

Préambule: Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles. Les diapositives de l'orateur sont normalement disponibles sur le site Internet <http://dea.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html> le nom d'utilisateur est "formationcontinue" et le mot de passe est "pediatrie", en minuscules et sans accents.

## Colloque de Pédiatrie Lausanne-Genève du 5 avril 2011

Première heure:

### Fièvres récurrentes auto-inflammatoires

Orateur: Dr M. HOFER (CHUV Lausanne)

Une fille de 2 ans présente états fébriles récurrents, pâleur fatigue, aphtose buccale, boiterie et raideur matinale; elle est d'origine balkanique, son père à une aphtose à répétition, son frère a également eu des aphtes à répétition

A l'examen, l'enfant est normal hormis des genoux tuméfiés et un flexum.

Le laboratoire montre une VS augmentée à 68, une anémie inflammatoire, des IgG augmentées, un FAN positif, des sérologies virales n négatives, un SAA à 569, un HLA B5 positif, TRAPS, FMF, CAPS négatif.

Un diagnostic différentiel d'arthrite juvénile, de Behcet (mais absence d'uvéite), de PFAPA (mais atteinte articulaire atypique) est évoqué

D'abord un diagnostic d'arthrite juvénile est évoqué, mais l'apparition d'une uvéite fait finalement retenir le diagnostic de maladie de Behcet.

Il y a une bonne évolution sous cortisone, un sevrage avec passage à un traitement d'antiTNF, avec les signes d'arthrites bien contrôlée.

En cas de fièvre, arthrite, arthralgie, les questions à se poser sont:

- s'agit-il d'une infection?
- d'une tumeur?
- d'une maladie rhumatismale?

Il peut y avoir état fébrile récidivant sans cause infectieuse ni auto-immunité. Il peut s'agir de phénomènes inflammatoire auto-entretenu

AJI (arthrite juvénile idiopathique) associe fièvre typique, rash cutané, polyadénopathie, hépato-splénomégalie, sérosité. Il y a un syndrome inflammatoire.

La fièvre dure plus que 2 semaines, avec des pics, la température est normale entre les pics; il y a un rash maculo-papulaire, d'aspect urticarien, augmentant d'intensité lors des poussées.

La maladie de Behçet associe aphtose buccale, génitale, test de pathergie positif, pseudo-folliculite, nodules hypodermiques, arthrite, atteinte articulaire axiale, uvéite, atteinte neurologique, thrombose.

Une liste de critères a été établie.

Il existe un registre pédiatrique (110 cas suspect avec aphtose, dont 30 cas confirmés (critères remplis) et 18 probables. Il y avait fièvre récurrente dans 50% des cas)

PFAPA: a été décrit en 1987 par Marshall. Il y a 5 critères: fièvre récurrente sans infection, adénopathie cervicales, ou pharyngite ou aphtose, exclusion d'une neutropénie cyclique, bon état général, développement et croissance normal. Mais certains critères restent imprécis: périodicité de la fièvre? Type de pharyngite? Un bilan d'exclusion reste nécessaire.

Le PFAPA concerne des enfants de moins de 5 ans, mais 10% des enfants du registre avait plus de 6 ans, 90% avaient une pharyngite, 78% des adénopathies, 57% une aphtose. Un syndrome douloureux abdominal (même diarrhée) était présent dans 98% des cas, des douleurs ostéo articulaires dans 68%

Le diagnostic différentiel se fait avec des infections banales, d'autres maladies inflammatoires

Le laboratoire montre une baisse des plaquettes. Une augmentation des leucocytes (neutro-monocytes), une élévation de la VS, CRP (moyenne 50 à 70). D'autres protéines inflammatoires sont également élevées.

Fillette de 7ans, sans antécédent particulier: depuis 6 mois, elle présente des éruptions cutanées, et se plaint de douleur de la hanche droite par intermittence. Un diagnostic différentiel d'arthralgies récurrentes, de arthrite juvénile idiopathique et éventuellement de fièvre méditerranéenne est évoqué. Entre temps, la fièvre est apparue, la recherche génétique a mis en évidence un gène muté pour la FMF et un traitement d'AINS et de colchicine a été introduit.

La FMF débute avant 20 ans, avec des épisodes de fièvre sur 3 jours, des douleurs abdominales, arthralgies, myalgies, érythème érysipéloïde; la maladie peut commencer à l'adolescence.

Il y a un risque d'amyloïdose avec insuffisance rénale, le traitement est la colchicine (avec risque de diarrhées).

Le tableau clinique associe fièvre, atteinte séreuse (péritonite, ou autre) atteinte cutanée; le risque est de développer une amyloïdose

La recherche génétique peut mettre en évidence:

- la mutation de deux gènes, le diagnostic de FMF est posé et le traitement introduit
- la mutation de 1 gène, un test à la colchicine est fait
- pas de mutation mais les critères de Livneh sont remplis, un test à la colchicine est pratiqué.

TRAPS:

(syndrome périodique associé au récepteur du TNF) poussée fébrile durant plus que 7 jours, rash, arthralgie, myalgie, splénomégalie, oedème péri orbital: également pharyngite et aphtes récurrents (mutation P92Q décrite).

Il existe une mutation au niveau du récepteur du TNF-R; il existe aussi un risque d'amyloïdose

Syndrome hyper IGD.

Il faut doser l'acide mévalonique urinaire lors des crises, il est supérieur à 20 mmol. L'analyse génétique montre des mutations de la MVK (mévalonate kinase) Le début est dans la première année de vie, avec des fièvres entre 3 et 7 jours, céphalées, rash, déclenchées après des stimulations, par ex. vaccination. Les IgD ne sont pas toujours augmentées (le syndrome est mal nommé) (ce syndrome est à distinguer de l'acidurie mévalonique, forme plus sévère avec déficit d'activité plus marqué)

CAPS

Les symptômes sont aggravés en période froide (cryopyrin associated syndrom) l'éruption associe fièvre, arthralgie, nausées, fatigue. le syndrome est associé à la mutation du complexe NLP3 (les syndromes associés à ce complexe sont aussi le CINCA, le Muckle Wells, l'urticaire au froid)

Donc actuellement toutes ces différentes maladies essaient d'être regroupées sous:

- maladie auto-immune, mono génique ou polygénique
- maladie auto-inflammatoire (mono génique, polygénique)
- formes mixtes

Les infections peuvent déclencher le syndrome inflammatoire; lors de maladie auto-immune, il y a une auto attaque; lors de maladie auto-inflammatoire, le processus est déclenché par un trigger, mais ne se calme pas. La plupart des maladies ont une composante mixte

Le NLP3 est au cœur de l'inflammasome. Un pathogène active le NLP3 (inflammasome, impliqué dans la production et la régulation des interleukines), entraînant la sécrétion des interleukines. Dans toutes ces maladies, on retrouve une forte augmentation de sécrétion de IL1, IL6.

Traitement: le but est de contrôler l'inflammation, diminuer les poussées, éviter les séquelles (amyloïdose), améliorer la qualité de vie.

Les traitements possibles sont:

- la cortisone
- les immunosuppresseurs (peu efficaces)
- les agents biologiques: anti IL1, anti IL6 nettement plus efficaces

Anti IL1:

anakinra (blocage des récepteurs, 1 x par jour)

rilonacept (bloc IL1 alpha et beta, 1 x par semaine)

canakinumab (bloc IL1 beta, 1 x par mois)

Dans l'AJI, l'anakinra a aussi un effet.

Tocilizumab et arthrite systémique: agit comme anti IL6 avec un bon effet (perfusion toutes les 2 semaines)

FMF: colchicine 1 à 2mg/j (possible jusqu'à 3 mg/j) efficace pour la prévention de l'amyloïdose rénale. Les anti IL1, interféron alpha peuvent aussi être employés.

PFAPA: le traitement symptomatique est la prednisone 1 à 2mg/kg jour. La tonsillectomie a été envisagée, mais les études ne sont pas probantes. La colchicine espace les poussées

Les fièvres récurrentes regroupent plusieurs maladies inflammatoires. Elles sont souvent liées à un déficit génétique, favorisant une réponse inflammatoire exagérée. Un déficit de régulation de IL1beta est souvent en cause, son contrôle améliore les symptômes.

Compte rendu du Dr V. Liberek

[vliberek@bluewin.ch](mailto:vliberek@bluewin.ch)

Transmis par le laboratoire MGD

[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)