

Mémoire de Maîtrise en médecine No 5527

# Évaluation des nouveaux critères de classification pour le syndrome PFAPA

(Evaluation of the new classification criteria for PFAPA syndrome)

## **Etudiant**

Crimi Fabio

## **Tuteur**

Hofer Michaël

CHUV - Dpt Femme-Mère-Enfant  
Unité de Rhumatologie pédiatrique

## **Experte**

Koné-Paut Isabelle

Centre Hospitalier Universitaire Kremlin-Bicêtre  
Dpt de Rhumatologie et maladies inflammatoires pédiatriques

Lausanne, 15.12.2018

## Table des matières :

I.	Introduction :	3
II.	Physiopathologie/état des connaissances actuelles :	5
II.1	Fièvre :	5
II.2	PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis) :	6
II.3	MKD (Mevalonate Kinase Deficiency) :	8
II.4	FMF (Familial Mediterranean Fever) :	9
II.5	CAPS (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome) :	10
II.6	TRAPS (TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome) :	10
III.	Méthodologie :	11
IV.	Résultats :	12
IV.1	Description de la cohorte :	12
IV.2	Patients répondant aux nouveaux critères pour le PFAPA :	13
IV.3	Patients ne répondant pas aux nouveaux critères pour le PFAPA :	15
IV.4	Performance des nouveaux critères :	15
V.	Discussion :	17
VI.	Conclusion :	19
VII.	Remerciements :	19
VIII.	Bibliographie :	20

## I. Introduction :

La fièvre est un motif de consultation fréquent en âge pédiatrique. La plupart du temps, elle est associée à d'autres symptômes ou signes cliniques évoquant une infection virale ou bactérienne. Ces expériences permettent aux enfants de se constituer un système immunitaire efficace contre les pathogènes rencontrés par le biais de formation d'anticorps et de lymphocytes-mémoire. Ce même principe est exploité lors des vaccinations où le pathogène injecté est mort ou atténué, ne provoquant donc pas la maladie. Dans ce cas, la fièvre est le reflet de l'activation du système immunitaire. Lorsque les infections sont plus fréquentes, plus sévères et dues à des pathogènes dits atypiques, une immunodéficience doit être recherchée par exemple par dosage d'anticorps post-vaccinaux. Dans les situations où les épisodes de fièvre sont répétitifs et difficilement attribuables à un état infectieux, l'origine inflammatoire est évoquée. Le diagnostic différentiel s'étend alors aux fièvres récurrentes d'origine inflammatoire, dont le syndrome PFAPA qui est statistiquement le plus fréquent dans la population pédiatrique (1). Le syndrome PFAPA a été décrit pour la première fois en 1987 par Marshall et al. Il établit un set de critères qui est à l'origine de l'acronyme (en anglais) : Periodic Fever, cervical Adenitis, Pharyngitis, Aphthous stomatitis.

Quelques années plus tard, se basant sur l'observation d'une centaine de patients, Thomas et al. proposent de compléter les critères, d'où s'en suivent ceux de Marshall modifiés (2) :

- Épisodes fébriles récidivant à des intervalles réguliers avec début précoce (âge < 5ans)
- Symptômes en l'absence d'infection des voies aériennes supérieures avec au minimum un signe clinique parmi stomatite aphteuse, lymphadénite cervicale et pharyngite
- Exclusion de la neutropénie cyclique
- Intervalles entre les épisodes complètement asymptomatiques
- Croissance et développement normaux

**Table VI.** Diagnostic criteria used for PFAPA

I	Regularly recurring fevers with an early age of onset (<5 years of age)
II	Constitutional symptoms in the absence of upper respiratory infection with at least 1 of the following clinical signs: <ol style="list-style-type: none"> <li>Aphthous stomatitis</li> <li>Cervical lymphadenitis</li> <li>Pharyngitis</li> </ol>
III	Exclusion of cyclic neutropenia
IV	Completely asymptomatic interval between episodes
V	Normal growth and development

Tableau original extrait de l'article de Thomas et al. (1999)

Ces critères ont été utilisés mais jamais validés pour le diagnostic de PFAPA durant ces trois dernières décennies. D'ailleurs, une enquête récente montre une pauvre adhérence des médecins dans l'application de ceux-ci dans leur pratique quotidienne. Parmi les raisons évoquées, une faible spécificité est mise en évidence car ces critères sont souvent remplis par les fièvres récurrentes d'origine monogénique comme la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), le TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), le cryopirin-associated periodic syndrome (CAPS) ou encore la déficience en mévalonate kinase (MKD) (3). Le diagnostic de PFAPA est donc souvent posé après exclusion des autres origines de fièvre récurrente et présente vraisemblablement un retard diagnostique non négligeable.

En 2017, une large étude a été menée par Vanoni et al. dans le but d'établir un nouveau set de critères, basé sur un consensus d'experts. Une approche multiphasique selon la technique Delphi a été utilisée et proposée à échelle internationale à plus d'une centaine d'experts dans le domaine. La première phase demandait de lister toute variable considérée pertinente pour le diagnostic de PFAPA. Les variables les plus citées ont ensuite été proposées lors de la seconde phase où les experts étaient amenés à en choisir dix, puis à les classer selon un ordre d'importance en leur donnant un score de 1 à 10. En tenant compte de la fréquence de citation et de la moyenne du score, les meilleures variables ont été retenues. Chacune d'entre elles a ensuite été soumise à une évaluation de son lien à la maladie par régression logistique univariée sur un collectif de patients issus du registre Eurofever. Ainsi, plusieurs sets de classification ont pu être générés et le meilleur a été discuté lors d'une conférence de consensus international (3). Les nouveaux critères de classification pour le syndrome PFAPA sont les suivants :

- Durée des épisodes fébriles 3-6 jours
- Périodicité
- Adénopathies cervicales
- Pharyngite
- Absence de diarrhée
- Absence d'arthrite
- Absence de douleur thoracique
- Absence d'éruption cutanée

Le syndrome PFAPA est caractérisé par la satisfaction de sept critères sur huit au minimum.

Ce travail est une étude rétrospective visant à évaluer les nouveaux critères de classification du syndrome PFAPA en les appliquant à la cohorte européenne JIRcohorte.

## II. Physiopathologie/état des connaissances actuelles :

---

### II.1 Fièvre :

L'espèce humaine bénéficie d'un système de régulation de la température homéotherme. Les divers mécanismes de déperdition et de maintien de la chaleur sont activés en alternance afin de garder la température centrale entre 36 et 37.5 degrés Celsius. L'intérêt étant d'optimiser les réactions métaboliques nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme, contribuant ainsi à l'homéostasie. Cette caractéristique permet au milieu interne de fonctionner de manière indépendante à la température de son environnement, contrairement à d'autres espèces animales. La température corporelle varie de 0.5 à 1°C selon un rythme circadien, avec un pic minimal se situant entre 3h et 6h et un pic maximal entre 15h et 18h. Elle est influencée par d'autres facteurs comme l'âge, le sexe, les hormones (notamment lors des menstruations), et par l'activité métabolique stimulée lors d'exercice physique entre autres.

La fièvre est une condition pendant laquelle la température corporelle est anormalement élevée. Vues les variations journalières et les différents sites et méthodes de mesures, il est difficile de fixer une valeur précise au-delà de laquelle la fièvre est définie. Cependant, il est communément admis qu'une température égale ou supérieure à 38°C est un état fébrile avéré. L'origine peut être infectieuse, inflammatoire, néoplasique ou médicamenteuse. Concrètement, ce dérèglement advient à cause de l'augmentation du point de référence de la température basale dans l'hypothalamus (dans l'organum vasculosum laminae terminalis précisément). Ce sont les microbe-associated molecular patterns (MAMPs) tels que les lipopolysaccharides ou les peptidoglycans, et les damage-associated molecular patterns (DAMPs) tels que les heat-shock proteins ou les fragments d'ADN/ARN qui initient le processus de la fièvre. Reconnues par les récepteurs relatifs (les pattern recognition receptors ou PRRs) comme les récepteurs Toll-like, NOD-like ou C-type lectine, ces molécules induisent une réponse de l'immunité innée. Ainsi, divers leucocytes répondent en synthétisant une grande variété de cytokines pro-inflammatoires dont les principales sont les interleukines (IL-1, IL-6...), les tumor necrosis factors (TNF- $\alpha$ / $\beta$ ) et les interférons (INF- $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ ). Contribuant à l'amplification de la réponse immunitaire en stimulant et recrutant d'autres leucocytes, ces cytokines se retrouvent dans la circulation systémique puis dans la circulation cérébrale où elles ont pour effet d'augmenter le point de référence de la température dans l'hypothalamus. En d'autres termes, le thermostat régule la température selon une valeur plus élevée. Bien qu'elle soit dans la norme, la température centrale est donc perçue comme basse et s'en suit l'activation du système nerveux autonome dans le but de contenir de la chaleur par vasoconstriction périphérique et frissons notamment. Le rôle de la fièvre est controversé. Historiquement, elle était induite afin d'activer le système immunitaire et combattre certaines infections. En effet, certaines études in vitro démontrent qu'une température plus élevée rendrait les réactions immunitaires plus efficaces. L'hypothèse en contraste serait de penser la fièvre comme un effet secondaire de l'activation du système immunitaire (4) (5).

## II.2 PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis) :

Le syndrome de PFAPA fait partie du groupe de pathologies provoquant des fièvres récurrentes d'origine auto-inflammatoires. Parmi ce groupe de maladies, c'est le syndrome le plus commun en âge pédiatrique avec une incidence de 2.3/10'000 enfants âgés de 5 ans ou plus (1). Aucun test pathognomonique n'existant à ce jour, les médecins se sont essentiellement reposés sur les critères de Marshall modifiés pour poser le diagnostic. À savoir, des épisodes de fièvre débutant avant 5 ans et durant 3-5 jours avec une périodicité entre 3-6 semaines, associés au minimum à un signe clinique parmi aphtose buccale, adénopathies cervicales et pharyngite. Les intervalles entre les poussées fébriles sont totalement asymptomatiques. La croissance et le développement sont normaux et la neutropénie cyclique doit être exclue (2). Au laboratoire, des signes aspécifiques d'inflammation sont retrouvés tels que l'augmentation de la CRP, de la vitesse de sédimentation et de la sérum-amyloïde A. La leucocytose est à prédominance de monocytes et neutrophiles. Ce dernier signe associé à une élévation de cytokines circulantes comme IL-1, IL-6 et IL-18 laisse penser que le processus pathologique implique plutôt le système de l'immunité innée (1).

Cependant, l'étiologie du syndrome de PFAPA reste à ce jour inconnue. Une intéressante étude s'est penchée sur l'anamnèse familiale et les résultats montrent que souvent d'autres membres de la famille souffrent de fièvre périodique inexplicquée et/ou de pharyngite et/ou d'aphtose buccale récurrentes. Ainsi, ces résultats suggèrent une origine génétique, et insinuent que le questionnement sur des épisodes de pharyngite ou d'aphtose buccale récurrentes dans la famille est aussi pertinent que celui concernant la fièvre (6).

Une importante étude a été menée par Di Gioia et al. afin d'analyser le génome des patients souffrant du syndrome de PFAPA. Bien que les génogrammes laissent supposer une transmission autosomale dominante à pénétrance incomplète, les résultats ne montrent aucun gène associable au syndrome. Ils démontrent également que les polymorphismes sur les gènes responsables des fièvres monogéniques (FMF, MKD, CAPS, TRAPS) ne sont pas impliqués car présents également chez des individus sains. Ceci indique que ces mutations ne sont pas suffisantes pour induire la maladie. En revanche, de multiples mais rares variantes de signification inconnue ont été retrouvées dans les gènes impliqués dans la cascade de signalisation de l'inflammasome, conduisant ainsi à une surproduction d'IL-1 $\beta$ . L'ensemble de ces données a mené à la conclusion que la transmission est complexe et probablement oligogénique (7). De récentes découvertes ont permis d'avancer dans la compréhension du processus auto-inflammatoire. L'une d'entre elles concerne l'haploinsuffisance en A20. Cette protéine agit comme un régulateur négatif de la voie de signalisation NK- $\kappa$ B, mais aussi de l'inflammasome médié par NLRP3. Ainsi, une insuffisance en protéine A20 conduit à une augmentation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et donc à des signes d'inflammation systémique. La mutation du gène y relatif, TNFAIP3, a été associée à une susceptibilité plus élevée à développer diverses pathologies auto-inflammatoires telles que l'arthrite juvénile idiopathique, la polyarthrite rhumatoïde, ou encore la maladie de Crohn. Les manifestations sont précoces et sont surtout caractérisées par des aphtes. Dans la perspective que le syndrome de PFAPA a une origine oligogénique, il pourrait être intéressant de considérer cette mutation mais des études plus approfondies sont nécessaires (8). Une autre découverte récente est l'établissement d'un lien entre syndrome PFAPA et une variante du domaine

CARD8 (nommée CARD8-FS). Cette protéine régule négativement la signalisation vers l'inflammasome en interagissant avec la caspase-1 ou le NLRP3. La mutation perte de fonction mène à une activation exagérée de cette voie de signalisation, mais elle n'est pas suffisante à la déclencher. L'ensemble de ces observations sur la génétique du syndrome conduit à l'hypothèse que de probables facteurs environnementaux sont impliqués (9). Kettunen et al. ont mené une étude sur les facteurs de risque en questionnant les familles des patients. Le peu ou l'absence d'allaitement maternel durant les premiers mois de vie semble jouer un rôle. Ils l'expliquent par l'effet protecteur des infections et de support au système immunitaire conféré par le lait maternel. Le tabagisme maternel est accusé également car la fumée est promotrice d'inflammation. L'utilisation de produits naturopathiques mais aussi la possession d'un aquarium à domicile sont des facteurs de risque. Une de leur précédente étude cas-contrôle sur le microbiote avait retrouvé des cyanobactéries seulement sur les amygdales des patients. Vivant en milieu aquatique, ces bactéries pourraient interagir avec la flore oro-pharyngée. Ils concluent que le syndrome de PFAPA est multifactoriel, avec des facteurs environnementaux agissant comme déclencheurs en altérant le microbiote oral (10). Enfin, une étude s'est attardée sur les caractéristiques histologiques des amygdales et montrent des centres germinaux globalement plus petits et un taux d'IL-1RA bas. Ces caractéristiques évoluent de manière inversement proportionnelle au temps écoulé depuis la dernière poussée fébrile, confirmant l'aspect cyclique du syndrome (11).

Le traitement consiste premièrement en l'administration précoce de corticostéroïdes per os lors des poussées de fièvre. La plupart du temps, une dose unique de prednisone 1-2 mg/kg ou de bétaméthasone 0.1-0.2 mg/kg amende les symptômes de manière spectaculaire peu d'heures après l'administration, à l'exception des aphtes qui eux ont tendance à persister plus longtemps. Bien que les effets secondaires soient rares, il a été observé que ce traitement réduit la durée des intervalles asymptomatiques et n'aide ainsi pas à prévenir les épisodes (12).

Lorsque les poussées sont particulièrement rapprochées, la colchicine peut être proposée. Le mécanisme d'action précis est encore inconnu. Cette molécule se lie à la tubuline (composant du cytosquelette cellulaire) et en formant des complexes, elle entraverait la migration des cellules immunitaires. Il a été observé que la durée des intervalles asymptomatiques est augmentée, devenant ainsi une option intéressante au niveau prophylactique, mais au prix d'effets indésirables sur le plan gastro-intestinal tels que douleurs abdominales et diarrhées.

Jouant un rôle dans le système immunitaire, un taux de vitamine D bas a été observé chez les patients présentant un syndrome de PFAPA. La substitution vitaminique à raison de 400 UI/j réduit le nombre de poussées ainsi que leur durée.

Vues les progressives découvertes sur la physiopathologie du syndrome, de nouveaux traitements, plus ciblés, sont considérés. Ce sont des molécules anti-IL1 dont il existe essentiellement deux types. L'un est l'anakinra (un antagoniste soluble du récepteur d'IL-1) et l'autre est le canakinumab (un anticorps dirigé contre IL-1 $\beta$ ). L'efficacité de ces traitements a été démontrée. Par rapport aux corticostéroïdes oraux, ils présentent l'avantage de ne pas rapprocher les intervalles asymptomatiques mais l'inconvénient d'une administration par voie sous-cutanée. De plus, ils engendrent des coûts élevés souvent non remboursés par le système de santé (12) (13). Ils sont donc réservés à des cas relativement sévères et réfractaires au traitement conventionnel.

L'hypothèse d'un déclencheur bactérien au niveau amygdalien a mené à s'intéresser plus précisément à la flore oro-pharyngée. Bien que la flore dépende surtout de l'alimentation, une étude sur le microbiote a relevé que la présence de cyanobactéries chez les patients souffrant du syndrome de PFAPA est prépondérante par rapport aux sujets sains (14). Dans une autre étude, l'administration de probiotique a été testée. *Streptococcus salivarius* K12 produit des bactériocines interférant avec la croissance d'autres bactéries, dont celles responsables de pharyngite et otite moyenne tel que *Streptococcus pyogenes*. Bien que d'évidence faible, les résultats ont montré une réduction en nombre des poussées fébriles et laissent suggérer l'hypothèse que le microbiote peut avoir un effet déclencheur ou protecteur (13).

Au départ, le traitement chirurgical par amygdalectomie bilatérale paraissait résoudre le syndrome de manière radicale. Aujourd'hui, l'efficacité est controversée. Bien que certaines études montrent une efficacité au niveau statistique non négligeable, ces résultats peuvent être remis en question pour plusieurs raisons. En effet, le design de l'étude est souvent de type cas-contrôle et ne confère pas d'aussi fortes évidences par rapport à d'autres types de design d'études. De plus, ce sont des enfants avec une indication autre à l'amygdalectomie (hypertrophie amygdalienne par exemple) qui sont recrutés comme contrôles. Le manque de véritables contrôles sains dans ces études (histopathologiques notamment), pour des raisons éthiques, est un biais à considérer dans l'appréciation des résultats. Vue la caractéristique auto-limitante du syndrome, il est également difficile de prouver que la résolution soit exclusivement induite par l'amygdalectomie. Une revue de littérature à ce propos relève ces divers aspects et conclue que le degré d'évidence reste modéré. L'indication à l'amygdalectomie doit être évaluée au cas par cas en tenant compte de la sévérité, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et sur le fonctionnement familial, puis pondérée aux risques liés à la chirurgie. Finalement, l'amygdalectomie reste une option thérapeutique à considérer et malgré le risque de récurrence connu, elle peut offrir une période de répit dans certaines situations (15) (16).

### II.3 MKD (Mevalonate Kinase Deficiency) :

La déficience en mévalonate kinase ou syndrome hyper-IgD (HIDS) est une maladie provoquée par la mutation du gène *MVK* induisant la perte de fonction de l'enzyme transcrite : la mévalonate kinase. Elle métabolise l'acide mévalonique dont la voie métabolique est impliquée dans la synthèse de cholestérol et d'isoprénoïdes. La mutation induit une diminution de ces produits qui mènerait à une augmentation de la production d'IL-1 $\beta$ . Pendant les épisodes fébriles, l'acide mévalonique est accumulé et excrété dans les urines. Par un mécanisme non-élucidé, il en résulte aussi une élévation du taux sanguin d'immunoglobuline de type D. La transmission est autosomale récessive (17) (18).

Les signes cliniques durant les accès de fièvre peuvent être très similaires au syndrome de PFAPA avec aphtose buccale et adénopathies. Souvent, ils sont accompagnés de symptômes gastro-intestinaux comme douleurs abdominales, diarrhées et vomissements. Des arthralgies et myalgies (typiquement pendant la poussée fébrile), des céphalées, des conjonctivites et des éruptions cutanées maculo-papulaires peuvent être présentes. Fréquemment, un facteur déclenchant est responsable de la crise (vaccination, infection, stress, chirurgie).

Le diagnostic peut être posé en dosant l'acide mévalonique dans les urines (méthode simple et rapide), mais il est systématiquement confirmé par le test génétique. Le dosage du taux sanguin d'IgD n'est pas utilisé car il est peu sensible et peu spécifique (17) (19).

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou les corticostéroïdes peuvent être prescrits en première intention dans les formes atténuées de la maladie et contribuent à la résolution de la poussée, mais avec un effet relatif. Le traitement chronique consiste essentiellement à bloquer l'effet de l'IL-1. Avec un taux de réponse partielle plus bas, le canakinumab montre une meilleure réponse que l'anakinra (20). Dans les situations résistantes aux agents anti-IL-1, le traitement par un anticorps anti-IL-6 (tocilizumab) a montré de bons premiers résultats (21). Enfin, les complications de la déficience en mévalonate kinase comprennent le syndrome d'activation macrophagique, la rétinite pigmentaire et plus rarement l'amyloïdose (17) (22).

#### II.4 FMF (Familial Mediterranean Fever) :

La fièvre méditerranéenne familiale est une maladie auto-inflammatoire avec une transmission autosomale récessive typiquement présente chez des individus provenant du pourtour méditerranéen. La mutation est située sur le gène MEFV codant pour une protéine nommée pyrine. Associé à plusieurs protéines dans la signalisation de la cascade inflammatoire ou de l'apoptose, le domaine pyrine est notamment impliqué dans l'activation de la caspase-1 qui elle-même clive IL-1 $\beta$  en sa forme active. Ainsi, la mutation induit un gain de fonction de la pyrine qui active constitutivement le processus inflammatoire.

Cliniquement, les accès de fièvre sont souvent accompagnés de signes de sérite comme des douleurs abdominales mimant une péritonite, des douleurs thoraciques typiquement unilatérales (pleurite) mais rarement des signes de péricardite. Des arthrites sont fréquentes surtout aux membres inférieurs et dans plus d'un quart des cas, un érythème érysipéloïde situé sur la face antérieure de la jambe est pathognomonique.

Le traitement de choix est la colchicine qui réduit en fréquence et intensité les poussées voir même induit une rémission complète lorsque la dose est ajustée et que la compliance est optimale (défi majeur lors de traitement chronique). Les effets indésirables sont principalement gastro-intestinaux, principalement des diarrhées. Dans ce cas, une réduction transitoire de la posologie et un régime sans lactose peuvent aider à diminuer les symptômes. Le traitement par les agents anti-IL-1 a été démontré efficace et peut être proposé en cas d'échec avec la colchicine (17) (18).

À long terme, la complication principale de la FMF est l'amyloïdose associée principalement à une insuffisance rénale chronique, raison pour laquelle la fonction rénale doit être vérifiée périodiquement (22).

## II.5 CAPS (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome) :

Le cryopyrin-associated periodic syndrome est un spectre de maladies causées par la mutation du gène NOD-like receptor P3 (NLRP3). La transmission est autosomale dominante. La mutation gain de fonction de NLRP3 conduit à l'activation constitutive de l'inflammasome et à la production exagérée d'IL-1 $\beta$  (17). Trois entités cliniques ont été décrites avant la découverte de la mutation génétique qui les lie. Elles sont aujourd'hui considérées comme un continuum caractérisant la gravité du syndrome. La première entité, de gravité mineure, est le familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) caractérisé par des poussées fébriles en général de courte durée (24h), une urticaire apparaissant à l'exposition au froid, des polyarthralgies et des conjonctivites. La deuxième entité, de gravité moyenne, est le Muckle-Wells syndrome (MWS) caractérisé par des poussées fébriles, une urticaire récurrente non-induite par le froid, des polyarthralgies et une hypoacousie de perception pouvant aller jusqu'à la surdité. La troisième entité, de gravité majeure, est le neonatal-onset multisystem autoinflammatory disease (NOMID) nommé aussi chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA). Elle est caractérisée par des signes et complications neurologiques tels que céphalées, surdité de perception, méningite aseptique avec signes de pression intracrânienne élevée et déficit intellectuel dans les formes graves. Au niveau ophtalmologique, une baisse de l'acuité visuelle secondaire à des uvéites et conjonctivites récidivantes est fréquente. Au niveau ostéoarticulaire, des signes d'arthrite sont observés avec des anomalies de croissance du cartilage résultants en des déformations articulaires. Enfin, un rash urticarien est souvent associé à ce tableau clinique (18) (22).

Le traitement consiste à contrer l'important effet inflammatoire d'IL-1 $\beta$  par anakinra ou canakinumab dont l'effet est optimal (17) (18).

## II.6 TRAPS (TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome) :

Le TNF receptor associated periodic syndrome est causé par la mutation du récepteur au tumor necrosis factor (TNF) sur le gène TNFRSF1A. La mutation induirait un mauvais repliement du récepteur qui reste ainsi bloqué dans le milieu cytoplasmique, mais le mécanisme conduisant à l'inflammation reste peu clair. La transmission est autosomale dominante (18).

La présentation clinique peut être relativement variée et les poussées discrètes mais globalement peuvent durer plusieurs semaines. La fièvre est souvent accompagnée de signes de sérite comme dans la FMF (douleurs abdominales et thoraciques). Les manifestations cutanées sont fréquentes et varient de l'éruption maculo-papulaire à l'urticaire ou au rash érythémateux. Des signes ophtalmiques tels que conjonctivite, uvéite ou œdème périorbitaire sont présents dans presque la moitié des cas. Des arthralgies, des céphalées et des adénopathies peuvent faire partie du tableau clinique (17) (22).

Le traitement consiste à bloquer l'effet du TNF par l'administration d'un inhibiteur soluble (etanercept). Les médicaments anti-IL-1 ont également prouvé leur efficacité dans ce syndrome avec un réponse clinique meilleure que celle avec les médicaments anti-TNF (23).

L'amyloïdose représente la complication principale.

### III. Méthodologie :

---

La JIRcohorte est une plateforme informatique permettant le recueil de données de patients dans plusieurs centres de consultation de rhumatologie pédiatrique. Ce réseau s'étend au niveau international et est actif actuellement en Suisse, France, Belgique et au Maroc. Il pallie ainsi le faible nombre de données sur les pathologies rares rhumatologiques en les regroupant au sein d'une cohorte. Après consentement éclairé du patient, les spécialistes des différents centres agréés insèrent les données anamnestiques, cliniques et biologiques comme dans un système conventionnel de dossier médical informatisé. De plus, celui-ci permet de les classer selon les spécificités du diagnostic à l'aide de modules tels que « Arthrite Juvénile Idiopathique », « Vasculites », « Lupus Érythémateux Disséminé », etc.

Pour ce travail, tous les patients inclus dans le module « Maladies auto-inflammatoires - Fièvres récurrentes » ont été recrutés. Il comprend les diagnostics de PFAPA, MKD, FMF, CAPS, TRAPS et d'Unexplained Periodic Fever Inflammatory Syndrome (UPF). Aucun critère d'exclusion n'a été appliqué. L'administrateur de la cohorte (F. Hofer) a fait une extraction des données utiles pour le travail, qui ont ensuite été exportées dans un document Excel®. Concrètement, elles sont composées par des informations personnelles (numéro de patient, sexe, date de naissance), relatives au diagnostic (institution de consultation, diagnostic et fiabilité de celui-ci, date du diagnostic et de la dernière visite), anamnestiques concernant les attaques fébriles (durée et périodicité) et cliniques présentes pendant ou entre les épisodes de fièvre (adénopathies dont celles à localisation cervicale, symptômes ou signes musculosquelettiques dont arthrite, pulmonaires dont douleur thoracique, gastro-intestinaux dont diarrhées, ORLs dont pharyngite et aphtose, et finalement dermatologiques dont rash maculopapulaire).

De la sorte, les nouveaux critères du syndrome de PFAPA ont été appliqués à cette cohorte afin d'en retirer des observations statistiques grâce au programme informatique EpiInfo®. Pour la proportion de patients répondant aux nouveaux critères du syndrome PFAPA, le diagnostic posé auparavant par le spécialiste a été comparé. Dans les cas où celui-ci différait, la fréquence à laquelle ce diagnostic répondait aux nouveaux critères a été relevée. Concernant la proportion de patients ne répondant pas aux nouveaux critères, la comparaison des diagnostics a également été effectuée. En conséquence, pour les cas de PFAPA ne remplissant pas les nouveaux critères, il a été question d'objectiver quels critères ne permettaient pas la classification et à quelle fréquence. Enfin, la sensibilité et la spécificité des nouveaux critères ont pu être calculées.

## IV. Résultats :

### IV.1 Description de la cohorte :

La cohorte étudiée comporte 417 patients provenant de différents centres européens de rhumatologie pédiatrique. Le sex-ratio est quasiment de 1 : 1 (49% sont de sexe féminin et 51% sont de sexe masculin). Les pathologies analysées sont représentées aux taux suivants : CAPS 2.9%, FMF 27.3%, MKD 2.9%, TRAPS 7%, PFAPA 44.8%, UPF 15.1% (Figure 1).

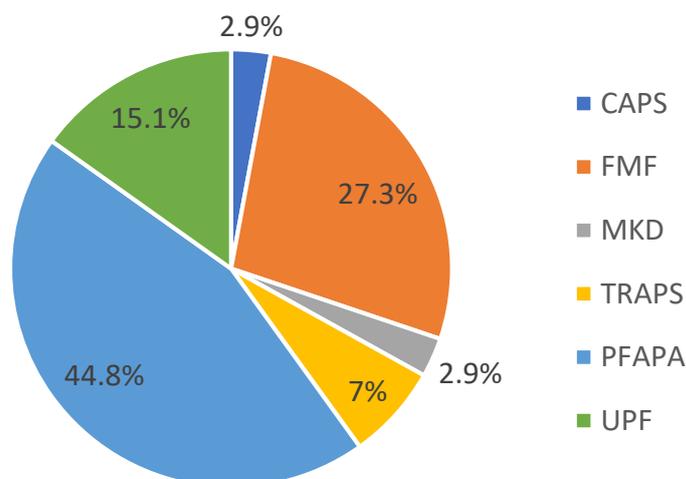


Figure 1. Prévalence des pathologies au sein de la cohorte.

La moyenne et la médiane de l'âge au moment du diagnostic ont été calculées. La médiane a été retenue pour les diagnostics représentés par un petit collectif : CAPS 9.1 ans, MKD 5 ans, TRAPS 28.5 ans et UPF 4.5 ans. La moyenne a été retenue pour ceux avec un plus grand collectif : FMF 9.9 ans et PFAPA 6.3 ans. Au sein-même des différentes pathologies, le sex-ratio avoisine 1 : 1, excepté pour CAPS qui montre une nette majorité de patientes de sexe féminin avec un ratio M : F = 1 : 3. Sur la plateforme JIR, le médecin consultant est amené à indiquer la fiabilité de chaque diagnostic posé en différenciant si ce dernier est confirmé ou suspecté. Ainsi, chaque diagnostic est confirmé aux fréquences suivantes : CAPS 58.3%, FMF 76.3%, MKD 83.3%, PFAPA 30%, TRAPS 86.2%, UPF 12.7% (Tableau 1).

Pathologies (nombre de patients)	Âge au diagnostic en années	Sexe ratio M : F	Diagnostic confirmé en %
CAPS (12)	9.16 (médiane)	1 : 3	58.3
FMF (114)	9.91 (moyenne)	1 : 1.15	76.3
MKD (12)	5 (médiane)	1 : 1	83.3
PFAPA (187)	6.36 (moyenne)	1.28 : 1	30
TRAPS (29)	28.58 (médiane)	1 : 1.23	86.2
UPF (63)	4.5 (médiane)	1.1 : 1	12.7

Tableau 1. Âge au moment du diagnostic, sex-ratio et taux de diagnostic confirmé selon les pathologies.

#### IV.2 Patients répondant aux nouveaux critères pour le PFAPA (7/8 min.) :

Les nouveaux critères pour le diagnostic du syndrome de PFAPA ont été appliqués à l'ensemble de la cohorte, soit les 417 patients. Il résulte que 114/187 patients diagnostiqués PFAPA (61%) satisfont les nouveaux critères de classification, de même que 2.6% des patients avec FMF, 33.3% des patients avec MKD et 20.6% des patients avec UPF. En revanche, aucun patient souffrant de CAPS ou TRAPS ne les satisfait (Figure 2).

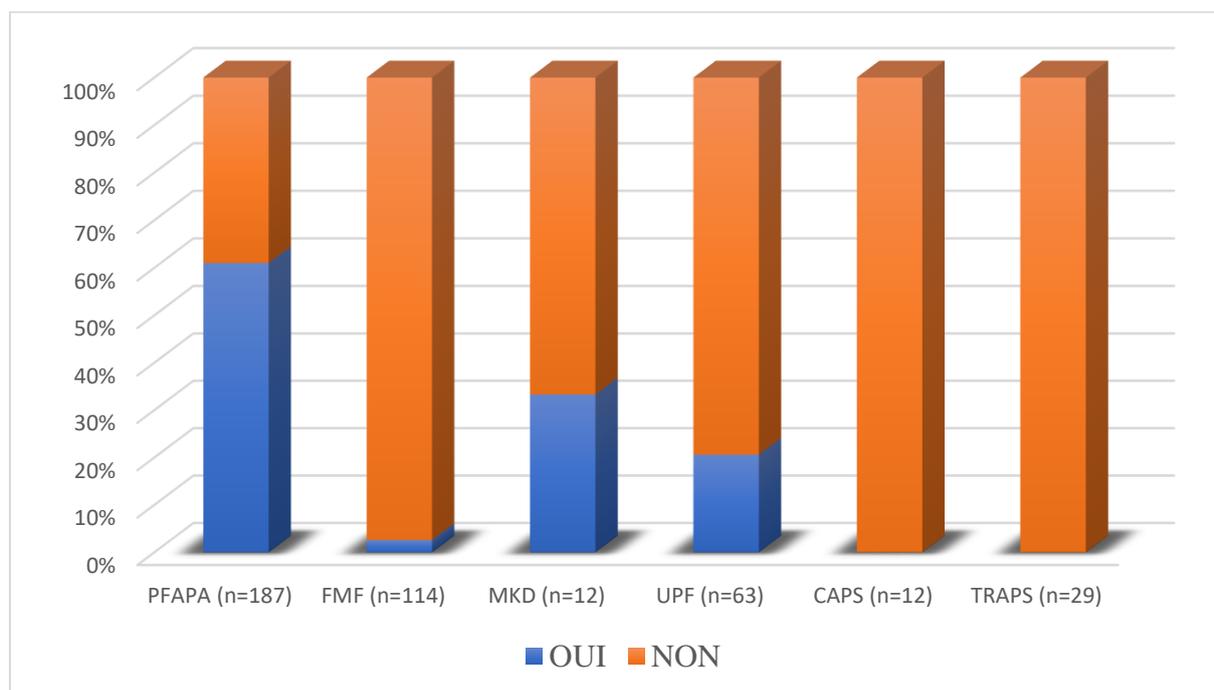


Figure 2. Taux de réponse aux nouveaux critères de classification selon le diagnostic clinique.

Au total, 134 patients de la cohorte (32.1%) répondent à ces critères. Parmi ceux-ci, 85.1% (114 patients) avaient un diagnostic de PFAPA, 2.2% (3 patients) avaient un diagnostic de FMF, 3% (4 patients) avaient un diagnostic de MKD, et 9.7% (13 patients) avaient un diagnostic d'UPF. La fiabilité de leur diagnostic clinique a été mise en évidence et montre que les trois patients avec FMF avaient un diagnostic suspecté. Trois quarts des patients avec une déficience en mévalonate kinase avaient un diagnostic confirmé. Pour les patients souffrant de PFAPA, le diagnostic était confirmé pour 36% d'entre eux et à raison de 15.4% pour les patients avec UPF. Parmi les patients inclus dans la JIRcohorte avec un diagnostic de PFAPA, 73/187 patients (39%) ne répondent pas aux critères testés ; chez 79.5% d'entre eux, le diagnostic était suspecté (Figure 3).

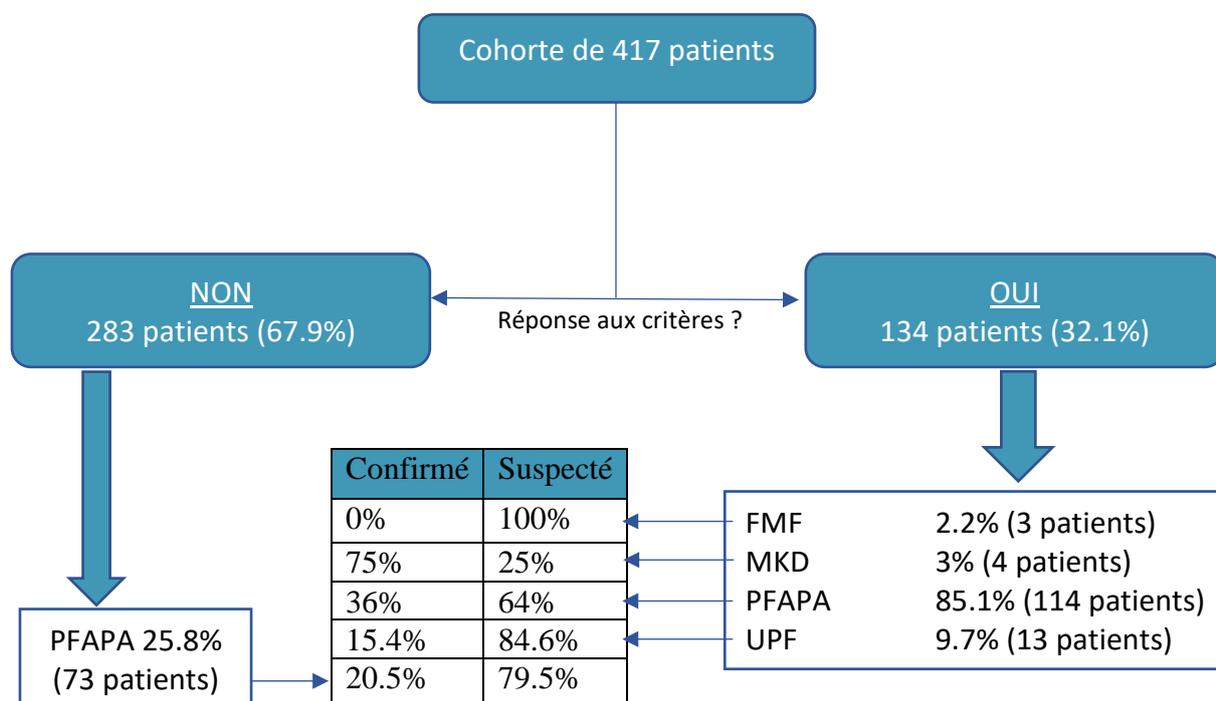


Figure 3. Représentation de la réponse aux nouveaux critères avec description des patients selon leur diagnostic clinique et la fiabilité y relative.

Parmi les patients répondant aux nouveaux critères, la fréquence à laquelle chaque critère était rempli a été relevée et mise en relation avec leur diagnostic clinique (Tableau 2). Pour les patients avec PFAPA, 7/8 critères sont retrouvés chez plus de 90% des patients. Le critère « absence d'éruption cutanée » n'est présent que dans 62.3% des cas. Il est également rarement retrouvé chez les patients souffrant de FMF ou d'UPF.

	Durée des épisodes 3-6 jours	Périodicité	Adénopathies cervicales	Pharyngite	Absence de douleur thoracique	Absence de diarrhée	Absence d'arthrite	Absence d'éruption cutanée
PFAPA	93.9%	95.6%	89.5%	94.7%	100%	96.5%	100%	62.3%
FMF	100%	100%	100%	100%	100%	66.7%	100%	33.3%
MKD	100%	75%	100%	100%	100%	50%	100%	100%
UPF	92.3%	100%	84.6%	84.6%	100%	92.3%	100%	53.8%

Tableau 2. Prévalence de chaque critère chez les patients répondant à la nouvelle classification

### IV.3 Patients ne répondant pas aux nouveaux critères pour le PFAPA :

Il y a 73 patients avec un diagnostic de PFAPA qui ne répondent pas aux critères (45 patients remplissent six critères, 23 patients en remplissent cinq, 3 patients en remplissent quatre et 2 patients en remplissent trois). De la même manière, la prévalence de chaque critère a été calculée. Cinq critères sont présents à plus de 70% des cas et trois sont moins prévalents. Il s'agit des critères « durée des épisodes 3-6 jours », « adénopathies cervicales » et « absence d'éruption cutanée » qui ne sont présents que chez 65.8%, 53.4% et 13.7% des patients, respectivement (Tableau 3).

	Durée des épisodes 3-6 jours	Périodicité	Adénopathies cervicales	Pharyngite	Absence de douleur thoracique	Absence de diarrhée	Absence d'arthrite	Absence d'éruption cutanée
PFAPA	65.8%	76.7%	53.4%	80.8%	93.2%	72.6%	95.9%	13.7%

Tableau 3. Prévalence de chaque critère chez les patients diagnostiqués PFAPA ne répondant pas à la nouvelle classification.

### IV.4 Performance des nouveaux critères :

En conséquence, le nouveau set de critères de classification pour le syndrome de PFAPA est caractérisé par une sensibilité de 60.9% et une spécificité de 91.3%. La valeur prédictive positive est de 85% et la valeur prédictive négative est de 74.2%.

	PFAPA	Non-PFAPA	Total
Critères satisfaits	114	20	134
Critères non-satisfaits	73	210	283
Total	187	230	417

Tableau 4. Relations entre diagnostic de PFAPA et satisfaction des nouveaux critères.

$$\text{Sensibilité} = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{114}{(114+73)} = 0.609$$

$$\text{Spécificité} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{210}{(210+20)} = 0.913$$

$$\text{Valeur prédictive positive} = \frac{VP}{VP+FP} = \frac{114}{(114+20)} = 0.85$$

$$\text{Valeur prédictive négative} = \frac{VN}{VN+FN} = \frac{210}{(210+73)} = 0.742$$

(VP = vrai positif ; VN = vrai négatif ; FP = faux positif ; FN = faux négatif)

Remarquant la faible sensibilité, j'ai pris la liberté de calculer les performances en modifiant le seuil de satisfaction ou le set de critères.

Avec un seuil abaissé à 6/8 critères, la sensibilité atteint 85% et la spécificité 76% (Tableau 5). En excluant le critère « absence d'éruption cutanée » et en considérant un seuil à 6/7 critères, la sensibilité est de 81% et la spécificité de 86% (Tableau 6).

	PFAPA	Non-PFAPA	Total
Critères satisfaits	159	55	214
Critères non-satisfaits	28	175	203
Total	187	230	417

Tableau 5. Relations entre diagnostic de PFAPA et satisfaction des critères avec seuil abaissé à 6/8 critères.

$$\text{Sensibilité} = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{159}{(159+28)} = 0.85$$

$$\text{Spécificité} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{175}{(175+55)} = 0.76$$

	PFAPA	Non-PFAPA	Total
Critères satisfaits	152	32	184
Critères non-satisfaits	35	198	233
Total	187	230	417

Tableau 6. Relations entre diagnostic de PFAPA et satisfaction des critères avec un seuil à 6/7 critères (le critère « absence d'éruption cutanée » étant exclus).

$$\text{Sensibilité} = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{152}{(152+35)} = 0.812$$

$$\text{Spécificité} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{198}{(198+32)} = 0.86$$

## V. Discussion :

---

En guise de préambule, il convient de rappeler que le diagnostic de PFAPA est un syndrome, c'est-à-dire un ensemble de symptômes et signes cliniques. L'étiologie étant à ce jour inconnue et au vu des récentes découvertes physiopathologiques (pas de gène associable au séquençage du génome, hypothèse d'une origine oligogénique avec implication de facteurs environnementaux) (7) (8) (9), le PFAPA pourrait être l'expression phénotypique de plusieurs maladies. La réalisation d'un set de classification performant est donc essentielle afin de poursuivre les études avec des outils communs. En revanche, il serait plus compliqué de réaliser des critères diagnostiques car il n'y a pas de cohorte gold standard ; les patients sont diagnostiqués par différents spécialistes utilisant différents critères selon leur expertise clinique.

Dans la cohorte étudiée, les patients n'ont été soumis à aucun type de sélection ou d'élément d'exclusion et, de ce fait, ils sont une bonne représentation de la population à étudier.

D'un point de vue épidémiologique, le syndrome PFAPA est largement le plus prévalent en représentant 44.8% des patients, suivi par la FMF (27.3%). Bien que ça ne soit pas une étude basée sur la population générale, cette observation suggère que le syndrome PFAPA est le plus fréquent dans le diagnostic différentiel des fièvres d'origine inflammatoire. Cependant, ce résultat est à relativiser car dans 70% des cas ce diagnostic n'est que suspecté. Cette donnée reflète bien la difficulté qu'ont les cliniciens à poser ce diagnostic avec certitude. Vu le manque d'un test pathognomonique, le diagnostic de PFAPA est souvent, en première intention, suspecté et c'est seulement après quelques mois (durant lesquels la réponse aux corticostéroïdes est évaluée, les examens génétiques effectués et la périodicité observée) que le diagnostic est confirmé. Ces patients présentent donc un retard diagnostique non négligeable.

Pour toutes ces maladies, les patients sont, à peu de pourcents près, pour une moitié de sexe masculin et pour une moitié de sexe féminin, à l'exception des patients souffrant de CAPS qui sont essentiellement de sexe féminin. Cependant, le nombre de patient est trop bas (12 patients) pour en tirer une conclusion significative. Ainsi, le sexe du patient ne peut donner aucune indication préliminaire pour le diagnostic différentiel.

Parmi les patients répondant aux critères, 85.1% avaient été diagnostiqués comme PFAPA suggérant une bonne spécificité du test. Les trois patients souffrant de FMF représentent les rares exceptions qui satisfont les critères. Tous remplissent les 6 critères suivants : « durées des épisodes 3-6 jours », « périodicité », « adénopathies cervicales », « pharyngite », « absence d'arthrite » et étonnamment « absence de douleur thoracique » ; ce qui leur confèrent déjà une haute probabilité de rentrer dans la classification. De plus, il faut relever que leur diagnostic de FMF n'est pas confirmé. Les quatre patients souffrant de MKD qui répondent aux nouveaux critères représentent un tiers des patients souffrant de cette pathologie. Cela confirme que le MKD ressemble phénotypiquement au PFAPA et qu'il convient de l'exclure en priorité bien que sa prévalence soit basse. Enfin, aucun patient souffrant de CAPS ou TRAPS n'a répondu aux critères. Le set semble présenter une efficacité intrinsèque suffisante pour exclure ces deux maladies, mais il faut préciser que le nombre de patient est faible.

D'autre part, il y a 39% des patients souffrant de PFAPA qui ne satisfont pas les nouveaux critères. Le critère manquant le plus souvent, que ce soit chez les patients remplissant les nouveaux critères ou non, est l'« absence d'éruption cutanée ». En effet, ce critère n'est satisfait que chez 13.7% des patients PFAPA qui ne remplissent pas le nouveau set, et avec la condition de satisfaire sept critères sur huit, la probabilité de pouvoir entrer dans la classification devient passablement basse. Les patients en pédiatrie ont souvent des manifestations cutanées. Les étiologies principales comprennent l'origine infectieuse (virale plus fréquemment), l'origine allergique, ou iatrogène par administration de médicaments. Une explication serait que ces étiologies non-rhumatologiques pourraient se superposer à une poussée fébrile PFAPA, rendant la distinction des entités coprésentes difficiles et fausser le jugement lors de la consultation. De plus, selon les cas, l'importance de l'inflammation durant les poussées peut expliquer la présence de signes systémiques. L'étude menée par Hofer et al. montre une prévalence d'éruption cutanée de 13% chez les patients diagnostiqués PFAPA (24).

Certains patients présentent une fièvre périodique et un syndrome inflammatoire au laboratoire avec des symptômes et signes cliniques atypiques ne permettant pas de les classer précocement dans le diagnostic différentiel des fièvres récurrentes inflammatoires. L'Unexplained Periodic Fever Inflammatory Syndrome regroupe ces patients pour lesquels l'évolution et les investigations permettent parfois, dans un deuxième temps, de poser un diagnostic. Ce diagnostic peut être PFAPA ou une fièvre monogénique. Néanmoins, la fièvre peut aussi être présentes dans d'autres pathologies inflammatoires telles que dans l'arthrite juvénile idiopathique ou l'ostéomyélite multifocale chronique récurrente. Enfin, elle peut aussi être causée par des infections à répétition banales de l'enfant ou des maladies d'origine génétique pas encore décrites à ce jour.

Finalement, le nouveau set de critères de classification pour le syndrome PFAPA présente une bonne spécificité atteignant 91.3%. Cette caractéristique permet donc d'exclure les autres pathologies du diagnostic différentiel. En revanche, la sensibilité n'atteint que 60.9%, excluant donc inadéquatement un nombre important de patients souffrant de PFAPA. De plus, les valeurs prédictives ne sont pas significatives.

Le critère « absence d'éruption cutanée » étant le moins efficace, j'ai essayé, pour comparaison, de calculer la sensibilité et la spécificité en changeant les modalités du set de critères.

J'ai effectué un premier calcul en considérant un seuil de satisfaction à six critères sur huit. La sensibilité et la spécificité sont de 85% et 76% respectivement. Dans cet essai, la sensibilité a considérablement augmenté mais n'atteint toutefois pas une valeur supérieure à 90%. Et, comme attendu, la spécificité a diminué car le seuil est moins restrictif.

J'ai fait un deuxième calcul en supprimant le critère « absence d'éruption cutanée » et en considérant le seuil diagnostique à six critères sur sept. Dans ce cas, la sensibilité et la spécificité atteignent 81% et 86% respectivement. Ces valeurs d'efficacité intermédiaires pourraient être un bon compromis après évaluation de ce nouveau set de classification.

## VI. Conclusion :

---

En conclusion, le nouveau set de critères pour la classification du syndrome PFAPA est caractérisé par une bonne spécificité mais une médiocre sensibilité. Malgré ce résultat décevant, l'élaboration de ces critères n'a pas été vaine puisqu'en stimulant une collaboration au niveau international, il a enfin été possible d'objectiver l'efficacité d'un set pour ce diagnostic. Sur cette base, il sera possible d'effectuer d'autres études afin d'optimiser le set.

En parallèle, la recherche fondamentale se poursuit dans le but d'élucider la physiopathologie du syndrome. Ces découvertes pourront peut-être apporter d'autres éléments permettant une meilleure classification en dévoilant certains liens entre génotype et phénotype.

En attendant, les compétences cliniques restent fondamentales pour poser le diagnostic.

## VII. Remerciements :

---

Par ces quelques mots, je souhaite adresser mes sincères remerciements aux personnes ayant contribué à la réalisation de mon travail de Master.

Au Professeur Michaël Hofer, pour m'avoir donné la possibilité d'apprendre en travaillant dans un domaine qui m'intéresse particulièrement et pour m'avoir guidé le long du travail.

À Monsieur François Hofer, pour sa prompte disponibilité et pour sa précieuse aide dans l'élaboration des données.

À Monsieur Gilles ImBoden, pour ses conseils avisés lors de la relecture et la correction de mon travail.

Merci !

## VIII. Bibliographie :

---

1. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep.* avr 2016;18(4):18.
2. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* juill 1999;135(1):15-21.
3. 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 aphthous stomatitis pharyngitis cervical adenitis (PFAPA). *Pediatr Rheumatol Online J.* 18 avr 2018;16(1):27.
4. Boron WF, Boulpaep EL, éditeurs. *Medical physiology: a cellular and molecular approach.* Updated second edition. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2012. 1337 p.
5. Kasper DL, éditeur. *Harrison's principles of internal medicine.* 19th edition / editors, Dennis L. Kasper, MD, William Ellery Channing, Professor of Medicine, Professor of Microbiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [and five others]. New York: McGraw Hill Education; 2015. 1 p.
6. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics.* 2016;138(3).
7. 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.
8. Aeschlimann FA, Laxer RM. Haploinsufficiency of A20 and other paediatric inflammatory disorders with mucosal involvement. *Curr Opin Rheumatol.* sept 2018;30(5):506-13.
9. Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugrin 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.
10. Kettunen S, Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Uhari M, Renko M. Risk factors for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: a case-control study. *Eur J Pediatr.* août 2018;177(8):1201-6.
11. Manthiram K, Correa H, Boyd K, Roland J, Edwards K. Unique histologic features of tonsils from patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol.* mai 2018;37(5):1309-17.
12. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 27 juin 2016;14(1):38.

13. 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.
14. Tejesvi MV, Uhari M, Tapiainen T, Pirttilä AM, Suokas M, Lantto U, et al. Tonsillar microbiota in children with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. juin 2016;35(6):963-70.
15. Førsvoll J, Øymar K. The role of tonsillectomy in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome; a literature review. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2018;18:3.
16. Aktas O, Aytuluk HG, Caliskan SK, Erdur O, Cirik AA. Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol*. 21 nov 2017;
17. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):596-609.
18. Cattalini M, Soliani M, Lopalco G, Rigante D, Cantarini L. Systemic and organ involvement in monogenic autoinflammatory disorders: a global review filtered through internists' lens. *Intern Emerg Med*. sept 2016;11(6):781-91.
19. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016;68(11):2795-805.
20. Deshayes S, Georgin-Lavialle S, Hot A, Durel C-A, Hachulla E, Rouanes N, et al. Efficacy of Continuous Interleukin 1 Blockade in Mevalonate Kinase Deficiency: A Multicenter Retrospective Study in 13 Adult Patients and Literature Review. *J Rheumatol*. mars 2018;45(3):425-9.
21. Rafiq NK, Lachmann H, Joensen F, Herlin T, Brogan PA. Tocilizumab for the Treatment of Mevalonate Kinase Deficiency. *Case Rep Pediatr*. 2018;2018:3514645.
22. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE, éditeurs. *Nelson textbook of pediatrics*. Edition 20. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 2 p.
23. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, Livneh A, Quartier P, Kone-Paut I, et al. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res*. 2017;69(4):578-86.
24. 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.