonction de l'âge du patient) issu du CRM et de ses centres de compétence. Les spécialistes le plus souvent impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section prise en charge thérapeutique (chapitre 4.2).

Les réseaux de santé tels que le RESRIP (réseau pour les patients atteints de Rhumatismes Inflammatoires Pédiatriques habitant en Île de France) peuvent intervenir afin de mieux coordonner le parcours de santé du patient et soutenir le patient et sa famille dans les différents domaines du quotidien (école, sport, loisirs...).

5.2.1 Planification des consultations

Les consultations nécessaires dans le parcours de soin sont fonction de l'équilibre global de la maladie. De manière générale, les patients atteints de PFAPA non compliqué et bien équilibré devraient être reçus en consultation deux fois par an pour examen clinique et dépistage de complications et d'effets indésirables liés au traitement. Ce suivi peut être assuré par le médecin ou le pédiatre traitant, mais un contact avec un centre de référence ou de compétence est recommandé au minimum tous les ans. Le rythme des consultations au centre de référence/compétence peut se révéler plus important pour les patients instables ou avec une forme sévère de la maladie.

5.2.2 Contenu des consultations

Les consultations de suivi doivent contenir au minimum :

- une évaluation de l'activité de la maladie (nombre de poussées en 6 mois, nombre de jours d'absence à l'école ou au travail) et des séquelles de la maladie ;
- un examen clinique complet ;
- une évaluation de la croissance et du développement psychomoteur chez l'enfant ;
- une évaluation de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne et le fonctionnement social ;
- une vérification du calendrier vaccinal ;
- une évaluation de l'activité physique et sportive.

5.2.3 Evaluation de l'activité et de la qualité de vie

La consultation de suivi comprend un examen clinique complet avec mesure de la taille, du poids et de la pression artérielle à chaque consultation.

En l'absence de score défini pour le suivi, les paramètres suivants permettent une évaluation globale de l'activité de la maladie :

- présence/absence d'épisodes fébriles (le cas échéant, noter la température maximale, la fréquence et la durée des épisodes fébriles) ;
- présence/absence d'aphtose buccale (le cas échéant, noter la fréquence, la durée et la topographie) ;
- présence/absence de douleurs pharyngées ;
- présence/absence d'adénopathies cervicales ;
- présence/absence de céphalées ;
- présence d'autres symptômes.

La qualité de vie pourra être mesurée par les échelles de qualité de vie (PedsQL chez les enfants ou SF-36 chez les adultes) ou par une EVA globale.

5.3 Examens complémentaires

5.3.1 PFAPA classique chez l'enfant

Pas de surveillance particulière. Le bilan dépend de l'évolution clinique et des thérapies administrées.

5.3.2 PFAPA chez l'adulte

La présentation oriente vers une autre pathologie : il est nécessaire de vérifier que le patient réponde toujours aux critères de PFAPA classiques. Le diagnostic est-il maintenu ou une nouvelle consultation en CRMR est-elle nécessaire ? Il faut notamment toujours éliminer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

5.4 Prise en charge de certaines situations particulières

5.4.1 Fertilité, grossesse allaitement

Il n'y a pas de données publiées sur ces situations dans le PFAPA. Cependant dans notre expérience de centre de référence, les patients adultes avec PFAPA n'ont pas de diminution de leur fertilité et les femmes ont pu mener des grossesses à terme et allaiter sans soucis.

En cas de traitement au long cours par colchicine, il faut adopter les mêmes recommandations que dans la fièvre méditerranéenne familiale : poursuite pendant toute la grossesse et l'allaitement, mais ne pas allaiter dans les 2 à 4 heures qui suivent la prise de colchicine.

5.4.2 Formes sévères et amylose inflammatoire

Un suivi plus soutenu et des examens complémentaires supplémentaires peuvent s'avérer nécessaire pour des patients atteints d'une forme sévère (accès inflammatoires très fréquents et/ou inflammation chronique).

Il n'y a à ce jour aucun cas rapporté de PFAPA compliqué d'amylose rénale. Il faut cependant la rechercher systématiquement chez les adultes. Son apparition pourrait être le témoin d'un diagnostic autre que le PFAPA, notamment un déficit en mévalonate kinase.

5.4.3 Transition chez un jeune n'ayant pas guéri à sa majorité

Les jeunes avec une forme de PFAPA qui n'a pas spontanément régressé à l'adolescence doivent faire l'objet d'une attention particulière au moment de la transition afin de ne pas être perdus de vue. En effet, il faudra non seulement assurer le suivi au long cours de cette maladie devenue chronique mais encore rester vigilant quant à la possibilité de découvrir une maladie monogénique ou polygénique qui ressemblait jusqu'alors à un PFAPA comme un déficit en mévalonate kinase ou un syndrome TRAPS ou une autre maladie auto-inflammatoire inclassée. Une présentation du patient par l'équipe de pédiatrie lors d'une consultation de transition avec les pédiatres et les médecins de l'adulte (internistes ou rhumatologues) doit être réalisée avec histoire clinique, biologique et thérapeutique détaillée ainsi qu'un état des lieux des complications de la maladie lors du passage chez les adultes et des correspondants habituels (orthopédiste, endocrinologue, cardiologue, ophtalmologiste, psychologue...) si besoin. Le plus souvent le patient vient avec un ou des membres de sa famille et son carnet de santé. Une session d'éducation thérapeutique s'avère souvent très utile pour que le jeune connaisse bien sa maladie et son traitement.

Un suivi rapproché est proposé au jeune tous les 6 mois avec consultation clinique, prise de sang pour vérifier l'absence d'inflammation. Il convient d'aborder les points suivants lors des premières consultations :

- consommation de tabac, cannabis, drogues, alcool ;
- sexualité, moyen de contraception ;
- état vaccinal ;
- statut scolaire, souhait professionnel.

5.4.4 PFAPA chez l'adulte

La présentation oriente vers une autre pathologie : il est nécessaire de vérifier que le patient réponde toujours aux critères de PFAPA classiques. Le diagnostic est-il maintenu ou une nouvelle consultation en CRMR est-elle nécessaire ?

ANNEXE 1 – LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE DE LA FILIERE FAI²R POUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES ET POUR LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs ADULTES			
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site coordonnateur)	Lille, CHU	HACHULLA	Éric
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site constitutif)	Brest, CHU	DEVAUCHELLE-PENSEC	Valérie
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	AMOURA	Zahir
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site constitutif)	Martinique, CHU	DELIGNY	Christophe
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	MOUTHON	Luc
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP	MARIETTE	Xavier
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	CACOUB	Patrice
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	FARGE-BANCEL	Dominique
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site coordonnateur)	Strasbourg, CHRU	MARTIN	Thierry
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site constitutif)	Bordeaux, CHU	RICHEZ	Christophe
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	GRATEAU	Gilles
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	SAADOUN	David

Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs PEDIATRIQUES			
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site coordonnateur)	Le Kremlin Bicêtre	KONÉ-PAUT	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Montpellier, CHU	TOUITOU	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Versailles, CH	HENTGEN	Véronique
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	QUARTIER-DIT-MAIRE	Pierre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)	Paris, AP-HP	MEINZER	Ulrich
Centres de compétence pour les maladies auto-immunes et systémiques rares ADULTES			
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Angers, CHU	LAVIGNE	Christian
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Amiens, CHU	DUHAUT	Pierre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Annecy-Genevois, CH	BEREZNE	Alice
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Besançon, CHRU	MAGY-BERTRAND	Nadine
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Boulogne-sur-Mer, CHU	BATAILLE	Pierre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Caen, CHU	AOUBA	Achille
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Clermont-Ferrand, CHU	AUMAITRE	Olivier

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Colmar, CH	KIEFFER	Pierre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Créteil, AP-HP	GODEAU	Bertrand
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Dijon, CHU	BONNOTTE	Bernard
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Tours, CHU	DIOT	Élisabeth
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Grenoble, CHU	BOUILLET	Laurence
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Guadeloupe, CHU	CORDEL	Nadège
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Ile de la Réunion, CHU	RAFFRAY	Loïc
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Limoges, CHU	FAUCHAIS	Anne-Laure
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Lyon, CHU	HOT	Arnaud
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Marseille, AP-HM	HARLE	Jean-Robert
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Montpellier, CHU	MOREL	Jacques
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nancy, CHRU	WAHL	Denis
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nantes, CHU	HAMIDOU	Mohamed
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nice, CHU	FUZIBET	Jean-Gabriel
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	UZUNHAN	Yurdagul
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	PAPO	Thomas

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, GHDCSS	ZIZA	Jean-Marc
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	KARRAS	Georges-Alexandre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	FAIN	Olivier
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	MAHR	Alfred
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Denis, CH	LHOTE	François
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Poitiers, CHU	ROBLOT	Pascal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Reims, CHU	PENNAFORTE	Jean-Loup
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rennes, CHU	JEGO	Patrick
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rouen, CHU	LEVESQUE	Herve
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Étienne, CHU	CATHEBRAS	Pascal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Toulouse, CHU	CHAUVEAU	Dominique
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Valenciennes, CH	QUEMENEUR	Thomas
Centres de compétence PEDIATRIQUES			
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Amiens	DJEDDI	Djamal
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Angers	PELLIER	Isabelle

Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Belfort	LOHSE	Anne
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Besançon	BALLOT-SCHMIT	Claire
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Brest	DEVAUCHELLE	Valérie
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Grenoble	BARBIER	Catherine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marne-la-Vallée	AGBO-KPATI	Placide
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marseille	JURQUET	Anne-Laure
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Montpellier	JEZIORSKI	Éric
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Nantes	LACROIX	Sylvie
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Orléans	TALMUD	Déborah
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Poitiers	SOLAU-GERVAIS	Élisabeth
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Rouen	GRALL-LEROSEY	Martine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Toulouse	PAJOT	Christine

Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Villefranche-sur-Saône	REMY-PICCOLO	Vanessa
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Martinique	HATCHUEL	Yves
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Paris, AP-HP	WIPFF	Julien
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Grenoble	PAGNIER	Anne
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Marseille	RETORNAZ	Karine
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Toulouse	DECRAMER	Stéphane
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Bordeaux	PILLET	Pascal
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Caen	DESDOITS	Alexandra
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Clermont-Ferrand	MERLIN	Étienne

Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Dijon	BOTTOLIER	Élodie
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Lille	REUMAUX	Héloïse
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nancy	LEMELLE	Irène
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nîmes	TRAN	Tu-Anh
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Reims	PIETREMENT	Christine
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Rennes	DESPERT	Véronique
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Saint-Étienne	STEPHAN	Jean-Louis
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Strasbourg	TERZIC	Joëlle

Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Tours	HOARAU	Cyrille
--	-------	--------	---------

Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients



Centre de Référence des
Maladies Auto-Inflammatoires et
Amylose Inflammatoire <https://ceremaia.fr/>



Filière de santé des
Maladies Auto-Immunes et
Auto-Inflammatoires Rares

www.fai2r.org

Page dédiée au PFAPA :
<https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/x-autres-maladies-auto-inflammatoires/pfapa>



Portail Européen d'informations sur les
maladies rares et les médicaments
orphelins en accès libre

<https://www.orpha.net/>

Fiche maladie rare PFAPA :
<https://urlz.fr/a5HS>



Collectif d'associations de malades et
de parents de malades

<https://www.alliance-maladies-rares.org/>



Alliance européenne non
gouvernementale d'associations de
malades

<https://www.eurordis.org/fr>



Association de professionnels de santé,
ayant pour missions de coordonner le
parcours de santé d'enfants et
d'adolescents atteints de maladies
rhumatologiques et inflammatoires
chroniques, autour de leur lieu de vie...

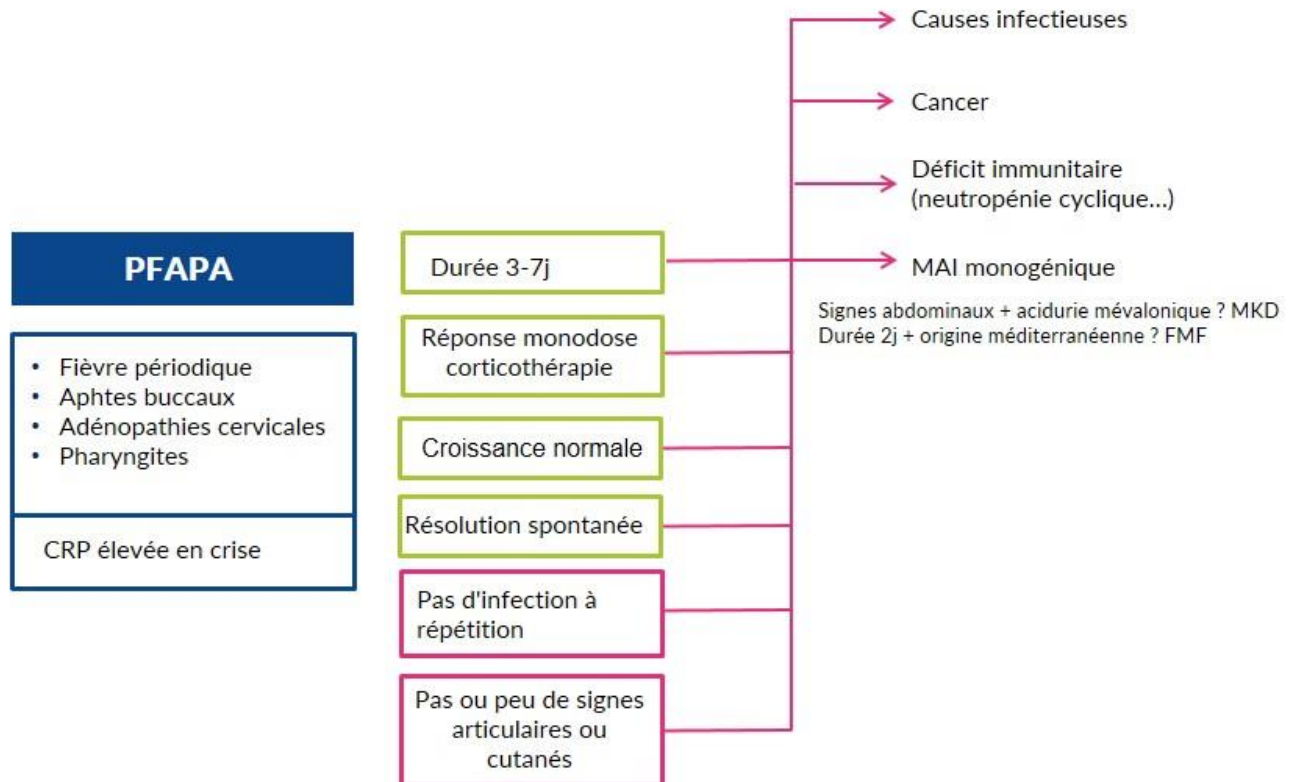
<http://www.resrip.fr/>



Groupe d'experts
de la douleur de l'enfant

<https://pediadol.org/>

ANNEXE 2 – ARBRE DECISIONNEL EN VUE DU DIAGNOSTIC



ANNEXE 3 - SCORE AIDAI

Nom:			Age:				Mois:				Année:		
Symptomatologie des maladies auto-inflammatoires													
Jours	Fièvre ≥38°C	Symptomato- logie générale	Douleurs abdo- minales	Nausées/ vomisse- ments	Diarrhée	Céphalées	Douleurs thoraciques*	Ganglions douloureux	Douleurs articulaires ou musculaires	Gonflement des articulations	Manifesta- tions oculaires	Eruption cutanée	Antalgiques **
Cotation	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													

Chaque grille représente un mois et les lignes les jours correspondants. Veuillez remplir la grille **au moment des poussées** en y cochant vos symptômes et ceci pendant **toute la durée** de la poussée. Veuillez remplir une **grille différente chaque mois**. Dans le cas où vous n'avez pas de poussée dans le mois, ramener la grille vide à votre médecin référent. Ne coter **que les symptômes dus à votre maladie** auto-inflammatoire.

* les douleurs thoraciques sont les douleurs dans la poitrine

** les traitements antalgiques sont les traitements pris pour calmer la douleur (ex le paracétamol (Doliprane®, Efferalgan®), l'aspirine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la codéine...)

ANNEXE 4 - TRAITEMENTS LOCAUX DES APHTES DOULOUREUX CHEZ L'ENFANT

Propriétés	Nom	Molécules	Dose	Dose max	Précautions	Durée	Action
Antalgiques							
Gel	Pansoral pommade ou gel®	Salicylate de choline chlorure de cetalkonium	1-4 application/j	4/j	Enfants >6ans, allergie aux salicylés	5j	Antalgique antispetique Attention contient de l'alcool
	Aftagel®	Sulfate de zinc, lidocaïne	1 application à renouveler si nécessaire	2 applications/j		5j	Antalgique, antiseptique
	Pyralvex® gel	Racine de rhubarbe acide salicylique	4 applications/j	4 applications/j	Enfants >6ans, allergie aux salicylés	5j	Anti-inflammatoire, antalgique
Solution gingivale	Pyralvex® solution	Racine de rhubarbe acide salicylique	4 applications/j	4 applications/j	Enfants >6ans, allergie aux salicylés	5j	Anti-inflammatoire, antalgique
Cp	Aphtoral®	Chlorexidine Tétracaïne et acide ascorbique	Enfant: 6-15 ans 1cp à sucer à renouveler au bout de 2h Adulte: 1cp à sucer à renouveler au bout de 2h	3cp/j pour l'enfant et 4cp/j pour l'adulte	Enfant > 6 ans. A prendre à distance des repas ou boissons. CI femme enceinte ou allaitante pour aphtoral	5j	Antiseptique avec anesthésique local Action trophique sur le tissu conjonctif
	Drill®	Chlorexidine Tétracaïne					Antiseptique avec anesthésique local
	Lysopaïne®	Lysozymes cetylpyridinium	1 cp à sucer à renouveler au bout de 2h	6cp/j	>6 ans	5j	Antiseptique et antibactérien naturel

Propriétés	Nom	Molécules	Dose	Dose max	Précautions	Durée	Action
Protecteur/Cicatrisant							
Gel	Bloxaphte® gel junior ou adulte	Acide hyaluronique	3 applications/j	3 applications/j	Enfants > 30 mois	5j	Anti-inflammatoire, anti-oedémateux, cicatrisant
	Borostyrol® gel	Acide hyaluronique	3 applications/j	3 applications/j	Enfants > 36 mois	5j	Anti-inflammatoire, anti-oedémateux, cicatrisant
	Hyalugel® adulte/Ado	Acide hyaluronique	5 applications/j	5 applications/j	Enfants > 30 mois pour le gel Ado	5j	Anti-inflammatoire, anti-oedémateux, cicatrisant
Solution gingivale	Urgo aphte filmogène®	Dérivés cellulose, acide carboxylique, acide minéral	1 application avant les repas	4x/j	Enfant > 6 ans et CI femme enceinte	5j	Antalgique, cicatrisant, protection
cp	Lyso-6®	Lysozymes Pyridoxine	1 cp à sucer à renouveler au bout de 1h	8cp/j	> 6 ans CI si traitement par levodopa	5j	Antibactérien naturel et cicatrisant

Propriétés	Nom	Molécules	Dose	Dose max	Précautions	Durée	Action
Traitements locaux							
1ère intention	ULCAR 1g ® suspension buvable en sachets	Sucralfate	5mlx4/j (2 sachets dans 1 verre d'eau, en gargarisme 4 fois par jour (après les repas) puis recracher, ou directement sur les lésions)	4x/j	> 14 ans	5j	action topique protectrice
2ème intention (si aphtose sévère) Corticoïdes ou AINS	Betneval 0,1mg buccal®	bétaméthasone	Sucer lentement les comprimés, sans les croquer ni les avaler, jusqu'au délitement complet.	5-10/j	> 6 ans. Bains de bouche. Ne pas avaler	quelques jours	Anti-inflammatoire
	Dermoval®	clobétasol propionate	application ponctuelle sur la muqueuse buccale		> 6 ans. Ne pas avaler	quelques jours	Anti-inflammatoire
	Solupred® effervescent	Prednisolone	Adulte 60mg enfant 15mg dans 250ml d'EPPI	3-4x/j	> 6 ans. Bains de bouche. Ne pas avaler	quelques jours	Anti-inflammatoire
	Aspegic	acide acétylsalicylique	1g	1 sachet dans 1/2 verre d'eau	> 6 ans. Bains de bouche ne pas avaler	quelques jours	Anti-inflammatoire

Propriétés	Nom	Molécules	Dose	Dose max	Précautions	Durée	Action
Antispetiques locaux (éviter ceux avec alcool)							
	Paroex®	Chlorexidine 0,12% + eau purifiée	15ml pur 2-3x/j		> 6 ans. Garder en bouche 1minute puis recracher. Ne pas boire ni manger 30minutes après pour que le principe actif agisse	5j	Antiseptique
Hygiène buccale							
Bains de bouche au bicarbonate	Solucare®	Bicarbonate de sodium 1,4% solution	3x/j après chaque repas	3/j	> 6 ans. Bains de bouche et/ou nettoyage de la langue et cavité buccale avec un bâtonnet mousse.	5j	
	Bicârome®	Bicarbonate de sodium 1,4% cp	1cp dans 60ml d'eau x 3/j après chaque repas	3/j	> 6 ans. Bains de bouche et/ou nettoyage de la langue et cavité buccale avec un bâtonnet mousse.	5j	
	Bicarbonate de Sodium Officinal® Poudre 250g	Bicarbonate de sodium 1,4% poudre	1 c à café dans 1/2 verre d'eau x 3/j après chaque repas	3/j	> 6 ans. Bains de bouche et/ou nettoyage de la langue et cavité buccale avec un bâtonnet mousse.	5j	
Détartrage/an et éviter: bains de buche à base d'alcool, Stick à lèvres avec glycérine qui assèchent, Bâtonnets citronnés ou solution contenant du citron, Médicaments écrasés, gélules ouvertes déposées directement dans la bouche, Aliments aphtogènes: épices, sodas, vinaigre, citron, alcool							

Recommandations selon aphtes et ulcérations de Loïc vaillant 2016

- 1- Antalgiques + traitement local
- 2- Bains de bouche antiseptiques locaux et/ou protecteurs
- 3- Traitements systémiques

BIBLIOGRAPHIE

Définition

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 Oslo Nor* 1992. févr 2013;102(2):187-92.

Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. janv 1987;110(1):43-6.

Recherches de contre-indications au traitement

Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2016;45(4):471-4.

Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Jt Bone Spine Rev Rhum*. juill 2016;83(4):406-11.

Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 09 2018;13(1):132.

Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. déc 2013;43(3):387-91.

Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial

Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. févr 2007;119(2):e474-483.

Koné-Paut I, Galeotti C. Current treatment recommendations and considerations for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(10):1083-92.

Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. nov 2010;74(11):1203-8.

Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. août 2008;97(8):1090-2.

Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, 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 U S A*. 26 avr 2011;108(17):7148-53.

Précautions d'emploi des AINS [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf

RCP Anakinra [Internet]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180406140476/anx_140476_fr.pdf

RCP Canakinumab [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137164/anx_137164_fr.pdf

Diagnostic

Anton-Martin P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S, Allende LM, Cuesta Rubio MT, López González MF, Ramos Amador JT. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr*. 2011;170(12):1563-8.

Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL, Emmi G, Verrecchia E, Patisso I, et al. Diagnostic Criteria for Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Front Immunol*. 2017;8:1018.

Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. mai 2015;74(5):799-805.

Hofer M, Pillet P, Cochard M-M, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatol Oxf Engl*. juin 2014;53(6):1125-9.

Lidar M, Giat E. An Up-to-date Approach to a Patient with a Suspected Autoinflammatory Disease. *Rambam Maimonides Med J*. 30 janv 2017;8(1).

Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. janv 1987;110(1):43-6.

Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect*. janv 2014;68 Suppl 1:S83-93.

Ovetchkine P, Bry ML, Reinert P. [Marshall syndrome: results of a retrospective national survey]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. juin 2000;7 Suppl 3:578s-82s.

Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome

(PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J IMAJ*. mai 2008;10(5):358-60.

Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child*. déc 2006;91(12):981-4.

Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. juill 1999;135(1):15-21.

Torreggiani S, Filocamo G, Esposito S. Recurrent Fever in Children. *Int J Mol Sci*. 25 mars 2016;17(4):448.

Touitou I, Koné-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. oct 2008;22(5):811-29.

Vaillant L, Samimi M. [Aphthous ulcers and oral ulcerations]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. févr 2016;45(2):215-26.

ETP

BEAUVAIS C. Education Thérapeutique du Patient en Rhumatologie. Maloine (17 avril 2015). (Education du patient).

Colson S, Gentile S, Côté J, Lagouanelle-Simeoni M-C. [Paediatric specificities of the concept of therapeutic patient education: review of the literature from 1998 to 2012]. *Sante Publique Vandoeuvre--Nancy Fr*. juin 2014;26(3):283-95.

Arbre décisionnel pour les soins de bouche [Internet]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwi3p7yjqJ3jAhVFzhoKHQpZCmQQFjAAegQIABAB&url=https%3A%2F%2Fwww.cnr.fr%2FIMG%2Fpdf%2FSoins_de_bouche_net_04.pdf&usg=AOvVaw2DUFXXMuV8s-beCH3TgxsM

Harmonisation des pratiques concernant la prescription médicale des soins de bouche dans un Centre Hospitalier [Internet]. Disponible sur: <https://www.synprefh.org/files/file/espac e->

congres/hopipharm/hopipharm2016_pdf-communications/hopi2016_comm-orale-13.pdf

Hygiène bucco dentaire et soins de bouche [Internet]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjL3EqJ3jAhXHzIU KHVheBN0QFjAAegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fwww.cpias-nouvelle-aquitaine.fr%2Fwp-content%2Fuploads%2F2015%2F12%2FARCA_2016_BOISSEAU.pdf&usg=AOvVaw0-r8tJHNIR2ofp4Jh6zCHL

Marshall's syndrome or PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome : fiche Orphanet [Internet]. Disponible sur: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiTrerVpZ3jAhVE6RoKHbfOBdcQFjAAegQIARAC&url=http%3A%2F%2Finpes.santepubliquefrance.fr%2FFormationsEpS%2Fpdf%2Fdispenser-ETP.pdf&usg=AOvVaw3oBBYeb-SE6TIYBb5sygAN>

Problematique NDE, Soins UNRDE. Amygdalectomie avec ou sans adénoïdectomie chez l'enfant ou l'adolescent (moins de 18 ans) Synthèse de données de la littérature. 2012 [Internet]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwit0o7rpp3jAhVlx4UKHeioCNQQFjAAegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fportail%2Fjcms%2Fc_1546922%2Ffr%2Famygdalectomie-avec-ou-sans-adenoidectomie-chez-l-enfant-ou-l-adolescent-moins-de-18-ans-note-de-problematique&usg=AOvVaw0ppd-bOZsLB86H1NwIFKP8

Rapport de l'OMS-Europe, publié en 1996, Therapeutic Patient Education –Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, traduit en français en 1998. [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107997/E93849.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Recommandations HAS. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Juin 2007 [Internet]. Disponible sur:

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEWjYzP6ypZ3jAhVRPBoKHdKeBpIQFjAAegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fportail%2Fupload%2Fdocs%2Fapplication%2Fpdf%2Fetp_-_guide_version_finale_2_.pdf&usg=AOvVaw1oFiQNf95pC6d3RTVhUBBu

Référentiel des compétences pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient dans le cadre d'un programme. INPES. Saint-Denis, juin 2013 [Internet]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiTrerVpZ3jAhVE6RoKHbfOBdcQFjAAegQIARAC&url=http%3A%2F%2Finpes.santepubliquefrance.fr%2FFormationsEpS%2Fpdf%2Fdispenser-ETP.pdf&usg=AOvVaw2Z3_XZqMC04usqtuapdLeg

Objectifs et professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique et le suivi

Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. Orphanet J Rare Dis. 09 2018;13(1):132.

Prise en charge thérapeutique

Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. Clin Dermatol. août 2016;34(4):482-6.

Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphtous stomatitis,

pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Jt Bone Spine Rev Rhum.* juill 2016;83(4):406-11.

Erdogan F, Kulak K, Öztürk O, İpek İÖ, Ceran Ö, Seven H. Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial. *Paediatr Int Child Health.* nov 2016;36(4):270-4.

Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2010;99(2):178-84.

Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. *Clin Rheumatol.* janv 2019;38(1):11-7.

Gunes M, Cekic S, Kilic SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* juin 2017;59(6):655-60.

Kraszewska-Głomba B, Matkowska-Kocjan A, Miśkiewicz K, Szymańska-Toczek Z, Wójcik M, Banyś D, et al. Mumps, measles and rubella vaccination in children with PFAPA syndrome. *Vaccine.* 21 2016;34(48):5903-6.

Król P, Böhm M, Sula V, Dytrych P, Katra R, Nemcová D, et al. PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2013;31(6):980-7.

Lopalco G, Rigante D, Vitale A, Caso F, Iannone F, Cantarini L. Canakinumab efficacy in refractory adult-onset PFAPA syndrome. *Int J Rheum Dis.* août 2017;20(8):1050-1.

Mahamid M, Agbaria K, Mahamid A, Nseir W. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* mars 2013;77(3):362-4.

Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amarilyo G, Barron K, Kim H, et al. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatol Int.* juin 2017;37(6):883-9.

Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* nov 2010;74(11):1203-8.

Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* nov 2010;74(11):1203-8.

Rigante D, Gentileschi S, Vitale A, Tarantino G, Cantarini L. Evolving Frontiers in the Treatment of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Isr Med Assoc J IMAJ.* juill 2017;19(7):444-7.

Rigante D, Gentileschi S, Vitale A, Tarantino G, Cantarini L. Evolving Frontiers in the Treatment of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Isr Med Assoc J IMAJ.* juill 2017;19(7):444-7.

Rigante D, Vitale A, Natale MF, Lopalco G, Andreozzi L, Frediani B, et al. A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol.* févr 2017;36(2):463-8.

Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* juin 2014;78(6):964-8.

Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* juin 2014;78(6):964-8.

Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw.* juin 2006;17(2):90-7.

Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, 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 U S A.* 26 avr 2011;108(17):7148-53.

Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. août 2008;97(8):1090-2.

Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* mai 2013;72(5):678-85.

Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 27 juin 2016;14(1):38.

Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* mars 2012;19(3):316-28.

Yazgan H, Gültekin E, Yazıcılar O, Sagun ÖF, Uzun L. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: preliminary study. *Int J Pediatr*

Otorhinolaryngol. nov 2012;76(11):1588-90.

Conseil génétique

Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S, Allende LM, Cuesta Rubio MT, López González MF, et al. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr.* déc 2011;170(12):1563-8.

Bens S, Zichner T, Stütz AM, Caliebe A, Wagener R, Hoff K, et al. SPAG7 is a candidate gene for the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy (PFAPA) syndrome. *Genes Immun.* mai 2014;15(3):190-4.

Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugin J, Martinon F, Busso N, Hofer M. Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome Is Associated with a CARD8 Variant Unable To Bind the NLRP3 Inflammasome. *J Immunol Baltim Md* 1950. 01 2017;198(5):2063-9.

Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gête A, Vanoni F, Superti-Furga A, Hofer M, et al. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep.* 19 mai 2015;5:10200.

Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Kawamoto N, Kasahara K, Ohara O, et al. Clinical and genetic characterization of Japanese sporadic cases of periodic Fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome from a single medical center in Japan. *J Clin Immunol.* juill 2014;34(5):584-93.

Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčin T. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:293417.

Salehzadeh F, Vahedi M, Hosseini-Asl S, Jahangiri S, Habibzadeh S, Hosseini-Khotbesara M. PFAPA and 12 Common MEFV Gene Mutations Our Clinical Experience. Iran J Pediatr. févr 2014;24(1):64-8.

Yamagami K, Nakamura T, Nakamura R, Hanioka Y, Seki K, Chiba H, et al. Familial Mediterranean fever with P369S/R408Q exon3 variant in pyrin presenting as symptoms of PFAPA. Mod Rheumatol. mars 2017;27(2):356-9.