

VIII.2.2.2.2 Hémopathies

Devant FP, évoluant par poussée avec des périodes régressives, associée un syndrome inflammatoire important et des manifestations systémiques, il faut redouter une hémopathie.

► *Lymphomes*

Ce sont les hémopathies les plus fréquentes à l'origine d'une fièvre prolongée : maladie de hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, etc.

Le tableau peut-être :

- soit très bruyant avec des manifestations générales et cutanées d'allure allergique évoluant par poussées,
- soit au contraire très « nu », le diagnostic devenant possible que lorsqu'apparaissent des adénopathies profondes mises en évidence par la tomодensitométrie thoraco-abdominale, qui pourront être alors biopsiées.

Les difficultés sont représentées par les formes extraganglionnaires où la biopsie médullaire n'est pas d'emblée demandée [48]. Il peut s'agir d'une localisation viscérale pulmonaire, rénale, hépatique, endocrinienne, osseuse...

C'est l'interprétation histologique des biopsies qui permet de poser un diagnostic de certitude, en mettant en jeu les techniques les plus appropriés dans les laboratoires de référence : apposition sur la lame, histologie classique avec immuno-histochimie. Néanmoins, la biopsie médullaire est, une fois sur deux, insuffisante pour poser le diagnostic. Il donc faut savoir donner de la valeur à une éosinophilie persistante, demander aux cytologistes d'analyser attentivement les lames du sang périphérique, faire un éventuellement un immuno-phénotypage, donner de la valeur à des LDH élevés et à une élévation de la bêta-2-microglobulines [48].

► *Myélome*

La fièvre au cours du myélome est bien connue et traduit le plus souvent une infection secondaire, mais, quelques rares cas rapportent l'existence d'une hyperthermie initiale directement liée au processus myélomateux [34].

➤ *Leucémies*

La pratique systématique du myélogramme permet de ne pas méconnaître les exceptionnels cryptoleucémies. L'attention doit être attirée sur les états pré-leucémiques qui peuvent se révéler par un état fébrile de tout type dont la durée avant la mise en évidence des « blastes » peut aller jusqu'à deux ans. La suspicion ne devient certitude que tardivement. Elle repose sur l'existence d'une anémie, d'une cytopénie et de trouble de maturation dans une ou plusieurs lignées sur la biopsie de moelle avec caryotype, qui devient ainsi un examen indispensable de fièvre prolongée. [48]

➤ *Myélodysplasie*

Elle se révèle assez souvent par des signes systémiques vasculitiques, avec atteintes cutanéomuqueuses, arthromyalgies, neuropathies, et de façon parfois encore plus trompeuse par des manifestations auto-immunes : chondrite par exemple.

La fièvre associée à syndrome inflammatoire peut être isolée au début. Il faut savoir donner de la valeur à la numération formule sanguine : discrète macrocytose, thrombopénie sans explication périphérique, leuco-neutropénie avec ou sans éosinophilie.

VIII.2.2.3 - Maladies inflammatoires non infectieuses (MINI)

VIII.2.2.3.1 Affections systémiques

➤ *Maladie lupique*

Le lupus systémique en poussée est généralement fébrile, notamment s'il existe une sérite et/ou une polyarthrite. Ses signes biologiques doivent être recherchés précocement devant une fièvre isolée survenant chez une jeune femme, surtout s'il existe une cytopénie [46].

La fièvre directement liée au lupus, peut traduire une complication infectieuse généralement favorisée par la corticothérapie.

Les arguments en faveur de la nature infectieuse bactérienne de la fièvre sont l'existence de frissons, d'hyperleucocytose avec polynucléose et l'absence d'anticorps anti DNA natif. Une franche élévation de la C-réactive protéine plaide également en faveur d'une infection [46].

La positivité des anticorps antinucléaires, même à titre élevé, ne suffit pas au diagnostic si le contexte clinique n'est pas compatible. En effet, les affections hématologiques (lymphomes, myélodysplasies...) infectieuses (tuberculose, VIH, leishmaniose...) ou autres peuvent s'associer à une sérologie lupique faussement positive [48].

➤ *Périarérite noueuse*

La fièvre au cours de la PAN est retrouvée en moyenne une fois sur dix et peut même être inaugurale.

Le diagnostic est souvent évoqué, cliniquement, devant l'existence arthro-myalgies, de signes neurologiques périphériques, de douleurs de membres, de douleurs abdominales, d'une atteinte rénale avec hypertension artérielle, de symptômes nonspécifiques témoignant d'une atteinte multifocale, d'orchite, surtout évocatrice s'il existe un contexte d'hyperleucocytose, éventuellement d'éosinophilie, de lésions cutanées de vascularites.

Le diagnostic repose sur la biopsie musculaire, cutanée, parfois sur une biopsie nerveuse après un EMG [11].

La recherche d'une infection par le virus B est indispensable dans ce contexte, de même que les antécédents d'allergie respiratoire et de foyer infectieux.

➤ *Maladie de Wegener*

La maladie de Wegener doit être évoquée devant une FP lorsqu'elle s'associe

- à l'atteinte des sinus de la face qui est résistante aux traitements et qui est extensive
- à des anomalies radiologiques pulmonaires qu'il faut rechercher par des examens radiologiques systématiques.

L'atteinte rénale glomérulaire est en principe plus tardive.

La biopsie profonde des muqueuses sinusiennes et la recherche d'anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires (c-ANCA) permettent habituellement le diagnostic.

A la caractérisation des anticorps en immunofluorescence, il faut, s'il y a un doute important, associer une recherche en ELISA [12].

➤ *Maladie de Horton*

La maladie de Horton comporte souvent un décalage thermique.

La fièvre peut dépasser 39 °C et paraître isolée. Il est donc justifié, après 60 ans, de pratiquer une biopsie de l'artère temporale devant tout état fébrile inflammatoire persistant, même en l'absence de céphalées, d'anomalies cliniques temporales, et de symptomatologies de pseudo-arthrite rhizomélique [46].

➤ *Maladie de Still de l'adulte*

Sa présentation initiale est toujours particulièrement trompeuse.

Le diagnostic repose essentiellement sur un contexte bio-clinique incertain tant que d'autres possibilités, en particulier hématologiques, n'ont pas été exclues.

La symptomatologie de la maladie de Still de l'adulte est dominée par une fièvre très élevée, à recrudescence vespérale, faisant parfois suite à un épisode douloureux pharyngé. Cette fièvre s'accompagne d'une polyarthrite, de myalgie, d'une éruption discrète très fugace mais de grande valeur diagnostique, et plus rarement d'une hépato-splénomégalie ou d'adénopathies sensibles.

Une hyperleucocytose supérieure à $15\ 000/\text{mm}^3$ avec polynucléose et un grand syndrome inflammatoire font rarement défaut. Bien que l'hyperferritinémie semble constituer un marqueur biologique sensible et assez spécifique, le diagnostic repose autant sur des arguments positifs que sur la négativité des investigations bactériologiques et morphologiques à la recherche d'une suppuration profonde ; il est conforté par l'échec d'une antibiothérapie à large spectre [46].

➤ *Maladie de Behcet*

Elle est rarement fébrile. Mais, exceptionnellement, elle peut se révéler par une FP secondaire à une thrombose profonde [46].

VIII.2.2.3.2 Inflammations localisées et maladies granulomateuses

La découverte de lésions granulomateuses viscérales, avec sans cellules géantes, au cours des biopsies diverses, chez un sujet présentant une FP, témoigne d'un processus d'hypersensibilité retardée et renvoie à la recherche étiologique d'un agent infectieux ou toxique par l'anamnèse, par la culture des lésions ou l'études des variations sérologiques.

Cependant il existe au moins trois conditions où cette recherche peut être négative et qui doivent être considérées séparément.

➤ *La sarcoïdose* : elle peut s'accompagner de fièvre, peut-être plus souvent chez des sujets de race noire, mais ce n'est qu'exceptionnellement que la fièvre est vraiment isolée, même si elle est plus souvent révélatrice. L'anergie tuberculinique, l'élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, hypergammaglobulinémie, les données du lavage broncho-alvéolaire apportent des arguments de présomption. Le traitement antituberculeux

d'épreuve est souvent prescrit avant d'entreprendre une corticothérapie si elle s'avère indispensable [8]. La recherche, sur les prélèvements ganglionnaires, ou sur la biopsie systématique de l'intestin grêle, de granulations intracellulaires PAS positives s'impose devant des lésions granulomateuses.

- *La maladie de Crohn* : les formes fébriles pures de la maladie de Crohn doivent être connues pour permettre de donner de la valeur, dans un contexte fébrile, à une diarrhée fugace ou à des douleurs abdominales atypiques, ou encore à des lésions cutanéo-muqueuses qui ont pu passer inaperçue [58][13].

La recherche d'anticorps anti-saccharomyces peut être utile, de même que la vidéo-endoscopie digestive.

Il faut isoler dans ce cadre une forme particulière de fièvre prolongée ou récidivantes résistant aux antibiotiques et qui correspond à des abcès profonds de sièges variable (rate, ganglions abdominaux le plus souvent, mais aussi hépatiques, thoraciques ou cérébraux). Ces abcès peuvent précéder de plusieurs mois voire de plusieurs années la révélation de la maladie de Crohn. Il est possible que cette association à la maladie de Crohn ne soit pas exclusives et que de telles collections abcédées non infectieuses puissent se rencontrer avec d'autres expressions clinique de la "maladie neutrophilique" (syndrome de sweet, SAPHO par exemple) [1]

- *Les hépatites granulomateuses* : une fièvre prolongée peut révéler une hépatite granulomateuse, dont les signes d'orientation sont souvent modestes : hépatosplénomégalie discrète, syndrome biologique rétentionnel, élévation des transaminases. Ces signes peuvent être absents, ce qui donne de la valeur à la ponction-biopsie du foie systématique.

VIII.2.2.4 - Causes diverses

- *Fièvres endocriniennes*

Elles sont rares mais parfois durables et déroutantes. On distingue notamment :

- L'hyperthyroïdie : la fièvre peut être un signe de l'hypermétabolisme comme l'amaigrissement et la tachycardie. Le diagnostic ne peut être difficile qu'en l'absence de goitre et de signes oculaires, et en présence de signes biologiques trompeurs tels qu'une

augmentation des gamma-GT, une VS légèrement élevée, une anémie, etc.

- Le phéochromocytome : la fièvre, les douleurs abdominales et l'hyperleucocytose peuvent faire partie d'une poussée adrénérergiques, et si le diagnostic n'est pas fait rapidement, l'évolution est rarement prolongé [21].

➤ *Fièvres d'origine vasculaire*

On pense souvent à la possibilité de thrombose intracavitaire chez un insuffisant cardiaque ou respiratoire. Une thrombose veineuse (souvent cave inférieure) ou des phénomènes emboliques pulmonaires sont beaucoup plus trompeur lorsque la fièvre on est unique symptôme. Le diagnostic peut être fort heureusement évoqué lorsqu'il y a un contexte thrombogène (période post opératoire, hypercorticisme) mais la thrombose peut révéler la maladie (par exemple un cancer). L'exploration veineuse des membres inférieurs, la cavographie, la scintigraphie pulmonaire sont indispensables, de même que la sédation de la fièvre sous héparine a une valeur de certitude [22].

La découverte d'un anévrisme artérielle aortique est élevée depuis la diffusion de la tomодensitométrie. Dans ce contexte, la signification de la fièvre doit être discutée : infection anévrismale primitive ou secondaire, fissuration subfébrile en raison de la résorption d'un hématome rétropéritonéal ou périaotique. De plus une affection générale génératrice d'ectasie artérielle doit être recherchée en fonction du contexte (syphilis, maladie de takayasu, maladie de behcet)

La résorption d'un hématome traumatique ou spontané, chez des sujet soumis à un traitement anticoagulant, peut entrainer un état fébrile durable accompagné de signe d'hémolyse

La dissection aortique peut se révéler par une FPI en dehors d'une artérite inflammatoire

VIII.2.2.5- Fièvres prolongée d'origine indéterminée

Certaines fièvres restent d'origine indéterminée malgré une panoplie de bilan biologique et d'imagerie investis sur un même patient.

Pour ces cas, la stratégie du « wait and see », la répétition des examens et la patience sont nécessaires pour qu'une cause soit enfin révélée.

Ainsi, plus de 200 étiologies ont été rapportées comme cause de FPI [32][38].

Toutes les spécialités sont représentées, le clinicien est confronté au difficile challenge de savoir évoquer les formes atypiques des maladies fréquentes et un grand nombre de maladies rares qui peuvent se présenter sous la forme d'une fièvre prolongée sans signe clinique d'appel et sans que les examens de première intention (tableau VIII n'apportent d'indice supplémentaire [32] [45].

Il faut cependant que le clinicien garde à l'esprit que certaines affections sont plus fréquentes que d'autres [14][63][23], c'est le cas des lymphomes, des endocardites, des vascularites, de la maladie de Still, de la tuberculose, des granulomatoses, et encore, dans certaines régions, de la fièvre Q, des viroses telles que cytomégalovirus, Epstein Barr virus, etc.

Tableau VIII: Evaluation diagnostique minimale d'inclusion dans le groupe des FPI [64].

-
- Interrogatoire complet (incluant antécédents, animaux, hobbies, facteurs de risque, voyages)
 - Examen physique complet, répété
 - NFS
 - Biochimie sanguine de routine incluant LDH CPK
 - Electrophorèse des protéines sanguines
 - ECBU
 - Radiographie thoracique
 - VS et CRP
 - Facteur rhumatoïde et facteurs antinucléaires
 - Hémoculture (au moins trois) avant toute antibiothérapie
 - Sérologies CMV, EBV et VIH (autres selon l'épidémiologie)
 - IDRt
 - Echographie abdominale ou tomodensitométrie
-



**DEUXIEME
PARTIE**

I-METHODOLOGIE

I-1- Cadre d'étude

Notre étude a été effectuée au service de Médecine Interne de l'hôpital Aristide Le Dantec sur une période de 13 mois, du 1er Décembre 2011 au 31 Décembre 2012.

L'HALD est un CHU de niveau III.

Le service de Médecine Interne détient une triple vocation de soin, de formation et de recherche.

Il comprend des bureaux, 3 salles de consultation et 3 pavillons d'hospitalisation :

- Laveran : pavillon de 1^{ère} catégorie, dotée de 4 cabines doubles et individuelles
- Widal : disposant de 4 cabines de 2^{ème} catégorie et d'une unité d'hospitalisation pour les hommes, équipée de 20 lits, de 3^{ème} catégorie
- Pachon : unité d'hospitalisation pour les femmes, équipée de 10 lits, de 3^{ème} catégorie

Les malades y sont référés par la consultation externe, les urgences médicales, ou les autres services d'hospitalisation.

Le personnel est constitué de :

- 1 chef de service : professeur titulaire de Médecine Interne
- 3 Maîtres de Conférences Agrégés : 2 agrégés de Médecine Interne, 1 agrégé en hématologie
- 1 Maître-assistant
- 2 Assistants
- 8 internes
- des étudiants en spécialisation
- un personnel paramédical constitué d'infirmiers et d'aides-soignants
- un secrétariat

I-2 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive et analytique, réalisée chez les patients hospitalisés.

I-3 Population d'étude

I-3-1 Critères d'inclusion

Ont été inclus les patients :

- âgés de plus de 15 ans
- présentant une fièvre évoluant depuis au moins 3 semaines
- avec une température à l'admission supérieure ou égale à 38,3°C
- ayant un consentement éclairé

Ainsi, tout malade consentant, référé ou se plaignant d'une fièvre d'allégation évoluant depuis au moins 3 semaines a été inclus dans notre étude lorsque, à l'admission, le thermomètre affichait une température d'au moins 38,3°C.

I-3-2 Critères de non inclusion

Les patients n'ayant pas pu être soumis au formulaire du fait de leur tableau clinique.

I-3-3 Recueil des données

Un formulaire a été rempli par nous-même pour chaque patient (voir annexe) permettant d'établir une évaluation initiale la plus complète possible.

Ce formulaire comportait les paramètres ci-dessous :

- l'état civil : l'âge, le sexe, le milieu de vie rural ou urbain, la profession
- les antécédents personnels et/ou le terrain : nous nous sommes intéressés au mode de vie du patient, notamment à sa consommation en tabac et en alcool. Nous avons recherché une notion de cardiopathie antérieure, d'HTA, de diabète, d'infection au VIH, de drépanocytose. Les maladies chroniques telles qu'une hépatopathie, une maladie rénale, ou une maladie auto-immune ont également été prises en compte, de même qu'une prise médicamenteuse notamment la corticothérapie au long cours.
- les consultations antérieures : au niveau d'une structure hospitalière, d'un centre de santé, d'un cabinet libéral ou chez un tradipraticien.
- le type de traitement reçu avant hospitalisation : antalgiques, AINS, antibiotiques, corticoïdes, médicaments traditionnels ou autres

- les constantes :
 - température à l'admission : mesure de la température au niveau axillaire à l'aide d'un thermomètre électronique ou à mercure, matin et soir
 - allure de la courbe thermique : déterminée sur une vue d'ensemble de la fiche de température depuis la date d'entrée jusqu'à la fin de l'hospitalisation
 - pouls et FR : mesurés de façon concomitante à la prise de la température
 - poids, taille, IMC et tour de taille mesurés à l'admission
- l'aspect diagnostique avec :
 - le délai d'admission : durée, en jours, qui s'est écoulée entre le début de la symptomatologie et la date d'admission
 - le nombre de jours d'hospitalisation dans le service avant le diagnostic
 - le diagnostic retenu
- la biologie :
 - NFS avec taux d'hémoglobine, taux de globules blancs et taux de plaquettes,
 - CRP,
 - VS à la première heure,
 - fibrinémie,
- Evolution sous traitement :
 - favorable
 - défavorable : l'évolution s'est faite vers une complication ou le décès
 - patient perdu de vue : l'évolution n'a pas pu être déterminé chez certains patients ayant signé une décharge de sortie contre avis médical
- Durée d'hospitalisation dans le service.

I-4 Saisie et analyse

Les données ont été informatisées à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel.

Les variables quantitatives de distribution non gaussienne sont décrites en médiane (Q1 ; Q3) ainsi que minimum ; maximum.

Les variables quantitatives de distribution gaussienne sont décrites en moyenne \pm écart-type ainsi que minimum ; maximum.

Les variables qualitatives sont décrites en effectif (pourcentage).