

6

# Fièvre prolongée

A.-M. Piette

*De même qu'il n'est pas juste de se suicider parce qu'on a la fièvre, de même, jusqu'au dernier souffle il ne faut jamais désespérer.*  
Jean CLIMAQUE (moine syrien du VI<sup>e</sup> siècle)

■ **Définitions**

■ **Principales étiologies**

■ **Démarche diagnostique**

- Interrogatoire
- Examen clinique
- Première série d'examens complémentaires
- Deuxième série d'examens complémentaires
- Étape hospitalière : 3<sup>e</sup> série d'examens complémentaires

■ **Cas particuliers**

- Fièvre prolongée au retour d'un pays tropical
- Fièvres périodiques

■ **Fièvres durablement inexplicées**

■ **Conclusion**

Nous ne traiterons ici que des fièvres prolongées inexplicées. La démarche diagnostique devant une fièvre aiguë est en effet mal schématisable. Elle dépend trop des symptômes associés, et reviendrait à traiter entre autres de l'ensemble des maladies infectieuses.

Bien que les causes possibles des fièvres prolongées soient multiples, la démarche diagnostique est assez stéréotypée :

- s'assurer qu'il s'agit bien d'une fièvre;
- connaître les quelques hypothèses diagnostiques à écarter rapidement;
- connaître les trois grands groupes étiologiques de fièvre prolongée;
- faire un interrogatoire et un examen clinique précis (très importants);
- entreprendre des examens complémentaires (habituellement en deux vagues successives).

## Définitions

Une fièvre prolongée inexplicée est définie classiquement par une température supérieure à 38,3 °C, constatée à plusieurs reprises pendant trois semaines et dont l'étiologie n'est pas retrouvée après « une enquête clinique et paraclinique de routine » (examen clinique complet, radiographie de thorax, numération-formule sanguine, bilan biologique hépatique, ECBU).

Cette définition peut à notre avis être élargie à une température inexplicée supérieure ou égale à 38 °C, évoluant depuis un peu moins longtemps.

Il faut tenir compte des décalages physiologiques de la température (2<sup>e</sup> partie du cycle et de la grossesse), responsables d'un décalage thermique ne dépassant cependant pas 38 °C.

Il faut disposer, dans les cas limites à l'interrogatoire, d'une courbe de température :

- allant du matin (réveil) au soir (après 15 minutes de repos en position allongée);
- incluant frisson ou poussée sudorale.

## Principales étiologies

La démarche diagnostique à adopter devant une fièvre prolongée est dictée par la connaissance des principales étiologies (tableau 6.1) :

- infections;
- tumeurs;
- inflammations.

Un 4<sup>e</sup> groupe « fourre-tout » concerne des pathologies très diverses.

## Démarche diagnostique

Elle est résumée dans l'arbre décisionnel (fig. 6.1). L'enquête doit découvrir aussi rapidement que possible une étiologie curable. L'interrogatoire et l'examen clinique occupent une place essentielle.

## Interrogatoire

Les données à recueillir concernant le terrain du patient sont :

- l'origine ethnique et les antécédents familiaux, qui peuvent orienter vers une maladie périodique, des maladies auto immunes, etc.;
- les antécédents personnels : tuberculose (précisant la date de l'infection : avant ou après l'arrivée des antituberculeux sur le marché [streptomycine : 1948; isoniazide : 1952; rifampicine : 1968]), tumeur, allergies, antécédent valvulaire cardiaque, soins dentaires, interventions, prothèses (articulaires, valvulaires, vasculaires), pacemaker, transfusions;
- état des vaccinations;
- mode de vie (toxicomanie, tabagisme, comportement sexuel à risque, etc.).

Les données concernant l'environnement du patient sont :

- séjour récent à l'étranger (paludisme, amibiase, typhoïde, hépatites, etc.);
- activités professionnelles (inhalations, profession de santé, etc.) ou de loisir [bains de rivière (spirochétose), jardinage, chasse, promenades en forêt (maladie de Lyme)];
- consommation de fruits de mer (hépatite, salmonellose), de fromages ou de lait de ferme (brucellose, listériose);
- présence d'animaux dans l'environnement proche, morsures et piqûres éventuelles (psittacose, rickettsiose, maladie de Lyme, hydatidose, leishmaniose);

*Du diagnostic à la prescription*

© 2014, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

**Tableau 6.1** Principales causes de fièvre prolongée (en dehors du patient ayant une sérologie VIH positive connue).

Infections (25 à 35 % des cas)	Néoplasies (10 à 30 % des cas)	Maladies inflammatoires (15 à 25 % des cas)	Divers (5 à 15 % des cas)
<b>Infections bactériennes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocardite</li> <li>• Tuberculose</li> <li>• Salmonellose</li> <li>• Brucellose</li> <li>• Rickettsiose</li> <li>• Infections focalisées : <u>abcès profond</u> (surtout en post chirurgie), <u>abcès dentaire</u> ou <u>sinusien</u>, <u>spondylodiscite</u>, <u>infection sur prothèse ou matériel étranger</u>, <u>anévrisme infecté</u></li> </ul>	<b>Tumeurs solides</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rein</li> <li>• Bronche-poumon</li> <li>• Côlon</li> <li>• ± Toutes les autres tumeurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Maladie de Horton</u></li> <li>• <u>Périartérite noueuse</u></li> <li>• <u>Lupus systémique</u></li> <li>• Cryoglobulinémie</li> <li>• Sarcoidose</li> <li>• Maladie de Still</li> <li>• Maladie périodique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Maladie thrombo-embolique</u></li> <li>• <u>Fièvres médicamenteuses</u></li> <li>• <u>Prise de progestatifs</u></li> <li>• Hyperthyroïdie</li> <li>• Fièvre factice</li> </ul>
<b>Infections virales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>VIH</u></li> <li>• <u>Cytomégalovirus</u></li> <li>• Hépatite B</li> <li>• Hépatite C</li> </ul>	<b>Hémopathies</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lymphomes non hodgkiniens</u></li> <li>• <u>Maladie de Hodgkin</u></li> <li>• Leucémies aiguës (phase préleucémique)</li> <li>• Myélodysplasies</li> </ul>		
<b>Infections parasitaires</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paludisme</li> <li>• Leishmaniose</li> <li>• Toxoplasmose</li> <li>• Amibiase tissulaire</li> </ul>			

Note : les étiologies les plus fréquentes sont soulignées.

- maladies de l'entourage (tuberculose, hépatites);
- plaies, piqûres.

L'interrogatoire doit répertorier les traitements, sans oublier ceux qui ne sont pas considérés comme tels par le malade (contraception, traitement hormonal substitutif, collyres, sirops, etc.), et les médicaments administrés depuis le début de la fièvre (antibiotiques, anti-inflammatoires, corticoïdes).

Les caractéristiques de la fièvre doivent être notées, sans leur accorder cependant une valeur excessive. Un mode d'installation brutal évoquera plutôt une pathologie infectieuse, une périodicité à court terme un paludisme, une périodicité à plus long terme une fièvre périodique génétique (maladie périodique par exemple), un caractère ondulant un lymphome ou une brucellose.

Les manifestations associées éventuelles sont : frissons (bien que non spécifiques d'une pathologie infectieuse), sueurs (lymphomes, tuberculose, brucellose), douleurs non signalées spontanément (claudication de la mâchoire). Il faudra rechercher attentivement des symptômes fugaces tels qu'une éruption (maladie de Still, détaillée dans l'encadré 6.1), un purpura, de faux panaris (endocardite).

#### Encadré 6.1 Maladie de Still de l'adulte

Il s'agit d'une maladie rare mais non exceptionnelle.

*Critères de classification proposés par Fautrel et al. (2002)*

- Critères majeurs
  - Fièvre hectique supérieure ou égale à 39 °C
  - Arthralgies ou arthrites
  - Erythème fugace
  - Pharyngite
  - Polynucléaires neutrophiles  $\geq 80\%$
  - Ferritine glycosylée  $< 20\%$
- Critères mineurs
  - Rash maculopapuleux
  - Leucocytes  $\geq 10\,000/\text{mm}^3$

Le diagnostic est retenu s'il y a au moins quatre critères majeurs ou trois critères majeurs + deux critères mineurs. D'autres manifestations sont possibles (adénopathies, sérites, hépatite, etc.); parfois la maladie est sévère avec activation macrophagique.

Il n'y a pas de signes de certitude diagnostique. Le diagnostic différentiel peut être difficile avec d'autres maladies inflammatoires ou infectieuses.

L'évolution est imprévisible initialement : il peut n'y avoir qu'une seule poussée, ou plusieurs poussées récurrentes ou une évolution vers une maladie chronique avec destruction articulaire.

►Le traitement repose sur les corticoïdes et si la maladie se chronicise un traitement de fond est nécessaire : méthotrexate et/ou anti-TNF ou surtout anti-IL-6 (tocilizumab) et anti-IL-1 (anakinra).◄

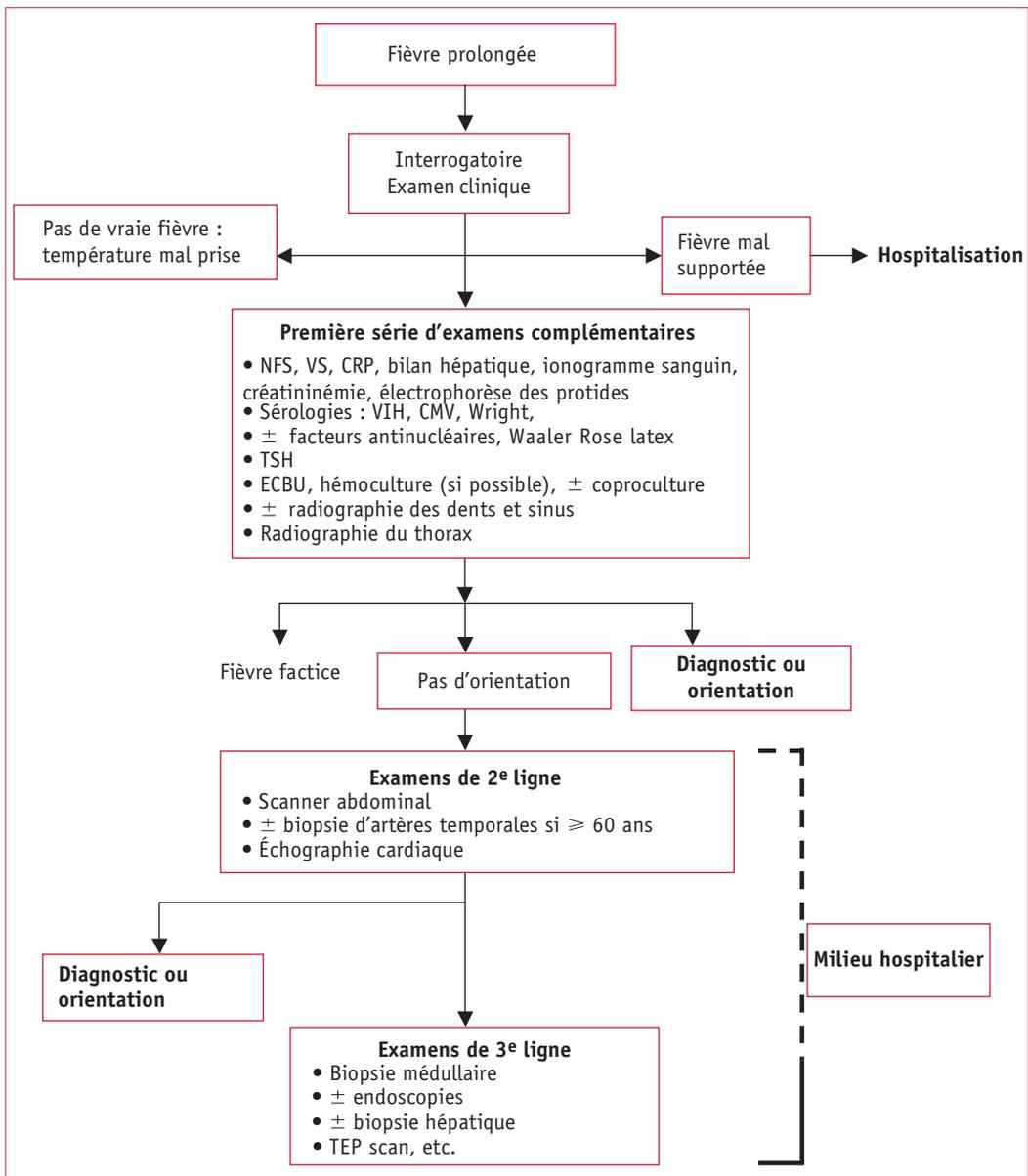


Figure 6.1. Arbre décisionnel devant une fièvre prolongée inexpliquée.

### Examen clinique

Dans ce contexte, l'examen clinique doit naturellement être complet. Il faut s'attacher particulièrement à :

- l'examen de la peau : purpura ou traces de purpura sur les chevilles (vascularite, endocardite), éruption même fugace (maladie de Still), y compris dans les plis (rickettsioses);
- la palpation abdominale : avec entre autres, examen des organes génitaux externes (épididymite tuberculeuse, cancers), touchers pelviens (cancer

du rectum ou de l'ovaire, prostatite) et recherche d'une splénomégalie (infections, lymphomes);

- la palpation de la thyroïde à la recherche d'un goitre, d'un nodule ou d'une douleur (hyperthyroïdie, cancer, thyroïdite);
- la palpation des seins;
- la recherche d'adénopathies sans oublier les aires axillaires (lymphome ou tuberculose peuvent ne se révéler que par une seule adénopathie);
- l'auscultation cardiaque : elle doit être minutieuse en particulier à la recherche d'un souffle diastolique

d'insuffisance aortique plus difficile à percevoir qu'un souffle systolique (endocardite, dissection aortique);

- la palpation (maladie de Takayasu) et l'auscultation (anévrismes) des artères sans oublier les artères temporales (maladie de Horton);
- la dissociation entre le pouls et la température (typhoïde, brucellose, fièvre factice);
- l'état dentaire et de la cavité buccale (mycose, Kaposi du sida, etc.).

### Première série d'examens complémentaires

Si la fièvre est élevée ou mal tolérée, il faudra hospitaliser le patient.

Dans le cas contraire, en l'absence d'éléments cliniques d'orientation motivant des investigations dirigées, on pratiquera en ambulatoire une première série d'examens complémentaires biologiques et radiologiques (voir fig. 6.1).

*Au terme de cette première analyse, on peut parfois déjà poser un diagnostic ou avoir une orientation.*

La fièvre médicamenteuse s'installe typiquement une semaine après le début du traitement, mais le délai est en fait très variable. Elle peut revêtir tous les types, y compris celui d'une fièvre élevée avec frissons. L'absence de manifestations allergiques associées (prurit, urticaire, éosinophilie) n'élimine pas cette hypothèse.

► Le traitement correspond à l'arrêt du médicament responsable de la fièvre, qui disparaît habituellement au bout de quelques jours; ce sont le plus souvent des antibiotiques (en particulier les pénicillines, les céphalosporines, le sulfaméthoxazole-triméthoprime), les quinidiniques, etc. : la liste est très longue, et il faudra se référer aux effets secondaires répertoriés des différents médicaments pris par le patient. ◀

Un cas particulier fréquemment rencontré est la prise de progestatifs, soit dans le cadre d'un traitement substitutif de la ménopause, ou de la préménopause, soit lors d'une contraception. Les progestatifs de synthèse élèvent presque tous « physiologiquement » la température de quelques dixièmes de degrés, sans dépasser 38 °C, lorsque la température est bien prise au repos. Souvent le décalage thermique est constaté au décours d'un épisode infectieux aigu; on vérifiera la normalité de la VS (vitesse de sédimentation) à distance de cet épisode. Du fait de l'effet prolongé de ces progestatifs, leur arrêt, à titre de test, est suivi d'une décroissance thermique mais souvent très lente pouvant nécessiter jusqu'à un mois pour certains dérivés.

La fièvre factice doit être envisagée devant une fièvre résistante, prolongée, n'entraînant pas de tachycardie, paradoxalement bien tolérée et pour laquelle les examens de débrouillage, en particulier la VS, sont normaux. Elle touche généralement

les femmes travaillant en milieu paramédical. Le diagnostic n'est pas toujours facile et peut être aidé par la prise concomitante de la température urinaire ou le contrôle de visu de la prise thermométrique. Mais parfois ces fièvres sont liées à un sepsis autoprovocqué, témoignant d'un désordre psychopathologique plus grave (syndrome de Münchhausen).

La fièvre professionnelle est souvent due à des inhalations de vapeurs de polymères ou de divers métaux (cuivre, zinc, nickel, aluminium).

En cas de découverte d'une séropositivité pour le VIH, le raisonnement est particulier, fonction des étiologies : tumorales (lymphomes) et surtout infectieuses (pneumocystose, tuberculose, cytomégalovirus, etc.) plus spécifiques de ce type d'immunodépression. Le tableau 6.2 résume les principales maladies à évoquer devant une fièvre prolongée en fonction du nombre de lymphocytes CD4. En fait, très souvent dans ce cas de figure, une hospitalisation sera nécessaire.

**Tableau 6.2** Principales maladies à évoquer devant une fièvre prolongée suivant le nombre de lymphocytes CD4.

Infections opportunistes	Nombre absolu de lymphocytes T CD4+/mm <sup>3</sup>		
	< 400	< 200	< 100
Salmonellose	x	x	x
Tuberculose	x	x	x
Pneumocystose		x	x
Toxoplasmose		x	x
Cryptococcose		x	x
CMV			x
Mycobactérie atypique			x
Lymphomes	x	x	x
Infection bactérienne	x	x	x
Infection sur cathéter			x

### Deuxième série d'examens complémentaires

Si aucune piste n'apparaît, il faudra alors avoir recours à une 2<sup>e</sup> série d'examens complémentaires qui pourront être pratiqués en ambulatoire ou regroupés en milieu hospitalier en commençant par les moins agressifs.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est un examen très rentable, car il permet d'orienter le dia-

gnostic dans environ 30 % des fièvres prolongées. Il peut en effet détecter des infections (adénopathies profondes d'une tuberculose, abcès localisé, anévrisme potentiellement infecté) et des tumeurs (cancer du rein et autres cancers, métastases, adénopathies d'un lymphome).

L'échographie cardiaque sera à effectuer précocement s'il existe un souffle à l'auscultation; en examen de seconde intention, elle est systématique. Au moindre doute sur une endocardite, il y a une indication à diriger le patient en milieu hospitalier car les hémocultures répétées sont difficilement réalisables en externe, et le traitement doit être effectué au plus tôt (voir tableau 6.4). De façon générale, pour ne pas « négativer » les hémocultures, il est souhaitable de ne pas entreprendre de traitement antibiotique à l'aveugle en externe.

Au moindre doute, on pourra faire pratiquer un Doppler veineux des membres inférieurs et de la veine cave, voire une scintigraphie pulmonaire, car les thromboses veineuses profondes, en particulier de la veine cave (souvent visibles au scanner), ou des veines pelviennes peuvent provoquer une fièvre durable d'intensité généralement modérée mais qui dépasse parfois 38,5 °C.

La biopsie d'artères temporales, qui peut souvent se faire en ambulatoire, doit systématiquement être effectuée, à la recherche d'une maladie de Horton, chez un patient de plus de 60 ans avec une fièvre prolongée et un syndrome inflammatoire, même en l'absence de signes céphaliques, si la première série d'exams et le scanner n'orientent pas vers un diagnostic, car il s'agit d'une maladie potentiellement brutalement invalidante (cécité) et facilement curable.

### Étape hospitalière : 3<sup>e</sup> série d'exams complémentaires

En l'absence de diagnostic, la poursuite de l'enquête devra être faite en milieu hospitalier. Après reprise de l'interrogatoire et de l'examen clinique (qui aura pu se modifier depuis le début de la fièvre), certains exams de sang seront refaits, des hémocultures seront plus facilement réalisées qu'en externe, des sérologies de maladies infectieuses plus rarement rencontrées seront effectuées.

Le patient subira habituellement une biopsie médullaire (avec culture de moelle) qui permet parfois d'établir des diagnostics (lymphome, tuberculose des organes hématopoïétiques, leishmaniose), et ailleurs d'orienter (granulome intramédullaire).

Les autres exams seront à discuter au cas par cas :

- endoscopies digestives;
- endoscopie bronchique, avec ou sans lavage alvéolaire;
- biopsie hépatique;
- échographie cardiaque transœsophagienne.

Le TEP-scan modifiera peut-être dans les années à venir la démarche diagnostique. Sa place dans l'étude des fièvres prolongées est en cours d'évaluation.

## Cas particuliers

### Fièvre prolongée au retour d'un pays tropical

Les étiologies inflammatoires et tumorales sont les mêmes que celles citées dans le cas général. À noter seulement qu'une exposition solaire peut favoriser une poussée lupique.

En ce qui concerne les étiologies infectieuses, rares sont les infections se manifestant par une fièvre isolée :

- les parasitoses : il faut avant tout éliminer un paludisme en commençant par un frottis sanguin. En revanche, deux mois après un retour de pays tropical, le paludisme à *P. falciparum* a très peu de chances d'être en cause. Il faut par contre toujours penser à la bilharziose;
- les virus : outre le VIH, une hépatite à la phase pré-ictérique est possible, les flavivirus et les hantavirus se manifestent rarement par une fièvre isolée;
- les infections bactériennes : il faut se méfier des salmonelloses, car les signes digestifs peuvent être au second plan ou inexistant. La leptospirose doit être aussi évoquée.

### Fièvres périodiques

Il s'agit de poussées fébriles, itératives, séparées par des jours ou des semaines d'apyrexie. Presque toutes les étiologies sus-citées dans le cadre général peuvent être en cause, mais certaines seront plus envisageables :

- causes infectieuses : le paludisme est probablement trop souvent incriminé chez les patients ayant séjourné à l'étranger. On rappelle que, passé deux mois après le retour du pays d'endémie, le paludisme à *P. falciparum* est exceptionnel; il peut s'agir de reviviscence de *P. vivax* ou *ovale* (mais seulement jusqu'à cinq ans après le retour) ou *P. malariae* (pendant plusieurs années). En revanche, des infections bactériennes canalaire, urinaires ou biliaires, sont bien plus fréquentes sous les climats tempérés;
- causes tumorales : les lymphomes, la maladie de Castleman (encadré 6.2);
- causes médicamenteuses avec prise itérative de médicaments : elles seront à rechercher par l'interrogatoire (par exemple progestatifs de synthèse);
- série de maladies inflammatoires récurrentes héréditaires responsables de fièvre à répétition : la plus fréquente est la maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale; les autres sont plus rares : hyper IgD, TRAPS (TNFRSF1A-associated periodic syndrome), Muckle-Wells. Elles débutent presque toujours dans l'enfance ou l'adolescence, et ont en général un caractère familial. Leur diagnostic repose sur des tests génétiques ou des

**Encadré 6.2 Maladie de Castleman**

La maladie de Castleman est une hypertrophie ganglionnaire avec hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire, polyclonale. Elle est due au virus HHV8.

Il existe :

- une forme localisée, la plus fréquente, limitée à une hypertrophie ganglionnaire d'un site, souvent médiastinal, et qui guérit le plus souvent après exérèse;
- une forme multicentrique, plus rare, qui se manifeste par de la fièvre dans 68 % des cas, une polyadénopathie, une hépato- et/ou splénomégalie et un syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale et signes cutanés) dans 20 % des cas.

Cette forme est souvent associée au VIH.

Elle peut aussi se compliquer d'une maladie de Kaposi et dans 20 % des cas d'un vrai lymphome malin (avec prolifération monoclonale le plus souvent B).

L'étiologie de la maladie de Castleman n'est pas parfaitement connue mais le virus HHV8 (comme dans la maladie de Kaposi) joue probablement un rôle car il est retrouvé chez 80 à 100 % des patients atteints de maladie de Castleman associée au VIH et chez 20 à 40 % des patients VIH-.

►Le traitement de la forme multicentrique, de pronostic nettement plus réservé que la forme localisée, est une affaire de spécialistes. Le rituximab (anti-CD20), seul ou avec une chimiothérapie, est très prometteur.◄

dosages plus spécialisés. Lorsqu'on soupçonne ce type de pathologie rare, une orientation vers un spécialiste en médecine interne est souhaitable. Nous résumons les caractéristiques cliniques et biologiques dans le tableau 6.3.

**Fièvres durablement inexpliquées**

Au terme de cette enquête, dans 5 à 30 % des cas, la cause de la fièvre prolongée demeure mystérieuse.

Si la situation clinique n'est pas alarmante, il est parfois possible d'interrompre alors les investigations en maintenant la surveillance clinique dans l'attente d'un élément sémiologique nouveau. Dans près de 70 % des cas, une rétrocession spontanée de la fièvre est alors notée, le plus souvent en quelques semaines, en particulier chez le sujet jeune. Un diagnostic présomptif de virose bénigne sera retenu.

►Ailleurs, la fièvre persiste et retentit sur l'état général. Un traitement d'épreuve est alors possible, en milieu hospitalier, dans quelques situations :

- héparine, si une maladie thromboembolique est suspectée;
- antibiothérapie d'épreuve par pénicilline-aminoside ou vancomycine-aminoside chez un valvulopathe, dans l'éventualité d'une endocardite à hémocultures négatives (tableau 6.4);
- traitement d'épreuve antituberculeux dont les indications doivent être larges, en particulier chez les sujets à risque (vieillards, immigrés, immunodéprimés, antécédents de tuberculose insuffisamment traitée) et/ou devant une granulomatose fébrile (encadré 6.3);
- corticothérapie, lorsque l'on soupçonne une maladie inflammatoire, en particulier une vascularite ou une maladie de Horton non confirmée histologiquement. Cependant, la chute thermique enregistrée sous corticoïdes n'est pas spécifique.

**Tableau 6.3** Les fièvres récurrentes héréditaires.

	Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)	Syndrome d'hyperIgD (HIDS)	TRAPS (syndrome périodique associé au récepteur du TNF)	Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)			PFAPA (fièvre périodique, aphtes, pharyngite, adénoopathies)
				Urticatoire familiale au froid	Syndrome de Muckle-Wells	CINCA (syndrome chronique infantile, neurologique, cutané et articulaire)	
Autres dénominations	Maladie périodique, MEFV ( <i>mediterranean fever</i> )	Déficit partiel en mévalonate kinase (MK), MAPS ( <i>MK associated periodic syndrome</i> )	Fièvre familiale hibernienne (initialement décrite en Europe du Nord)	CAPS FCU	CAPS MWS	CAPS CINCA; NOMID	Syndrome de Marshall
Prévalence et populations prédisposées	La plus fréquente : 10*5; Arméniens, Turcs, Juifs Séfarades, Maghrébins	Rare : 10*2; France et Hollande = 60 %	Rare : quelques centaines de familles dans le monde Ubiquitaire	1-9/10*6 Ubiquitaire	Très rare : 40 familles en France en 2012	< 1/10*6.	< 1/10*6 Ubiquitaire
Mode de transmission	Récessif	Récessif	Dominant (10 % sporadique)	Dominant	Dominant, quelques cas sporadiques	Dominant, souvent sporadique	Non héréditaire?
Âge de début	< 20 ans dans 90 % des cas	< 3 ans	Variable : < 20 ans en général mais parfois chez l'adulte	Première année	Variable : en général première année mais parfois adolescence, voire plus tard	< 6 mois	Petite enfance
Durée de l'accès	1-4 jours pour la fièvre	3-8 jours	Variable (1 à 5 semaines)	Le plus souvent < 24 heures (déclenchement par le froid)	Variable, fièvre modérée	Variable, fièvre inconstante et discrète	3 à 5 jours
Manifestations abdominales	Très fréquentes, parfois pseudo-chirurgicales, ascite	Fréquentes : douleurs, diarrhée, vomissements	Fréquentes (70 %) : douleurs, diarrhée, vomissements	Rare	Parfois	Rare	30 à 50 %
Manifestations articulaires et musculaires	Fréquentes : arthrites, arthralgies, myalgies	Fréquentes : arthrite, arthralgies, myalgies	Fréquentes : myalgies localisées (65 %), arthralgies (50 %), arthrite	Fréquentes : myalgies	Fréquentes : arthralgies, arthrite, hippocratisme digital,	Non	Non

Signes cutanés et muqueux	Rares (5 %) pseudo-érysipèle	Fréquents : polymorphes (macules, papules, purpura, érythème noueux), aphthose buccale	Fréquents (40 %) : pseudo-érysipèle du tronc et des membres, centrifuges ; érythème polymorphe ; œdème péri-orbitaire	Très fréquents : urticaire, œdèmes (ichtyose, aphthose, folliculite, érythème noueux)	Aphthose buccale
Adénopathies	Non (ou rares)	Cervicales douloureuses ++	Non	Non	Cervicales ++
Autres signes	Péricardite, pleurésie	Céphalées, pharyngite, splénomégalie	Conjonctivite, péricardite, atteinte du système nerveux central	Conjonctivite, céphalées	Pharyngite ou amygdalite aseptique
Diagnostic	Population, histoire clinique, syndrome inflammatoire en poussée Test génétique	Clinique, élévation de l'acidurie mévalonique au moment d'une poussée (baisse de l'activité de la MK lymphocytaire). Les taux d'IgD et d'IgA sont inconstamment élevés Test génétique	Clinique, syndrome inflammatoire en poussée Test génétique	Clinique et mutation du gène CIAS ( <i>cold induced inflammatory syndrome</i> )	Histoire clinique, syndrome inflammatoire pendant les crises
Risque d'amylose AA et évolution	OUI	NON (rare), diminution progressive des crises avec le temps Colite inflammatoire	OUI (25 %)	Rare, bon pronostic le plus souvent	NON : guérison avant l'adolescence sans séquelles
Traitement	Colchicine : diminue la fréquence des crises et prévient l'amylose. En cas d'échec (rare), antagonistes du récepteur de l'IL-1	Non standardisé, fonction de l'importance des crises Prednisonne au moment des crises Antagonistes du récepteur de l'IL-1, anti-TNF $\alpha$ Stratines en traitement de fond (augmentent l'activité MK)	Corticoides pour les crises ; si elles sont fréquentes et invalidantes : anti-TNF $\alpha$ (étanercept) ; ou anti-IL-1	Anti-IL-1 : action sur les signes cutanés, la fièvre, mais peu d'effet sur l'audition et manifestations neurologiques	Corticoides (dose unique), cimétidine, amygdaléctomie ?
Gène muté (site chromosomique), protéine	Gène MEV1 (16p13.3) ; 2-18 mutations connues Protéine = marénostrine/pyrine. Il faut une mutation homozygote ou hétérozygote composite sur les deux allèles du gène	Gène de la MK (12q24), plus de 70 mutations connues, le plus souvent hétérozygote composite Déficit partiel en mévalonate Kinase	Gène du TNF RSF1A (12p13) ; plus de 60 mutations connues Protéine = récepteur du TNF de type 1A	Gène CIAS1 (1q44), plus de 40 mutations connues ; protéine = cryopyrine ; mutation retrouvée chez 60 % des malades seulement En fonction du type de mutation, la sévérité de la maladie est différente	?

**Tableau 6.4** Propositions thérapeutiques pour les endocardites les plus fréquentes chez un patient non allergique à la pénicilline.

Situation clinique	Bactérie	Spécialité et posologie	Durée du traitement
Endocardite non compliquée sur valve native	Streptocoque sensible à la pénicilline G	Amoxicilline (100 mg/kg/j) ± Gentamicine (3 mg/kg/j)	2 semaines de bithérapie ou 4 semaines de monothérapie
Endocardite sur valve prothétique	Streptocoque sensible à la pénicilline G	Amoxicilline (100 mg/kg/j) + Gentamicine (3 mg/kg/j)	2 semaines de bithérapie puis 2–4 semaines de monothérapie
Endocardite non compliquée sur valve native	Streptocoque de sensibilité réduite à la pénicilline G (0,1 < CMI < 0,5 mg/L)	Amoxicilline (200 mg/kg/j) + Gentamicine (3 mg/kg/j)	2 semaines de bithérapie puis 2 semaines de monothérapie
Toutes formes cliniques	Entérocoque multisensible	Amoxicilline (200 mg/kg/j) + Gentamicine (3 mg/kg/j)	4–6 semaines
Valve native	Staphylocoque méti-S	Oxacilline (150 mg/kg/j) + Gentamicine (3 mg/kg/j)	4–6 semaines (5 jours d'association)
Valve native	Staphylocoque méti-R	Vancomycine (30 mg/kg/j) + Gentamicine (3 mg/kg/j)	4–6 semaines (5 jours d'association)

**Encadré 6.3** Traitement de la tuberculose**Principes du traitement**

Ce traitement repose sur une association d'antibiotiques inoculés en 2 étapes :

- association de quatre antituberculeux pour une durée de deux mois (réduction de l'inoculum bactérien) ;
- association de quatre antituberculeux dont la durée dépend du site de l'infection et de l'existence d'une immunodépression (éradication de l'infection).

**Modalités du traitement**

- Quatre molécules d'antibiotiques sont utilisées en routine aux posologies suivantes :
  - isoniazide (3 à 5 mg/kg) et rifampicine (10 mg/kg à prendre à jeun) (tout au long du traitement) ;
  - éthambutol (15 mg/kg) et pyrazinamide (20 mg/kg) (pendant les deux premiers mois).

Certaines équipes réservent l'éthambutol aux tuberculoses multirésistantes et en particulier celles qui surviennent au cours de l'infection par le VIH.

La durée du traitement antibiotique est :

- tuberculose pulmonaire : 6 mois au total ;
- tuberculose ganglionnaire : 9 mois au total ;
- tuberculose osseuse ou neuroméningée : 12 mois au total ;
- en cas de co-infection par le VIH : minimum 9 mois.

Le schéma le plus courant est la prise de tous les comprimés en une fois, à jeun, 2 heures avant le premier repas de la journée. Cependant, seule la rifampicine nécessite une prise à jeun, et les autres antibiotiques peuvent être répartis sur la journée en cas de mauvaise tolérance digestive.

- La corticothérapie à la dose de 1,3 mg/kg est indiquée de façon systématique dans les localisations suivantes : neuroméningée et péricardique. Elle peut être indiquée dans d'autres localisations en fonction de la gravité de l'atteinte.

**Toxicité du traitement**

La toxicité du traitement est la suivante :

- toxicité hépatique (la plus fréquente) : pyrazinamide, isoniazide et rifampicine ;
- toxicité sur les nerfs périphériques : isoniazide ;
- toxicité ophtalmologique (névrite optique rétrobulbaire) : éthambutol surtout et isoniazide ;
- toxicités rares : la rifampicine peut provoquer néphrite interstitielle, cytopénie, anémie hémolytique, toxidermie, fièvre, etc. Ces manifestations sont le fait d'une hypersensibilité, et sont favorisées par un traitement discontinu ou par une exposition antérieure. Plus rarement encore, l'isoniazide peut induire un lupus, des troubles d'hypersensibilité, un syndrome épaule main, une acné ou des troubles psychiatriques plus ou moins sévères allant de l'insomnie à des troubles délirants graves ;
- effets secondaires constants et bénins : coloration en rouge des liquides biologiques par la rifampicine, dont le patient doit être prévenu ; hyperuricémie due au métabolisme du pyrazinamide (exceptionnellement symptomatique).

**Induction enzymatique**

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique réduisant les taux sériques et l'efficacité de beaucoup de traitements associés. Toute association doit donc être vérifiée. Citons deux cas particuliers fréquents aux conséquences potentiellement graves : inactivation de la contraception orale et diminution de l'efficacité des traitements antirétroviraux. La dose de corticoïde (1,3 mg/kg) recommandée dans la tuberculose est ainsi équivalente à 1 mg/kg.

**Surveillance**

Les consultations ont lieu à J0, J15, M1, M2, puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Une consultation ophtalmologique est recommandée, avec vision des couleurs et fond d'œil à J0.

En biologie, le bilan préthérapeutique comporte : transaminases, NFS-plaquettes, urée, créatinine, ionogramme sanguin, TP-TCK. Les transaminases sont dosées à J0, J15, M1 et M2 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement.

En cas de tuberculose pulmonaire, une radiographie thoracique est réalisée à J0, J15, M3 et M6. En cas d'expectorations positives initiales, une recherche de BK est effectuée tous les mois jusqu'à négativation.

En cas de tuberculose compliquée ou de co-infection par le VIH, ces examens peuvent être plus fréquents. Le recours à des examens radiologiques plus sophistiqués (échographie, scanner, IRM, etc.), à des dosages sériques en raison des interactions médicamenteuses ou à un schéma de traitement différent peut être indispensable. La prise en charge doit alors se faire en milieu spécialisé. ◀

## Conclusion

L'exploration des fièvres prolongées inexplicées est assez facilement schématisable. Une grande partie de celles-ci peut être faite par le médecin généraliste. Mais lorsque l'enquête bute après les deux premières séries d'examens complémentaires ou si l'état du patient est préoccupant, une collaboration étroite avec un service hospitalier est nécessaire.

## Bibliographie

- Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152 : 51–5.
- Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long term follow up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996; 156 : 618–20.
- Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin : diagnosis and follow up of 105 cases 1970-1980. *Medicine* 1982; 61 : 269–92.
- Lebas J, Pariente D, Bletry O, et al. Fièvres prolongées et syndromes inflammatoires inexplicés. Intérêt diagnostique de la tomодensitométrie abdominale. Étude prospective randomisée de 36 observations. *Presse Med* 1985; 14 : 577–81.
- Mackowiak PA, Lemaistre CF. Drug fever : a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann Intern Med* 1987; 106 : 728–33.
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin : report of 100 cases. *Medicine* 1961; 40 : 1–30.
- Piette AM, Daraï E, Gepner P, et al. Une nouvelle cause de fièvre prolongée inexplicée : les traitements progestatifs. *Presse Med* 1994; 23 : 1699–702.