

De la fièvre au bon diagnostic clinique

Véronique Hentgen
Séverine Guillaume
CeRéMAI

Une petite mise en jambes ...

Ozgul, 6 ans

- Depuis « toujours » fièvre à répétition
 - Durée 2 à 3 jours
 - Irrégulier, non prévisible
 - Accompagné de douleurs abdominales +++
- 3 épisodes de «rhume de hanche» fébrile
- CRP entre 70 et 90 mg/l pendant les épisodes de fièvre, normal endehors
- Jamais d'infection bactérienne mise en évidence
- Origine des parents :
 - mère turque,
 - père kurde

Que faites-vous pour Ozgul ?

1. Je demande une génétique à la recherche d'un déficit en mévalonate kinase
2. Je ne demande pas d'examen génétique et je propose des corticoïdes en traitement de la crise
3. Je demande une génétique FMF
4. Je demande une génétique à la recherche d'une fièvre récurrente héréditaire sans préciser laquelle

Que faites-vous pour Ozgul ?

1. Je demande une génétique à la recherche d'un déficit en mévalonate kinase
2. Je ne demande pas d'examen génétique et je propose des corticoïdes en traitement de la crise
3. **Je demande une génétique FMF**
4. Je demande une génétique à la recherche d'une fièvre récurrente héréditaire sans préciser laquelle = 2600 €

Raisonner devant une fièvre à répétition

Ou

Quand demander un
examen génétique ?

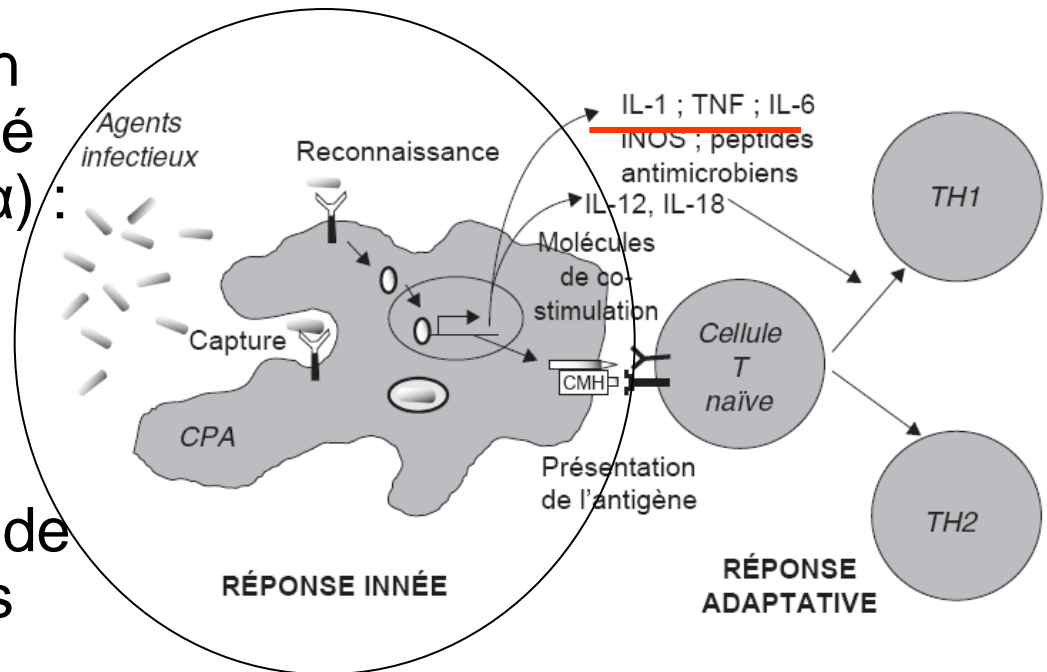
1^{ere} condition : être en présence d'une fièvre récurrente

Épisodes fébriles

- De durée spontanément limitée
- Séparés par des intervalles d'apyrexie
- Se reproduisant pendant des mois ou des années
- D'étiologie unique

2^e condition : prouver le caractère auto-inflammatoire de la fièvre

- Signes biologiques en rapport avec la sécrétion cytokinique de l'immunité innée (IL1 β , IL6 et TNF α):
 - Augmentation des protéines de la phase aigue de l'inflammation
- Disparition ou amélioration spontanée de l'inflammation en dehors des crises



3^e condition : éliminer le PFAPA

I	Épisodes de fièvre $\geq 38,5$ °C <ul style="list-style-type: none">• se reproduisant à des intervalles périodiques• d'une durée de 2 à 7 jours• depuis au moins 6 mois• au moins 5 épisodes avec un intervalle maximum de 2 mois entre 2 épisodes
II	Âge de début avant 6 ans
III	Présence d'au moins un des trois signes suivants lors de chaque épisode et présence de 2 signes sur 3 lors de la majorité des épisodes en l'absence de toute atteinte des voies respiratoires supérieures : <ul style="list-style-type: none">a) Stomatite aphteuseb) Adénopathies cervicalesc) Pharyngite
IV	Exclusion des autres causes de fièvre récurrente
V	Exclusion <ul style="list-style-type: none">• d'infections• d'un déficit immunitaire• et d'une neutropénie cyclique,
VI	Enfant totalement asymptomatique en dehors des accès
VII	Croissance linéaire normale

Évoquer la FMF : critères de Yalçinkaya

Critère	Description
Fièvre	Température axillaire > 38°C, durée 6 à 72 heures, ≥3 x
Douleur abdominale	durée 6 à 72 heures, ≥3 x
Douleur thoracique	durée 6 à 72 heures, ≥3 x
Arthrite	durée 6 à 72 heures, ≥3 x
ATCD familiaux de FMF	

≥ 2 critères : sensibilité 86,5%, spécificité 93,6%

≥ 3 critères : sensibilité 77%, spécificité 95%

Devant une fièvre récurrente quand demander une enquête génétique ?

- Si fièvre récurrente auto-inflammatoire :
 - Épisodes stéréotypés
 - Épisodes répétés
 - Fièvre spontanément limitée dans le temps
 - Syndrome inflammatoire spontanément limité dans le temps
- Critères cliniques de PFAPA **non** remplis

C'est-à-dire exceptionnellement !

Orienter l'examen génétique

- À l'aide de l'interrogatoire
 - De l'origine géographique
 - L'âge de début
 - Des caractéristiques de la fièvre
 - Des signes cliniques d'accompagnement
 - Des éventuels critères cliniques existants

Poussées provoquées par les vaccinations?
Vomissements? < 10 ans ? Autres caractères du MKD?

Non

Oui

Urticaire? < 20 ans ? Rythme circadien?
Autres caractères du CAPS?

Génétique *MKD*

Mévalonaturie pendant accès

Négative

Positive

MKD

Oui

Non

Autosomique dominant ?

Génétique *CIAS1*

Génétique *TNFRSF1A*

Oui

Positive

Négative

Non

Négative

Positive

CAPS

Fièvre récurrente inexplicquée

TRAPS

Quelques exemples pour mettre en pratique ...

... et montrer que ce n'est
pas si simple que cela !

Morgane, 15 ans

- Amenée en consultation
 - à la demande du médecin du centre de compétence
 - avant décision de justice
 - après signalement par le collège pour absentéisme injustifié
- Se présente avec sa mère uniquement au 2^e rendez-vous donné

Morgane, l'interrogatoire

- Difficile car agressivité +++
- Selon la lettre du médecin du centre de compétence (qui ne l'a vu que 2x) et le carnet de santé
 - Fièvre à répétition depuis l'âge de 1 an
 - Durée > 7 jours
 - Syndrome inflammatoire important
- Plusieurs hospitalisations jusqu'à 6-7 ans à Albi : antibiothérapie à large spectre
- À partir de 7 ans, la mère refuse de la faire consulter car « rien ne marche »

Morgane, ATCD familiaux

- Parents d'origine caucasienne, français depuis plusieurs générations
- 5^e enfant d'une fratrie de 6 tous en bonne santé
- Mère : Dépression anxieuse réactionnelle
- Père : en bonne santé
- Pas d'antécédents familiaux notables

Morgane, examen clinique

- Pubère, 148 cm
- Poids 68 kg
- Pas de dysmorphie,
- Refuse de se déshabiller
- Examen dans les limites de la normale à priori

Morgane, examens complémentaires

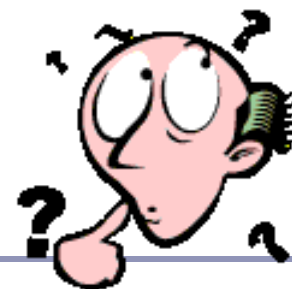
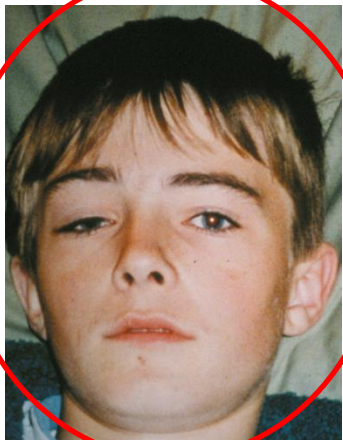
- Pendant les épisodes de fièvre :
 - PNN > 20 000
 - CRP > 300
- Pas de déficit immunitaire
- Pas d'auto-immunité
- Bilan normal en dehors des épisodes



Essayons de raisonner...

- PFAPA : trop long, pas les signes d'accompagnement
- FMF: Yalçinkaya : 0, origine géographique non compatible
- MKD : pas d'adénopathies, pas de vomissements, normalement vaccinée sans crises à priori
- CAPS : fièvre et sd inflammatoire trop spectaculaire, pas de rythme circadiem
- TRAPS : pas d'ATCD familiaux

Le diagnostic



TRAPS !!!

- Mutation C70T dans *TNFRS1A*
- Néomutation, car aucun parent porteur

Alexandre, 16 ans

- Amené en consultation par sa mère et grand-mère maternelle pour fièvre à répétition
 - Fièvres longues oscillant entre 39°C et 40
 - Durée 3 à 6 semaines
 - Nécessitant le repos au lit
- Longue errance diagnostique : début des fièvres vers 6 ans

Alexandre, ATCD

- Mère caissière, père routier, d'origine française (Creuse)
- Grossesse sans particularités, seul enfant du couple
- Jusqu'à l'entrée en CP:
 - Gardé par la grand-mère
 - RGO avec oesophagite en tant que NRS
 - Infections ORL à répétition au cours de la maternelle (otites, angines, trachéites, trachéo-bronchites, rhinopharyngites)
- Premier épisode de fièvre inexplicable vrai difficile à faire préciser

Alexandre, ATCD familiaux

- Mère décrite comme « fragile » par la grand-mère
 - Fièvres fréquentes au cours de l'enfance (ablation AM/VG à l'âge de 7 ans)
 - Plusieurs épisodes d'entorses et de fractures
 - Scolarité difficile
 - Actuellement problèmes articulaires « de dos »
- Père : RAS, en bonne santé
- Pas d'autres ATCD familiaux notables

Alexandre, histoire clinique

- Durée des épisodes de fièvre augmente avec l'âge
- Syndrome inflammatoire modéré et non systématiques (CRP maximale retrouvée 32mg/l)
- Consultations et hospitalisations répétées (Guéret → Limoges → Tours → Paris) : fièvre **isolée** s'amenuisant progressivement au cours du séjour

Alexandre, examens complémentaires

- Croissance normale
- Bilan auto-immunité exhaustif négatif
- Étude du système immunitaire complet : pas de déficit immunitaire
- Mévalonaturie et activité de la mévalonate kinase normale

Quelqu'un a craqué ...

- Génétique FMF, TRAPS, FMF, CAPS, et NALP12 négatif
- Mais avez-vous un diagnostic ?



Syndrome de Münchhausen par procuration

- Pathologie fabriquée ou induite par un tiers responsable («caretaker») pouvant être cause de dommage significatif de l'enfant
 - Enfant bien portant présenté par son responsable comme malade ou handicapé
 - Enfant malade ou handicapé présenté avec un problème plus important que la réalité
- Nouveau terme : Maladie fabriquée ou induite (MFI)

Maladies fabriquées ou induites : les différentes présentations

- Induction de symptômes (par toxiques, médicaments, suffocation)
- Interférence avec les traitements
- Allégation de symptômes non vérifiables car intermittents
- Exagération de symptômes existants
- Falsifications d'examens et de feuilles de surveillance
- Obtention d'allocations, de traitements spécialisés ou d'équipements non nécessaires
- Mais aussi : fabrication ou tromperie **NON** délibérée par anxiété excessive, maladie mentale du tiers responsable, mauvaise information, ...

Point commun

- Le tiers responsable rapporte des symptômes suggérant une maladie
 - Les investigations appropriées ne révèlent pas de maladie pouvant expliquer l'état de l'enfant
- Dommage de l'enfant (soins invasifs, carences éducatives et sociales, psychopathologie réactionnelle, ...)**

Conditions propices à la fabrication

- Diagnostic qui repose sur l'histoire et l'interrogatoire
- Les anomalies physiques ou l'accès aux examens complémentaires anormaux sont intermittents
- Périodes de normalité entre les symptômes
- Simulations de signes objectifs possibles (sang sur les vêtements, falsification de mesures, ...)
- A l'extrême seulement : induction de maladies (apnées par étouffement, empoisonnement, ...)

Maladie fabriquée ou induite : le diagnostic

- Diagnostic forcément pédiatrique et non psychiatrique
 - Point de départ commun : consultations répétées
 - Bilan clinique approprié ne retrouve pas de maladie quelle qu'elle soit
- Guide pratique pour les pédiatres

Collège royal de pédiatrie et de santé de l'enfant,
Octobre 2009

Aram, 2.5 ans

- Depuis 6 mois, poussées fébriles de 4-5j sans cause, fièvre élevée, enfant abattu, grognon
- Répétition des poussées tous les mois
- Pas d'autre symptôme lors des crises
- En dehors des crises, tout va bien

A quoi pensez-vous?

Avez-vous d'autres questions à poser?

PFAPA (Periodic Fever Adenitis Pharyngitis Aphthosis) **Syndrome de Marshall**

- Le Marshall est un diagnostic clinique; les critères diagnostiques correctement appliqués sont spécifiques mais relativement peu sensibles
- En cas d'atypies, ne pas hésiter à discuter avec les centres de référence ou de compétence

Quelques éléments cliniques supplémentaires...

- Existence fréquente de prodromes
(les parents sont capables de prédire la survenue des crises : « c'est toujours la même chose, 1fois/mois... »)
- ATCD familiaux d'amygdalectomie
- Dans sa famille, pas de cas de FMF
- Origine géographique? Ubiquitaire

Seulement, Aram est arménien...

Cela remet-il votre diagnostic en cause?

Quels examens allez-vous demander?

Demandez-vous des examens complémentaires ?

- NFS, CRP **en crise** qui montrent parfois une discrète hyperleuco à PNN, et toujours une CRP $\geq 40\text{mg/l}$
- CRP \pm NFS **hors crise**, normalisées
- Quelqu'un ...a demandé la génétique de la FMF : ***MEFV* hétérozygote V726A**

Quelle est votre stratégie thérapeutique ?

- Corticothérapie à 1-2mg/kg en début de crise?
- Amygdalectomie?
- Cimétidine?
- Colchicine?