

Anamnèse révélatrice

Fièvre inexpliquée

Svenia Andenmatten, médecin^a diplômée; Prof. Dr méd. Maria M. Wertli^a; Dr méd. Michèle Birrer^b; Dr méd. Niccolò Buetti^c, MSc; Dr méd. Debora Capiaghi^a

^a Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern, Universitätsspital Bern, Bern; ^b Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern, Universitätsspital Bern, Bern; ^c Université de Paris, INSERM, IAME, équipe DeSCID, Paris

Rapport de cas

Un patient de 56 ans a été adressé par son médecin généraliste pour un examen complémentaire en raison d'une fièvre indéterminée de 39 °C depuis quatre jours. Le patient avait constaté la fièvre pour la première fois en rentrant chez lui après un don de sang, où il avait mesuré 38,7 °C (auriculaire). Le jour de son admission, il avait en outre présenté à deux ou trois reprises une diarrhée aqueuse «avec selles», sans présence de sang, après avoir pris une préparation associant paracétamol, phéniramine, phényléphrine et acide ascorbique.

Le patient était jusqu'à présent en bonne santé, ne prenait pas de médicaments, ne consommait pas de drogues et l'anamnèse ne présentait pas de particularité. Dans son entourage, personne ne présentait de symptômes similaires.

À l'examen clinique, le patient présentait un bon état de santé général, sa tension artérielle était de 115/85 mm Hg, son pouls de 105/min, sa température auriculaire de 39,1 °C. Sur le plan cardiaque, on constatait un souffle systolique à 2/6 sur le 2^e espace intercostal à droite sans irradiation. Des bruits intestinaux réguliers étaient perçus dans les quatre quadrants. Le reste de l'examen n'a révélé aucun signe de foyer infectieux. Il n'y avait notamment pas de méningisme, pas de lymphadénopathie, pas d'exanthème et pas de tachypnée.

Les analyses de laboratoire ont donné les résultats suivants: protéine C-réactive (CRP): 141 mg/l (élevée), aspartate aminotransférase (ASAT): 98 U/l (élevée), alanine aminotransférase (ALAT): 122 U/l (élevée), phosphatase alcaline (PA): 226 U/l (élevée), bilirubine totale: 8 µmol/l (valeur normale). L'hémogramme a révélé une anémie normochrome et normocytaire avec un taux d'hémoglobine de 127 g/l ainsi qu'une légère thrombocytopenie (130 G/l) et une leucocytose minime (11,5 G/l) avec une neutrophilie (7,75 G/l). Le statut urinaire était sans particularité, la culture d'urine n'a pas montré de croissance de germes.

La radiologie conventionnelle n'a révélé aucune pathologie dans le thorax et l'échographie de l'abdomen a montré une hépatomégalie compatible avec une stéatose, avec des ganglions lymphatiques accentués dans le hile hépatique. La rate ne présentait pas de particularité.

Question 1: Quel diagnostic différentiel ne peut être posé initialement?

- a) Infection (virale, bactérienne, parasitaire)
- b) Crise thyrotoxisque
- c) Maladie rhumatologique (vascularites, polymyalgia rheumatica, lupus érythémateux disséminé, etc.)
- d) Fièvre tumorale (lymphome, leucémies, tumeurs solides, syndrome myélodysplasique, etc.)
- e) Fièvre d'origine indéterminée («fever of unknown origin», [FUO])

Dans le cas d'un état inflammatoire systémique aigu accompagné de fièvre et d'hépatopathie, une cause bactérienne aiguë et une cause virale étaient à l'époque toutes deux envisageables. Une crise thyrotoxisque devait être prise en compte comme diagnostic différentiel, bien que celle-ci ne se produise que très rarement. Selon le score de Burch-Wartofsky [1], 35 points sur 115 ont été relevés (25–44 soutiennent le diagnostic, si >44 points, le diagnostic est évocateur) en raison de la tachycardie, de la fièvre et des symptômes abdominaux. Avec un taux de TSH (hormone thyroïdienne stimulante) normal, nous avons exclu une thyrotoxicose. Une fièvre tumorale est certes possible, mais moins probable en raison du début aigu de la maladie. Une FUO est à écarter, car elle est classiquement définie par une fièvre persistante de >38,3 °C, mesurée pendant au moins trois semaines [2]. Au moment de l'admission, la fièvre n'existait que depuis quatre jours. L'état de santé général n'étant que légèrement diminué et la focalisation peu claire, une antibiothérapie empirique n'a été administrée qu'après une période d'attente initiale.

En raison du souffle cardiaque et de la présence d'un critère secondaire des critères de Duke (fièvre >38,1 °C), le diagnostic différentiel initial a suggéré une endocardite; une prise de sang et une culture ont été effectuées. L'échocardiographie transthoracique (ETT) n'a révélé aucun signe d'endocardite et l'hémoculture n'a pas mis en évidence de germes dans les échantillons de sang prélevés à plusieurs reprises. En raison de l'absence d'indices d'endocardite à l'ETT, du fonctionnement normal des valves cardiaques et des hémocultures négatives, le diagnostic de suspicion d'endocardite a été relégué au second plan et une échocardiographie transoesophagienne (ETO) n'a pas été jugée utile.

Au cours des jours suivants, la fièvre a continué à se manifester de manière récurrente, désormais accompagnée de frissons. La fièvre survenait le plus souvent tôt le matin ou le soir. Le patient était toujours stable sur le plan hémodynamique.

Question 2: Quel diagnostic de laboratoire étendu est le moins pertinent?

- a) Nouvelle hémoculture
- b) Sérologies bactériennes (pour les coxielles, les brucelles, les bartonelles)
- c) Sérologies virales (pour le VIH, les virus de l'hépatite, le virus Ebstein-Barr, le cytomégalovirus, le parvovirus B 19)
- d) Triiodothyronine libre (FT3), thyroxine libre (FT4)
- e) Vitesse de sédimentation (VS) des globules, anticorps antinucléaires (AAN), anticorps cytoplasmiques antineutrophiles (ANCA), facteur rhumatoïde (FR), anticorps antinucléaires contre l'ADN double brin (AC anti-ADN)

Une pathologie thyroïdienne a été reléguée au second plan en raison d'un taux TSH normal et de signes cliniques ne correspondant pas à une pathologie de l'axe hypophysaire, raison pour laquelle le dosage de FT3 et de FT4 n'a pas apporté de valeur ajoutée dans le cas présent.

En cas de fièvre persistante accompagnée de frissons, la bactériémie est au premier plan pour des raisons pronostiques et thérapeutiques, et peut conduire secondairement à une septicémie. Le risque de mortalité d'une septicémie augmente de 15–20% avec chaque dysfonctionnement d'organe supplémentaire [3]. Alors que chez les patientes et les patients fébriles immunocompétents, la probabilité d'hémocultures positives n'est que d'environ 13% en fonction du foyer, elle passe à 38–69% en cas de frissons [4]. C'est pourquoi, le deuxième jour d'hospitalisation, lors d'un épisode de fièvre avec frissons, des hémocultures ont à nouveau été réalisées et un traitement antibiotique à la ceftriaxone a été mis en place.

La suspicion de bactériémie a été complétée par une anamnèse élargie: un an auparavant, le patient avait entrepris un voyage à l'étranger aux Etats-Unis, il avait des contacts animaux avec ses propres chats et tortues ainsi

qu'avec d'autres animaux en raison de son hobby de photographe animalier, qu'il exerce dans un réduit dans l'Emmental. L'anamnèse sexuelle était sans particularité. Des sérologies ont été effectuées en vue de détecter d'autres agents bactériens possibles (tab. 1): *Coxiella burnetii*, Brucelles et Bartonelles. Une sérologie d'hépatite virale ainsi qu'un test de dépistage de la syphilis et du VIH se sont révélés négatifs.

Cliniquement, la persistance de selles liquides, de bruits intestinaux aigus et l'apparition récente d'une dolence à la pression épigastrique ont fait suspecter une entérite/colite.

La tomodensitométrie (TDM) du thorax et de l'abdomen a révélé la présence de peu de liquide libre dans la partie supérieure de l'abdomen, en particulier dans la région péri-duodénale, avec une paroi des première et deuxième parties duodénales aux contours un peu flous et des ganglions lymphatiques du hile hépatique accentués sans foyer infectieux clair. Les troubles abdominaux se sont améliorés au cours de l'évolution sous traitement symptomatique.

Les hémocultures du deuxième prélèvement, tout comme le premier examen des cultures, n'ont montré aucune croissance de germes. En outre, les analyses de laboratoire n'ont révélé aucun indice d'une cause rhumatologique/immunologique (AAN: négatif, FR: négatif, ANCA: limite, cellules Hep2: négatif, électrophorèse des protéines sériques avec dysprotéïnémie et avec un rapport Kappa/Lambda sans particularité). Les causes endocriniennes ont également pu être exclues (phosphate, calcium corrigé et parathormone [PTH] intacte: chacun normale).

En raison d'une température corporelle fébrile persistante (fig. 1) sous antibiothérapie par ceftriaxone, cette dernière a été arrêtée dix jours après le début du traitement. Le patient était hémodynamiquement stable avec un état de santé général réduit. Sur le plan clinique, il n'y avait toujours pas de foyer infectieux clair.

Question 3: Quelles sont les autres investigations que vous entreprendriez ensuite?

- a) Attente et observation actives
- b) Laparoscopie diagnostique
- c) Renvoi au domicile
- d) Tomographie par émission de positrons (PET scan)
- e) Répétition des sérologies infectieuses

Chez les patientes et les patients toujours symptomatiques et en état de santé général diminué, le diagnostic doit être poursuivi. Dans le cas présent, une laparoscopie diagnostique a été écartée en raison d'une amélioration des symptômes abdominaux et d'une TDM abdominale normale. Un PET scan pourrait être envisagé au cours de l'évolution, si un événement néoplasique passait au premier plan du diagnostic différentiel.

Tableau 1: Résultats des sérologies élargies.

Sérologie	Valeurs normales	Résultat T1	Résultat T2
<i>Coxiella burnetii</i>	IgG et IgM: négatif (limite: 1:16)	IgG phase 1 et phase 2: négative	IgG phase 1: 1:16, phase 2: 1:512
Brucelles	IgG et IgM: négatif (limite: indice 0,9)	IgG et IgM: négatif	IgM phase 1: 1:1024, phase 2: 1:4096
Bartonelles	IgG <i>B. henselae</i> et <i>B. quintana</i> : négatif (limite: 1:64)	IgG <i>B. henselae</i> : 1:128 (limite) IgG <i>B. quintana</i> : 1:64 (limite)	IgG <i>B. henselae</i> : 1:64 (limite) IgG <i>B. quintana</i> : 1:64 (limite)

T1: prise de sang le 1^{er} jour d'hospitalisation, T2: deuxième prise de sang 10 jours plus tard.
Ig: immunoglobuline.

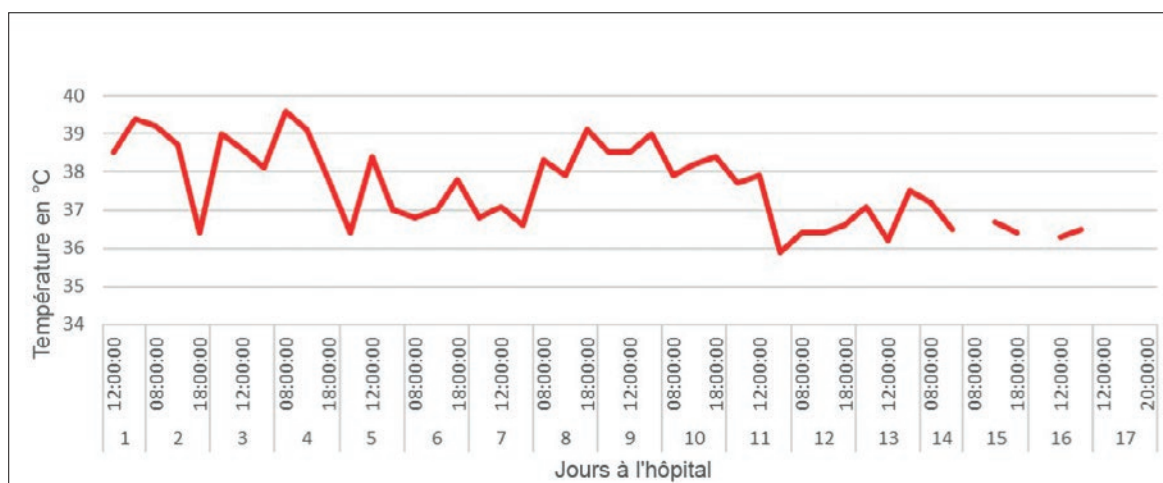


Figure 1: Évolution de la fièvre pendant l'hospitalisation.

En l'absence de lymphadénopathie significative, de modifications atypiques de la formule sanguine et en raison de la taille normale de la rate, l'étiologie infectieuse restait privilégiée. Une réaction médicamenteuse à l'antibiothérapie était peu probable en raison de la fièvre persistante, malgré l'arrêt de tous les médicaments non nécessaires, ainsi qu'en l'absence d'éosinophilie et de dysfonctionnement des organes alors que les taux de transaminases se normalisaient au cours de l'évolution.

Dix jours plus tard, alors que l'étiologie des troubles n'était toujours pas claire, les examens sérologiques de *Coxiella burnetii*, des brucelles et des bartonelles ont été répétés en tenant compte de l'anamnèse complétée par des contacts avec des animaux et des résultats à la limite de la normale des premières sérologies (tab. 1). On a constaté une augmentation des concentrations d'immunoglobulines G (IgG) de phase 1 et de phase 2, ainsi qu'une augmentation du taux d'IgM de phase 1 de *Coxiella burnetii* et du taux d'IgM des brucelles.

Question 4: Quel est votre diagnostic définitif?

- a) Brucellose
- b) Query Fever (fièvre Q)
- c) Leishmaniose
- d) Maladie de Lyme
- e) Le diagnostic reste incertain

Le titre fortement positif nouvellement détecté des anticorps de phase 2 contre *Coxiella burnetii* après des valeurs initialement négatives représente une séroconversion et indique une fièvre Q aiguë due à une infection par cette bactérie. Les tests d'anticorps contre les *Coxiella* peuvent être initialement négatifs et ne sont typiquement détectables que jusqu'à 7-15 jours après l'apparition des symptômes cliniques [5]. Le titre d'anticorps IgM contre les brucelles à peine positif est le plus susceptible d'être une réaction croisée [6].

En raison de la réponse sérologique typique (IgG de phase 2 >200 et IgM de phase 2 >50; quatre semaines plus tard, augmentation quadruple du titre des IgG de phase 2) et absence d'autres explications, nous avons supposé la présence d'une maladie aiguë à *Coxiella* (fièvre Q), qui s'est manifestée en premier lieu comme une maladie prolongée ressemblant à la grippe avec une légère hépatopathie. En cas de fièvre Q aiguë, les anticorps de phase 2 jouent un rôle décisif, tandis qu'en cas de maladie chronique, ce sont les anticorps de phase 1 qui sont déterminants dans l'examen [5]. Outre les sérologies, la mise en évidence de *Coxiella* dans le sérum par PCR constitue une autre possibilité diagnostique permettant de diagnostiquer une fièvre Q aiguë à un stade plus précoce (ADN détectable uniquement dans une courte fenêtre de temps, c'est-à-dire dans les 7-10 premiers jours de la maladie) [7].

Question 5: Quelle thérapie recommandez-vous?

- a) Amoxicilline/acide clavulanique pendant 7 jours
- b) Doxycycline pendant 14 jours
- c) Clindamycine pendant 14 jours
- d) «Watchful waiting» (observation vigilante)
- e) Traitement symptomatique

En cas de fièvre Q aiguë, la recommandation thérapeutique de premier choix est la doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant deux semaines; le traitement alternatif peut être le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), les macrolides ou les quinolones [8]. L'antibiothérapie est essentielle pour éviter que la maladie n'évolue vers un stade chronique. Sans traitement, jusqu'à 5% des patientes et des patients développent une évolution chronique avec persistance des agents pathogènes au sein des organes [5]. Le risque d'endocardite est particulièrement élevé en cas de maladie préalable des valves cardiaques. La «Watchful waiting» et un traitement symptomatique seul ne sont donc pas recommandés.

Question 6: Quelles autres mesures ne prenez-vous pas?

- a) Déclaration à l'Office fédéral de la santé publique (OFSP)
- b) Anamnèse élargie concernant le contact avec les animaux
- c) Contrôle de l'évolution du titre des *Coxiella*
- d) Isolation des contacts
- e) Analyses en laboratoire des valeurs hépatiques et inflammatoires

Interrogé sur les risques d'exposition à *Coxiella burnetii*, le patient a indiqué qu'il séjournait régulièrement dans son réduit, une petite maison à la campagne avec une ancienne bergerie attenante. L'achat de produits laitiers se fait dans une fromagerie locale qui, selon le patient, ne vend toutefois que des produits laitiers pasteurisés. Il passe beaucoup de temps dans la nature et traque les blaireaux et les renards ainsi que leurs terriers. Aucun autre contact avec des animaux, en particulier des moutons et des chèvres (hormis ses propres chats et tortues), n'a pu être établi.

Un cas de maladie a été déclaré à l'OFSP. Il n'y avait pas d'autre cas de fièvre Q aiguë dans les environs, la source de l'infection n'a donc pas été déterminée, même après une anamnèse élargie et une enquête sur l'environnement.

Sous traitement antibiotique à la doxycycline, la fièvre du patient a rapidement cessé et les paramètres inflammatoires se sont rapidement normalisés. Six mois après le début des symptômes, les anticorps IgG de phase 1 étaient inférieurs à la valeur limite (1:800) pour la fièvre Q chronique.

L'isolement par contact n'est pas nécessaire pour la fièvre Q, car aucune transmission interhumaine n'a été documentée. Toutefois, il convient de noter que des cas anecdotiques de transmission interhumaine ont été rapportés lors d'autopsies ou de soins obstétricaux [9].

Discussion

La maladie de la fièvre Q a été décrite pour la première fois par Edward Holbrook Derrick (1898–1976) en 1937 chez 20 des 800 ouvriers d'une usine de viande à Brisbane, en Australie. Il a fait état d'une maladie fébrile appelée «query fever», «query» signifiant dans ce contexte «inexplicable».

La bactérie *Coxiella burnetii*, à l'origine de la fièvre Q, a été découverte quasi simultanément par deux groupes de recherche. D'une part, Burnet et Freeman en Australie ont découvert cet agent pathogène lors de leurs analyses de sang et d'urine de personnes malades, qu'ils ont appelé *Rickettsia* (*Rickettsia burnetii*) [10]. D'autre part, Davis et Cox dans le Montana, États-Unis, ont pu

détecter l'agent pathogène dans des tiques. Ils ont nommé la bactérie *Rickettsia diaporica* [11]. Pour rendre justice aux deux groupes de chercheurs, la bactérie a été rebaptisée *Coxiella burnetii*.

Le réservoir naturel de la bactérie est principalement constitué de ruminants tels que les chèvres, les moutons et les bovins, mais aussi de certains animaux sauvages ainsi que de chats et de chiens. Des *Coxiella* ont également été détectées dans des tiques qui avaient sucé le sang d'animaux infectés. La fièvre Q est une maladie aiguë qui se manifeste avec une période d'incubation de 20 jours en moyenne. L'infection se produit souvent par inhalation d'aérosols provenant d'excréments d'animaux infectés ainsi que par le placenta hautement contagieux après les vêlages ou les agnelages. Une autre variante du mode de contamination est la transmission par la consommation d'aliments contaminés, par exemple de lait non pasteurisé. Des transmissions par piqûre de tique ont également été décrites, mais plus rarement [12,13].

Souvent, une infection à *Coxiella burnetii* peut être asymptomatique. La plupart du temps, les symptômes sont toutefois décrits comme de légers troubles pseudo-grippaux qui disparaissent généralement spontanément au bout d'une à deux semaines.

Dans environ la moitié des cas, la maladie peut se caractériser par des frissons, une fièvre soudaine, des maux de tête, des sueurs et de l'abattement. Les symptômes apparaissent dans les deux à trois semaines suivant l'infection. De même, les pneumonies, les hépatites et les myocardites sont des complications possibles. Le traitement antibiotique de la fièvre Q, le plus souvent à base de doxycycline, est administré pendant deux semaines, ce qui a surtout pour but d'empêcher la maladie de devenir chronique.

Depuis novembre 2012, la déclaration de la fièvre Q en tant que zoonose est à nouveau obligatoire en Suisse. Environ 40–60 cas sont enregistrés chaque année [14]. Outre les cas sporadiques, il peut y avoir des épidémies fréquentes, comme récemment dans le Val Maggia au Tessin en 2019 [15].

Le domaine de la médecine vétérinaire joue un rôle de premier ordre dans la prévention. Les agriculteurs sont tenus de déclarer les avortements de chèvres, de moutons ou de bovins à l'OFSP afin de détecter rapidement une éventuelle infection chez les animaux de rente.

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

NB déclare une subvention du Fonds national suisse (Grant n°: P4P4PM_194449, Research Fellowship). Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08875>.

Réponses:

Question 1: e. Question 2: d. Question 3: e. Question 4: b.
Question 5: b. Question 6: d.