



**HAL**  
open science

## Cohorte rétrospective, multicentrique de PFAPA avec évaluations des scores diagnostiques

Juliette Apert

► **To cite this version:**

Juliette Apert. Cohorte rétrospective, multicentrique de PFAPA avec évaluations des scores diagnostiques. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03456451

**HAL Id: dumas-03456451**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03456451v1>**

Submitted on 30 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Juliette APERT**

Le 30 septembre 2021

TITRE :

Cohorte rétrospective, multicentrique de PFAPA avec évaluations des scores  
diagnostiques

Directeur de thèse : Pr JEZIORSKI Eric Professeur des Universités – Pédiatrie

JURY

Président : Pr TRAN Tu-anh – Professeur des Universités – Pédiatrie

Assesseurs :

Pr TOUITOU Isabelle – Professeur des universités – Génétique médicale

Dr FOURNIER Philippe – Docteur en médecine – Urgences pédiatriques

Pr JEZIORSKI Eric - Professeur des Universités – Pédiatrie

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Juliette APERT**

Le 30 septembre 2021

TITRE :

Cohorte rétrospective, multicentrique de PFAPA avec évaluations des scores  
diagnostiques

Directeur de thèse : Pr JEZIORSKI Eric Professeur des Universités – Pédiatrie

JURY

Président : Pr TRAN Tu-anh – Professeur des Universités – Pédiatrie

Assesseurs :

Pr TOUITOU Isabelle – Professeur des universités – Génétique médicale

Dr FOURNIER Philippe – Docteur en médecine – Urgences pédiatriques

Pr JEZIORSKI Eric - Professeur des Universités – Pédiatrie

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORiot Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUITER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIER Jean Pierre

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

---

**Praticiens Hospitaliers Universitaires**

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Héléne	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**PH chargés d'enseignements**

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maitres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire





**Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

**MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

**MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

**Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérômes

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

MOUZAT Kévin

Biochimie et biologie moléculaire

PANABIÈRES Catherine

Biologie cellulaire

RAVEL Christophe

Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris

Physiologie

STERKERS Yvon

Parasitologie et mycologie

THEVENIN-RENE Céline

Immunologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERGOUGNOUX Anne

Génétique

CHIRIAC Anca

Immunologie

DE JONG Audrey

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DU THANH Aurélie

Dermato-vénérologie

FITENI Frédéric

Cancérologie ; radiothérapie

GOUZI Farès

Physiologie

HERRERO Astrid

Chirurgie viscérale et digestive

HUBERLANT Stéphanie

Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale

KUSTER Nils

Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain

Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie

Thérapeutique; addictologie

ROUBILLE Camille

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

SZABLEWSKY

Anatomie et cytologie pathologiques

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel**

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

##### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

##### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

#### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Héléne	Radiologie et imagerie médicale
<b><u>PU-PH de 2ème classe</u></b>	
BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

TOUITOU Isabelle	Génétique
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique



DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénérologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

---

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

### Docteurs Emérites

PRAT Dominique  
PUJOL Joseph

# SOMMAIRE

<b>I. REMERCIEMENTS</b>	<b>20</b>
<b>II. INTRODUCTION</b>	<b>24</b>
A. DESCRIPTION EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DU PFAPA	24
B. THERAPEUTIQUES	24
C. CONTEXTE DE L'ETUDE	25
<b>III. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>25</b>
A. DESCRIPTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	25
B. DONNEES RECUEILLIES	26
<b>IV. RESULTATS</b>	<b>27</b>
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE	27
B. ETUDE DES SCORES DIAGNOSTIQUES	28
C. PROFIL DES PATIENTS EN FONCTION DES SCORES COMPLETES	29
D. THERAPEUTIQUES ET EFFICACITE	30
<b>V. DISCUSSION</b>	<b>31</b>
A. SCORES DIAGNOSTIQUES ET PFAPA	31
B. LIMITES DE L'ETUDE	32
C. LIEN ENTRE PFAPA ET FMF	33
D. LIEN ENTRE PFAPA ET MALADIE DE KAWASAKI	34
E. COMPARAISON AVEC DONNEES DE LA LITTERATURE	34
<b>VI. CONCLUSION</b>	<b>36</b>
<b>VII. BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>36</b>
<b>VIII. ANNEXES</b>	<b>42</b>

## I. REMERCIEMENTS

A **Monsieur le Professeur TU-ANH Tran**, vous me faites l'honneur de présider ce jury ; veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A **Madame le Professeur TOUITOU Isabelle**, pour avoir accepté de siéger à ce jury et d'évaluer ce travail ; veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

A **Monsieur le Professeur JEZIORSKI Eric**, pour votre accompagnement dans la rédaction de cette thèse, votre disponibilité et votre soutien pour la réalisation de mon projet professionnel. Merci pour votre enthousiasme à tout moment.

A **Monsieur le Docteur FOURNIER Philippe**, pour m'avoir appris la rigueur pour la tenue et la présentation des dossiers (big-brother), les cafés pas très bons de la machine à café et m'avoir transmis l'envie de travailler aux urgences pédiatriques. Merci pour tout ce que tu m'as appris !

A **mes parents**, qui ont toujours cru en moi et qui n'ont toujours soutenue même dans les moments difficiles. Je ne serais pas devenue la personne que je suis sans vous et je ne vous remercierais jamais assez pour ça.

A mon grand frère **Antoine**, qui est mon modèle et mon soutien inébranlable. J'espère que tu es aussi fier de moi que je le suis de toi. A tous nos souvenirs et aux futurs que nous allons créer. Je serais toujours là pour toi.

A ma grand-mère **Jacqueline**, pour ta dévotion à notre famille, pour les milliers de souvenirs dans votre maison et m'avoir appris à bien utiliser les mots du dictionnaire.

A ma grand-mère **Françoise**, pour ta douceur et ta culture immense.

A mon grand-père, **papy Pierre**, qui m'a transmis sa vocation et son caractère. J'écoutais tes histoires de médecine des étoiles pleins les yeux, j'espère maintenant pouvoir te rendre la pareille.

A mon grand-père, **René**, qui m'a appris que rien n'est impossible avec de la volonté (même le vélo !) J'aurais aimé que tu sois là et j'espère que tu es fier de moi.

A ma tante **Anne**, pour ta folie, ton rire et tes qualités de coiffeuse. A mon oncle **Jean-Luc**, pour tes mots justes et rares mais au bon moment. A ma tante **Renée**, pour ta gentillesse et ta positivité. A mon oncle **Jean-Yves**, pour ta bonne humeur et ta patience au ping-pong.

A mes cousins, **Vincent** et **Claire**, pour les milles histoires inventées dans notre cabane au fond du jardin. On sait parfaitement qui mettait la pâtée à qui au Uno mais ça reste entre nous !

**Au équipes para-médicales que j'ai rencontrées pendant mon internat** : Vous m'avez tous appris énormément et m'avez soutenu dans les moments difficiles. Merci à vous tous pour ça ! Votre bienveillance, douceur et soutien envers les enfants et les familles sont exceptionnelles. Vous êtes le cœur de notre métier.

Aux équipes de Alès et de néonatalogie de Nîmes, qui m'ont connue « bébé-interne »

A l'équipe de Pédiatrie et des urgences pédiatriques de Nîmes, merci pour les 7 mois les plus fatigant, drôles et quelques fois émouvants de mon internat.

Aux équipes d'onco-hématologie, neurologie et cardio-pédiatrie du CHU, merci pour les bons moments passé ensemble.

A l'équipe de réanimation pédiatrique et du pôle de soins intensifs et réanimation néonatale, une découverte tardive mais pas des moindres.

Aux médecins, qui m'ont accompagnée, soutenue et formée pendant 4 ans.

**Maryam**, pour ta bienveillance. **Sophie**, pour ton humour. **Anne**, pour ta capacité à vider les urgences en 5 min et ta pédagogie. **Lucie**, pour ta douceur. **Natasha**, pour ta présence apaisante. **Carsten**, pour ton calme en toute circonstance. **Ludivine**, pour ta positivité à toute épreuve. **Stéphanie**, pour ton dynamisme et ta légère tendance big-brother!

**Tasnime**, pour ta justesse et ta gentillesse. **Alexandre** pour ta bonne humeur constante. **Oscar**, pour ta patience en échographie, ta baie vitrée et ton talent d'écrivain. **Victor**, pour ta pédagogie et ta patience tout court. **Floriane**, pour ton énergie et ton écoute. A **Johan**, pour ton humour, maintenant tu as vraiment de droit de m'appeler co-chef ! **Gaëlle** pour tes encouragements très (trop) honnêtes !

**Maud** et **Camille**, pour les apéros courses (pas assez nombreux !!) et le renforcement positif constant pendant 6 mois. **Vincent**, pour l'accent québécois et du sud. **Alizée**, pour ta gentillesse et ta positivité malgré les moments difficiles. **Bénédicte**, pour les petits déjeuners post-garde.

**Sabine** pour la vidéo la plus drôle d'un geste en salle de naissance. **Christophe et Julien**, pour les milles choses que vous m'avez appris pendant 6 mois. Revenir travailler avec vous est un privilège.

A mes rencontres montpelliéraines :

A **Prune**, pour nos fous-rires, nos discussions à refaire le monde et ton soutien dans les moments de doutes pendant 4 ans. A **Lucie** pour tes conseils et ta vision de la vie inspirante. A **Xavier**, pour tes blagues et ta frontalité. Merci pour votre amitié exceptionnelle.

A **Essia**, la première, celle qui est toujours là. A **Cécile**, pour être toujours motivée pour courir et les mojitos et pour avoir égayé chaque jour pendant 6 mois. A **Aymeric**, pour ton interprétation de Ed Sheeran. A **Vincent**, pour ton célèbre déhanché. A **Lison**, parce qu'on a toute les deux très bien vécu notre mois d'aout. A **Caroline**, pour ta gentillesse. A **Aziz**, notre force tranquille.

A **Pauline** pour les grognements du matin et ton écoute. A **Alix**, pour ton amitié et soutien sans faille. A **Morgane**, pour ton énergie et ta motivation constante. A **Ninon**, pour tes jeux de mots et les mots justes. A **Alice**, pour tes chorégraphies. A **Marine**, pour ton accent et ton amour des balais. A **Sarah**, pour ta frontalité, nos fous-rires et pour m'avoir supporté, motivé et rassuré pendant l'écriture de cette thèse. Ces 6 mois n'auraient pas été aussi géniaux sans toi !

Pour toutes les soirées, les week-ends, les sorties bateaux et les milles choses qu'on partage qui ne peuvent pas se résumer par quelques mots.

A **Maxime**, pour ta positivité et ton amour de la chanson française. A **Eloi**, pour tes talents culinaires. A **Noé**, pour tes talents de danseurs, pour avoir essayé de m'apprendre le piano et avoir rendu le premier confinement supportable. A **Melik**, pour être la star de l'internat. A **Jawad**, pour tes punch-lines au timing parfait. A **Dorian**, pour ton « el fuego » A **Fabien**, pour le soutien et notre passion pour star-wars.

A **Nessrine** et **Marion**, un trio imprévu mais durable sponsorisé par trip-advisor. A **Valentin** et **Diane**, le trinôme de la cardio-pneumo, pour les commentaires en off des staffs et nos soirées.

Merci pour me faire rire, relativiser et m'encourager !

Aux amis de Dijon :

A **Julie**, tu es la sœur que je n'ai jamais eu, ma numéro 1 pour les bonnes et mauvaises nouvelles, pour les vacances et les week-ends aux quatre coins de la France. Merci pour ton soutien, ta justesse d'esprit, ton humour et tout le reste. Je n'aurais pas réussi sans toi.

A **Laura**, pour ta positivité, ton écoute, ton humour et ta présence. A quand un nouveau voyage au bout du monde ? A **Marine**, pour ton amitié, ta capacité à être drôle sans le vouloir et ta passion pour la nourriture. A **Tania**, pour ta folie et ta bonne humeur même à l'autre bout du monde. A **Marion**, pour ton écoute sans aucun jugement et ta douceur. A **Virginie**, pour être notre coach sportif, notre maquilleuse et notre coiffeuse depuis 9 ans.

A **Martin**, pour ta présence, ton écoute et ton bob. A **Louis**, pour ton humour, ta manière bien à toi d'être attentionné et ta relation particulière avec le dentifrice. A **Alexis**, pour ton soutien, ta passion pour OSS 117 et ta volonté de fer qui m'a été à tenir pendant nos longues heures à la BU. A **Adama** pour ton rire inimitable et les 6 mois partagés à Montpellier.

A tous nos fous rires, nos craquages, nos peines et nos secrets partagés et notre amitié qui continue de grandir malgré la distance et le COVID.



## II. INTRODUCTION

### A. Description épidémiologique et clinique du PFAPA

Le PFAPA syndrome, acronyme pour « periodic fever, aphtous, pharyngitis, adenitis », a été décrit pour la première fois en 1987 par Marshall chez 12 enfants (1). Ce syndrome se présente sous la forme de poussées de fièvre récurrente associées à des symptômes aspécifiques (malaises, frissons et céphalées) et des signes plus spécifiques : aphtes, stomatite, pharyngite et adénopathies cervicales douloureuses. (2–4)

En France, le PFAPA est la pathologie auto-inflammatoire la plus fréquente chez les enfants avec une incidence estimée à 3-4000 nouveaux cas par an. (5) C'est une maladie auto-inflammatoire qui implique l'activation des cytokines pro-inflammatoires (IL 1 $\beta$ ) et l'activation des cellules-T. L'étiologie est actuellement inconnue. (6,7) Aucune cause monogénique n'a été identifiée actuellement. Toutefois, on retrouve, dans la littérature, des cas familiaux et un pronostic qui varie en fonction du statut de mutation du gène MEFV. (8)

Les premiers symptômes apparaissent avant 5 ans dans la grande majorité des cas. Les durées des poussées sont d'environ 5 jours. (9,10) La périodicité des poussées est variable entre les études (2 à 8 semaines) mais avec une moyenne entre 3 et 4 semaines. (2,4,10) L'évolution est normalement favorable avec deux profils évolutifs : un espacement et un raccourcissement des poussées ou un intervalle libre de plusieurs années avec une rechute possible à distance. (11,12) Des cas de PFAPA ont été décrits chez des adultes avec un profil proche de celui des enfants. (13)

### B. Thérapeutiques

Le traitement de première ligne est symptomatique et repose sur le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les corticoïdes sont proposés pour le contrôle des poussées par des prises itératives à chaque fièvre avec une efficacité d'environ 90%. (14,15) La posologie habituelle était de 2 mg/kg mais la dose de 0,5 mg/kg semble aussi efficace. Malheureusement son utilisation peut être suivie dans 20% des cas d'un rapprochement des crises. (16)

La colchicine peut être utilisée en absence de réponse aux corticoïdes ou si rapprochement des poussées sous corticoïdes. La réponse est possiblement liée au statut de mutation MEFV. (17)

L'ablation des amygdales associée ou non à celle des végétations est le traitement historique et est efficace dans 70% des cas et ne semble pas supérieur aux corticoïdes. (18,19) En cas de résistance à ces traitements, des biothérapies ont parfois été proposées dans la littérature. (14)

### C. Contexte de l'étude

En l'absence de marqueur biologique spécifique, le diagnostic du PFAPA repose sur l'association de critères cliniques. D'autre part, lors d'un accès, il existe une élévation de marqueurs de l'inflammation comme la CRP, la distinction avec une infection étant essentielle. (9,20)

L'absence de test spécifique entraîne des retards diagnostiques avec, selon Tasher, un temps moyen de 15 mois entre les premiers signes et le diagnostic. (2) Ainsi, trois scores diagnostiques ont été utilisés de 1999 à 2019. (10,21,22) (Scores disponible dans annexe 1)

Devant cette succession de scores cliniques sans marqueur biologique fiable, nous allons évaluer la sensibilité et spécificité du score de 1999 et 2018 par rapport au score de 2019 dans une population de PFAPA. Le score 2019 a été validé en population ce qui nous permet de le considérer comme gold-standart.

## III. MATERIELS ET METHODES

### A. Description et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique sur les CHU de Nîmes et Montpellier. L'objectif principal est d'évaluer la sensibilité et spécificité des scores de 1999 et 2018 en utilisant comme gold standard le score de 2019 dans une population consultant pour des épisodes de fièvre répétés et/ou PFAPA. Les objectifs secondaires sont de réaliser une étude épidémiologique, clinique et biologique de la cohorte. On évalue aussi les différentes thérapeutiques prescrites

avec leurs efficacités. Enfin, nous analysons si les scores sélectionnent un phénotype particulier de patients.

Les patients inclus étaient les patients qui consultaient pour des épisodes de fièvre répétés et /ou PFAPA au sein des consultations d'immunologie clinique des CHU de Montpellier et de Nîmes. L'inclusion a été réalisée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et 31 décembre 2020. Le recueil a été réalisé grâce au système informatique du registre des maladies rares BAMARA, et par sélection à partir des listes de consultation.

Les enfants étaient revus à intervalles réguliers, intervalles fixés par le praticien selon l'état clinique de l'enfant. Tous les diagnostics ont été établis par un praticien spécialiste en immunologie pédiatrique selon le score qu'il jugeait le plus adapté sans détail du score utilisé. Le suivi a été réalisé selon un questionnaire standardisé. Un score diagnostique de FMF a systématiquement été appliqué. Si les enfants répondaient aux critères de ce score, une analyse génétique était réalisée.

Nous avons exclu les enfants pour lesquels un autre diagnostic était finalement posé, s'il manquait des informations essentielles à l'application des scores diagnostiques et les perdus de vue.

## B. Données recueillies

Les données sont recueillies de manière rétrospective depuis les dossiers informatiques (courriers de consultations) des patients via les logiciels Dx Care pour le CHU de Montpellier et Clinicom pour le CHU de Nîmes. Les données ont été traitées et anonymisées avec le logiciel Excel.

Le critère principal a été généré via une formule Excel déterminant si les enfants répondaient aux scores diagnostiques de 1999, 2018 et 2019. Un enfant pouvait répondre à différents scores. Nous avons constitué 3 sous-groupes : sous-groupes « 1999 », « 2018 » et « 2019 » correspondants aux enfants positifs au score 1999, 2018 et 2019 respectivement dans la population totale. Nous avons ensuite enregistré les données correspondantes aux différents sous-groupes.

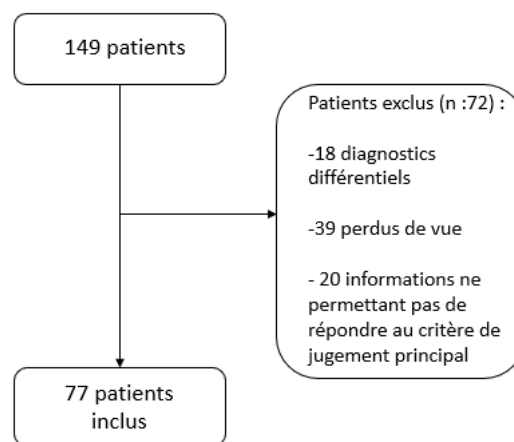
Les données épidémiologiques, biologiques et cliniques ont été triées et les pourcentages et moyennes ont été générées via les fonctions du logiciel Excel. Les différentes thérapeutiques mises en place ont été détaillées via un pourcentage.

Le critère de bonne réponse à un traitement était défini par une fréquence des poussées inférieure ou égale à une par 6 mois et/ou une disparition de la fièvre en 12h après la prise de corticoïdes et/ou une amélioration sur la qualité de vie de l'enfant.

## IV. RESULTATS

### A. Description de la population d'étude

Cent quarante-neuf enfants répondaient aux critères d'inclusion, soixante-douze enfants ont été exclus : dix-huit pour diagnostic final autre que PFAPA (2 déficits en mévalonate kinase et 16 épisodes viraux récidivants), trente-neuf perdus de vue et vingt pour lesquels les informations dans les dossiers ne permettaient pas d'attribuer un score. La population d'étude est donc de soixante-dix-sept patients. (Figure 1)



**Figure 1 : Flow chart**

Le sexe ratio est de 1,5 garçon/1 fille

Neuf pourcent des enfants décrivent un syndrome de Kawasaki dans leurs antécédents personnels. On retrouve dans les antécédents familiaux une maladie auto-immune dans 29% des cas. Vingt-sept pourcent des enfants ont nécessité au moins une hospitalisation.

La moyenne d'âge d'apparition des symptômes est de 30 mois. Le temps moyen entre les premiers symptômes et la pose du diagnostic est de 26 mois.

D'un point de vue clinique, les poussées fébriles ont une durée moyenne de 3,9 jours (écart type: +/- 1,5) et l'intervalle moyen entre les poussées est de 4,1 semaines (écart type : +/- 2,3).

Sur le plan paraclinique, on retrouve un bilan immunologique (autres que NFS et ionogramme avec dosage de la CRP) chez 93% des enfants, un dosage de la mévalonate kinase urinaire dans 55% et des analyses génétiques dans 22% des cas. La CRP moyenne lors des poussées est de 111,5 mg/L et le taux de globules blanc moyen de 12,5 G/L.

## B. Etude des scores diagnostiques

Le tableau 1 résume les pourcentages d'enfants répondant aux trois différents scores : le score de 1999, 2018 et 2019. Par ordre décroissant, le taux de score positif de 2018 est de 95%, puis 1999 avec 71% et enfin 2019 avec 60%.

Le score de 1999 présente une sensibilité de 83% avec une valeur prédictive positive de 79% et une spécificité de 47% avec une valeur prédictive négative de 53%. Le score de 2018 présente une sensibilité de 100% avec une valeur prédictive positive de 73% et une spécificité de 12% avec une valeur prédictive négative de 100%.

Nb patients \ Nb patients	Score 1999	Score 2018	Score 2019
Score 1999	55 (71%)	55 (71%)	39 (50%)
Score 2018	55 (71%)	73 (95%)	46 (60%)
Score 2019	39 (50%)	46 (60%)	46 (60%)

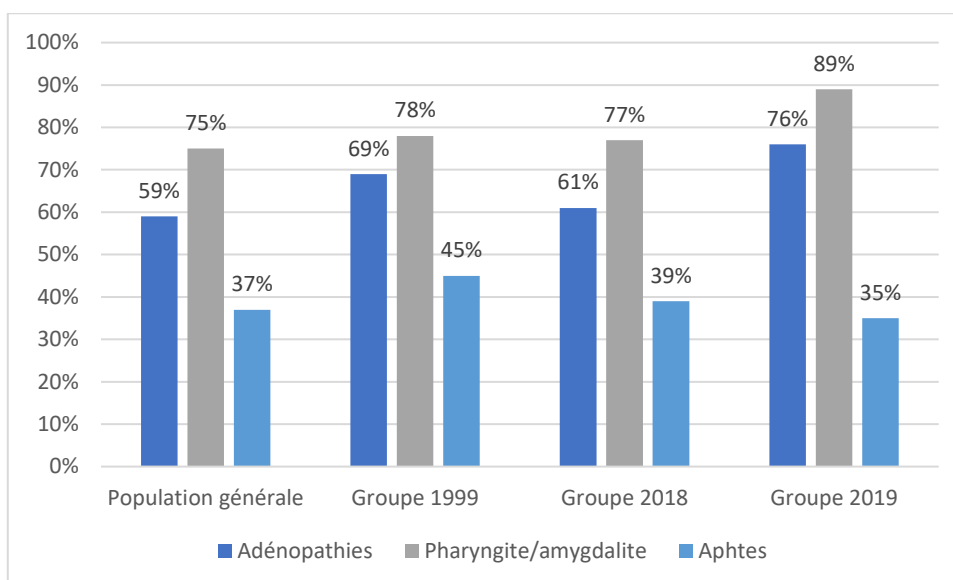
**Tableau 1** : Nombre et pourcentage de patients répondants aux différents scores

### C. Profils des patients en fonction des scores complétés

On ne retrouve pas de réelle différence sur les critères épidémiologiques et paracliniques entre les différents sous-groupes en dehors d'une fréquence décroissante des bilans complémentaires au cours de l'évolution. (Tableau 2) Sur le plan clinique, la pharyngite/amygdalite est le signe clinique le plus fréquent. On note une fréquence plus importante d'aphtes dans le sous-groupe « 1999 » (45%) contre 35% pour le sous-groupe « 2019 » et 39% pour « 2018 ». Le taux d'adénopathies reste globalement stable dans les différents sous-groupes. (Figure 2)

Données	Total (77)	Groupe 1999 (n:55)	Groupe 2018 (n:73)	Groupe 2019 (n:46)
Pourcentage de garçons	61% (n:47)	61% (n: 34)	60% (n: 44)	60% (n: 28)
Pourcentage ATCD MAI	29% (n:23)	33% (n: 18)	32% (n: 23)	30% (n: 14)
Pourcentage ATCD Kawasaki	9% (n:7)	13% (n: 7)	10% (n: 7)	8% (n: 4)
Moyenne âge apparitions symptômes (mois)	30	30	29	29
Temps moyen entre premier symptômes et diagnostic (mois)	26	26	25	25
Durées moyennes des poussées (jours)	3,9	4	4	4
Périodicité moyenne (sem)	4,1	3,9	4,1	3,9
Temps moyen évolution (mois)	42	43	43	42
Pourcentage de bilan	93% (n: 72)	65% (n: 36)	56% (n: 41)	54% (n: 25)
Pourcentage d'analyses génétiques	22% (n:17)	18% (n: 10)	22% (n: 16)	15% (n: 7)
Taux d'hospitalisation	27 % (n: 27)	25% (n: 14)	29% (n: 21)	19% (n: 9)
CRP moyenne en poussée (mg/L)	111,5	111	111,5	114,5
Taux moyen de GB en poussée (G/L)	12,5	12,7	12,8	12,6
Dosage mévalonate kinase urinaire	55% (n:43)	58% (n: 32)	57% (n: 42)	63% (n:29)

**Tableau 2 :** Critères épidémiologiques et paracliniques en population totale et dans les sous-groupes



**Figure 2** : Fréquence des signes cliniques dans la population totale et sous-groupes

#### D. Thérapeutiques et efficacité

La corticothérapie est le premier traitement dans la population générale et les différents sous-groupes. L'efficacité est évaluée à 77% dans le groupe principal. Dix-sept pourcent des enfants présentent une accélération des crises sous corticoïdes. En deuxième position, en terme de fréquence, on retrouve l'amygdalectomie (15%) avec une efficacité d'environ 60%. La colchicine a été proposée chez 13% des patients avec une efficacité à 60%. Un patient a bénéficié d'une biothérapie, l'Anakinra, un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1. L'indication a été posée sur une accélération des poussées sous corticothérapie chez un enfant présentant un tableau typique de PFAPA. Le traitement n'a pas été efficace et l'enfant a bénéficié d'une amygdalectomie qui a permis la rémission des symptômes.

Le tableau 3 résume les différentes thérapeutiques avec leurs efficacités dans la population totale et les sous-groupes. On ne retrouve pas de différence entre la population générale et les différents sous-groupes.

Données	Population totale	Groupe 1999	Groupe 2018	Groupe 2019
Prise de CTC	91% (70/77)	95% (52/55)	90% (66/73)	87% (40/46)
Bonne réponse au CTC	77% (54/70)	79% (41/52)	79% (52/66)	80% (32/40)
Accélération sous CTC	17% (11/70)	17% (9/52)	17% (11/66)	20% (8/40)
Prise de colchicine	13% (10/77)	14% (8/55)	12% (9/73)	10% (5/46)
Bonne réponse à colchicine	60% (6/10)	75% (6/8)	66% (6/9)	100% (5/5)
Pourcentage d'amygdalectomie	13% (10/77)	15% (8/55)	14% (10/73)	13% (6/46)
Bonne réponse amygdalectomie	60% (6/10)	63% (5/8)	60% (6/10)	66% (4/6)
Prise de biothérapie	1 sans réponse	1 sans réponse	1 sans réponse	1 sans réponse

**Tableau 3** : Thérapeutiques et réponses dans population totale et les différents sous-groupes

## V. DISCUSSION

### A. Scores diagnostiques et PFAPA

Notre étude est une étude rétrospective, multicentrique, évaluant la sensibilité et spécificité de deux scores diagnostiques. Le score le plus sensible est le score de 2018 avec une sensibilité à 100% mais une spécificité très faible. (12%) En effet, ce score nécessite un faible nombre de critères pour poser le diagnostic de PFAPA. Son application en pratique est limitée pour exclure la pathologie. Le score de 1999 présente une sensibilité plus faible (83%) mais une spécificité plus élevée (57%). Elle souligne la difficulté à établir un score diagnostique pour une maladie syndromique.

Aux vues de la spécificité très faible, le score de 2018 peut être discuté. Toutefois, le score de 2019 regroupe beaucoup de signes négatifs très spécifiques de pathologies auto-inflammatoires qui sont elles-mêmes très rares. Ces signes négatifs pourraient exclure faussement des patients PFAPA. Ainsi, quinze enfants répondaient de manière négative au score de 2019 et positivement au score de 2018. Ces patients présentaient une clinique, paraclinique, une réponse aux thérapeutiques et une évolution similaire aux autres patients de la cohorte. Ces données nous amènent à nous questionner sur la valeur prédictive négative du score de 2019 et la possibilité d'exclure des PFAPA avec un score négatif. L'établissement d'un



autre score avec des critères moins astringents que le score de 2019 et plus spécifiques que celui de 2018 nous semblent intéressants.

Dans ce cadre Batu propose, en 2019, un arbre diagnostique incluant la réponse aux corticoïdes dans les critères diagnostiques et la recherche de maladies auto-inflammatoires selon les zones endémiques. (12) (Arbre disponible dans les annexes) Tayauchi, propose également l'inclusion de la réponse aux corticoïdes dans la réflexion diagnostique ainsi que les antécédents familiaux de PFAPA et un taux élevé des IgD. La hausse des IgD semble être un critère biologique plus spécifique que la CRP mais dans une population où la prévalence de l'hyper-gammaglobulinémie à IgD est faible. (23)

## B. Limites de l'étude

Notre étude est une étude en population réelle, multicentrique avec une cohorte de taille importante en comparaison avec les études disponibles dans la littérature.

Les biais présents dans cette étude sont le caractère rétrospectif et bi-centrique sur des centres avec des pratiques proches.

Notre étude présente de nombreux perdus de vue. Aucune conclusion n'a pu être faite sur ces patients et notamment sur leur évolution. Un rappel téléphonique permettrait de classer ses enfants selon une évolution favorable, la disparition des poussées, ou autre. L'exclusion de patients pour défaut d'information peut également être responsable d'un biais.

On retrouve également un manque de puissance sur l'évaluation de certaines thérapeutiques. Toutefois, nos résultats concernant les thérapeutiques sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature. Pour finir, on observe une perte de données importante sur la date précise de rémission (information disponible pour 23 enfants). La durée moyenne d'évolution est peu décrite dans la littérature, Thomas retrouve une durée de 54 mois et Førsvoll de 52 mois alors que nous avons identifié une durée de 42 mois. (3,10) Notre durée d'évolution n'est pas interprétable devant un suivi court et non systématisé.

### C. Lien entre PFAPA et FMF

Une part importante de notre population (14 patients sur 77) a bénéficié, au cours du suivi, d'une recherche de mutation génétique pour éliminer une fièvre méditerranéenne familiale. La FMF est un des principaux diagnostics différentiels du PFAPA. C'est également un syndrome auto-inflammatoire avec dysrégulation du système interleukine Il-1 $\beta$  pour lequel une cause monogénique a été identifiée (mutation MFEV localisée sur le chromosome 16). (24) Les premières poussées apparaissent avant l'âge de 4 ans chez des patients ayant des origines du pourtour méditerranéen. Les poussées se présentent sous forme de fièvres entre 39 et 40°C avec des sérites (épanchement péricardique, pleuraux et péritonéaux), des arthralgies, des aphtes, des rash cutanés et une symptomatologie abdominale au premier plan le plus souvent. (25,26) L'évolution la plus fréquente est l'espacement progressif des poussées et la rémission avec l'âge. Certaines formes, au contraire, ne répondent pas au traitement avec une augmentation de la fréquence des poussées et une évolution vers une amylose. (27) Le traitement préventif et de première ligne est la colchicine avec une réponse à 90%. Si échec, on peut proposer des biothérapies antagonistes des récepteurs de l'interleukine 1. (24)

Le lien entre PFAPA et FMF est décrit dans la littérature avec des controverses. La prévalence d'un variant MEFV dans une population de PFAPA varie entre 8 et 66% en fonction des études et des pays. La prévalence du variant MEFV dans la population générale est aussi très variable selon les études et les pays mais semble plus faible. (28-30) Les patients avec un variant MEFV semblent avoir des poussées moins longues, moins régulières avec un âge d'apparition des premiers symptômes plus tardif. (28,30) Certaines études décrivent un phénotype clinique moins sévère avec le variant mais ces résultats sont controversés. (30) La réponse à la colchicine selon la présence d'une mutation n'est pas claire dans la littérature, Vanoni retrouve une meilleure efficacité dans le groupe variant muté. Batu décrit un possible « dose effet » de la mutation. (29,31) Yildiz et Aviel ne retrouvent pas de différence dans la réponse aux différents traitements entre le groupe « muté » et « non muté ». (28,32) Devant ces données, il nous semble licite de proposer la colchicine en deuxième ligne de traitement chez des enfants diagnostiqués PFAPA avec une symptomatologie abdominale importante.

## D. Lien entre PFAPA et maladie de Kawasaki

La maladie de Kawasaki est une vascularite des vaisseaux de moyen calibre. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques (fièvre, éruption cutanée, énanthème, atteinte des extrémités et adénopathies cervicales) sans test biologique spécifique. (Signes cliniques disponibles dans l'annexe 3) (33) Le principal pic d'incidence se situe à 12 mois et l'incidence en France est estimée à 9 pour 100 000. (34)

Plusieurs case-reports dans la littérature décrivent un lien entre maladie de Kawasaki et PFAPA. Broderick décrit en 2010 quatre enfants ayant présenté une maladie de Kawasaki typique et qui ont développé dans les mois ou semaines qui suivent un PFAPA. (35) Ninomiya décrit le cas d'une enfant suivie pour un PFAPA et qui présente une maladie de Kawasaki au cours du suivi. (36) Pour ces deux auteurs l'hypothèse serait une prédisposition, génétique ou non, à une dysrégulation immunitaire. Aucun mécanisme physio-pathologique clair n'a été identifié mais on observe des similitudes. Furukawa a démontré l'augmentation du taux de monocytes CD14+ dans la maladie de Kawasaki avec production de cytokines pro inflammatoires type INF alpha, IL-6 et IL-1. (37) Ali et Tasher retrouvent également une production d'IL-6 et IL 1 $\beta$  dans le PFAPA. (38,39) De plus, l'Anakinra est proposé en biothérapie dans ces deux pathologies. (33,40)

Neuf pourcent des enfants de notre cohorte ont présenté une maladie de Kawasaki avec une incidence à 4% dans la littérature. (33,35) De ce fait, même si aucun lien n'a été identifié à ce jour, il semble exister une association entre antécédents de maladie de Kawasaki et PFAPA.

## E. Comparaison avec données de la littérature

Notre cohorte retrouve des données comparables à la littérature. En premier lieu, on a une majorité de garçons avec un sex ratio à 1,5, prédominance déjà décrite précédemment. (1–3) La comparaison entre les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de notre cohorte et les cohortes de grande taille de la littérature sont disponibles dans le tableau 4. L'âge des premiers symptômes se situe autour de 30 mois ce qui correspond aux résultats des autres cohortes. Tasher identifie une moyenne plus basse mais un écart-type important et décrit dans son étude. Førsvoll décrit également une moyenne très basse d'apparition des symptômes. (2,3)

La durée et la périodicité des poussées sont homogènes dans la littérature ce qui confirme la capacité des parents à prédire la date des différentes poussées de leur enfant. (20,24)

Le taux d'adénopathies et de pharyngite/amygdalite est comparable à ceux de la littérature. Le pourcentage d'aphtes est très variable selon les études. (3,10,23,41,42)

Type étude Caractéristique	cohorte	cohorte	cohorte	cohorte	cohorte	cohorte
		Hofer	Takeuchi	Thomas	Tasher	Førsvoll
<b>Nombre de patients</b>	<b>77</b>	<b>301</b>	<b>257</b>	<b>94</b>	<b>54</b>	<b>46</b>
<b>Age début des symptômes (mois)</b>	30	/	32	33	23	11
<b>Age au diagnostic (mois)</b>	56	/	/	/	38	/
<b>Durées des poussées (jours)</b>	3,9	/	4,5	4,8	5	4,5
<b>Périodicité (sem)</b>	4,1	/	4,8	4	3,7	4,5
<b>Aphtes</b>	37%	57%	51%	70%	39%	50%
<b>Adénopathies cervicales</b>	59%	78%	58%	88%	61%	70%
<b>Pharyngite/amygdalite</b>	75%	90%	95%	72%	96%	90%

**Tableau 4** : Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la cohorte avec littérature

Quatre-vingt dix pourcent des enfants ont bénéficié d'une corticothérapie dont l'efficacité a été évalué aux alentours de 80%. L'effet des corticoïdes dans le PFAPA a largement été décrit dans la littérature avec une efficacité entre 80 et 95%. (31,43–45) Yazgan a prouvé une efficacité équivalente entre la dose de 0,5 mg/kg et 2 mg/kg mais un essai clinique de forte puissance est nécessaire pour affirmer cette hypothèse. (46) Notre étude confirme la possible accélération des crises sous corticothérapie pour 17% des patients.

Dix enfants ont reçu de la colchicine avec une bonne réponse pour 6 d'entre eux. La colchicine semble réduire de manière significative les poussées entre 40 et 60% des cas environ mais ces études sont de faible puissance. (32)

Enfin, l'amygdalectomie a été réalisé dans 13% des cas avec une efficacité à 60%. Deux essais randomisés ont retrouvé une réduction significative des poussées dans leurs fréquences, leurs durées et leurs intensités. Ces essais comparaient le traitement chirurgie versus l'absence de traitement. Toutefois, l'échantillon était faible (67 patients sur les deux essais) et on retrouvait

un biais de sélection dans l'essai de Garavello avec des potentiels inclusion de patients non PFAPA. (45,47,48) La plupart des études supportent l'efficacité de la chirurgie sans explication physio-pathologique (efficacité estimée entre 50 et 99%). (18,44) Peridis ne retrouve pas de supériorité de la chirurgie par rapport à la corticothérapie. (18) La place de la chirurgie dans la prise en charge du PFAPA est discutable de part une efficacité décrite avec des études de faible puissance et une pathologie qui évolue favorablement dans 80% des cas. Les indications doivent être discutées au cas par cas, en fonction des réponses aux corticoïdes, de l'impact de la pathologie sur la vie de l'enfant et des risques liés à la chirurgie. (31,49)

## VI. CONCLUSION

Le score de 2018 a une spécificité trop faible sur notre population étudiée. Toutefois le score de 2019 semble exclure beaucoup de PFAPA avec des faux négatifs. L'établissement d'un autre score avec des critères moins astringents que le score de 2019 et plus spécifique que celui de 2018 nous semble intéressant. La réponse aux corticoïdes est un élément phare du diagnostic selon certains auteurs.

La corticothérapie itérative est la thérapeutique de premier choix. La colchicine se propose devant une résistance ou une accélération des poussées sous corticoïdes, d'autant plus, si une symptomatologie abdominale est prédominante dans le tableau. Enfin, la chirurgie se discute au cas par cas avec les parents devant un échec des traitements médicamenteux.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

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

3. 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.
4. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int.* juin 2019;39(6):957-70.
5. pnds\_pfapa\_vf\_050819\_2.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/pnds\\_pfapa\\_vf\\_050819\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/pnds_pfapa_vf_050819_2.pdf)
6. 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.
7. Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Dermatol.* août 2016;34(4):482-6.
8. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, et al. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2011;40(5):467-72.
9. 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.
10. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* juill 1999;135(1):15-21.
11. Wekell P. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome – PFAPA syndrome. *Presse Médicale.* févr 2019;48(1):e77-87.
12. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int.* juin 2019;39(6):957-70.
13. 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.
14. 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.

15. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 27 juin 2016;14(1):38.
16. 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.
17. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine.* juill 2016;83(4):406-11.
18. Peridis S, Pilgrim G, Koudoumnakis 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.
19. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong L-Y, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane ENT Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 30 déc 2019 [cité 31 août 2021]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008669.pub3>
20. Hofer M, Pillet P, Cochard M-M, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2014;53(6):1125-9.
21. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* août 2019;78(8):1025-32.
22. Vanoni F, Federici S, Antón J, Barron KS, Brogan P, De Benedetti F, et al. An international delphi survey for the definition of the variables for the development of new classification criteria for periodic fever aphtous stomatitis pharingitis cervical adenitis (PFAPA). *Pediatr Rheumatol Online J.* 18 avr 2018;16(1):27.
23. Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, Nagumo H, Furumoto M, Ogasawara K, et al. Clinical features and new diagnostic criteria for the syndrome of periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Int J Rheum Dis.* 27 mai 2019;1756-185X.13610.
24. 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):e0002.

25. Torreggiani S, Filocamo G, Esposito S. Recurrent Fever in Children. *Int J Mol Sci.* 25 mars 2016;17(4):448.
26. Touitou I, Koné-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* oct 2008;22(5):811-29.
27. Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560754/>
28. Yildiz M, Adrovic A, Ulkersoy I, Gucuyener N, Koker O, Sahin S, et al. The role of Mediterranean fever gene variants in patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *Eur J Pediatr.* avr 2021;180(4):1051-8.
29. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int.* juin 2019;39(6):957-70.
30. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, et al. The Familial Mediterranean Fever Gene as a Modifier of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenopathy Syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2011;40(5):467-72.
31. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol.* déc 2016;14(1):38.
32. Butbul Aviel Y, Harel L, Abu Rumi M, Brik R, Hezkelo N, Ohana O, et al. Familial Mediterranean Fever Is Commonly Diagnosed in Children in Israel with Periodic Fever Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *J Pediatr.* janv 2019;204:270-4.
33. Marie-Jeanne C. *Maladie de Kawasaki et auto-inflammation, Une étude rétrospective sur 80 patients du CHU de Montpellier [étude retrospective].* [Montpellier]: Montpellier; 2020.
34. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol.* 2012;22(2):79-85.
35. Broderick L, Tremoulet AH, Burns JC, Bastian JF, Hoffman HM. Recurrent Fever Syndromes in Patients After Recovery From Kawasaki Syndrome. *PEDIATRICS.* 1 févr 2011;127(2):e489-93.
36. Ninomiya T, Takada H, Nagatomo Y, Nanishi E, Nagata H, Yamamura K, et al. Development of Kawasaki disease in a patient with PFAPA: Kawasaki disease in a PFAPA patient. *Pediatr Int.* déc 2013;55(6):801-2.



37. Furukawa S, Matsubara T, Yabuta K. Mononuclear cell subsets and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 1 juin 1992;67(6):706-8.
38. Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Dermatol*. juill 2016;34(4):482-6.
39. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Pdiatrica*. août 2008;97(8):1090-2.
40. 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.
41. 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. *Rheumatology*. 1 juin 2014;53(6):1125-9.
42. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child*. 28 juill 2006;91(12):981-4.
43. Peridis S, Pilgrim G, Koudoumnakis 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, et al. A Randomized, Controlled Trial of Tonsillectomy in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *J Pediatr*. sept 2007;151(3):289-92.

48. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of Adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome: A Randomized Study. *J Pediatr.* août 2009;155(2):250-3.
49. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). Cochrane ENT Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 11 sept 2014 [cité 31 août 2021]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008669.pub2>

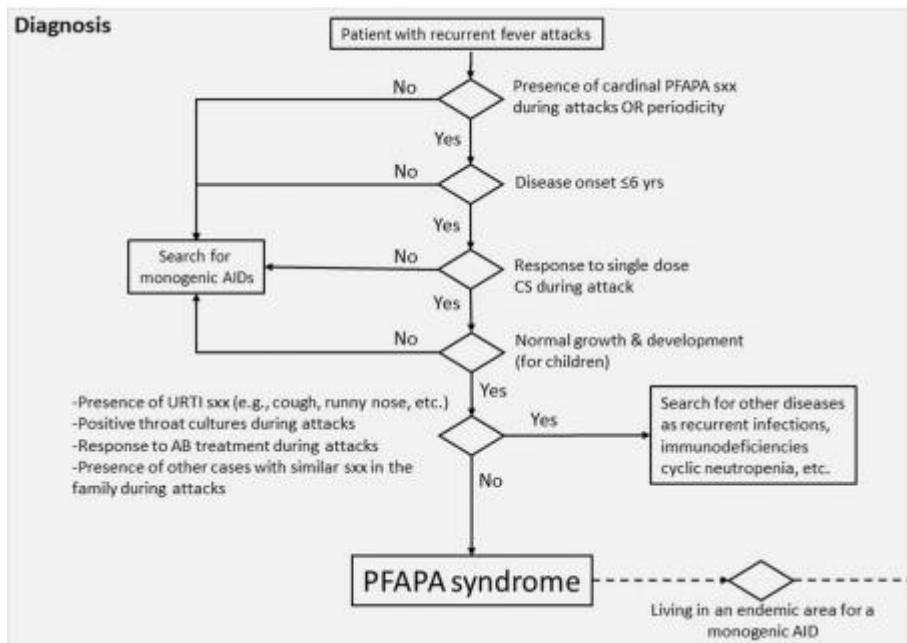
## VIII. ANNEXES

### Annexe 1 : tableau de critères diagnostiques 1999, 2018 et 2019

Référence	Edwards, J Pediatrics 1999	Vanoni, Ped Rheum 2018	Gattorno, Annals Rheum dis 2019
<b>N critères requis</b>	Tous	50%	Minimum 7 sur 8
<b>Caractéristiques des épisodes fébriles</b>	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
<b>Autres symptômes à rechercher</b>	Au moins 1 des 3 symptômes:	Aphtes buccaux: au moins 1/épisode	3. Adénite cervicale 4. Pharyngo-amygdalite
	Aphtes intra buccaux		
	Adénopathies cervicales	Adénopathies cervicales: au moins 1/épisode	
	Pharyngite	Pharyngite: au moins 1/épisode	
<b>Symptômes absents</b>	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		

5. pnds\_pfapa\_vf\_050819\_2.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/pnds\\_pfapa\\_vf\\_050819\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/pnds_pfapa_vf_050819_2.pdf)

**Annexe 2 : Arbre diagnostique selon Batu « Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice »**



29. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. Rheumatol Int. juin 2019;39(6):957-70

**Annexe 3 : Signes cliniques de la maladie de Kawasaki**

La MKC est diagnostiquée en présence d'une fièvre de plus de 5 jours associée à au moins 4 des 5 signes cliniques principaux suivants :
1. Atteinte des extrémités : érythème des paumes des mains et/ou des plantes des pieds, œdème palmo-plantaire, desquamation palmo-plantaire secondaire en « doigt de gant »
2. Éruption cutanée : érythème polymorphe
3. Conjonctivite bilatérale bulbaire non purulente
4. Atteinte muqueuse : sécheresse, fissuration, desquamation craquelément et saignement des lèvres ; langue framboisée avec un érythème papillaire ; érythème diffus de la muqueuse oropharyngée
5. Lymphadénopathies cervicales (>1.5 cm de diamètre), généralement unilatérales

33. Marie-Jeanne C. Maladie de Kawasaki et auto-inflammation, Une étude rétrospective sur 80 patients du CHU de Montpellier [etude retrospective]. [Montpellier]: Montpellier; 2020

## SERMENT

Au moment d'être admise à exercer la Médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## **Résumé :**

**Contexte :** En France, le PFAPA est la pathologie auto-inflammatoire la plus fréquente chez les enfants avec des thérapeutiques efficaces et bien connues. Toutefois, en absence de test biologique spécifique, le temps moyen diagnostique est important. Le diagnostic repose sur des scores cliniques qui ont évolué dans le temps. Nous avons étudié les performances diagnostiques du score de 1999 et 2018 par rapport au score de 2019.

**Méthode :** Notre étude est une étude rétrospective, multicentrique d'une population d'enfants suivis pour des fièvres récurrentes et/ou PFAPA en consultation d'immunologie sur les CHU de Nîmes et Montpellier entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2020. Nous avons ensuite appliqué une formule Excel déterminant à quels scores les patients étaient positifs avec la possibilité d'une réponse positive à plusieurs scores. Nous avons également réalisé une étude descriptive épidémiologique, clinique, paraclinique de la population et une évaluation des thérapeutiques mises en place avec leur efficacité. Enfin, nous avons évalué si les différents scores sélectionnaient un phénotype particulier de patient.

**Résultats :** Le score de 1999 présente une sensibilité de 83% avec une spécificité de 47%. Le score de 2018 présente une sensibilité de 100% avec une spécificité de 12%. Les caractéristiques des poussées, l'âge de début des symptômes et les signes cliniques sont comparables aux données de la littérature et entre les sous-groupes de scores. De même, l'efficacité des différentes thérapeutiques ne varie pas selon les sous-groupes. Les différents scores diagnostiques ne sélectionnent donc pas de patients spécifiques.

**Conclusion :** Le score de 2018 a une spécificité trop faible sur notre population étudiée. Toutefois le score de 2019 semble exclure beaucoup de PFAPA avec des faux négatifs. L'établissement d'un nouveau score avec l'inclusion de la réponse aux corticoïdes nous semble intéressant.

Mots clés : PFAPA, score diagnostique, thérapeutique, épidémiologique