

Fièvre d'origine indéterminée

Immunosuppression et fièvre persistante

Coralie Galland-Decker^a, Gilbert Greub^b, Matteo Monti^a

^a Service de Médecine Interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

^b Institut de microbiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne

Un patient de 68 ans connu pour une leucémie à tricholeucocytes depuis 23 ans et une maladie de Horton est admis à l'hôpital pour investigations d'un état fébrile persistant. Sa leucémie a été traitée par splénectomie et actuellement par rituximab. L'artérite de Horton est contrôlée par un traitement de prednisone à raison de 5 mg/j depuis 4 ans. L'état fébrile a débuté 2 mois avant son admission. Le patient mentionne l'apparition de cette fièvre deux jours après une injection de rituximab et l'état fébrile est intermittent, associé à une baisse de l'état général, une toux sèche, une inappétence et une perte de poids de 10 kg en 2 mois.

Question 1: Lesquels de ces examens font partie du bilan initial? (plusieurs réponses possibles)

- A Anamnèse ciblée sur les habitudes alimentaires
- B Tests hépatiques
- C Echocardiographie transœsophagienne
- D CT scan thoraco-abdominal
- E Test HIV

Ce patient remplit les critères pour une fièvre d'origine indéterminée (*fever of unknown origin*, FUO), qui est définie comme une fièvre supérieure à 38,3°C mesurée à plusieurs reprises durant plus de 3 semaines sans étiologie claire retrouvée, malgré une hospitalisation de 3 jours ou 3 consultations ambulatoires [1]. Le tableau 1 résume le bilan initial minimal à effectuer en cas de FUO.

Une anamnèse complète doit impérativement être effectuée, souvent à plusieurs reprises. On s'intéresse en particulier aux:

- antécédents médico-chirurgicaux
- comorbidités ainsi que leur traitement et prise en charge
- voyages
- habitudes sexuelles
- habitudes sociales (drogues, contact avec des animaux, hobbies, lieu de vie urbain ou campagnard, habitudes alimentaires comme par ex. la consommation de produits non pasteurisés ou de viandes crues)
- médicaments

En cas de FUO, tous les symptômes doivent être considérés comme potentiellement importants [5]. L'examen clinique doit être particulièrement minutieux et répété à plusieurs reprises. Il doit inclure un bilan neurologique, ORL, dermatologique, lymphatique, urogénital et ophtalmologique (fond d'œil) [5].

Notre patient vit en ville, n'a jamais effectué de voyage en dehors de l'Europe centrale, n'a pas d'animaux, est marié sans relation extraconjugale et n'a pas d'habitude alimentaire particulière. L'examen clinique est non contributif.

Le bilan biologique met en évidence une anémie normochrome normocytaire (Hb 82 g/l), une lymphopénie (leucocytes à 5,2 G/l dont 0,41 G/l de lymphocytes) et un syndrome inflammatoire (CRP 132 mg/l et VS >100 mm/h). Le dépistage des anticorps anti-nucléaires est positif à 1/1280. L'électrophorèse des protéines, l'Elispot pour *Mycobacterium tuberculosis*, les analyses d'urine et le test HIV sont négatifs. Quatre paires d'hémocultures reviennent stériles alors que la radiographie de thorax et un CT thoraco-abdominal sont dans la norme. En cas de FUO, l'endocardite infectieuse doit être recherchée activement [3]. Une échocardiographie transthoracique est réalisée en première intention, l'échocardiographie transœsophagienne étant réservée à des situations particulières (recommandations de l'Association européenne d'échocardiographie). Chez notre patient, l'échocardiographie transthoracique n'a pas montré de signe d'endocardite.

Question 2: Chez notre patient immunosupprimé, quelle proposition diagnostique vous semble à ce stade la moins pertinente?

- A Effectuer une microscopie du frottis sanguin
- B Rechercher une infection fongique invasive
- C Evoquer une infection à *Haemophilus influenzae*
- D Rechercher une infection à mycobactéries
- E Faire une sérologie pour la toxoplasmose

Un état fébrile sans signe d'appel chez un patient avec une leucémie à tricholeucocytes doit faire penser en

premier lieu à une récurrence de la maladie hématologique. En cas de récurrence, des tricholeucocytes peuvent être observés dans le sang périphérique. Chez notre patient, cette éventualité a pu être exclue.

Notre patient présente une triple immunosuppression:

- Une splénectomie
- Une thérapie par rituximab
- Une corticothérapie à long terme

La splénectomie augmente la vulnérabilité aux germes encapsulés, comme l'*Haemophilus influenzae*, le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) et le méningocoque (*Neisseria meningitidis*).

Le traitement immunosuppresseur de rituximab augmente le risque d'infection opportuniste (par ex. *Pneumocystis jirovecii*, cytomégalovirus, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* et *Cryptosporidium parvum*) [6]. Même à faible dose, le traitement de prednisone peut contribuer à une lymphopénie significative telle qu'observée chez notre patient [7]. Précisément, les lymphocytes T CD4-positifs sont réduits (141/mm³ chez notre patient) ce qui augmente le risque d'infection virale (en particulier d'Herpès zoster), de tuberculose et d'infection opportuniste (*Pneumocystis jirovecii*).

La défense contre les infections fongiques repose principalement sur l'immunité cellulaire (neutrophiles et autres phagocytes) et celle-ci est inhibée par les stéroïdes. Néanmoins, une mycose invasive est peu probable chez notre patient. En effet, les stéroïdes faiblement dosés ont des effets minimes sur les fonctions phagocytaires, contrairement aux hautes doses. Les patients à risque de développer une infection fongique invasive (Candidose et Aspergillose) sont typiquement

les patients qui présentent une neutropénie profonde et prolongée (surtout lors de chimiothérapie aplasante ou de transplantation de cellules souches hématopoïétiques en cas de leucémie aiguë).

Chez notre patient, les sérologies et PCR à la recherche de *Toxoplasma gondii*, virus Epstein-Barr (EBV), cytomégalovirus (CMV), parvovirus B19, *Bordetella pertussis*, Herpès simplex, Herpès zoster, virus Herpès 6 et 8 (HHV-6/8), *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae*, et *Legionella pneumophila*, reviennent toutes négatives. La radiographie et le CT thoracique préalablement réalisés ne montraient pas de signes suspects pour un *Pneumocystis jirovecii*, ce qui est confirmé par le lavage broncho-alvéolaire. Les analyses de selles sont aussi négatives pour les parasites, y compris pour *Cryptosporidium* et *Isospora*.

Question 3: Parmi les propositions suivantes, laquelle vous semble la moins pertinente pour poursuivre les investigations?

- A Réaliser une œso-gastro-duodénoscopie
- B Faire un PET-CT
- C Incuber des hémocultures pendant 3 à 4 semaines
- D Réaliser une ponction-biopsie de moelle

En cas de F.U.O., il faut aussi penser à certains germes difficiles à cultiver comme les bactéries du groupe HACEK, certains bacilles Gram négatif à croissance lente (*Brucella*, *Bartonella*) dont le taux de détection peut être accru en prolongeant l'incubation des hémocultures pour une durée totale de 21 à 28 jours. D'autres germes tels que *Coxiella burnetii* (Fièvre Q) et *Tropheryma whipplei* nécessitent des techniques microbiologiques spécifiques pour croître [2]. Pour ces 2 espèces, ainsi que pour *Bartonella*, la PCR effectuée sur sérum ou sang EDTA permet parfois de poser un diagnostic. Pour *Bartonella* et *Coxiella*, la sérologie a une excellente valeur prédictive négative et est recommandée lors de suspicion d'endocardite à hémocultures négatives.

Dans le contexte de leucémie à tricholeucocytes, l'absence de signe de récurrence au frottis hématologique périphérique doit être confirmée par une ponction-biopsie de moelle (PBM).

Sans autre signe d'appel, une approche complémentaire consiste à réaliser un PET-CT au ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) qui peut détecter et localiser des foyers inflammatoires, granulomateux, infectieux et néoplasiques à un stade précoce. Il n'y a actuellement que quelques études qui ont évalué la performance diagnostique du PET-CT dans le contexte de F.U.O. Dans une des études, le PET-CT a contribué au diagnostic final dans 50% des cas, mais de manière décisive seulement dans 23% des cas [8]. A ce stade, parmi les propo-

Tableau 1: Bilan initial à effectuer en cas de fièvre d'origine indéterminée. Adapté de [2, 3].

Bilan minimal à réaliser
Anamnèse répétée complète avec antécédents et comorbidités
Examen clinique minutieux effectué à plusieurs reprises
Formule sanguine complète
Paramètres inflammatoires: CRP, VS*
Tests hépatiques complets
LDH
Electrophorèse des protéines sériques/immunofixation
Elispot tuberculose
Dépistage des auto-anticorps (ANA, ANCA, FR)
Analyses d'urines: sédiment et cultures
Hémocultures répétées
Test HIV
Imagerie radiologique (Rx thorax + US abdominal ou CT thoraco-abdominal)

* Des valeurs très élevées corréleront assez bien avec la présence d'une maladie sévère, sans pour autant permettre de faire la différence entre une pathologie inflammatoire, infectieuse ou tumorale. Malgré leur popularité, l'absence de seuil défini pour les différentes pathologies ainsi que le manque de spécificité limite l'utilité de ces marqueurs [4].

sitions évoquées, l'œso-gastro-duodénoscopie est l'examen le moins indiqué.

Chez notre patient, les hémocultures en incubation prolongée, les sérologies et les PCR reviennent toutes négatives. L'histologie et les marqueurs immunologiques de la PBM excluent définitivement une récurrence de leucémie. Le patient restant fébrile et de plus en plus asthénique et sans appétit, un PET-CT au ^{18}F -FDG du corps entier est réalisé qui ne montre aucune lésion hypermétabolique suspecte de néoplasie, d'inflammation ou de vasculite.

Question 4: La fièvre persistante et l'inappétence persistent; quelle stratégie diagnostique doit être proposée à ce stade?

- A Rechercher une leishmaniose
- B Exclure une maladie de Still
- C Effectuer une ponction lombaire
- D Rechercher une maladie de Whipple
- E Considérer une nouvelle biopsie de l'artère temporale

Le patient n'ayant jamais voyagé en dehors de l'Europe centrale, une leishmaniose est peu probable. La maladie de Still peut se présenter de façon très hétérogène, mais les caractéristiques les plus fréquentes sont des pics fébriles quotidiens, une éruption cutanée maculopapulaire, des arthralgies et une élévation marquée de la ferritine [9]. Malgré une ferritine élevée à 1863 mcg/l, en l'absence des autres critères, ce diagnostic n'est pas retenu. Une ponction lombaire en l'absence de signe d'appel est peu utile à ce stade.

L'artérite de Horton représente 16 à 17% des cas de FUO [10] et est plus fréquente chez les patients âgés. En présence d'une fièvre prolongée, la biopsie de l'artère temporale, même en l'absence d'autres symptômes, devrait être réalisée chez les patients âgés de plus de 55 ans avec FUO [2]. Notre patient étant connu pour une artérite de Horton sous corticothérapie, une réactivation de la maladie est évoquée, mais le diagnostic étant déjà posé, une nouvelle biopsie de l'artère temporale est jugée inutile. Après avoir exclu une pathologie infectieuse active, les doses de prednisone sont majorées à titre probatoire, mais sans effet sur l'état fébrile.

Le *Tropheryma whipplei* est un germe ubiquitaire qui peut entraîner des infections chroniques. Les hommes caucasiens sont le plus souvent touchés (73–87% des cas) [11]. En présence d'une perte de poids et d'une fièvre prolongée dans un contexte d'immunosuppression, une infection à *Tropheryma whipplei* doit être recherchée. En l'absence de test sérologique disponible, le dépistage de l'exposition à ce germe peut être effectué par une PCR dans la salive et les selles [12, 13].

Chez notre patient, une recherche de maladie de Whipple par PCR dans la salive et les selles revient doublement positive. L'absence de germes mis en évidence

à la coloration PAS et à la PCR à partir des biopsies duodénales nous permet d'orienter le diagnostic vers une infection localisée. L'analyse du LCR, qui doit être effectuée systématiquement en cas de suspicion de maladie de Whipple, même en l'absence de symptôme, dévoile une méningite lymphocytaire (protéïnorrhachie et pléiocytose lymphocytaire) stérile.

En présence d'une clinique compatible (perte de poids et fièvre prolongée), de PCR doublement positives pour *Tropheryma whipplei*, d'atteinte méningée lymphocytaire et en l'absence de diagnostic alternatif, une possible maladie de Whipple est retenue et un traitement d'épreuve par doxycycline, hydrochloroquine et sulfadiazine est débuté.

Deux semaines après le début du traitement, l'évolution clinique est favorable, les pics fébriles ont totalement disparus et le patient commence à reprendre du poids. Deux mois plus tard, il a recommencé la natation (il nage environ 1 km par jour) et n'a plus eu d'état fébrile.

Discussion

Les étiologies des FUO sont divisées en 4 groupes; infections, maladies systémiques, néoplasies et autres causes (tab. 2). Environ un tiers des cas reste sans diagnostic, mais dans ces cas le pronostic est en général bon, avec une disparition spontanée de l'état fébrile.

Une origine infectieuse (20 à 30% des FUO) doit être évoquée en premier lieu, le traitement étant spécifique et en général efficace [14]. Certains agents infectieux de croissance fastidieuse ou intracellulaire doivent être spécifiquement recherchés. Les viroses sont rarement en cause, il faut néanmoins penser au cytomégalovirus et au virus Epstein-Barr.

Une origine néoplasique (15% des FUO) est le plus souvent secondaire à des lymphomes, mais aussi des sarcomes ou des tumeurs solides, en général déjà métastatiques et donc de mauvais pronostic.

Parmi les origines inflammatoires, la maladie de Horton, la maladie de Still de l'adulte et le lupus érythémateux disséminé doivent être recherchés.

Dans les autres causes, il faut penser aux fièvres médicamenteuses, raison pour laquelle tous les médicaments devraient être arrêtés avant le début des investigations (des médicaments commencés même un an avant le début des symptômes peuvent être en cause), aux fièvres factices (2% des FUO) en général par manipulation de thermomètre ou inoculation de matériel infecté et aux fièvres méditerranéennes familiales.

En cas d'immunosuppression, d'autres pathogènes doivent être pris en considération. La reconnaissance du type d'immunosuppression (humorale ou cellulaire) peut diriger la recherche d'une façon plus ciblée.

Tableau 2: Causes fréquentes de fièvre d'origine indéterminée (FUO). Adapté de [5, 15].

Infections (15–30%)	Bactériennes
	– Endocardite infectieuse
	– Tuberculose extrapulmonaire ou disséminée
– Abscès abdominaux	
– Prostatite	
– Abscès dentaire	
– Brucellose et autres infections systémiques par des bactéries de croissance fastidieuse	
Virales	
– CMV	
– EBV	
Parasitaires	
– Malaria	
– Leishmaniose	
Néoplasies (10–30%)	Hématologiques
– Lymphome	
– Leucémie	
Solides	
– Métastases hépatiques	
– Carcinome rénal à cellules claires	
– Cancer du pancréas	
Maladies inflammatoires (33–40%)	Maladie de Still
Lupus érythémateux disséminé	
Maladie de Horton	
Vasculite systémique	
Polymyalgia rheumatica	
Maladie inflammatoire de l'intestin	
Sarcoïdose	
Autres (5–14%)	Fièvre médicamenteuse
Fièvre méditerranéenne familiale	
Fièvre factice	
Embolie pulmonaire/thrombose veineuse profonde	
Hyperthyroïdie	
Sans diagnostic (20–30%)	

Bien que la place du PET-CT au ¹⁸F-FDG dans le bilan de la FUO ne soit pas encore bien définie, les études montrent qu'il s'agit d'un outil diagnostique très prometteur qui pourrait être utilisé même à un stade précoce de la démarche diagnostique [16].

La maladie de Whipple est une entité à laquelle on ne pense pas forcément mais qui vaut la peine d'être recherchée en cas de fièvre prolongée en l'absence de diagnostic alternatif, surtout lorsque cette fièvre est associée à une perte de poids, des arthrites et/ou des symptômes abdominaux. L'infection chronique à *Tropheryma whipplei* peut se manifester sous deux formes: une forme classique avec atteinte multi-systémique, dite maladie de Whipple, et une atteinte localisée. La première forme se présente classiquement par une

polyarthrite intermittente des grandes articulations, une perte de poids et des diarrhées chroniques. Toutefois, la présentation est variable et les symptômes digestifs ne sont pas forcément présents [12]. Une fièvre prolongée inexpliquée, des adénopathies médiastinales ou mésentériques, des troubles cognitifs ou neuropsychologiques inexpliqués, en particulier chez un patient immunosupprimé, doivent faire suspecter cette maladie. Les infections localisées se présentent surtout sous forme d'endocardite, d'uvéite ou d'encéphalite [11, 17].

La première étape diagnostique consiste à effectuer une recherche du germe par PCR dans la salive et les selles. Si les deux prélèvements sont positifs, la maladie de Whipple est très probable (valeur prédictive positive: 95,2%), tandis que si les deux sont négatifs, la maladie de Whipple peut être exclue (valeur prédictive négative: 100%) [11, 13]. Si les PCR sont positives, la deuxième étape consiste à effectuer une biopsie duodénale avec analyse histologique (coloration PAS) et PCR. Une biopsie positive confirme une maladie de Whipple, tandis qu'une biopsie négative oriente vers un diagnostic de portage asymptomatique ou d'infection chronique focale ou multifocale.

Quand une maladie de Whipple est suspectée, une analyse du LCR avec PCR devrait être systématiquement envisagée. En effet, une atteinte neurologique peut avoir des conséquences fatales [18].

Le traitement de choix est l'antibiothérapie par doxycycline et hydroxychloroquine et en cas d'atteinte neurologique, la sulfadiazine (qui passe la barrière hémato-encéphalique) est ajoutée au traitement.

Réponses:

Question 1: A, B, D, E. Question 2: B. Question 3: A. Question 4: D

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Correspondance:
Coralie Galland-Decker
et Matteo Monti
Service de Médecine Interne
Centre hospitalier
universitaire vaudois
CH-1011 Lausanne
coralie.galland[at]chuv.ch
matteo.monti[at]chuv.ch

Gilbert Greub
Institut de microbiologie
Centre hospitalier
universitaire vaudois
et Université de Lausanne
CH-1011 Lausanne
gilbert.greub[at]chuv.ch

Literatur / Références

- 1 Durack DT, Street AC: Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Current clinical topics in infectious diseases* 1991,11:35-51.
- 2 Arnow PM, Flaherty JP: Fever of unknown origin. *Lancet* 1997;350(9077):575-80.
- 3 Mourad O, Palda V, Detsky AS: A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Archives of internal medicine* 2003,163(5):545-51.
- 4 Monti M: [Old and new inflammatory biomarkers: what tility for general internist?]. *Revue medicale suisse* 2013;9(404):2008-10,2012.
- 5 Varghese GM, Trowbridge P, Doherty T: Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. *Bmj* 2010, 341:C5470.
- 6 Pizzo PA: Fever in immunocompromised patients. *The New England journal of medicine* 1999,341(12):893-900.
- 7 Haynes BF, Fauci AS: The differential effect of in vivo hydrocortisone on the kinetics of subpopulations of human peripheral blood thymus-derived lymphocytes. *The Journal of clinical investigation* 1978,61(3):703-7.
- 8 Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilgia J, Pasquali JL, Pflumio F, Goichot B, Blaison G, Weber JC, Christmann D et al: Value of (18)F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *International journal of clinical practice* 2010;64(1):55-60.
- 9 Dudler J, Revaz S: [Adult-onset Still's disease]. *Revue medicale suisse* 2008;4(149):702,704-6.
- 10 Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ: Fever of unknown origin in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 1993;41(11):1187-92.
- 11 Lagier JC, Fenollar F, Raoult D: [Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections in internal medicine. When thinking about it? How to treat?]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* 2014, 35(12):801-807.
- 12 Lagier JC, Fenollar F, Raoult D: [From Whipple's disease to Tropheryma whipplei infections]. *Medecine et maladies infectieuses* 2010;40(7):371-82.
- 13 Crisinel PA, Greub G: Whipple chez l'enfant: mythe ou réalité ? *Paediatrica* 2012 23:8-11.
- 14 E. Vidal KL, A.-L. Fauchais, J. Monteil: Fever of unknown origin. *Médecine nucléaire* 2009;33:522-32.
- 15 De Iaco AC, Praz G: [Various causes of fever of unknown origin]. *Revue medicale suisse* 2008;4(174):2139-40, 2134-42.
- 16 Poncini G, Nendaz M: [Approach to fever of unknown origin: the role of positron-emission tomography]. *Revue medicale suisse* 2010;6(234):249-53.
- 17 Puechal X: Whipple's disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72(6):797-803.
- 18 von Herbay A, Ditton HJ, Schuhmacher F, Maiwald M: Whipple's disease: staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Gastroenterology* 1997;113(2):434-41.