UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

SCD UNIV. LIMOGES
D 035 016757 4

ANNEE 1999

THESE N° 109/1

FIEVRES PROLONGEES D'EVOLUTION INTERMITTENTE : A propos de 22 observations.

UNIVERSITE de LIMOGES
Section
Médecine
Pharmacie
S.C.D.

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 16 mars 1999

par

Stéphane RABET

né le 11 février 1969 à Montreuil-sous-Bois (Seine-Saint-Denis)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur E.VIDAL	- Président
Mr le Professeur B.MELLONI	- Juge
Mr le Professeur D.SAUTEREAU	- Juge
Mr le Professeur J-C.VANDROUX	- Juge
Dr E.LIOZON	- Membre invité
Dr V.LOUSTAUD-RATTI	- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:
* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Edith, ma femme,

Tu m'a aidé dans la rédaction et les traductions nécessaires à la réalisation de cet ouvrage. Ce ne fût pas chose facile. Merci.

A mon fils, Charles.

A mes Parents.

Vous avez toujours durement travaillé. J'espère que cet ouvrage, sera pour vous une récompense.

A mes Beaux-parents et à toute ma famille.

Au personnel des urgences de l'hôpital de SAINT-JUNIEN (Haute-Viennes).

Je suis resté un an parmi vous. Votre enseignement m'a toujours été profitable.

Docteur D.GROUSSEAU, Chirurgien des Hôpitaux, Chef de Service, Hôpital de SAINT-JUNIEN (Haute-Viennes), Assistant au C.H.U. de LIMOGES.

Votre Humanisme est digne de respect.

Docteur S.GALLIEZ, Médecin Généraliste, SAINT-PRIVAT (Corrèze).

Votre épouse et vous même nous ont toujours bien accueilli, lors de vos remplacements. Vos réflexions sur la pratique médicale sont pleines de noblesse.

A NOTRE PRESIDENT DE JURY

Professeur VIDAL Elisabeth, Université de LIMOGES, Médecine Interne, Chef de Service.

J'ai été externe plusieurs années de suite dans le service de Médecine Interne A, puis résident sous votre responsabilité. J'ai pu apprécier vos compétences et le dynamisme que vous transmettez. Vous m'avez proposé ce sujet, j'espère avoir été à la hauteur de vos espérances. C'est avec le plus sincère respect que je vous adresse ici mes remerciements.

A NOS JUGES.

Professeur VANDROUX Jean-Claude, Université de LIMOGES, Biophysique et Traitement de l'Image, Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service.

Les propositions que nous formulons dans cet ouvrage, vous auront, je n'en doute pas, intéressé. Votre appréciation sera profitable. Merci de vous compter parmi nos juges.

Professeur SAUTEREAU Denis, Université de LIMOGES, Hépato-Gastro-Entérologie, Praticien Hospitalier.

Merci d'avoir accepté de faire parti de mon jury. J'espère que cet ouvrage n'aura pas manqué de vous intéresser.

Professeur MELLONI Boris, Université de LIMOGES, Pneumologie.

Vous avez répondu avec enthousiasme à ma sollicitation, je vous en remercie. Je souhaite avoir satisfait à vos attentes.

Docteur LIOZON Eric, Université de LIMOGES, Praticien Hospitalier, Médecine Interne.

Vous avez su guider ce travail et corriger mes erreurs. J'espère que vous ne manquerez pas de développer cette étude et de parfaire ses conclusions. J'ai souvent abusé de votre temps, veuillez trouver ici le témoignage de mes remerciements.

Docteur LOUSTAUD-RATTI Véronique, Université de LIMOGES, Praticien Hospitalier, Médecine Interne.

Vos réflexions sur mon travail seront je n'en doute pas pertinentes. Merci d'avoir accepté mon invitation.

PLAN

CHAPITRE 1 : Introduction

1) Généralités

2) Critères retenus des fièvre prolongées intermittentes

3) Objectifs de l'étude

CHAPITRE 2 : Description clinique et para-clinique des patients

CHAPITRE 3 : Méthodologie

1) Sélection des patients

2) Informations cliniques

3) Explorations para-cliniques

4) Etiologies

5) Délais diagnostiques

6) Prises en charges antérieures

7) Thérapeutique

8) Prises en charge et suivi

CHAPITRE 4 : Généralités sur la population

1) Recrutement par année

2) Répartition par âge

3) Répartition par sexe

4) Présentation des accès fébriles et durée de la fièvre

5) Prises en charges antérieures

CHAPITRE 5 : Contribution de la clinique, des explorations et leur rentabilité

1) Contribution de l'anamnèse et de l'examen clinique

2) Contribution des examens complémentaires

CHAPITRE 6 : Diagnostics

1) Généralités

2) Répartition des étiologies

3) Influence de la durée de la fièvre sur la rentablité diagnostique
4) Délais diagnostiques
5) Prises en charges antérieures et influence sur le délai diagnostique
6) Traitements étiologiques
7) Traitements d'épreuve
8) Diagnostics associés, identifiés, au cours de l'exploration de la fièvre intermittente

CHAPITRE 7 : Fièvre intermittente de cause indéterminée, suivi et évolution

CHAPITRE 8 : Discussion

1) Fièvres prolongées : définition
2) Fièvres prolongées récurrentes ou intermittentes : définition
3) Comparaison de notre étude à la littérature
4) Rentabilité des examens complémentaires
5) Profil et devenir des fièvres intermittentes de cause indéterminée
6) Les traitements proposés
7) Revue de la littérature des diagnostics de fièvre prolongée intermittente
8) Propositions personnelles concernant l'approche diagnostique
9) Conclusion

ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1) GENERALITES.

En 1993, KNOCKAERT étudie, à l'issue d'une recherche sur les fièvres prolongées, une série de 45 fièvres épisodiques. Les fièvres prolongées sont, en médecine interne, sujettes à de multiples discussions depuis 30 ans. Hormis deux séries publiées, la littérature concernant les fièvres prolongées intermittentes est pauvre, faite principalement de publications de cas isolés ou de très courtes séries. Nous n'avons pas trouvé de référence française, pouvant servir d'assise à notre travail et les auteurs de publications sur les fièvres prolongées considèrent à peine cette entité.

Faisant suite à une étude menée dans le service de Médecine Interne A, sur les fièvres prolongées continues, 22 observations de fièvres prolongées intermittentes ont été sélectionnés. Elles représentent la plus énigmatique forme de fièvres prolongées, car demandent beaucoup d'efforts pour en déterminer les causes (extrêmement variées), ainsi qu'un suivi prolongé et répété des patients.

A la fin des années 40, REIMANN suggère le terme de «maladie périodique» pour un groupe de désordres d'origine inconnue, décrit par SIEGAL en 1945, caractérisé par des douleurs abdominales, des arthralgies et de la fièvre se reproduisant à des moments prévisibles, souvent en des cycles de sept jours ou des multiples de sept jours. La notion de «fièvre périodique» est retenue dans la publication de référence sur les fièvres d'origine inconnue de PETERSDORF et BEESON en 1961. Dans les études ultérieures cette dénomination n'a pas attiré l'attention. Les recherches sur la fièvre à l'étiocholanolone, entité décrite à la fin des années 50, traitent explicitement de fièvres intermittentes. Mais son existence sera

niée ultérieurement par une majorité d'auteurs. Plus récemment ont été décrites de nouvelles pathologies, ayant comme critère majeur une fièvre intermittente, citons : le syndrome hyper Ig D et le syndrome de SCHNITZLER.

Nous utiliserons les termes "intermittente" ou "récurrente", pour caractériser ces fièvres, l'emploi de "périodique" renvoyant à une entité particulière.

2) CRITÈRES RETENUS DES FIÈVRES INTERMITTENTES.

Notre présentation de fièvres intermittentes (excluant les fièvres périodiques vraies telles la fièvre tierce et quarte palustre, la maladie périodique et la neutropénie cyclique idiopathique) porte sur des cas observés dans le service répondant aux critères arbitraires suivant :

* **fièvre supérieure ou égal à 38,3°C,**
* **Nombre d'épisodes supérieurs ou égaux à 3,**
* **Intervalles d'apyrexie, non induits, supérieurs ou égaux à 48 heures,**
* **Absence de périodicité,**
* **Evolution totale supérieure à 3 mois.**

La fièvre intermittente est caractérisée par des épisodes répétitifs de fièvre avec des intervalles libres de durée variable et apparente rémission de la maladie sous-jacente.

Une récurrence fébrile liée à la rechute d'une maladie connue, fréquemment due à l'arrêt du traitement, n'a pas été considérée comme étant une fièvre intermittente. De même, les fièvres prolongées, rendues discontinues par l'emploi répété d'antibiotiques et/où d'anti-inflammatoires sont exclues de l'étude.

Il n'a pas été établi de protocole d'investigation spécifique, la méthodologie issue des fièvres prolongées continues étant volontier suivie, au moins initialement. Il faut savoir toutefois que les patients présentant une fièvre intermittente sont plus réticents à subir des examens intensifs. Par ailleurs bon nombre d'entre eux ne peuvent être explorés qu'en dehors des périodes fébriles.

3) OBJECTIFS DE L'ETUDE.

a) Comparaison de notre série aux séries publiées de fièvres prolongées intermittentes.

b) Comparaison des fièvres prolongées d'évolution intermittente, aux fièvres prolongées continues.

c) Recensement des principales étiologies de fièvres intermittentes et leur fréquence relative.

d) Rentabilité des examens complémentaires.

e) Conduite à tenir dans la démarche diagnostique suivant notre expérience et les données de la littérature.

f) Prise en charge des cas sans diagnostic.

CHAPITRE II

DESCRIPTION CLINIQUE ET PARACLINIQUE DE LA SERIE.

CAS NUMERO 1 :

Mme B... Simone 44 ans est adressée dans le service en avril 1994, dans le cadre d'une hyperthermie évoluant depuis une dizaine d'années. Comme antécédents, on notera : une appendicectomie, une épilepsie dans l'enfance traitée par ALEPSAL*, de multiples crises hémorroïdaires avec saignements, en dépit d'un traitement chirurgical.

La température durant son hospitalisation varie entre 38 et 39 °C. La patiente décrit ces épisodes comme étant de courte durée, récidivant toutes les semaines ou tous les quinze jours. Il existe une discrète altération de l'état général, l'examen clinique est strictement normal.

Pendant cette première hospitalisation, les explorations mettent en évidence un ulcère jonctionnel, une cervicite et une thyroïdite auto-immune ne pouvant expliquer l'hyperthermie.

Mme B... est revue un mois tard pour contrôle de l'ulcère jonctionnel. Une consultation proctologique met en évidence des hémorroïdes stade III, et une zone ulcérée à la face postérieure du rectum, mise sur le compte d'une séquelle chirurgicale. Un lavement baryté de complément ne révèle aucune anomalie significative.

En septembre 94 la patiente est à nouveau hospitalisée devant l'apparition de douleurs abdominales diffuses et diarrhée quotidienne de 10 selles par jour avec rectorragies. La coloscopie permet le diagnostic de RCH[1]. Le contrôle effectué après traitement par corticothérapie confirme une nette amélioration

---

[1] Rectocolite hémorragique

des lésions. Cliniquement tous les symptômes se sont amendés, avec guérison rapide de la fièvre intermittente.

CAS NUMERO 2 :

Mme B... ANNICK 58 ans est adressée en consultation en janvier 1997, pour un problème de fièvre épisodique évoluant depuis juin 1992. Dans ses antécédents on note : une ovariectomie bilatérale avec hystérectomie en 1988, une appendicectomie à l'âge de dix-huit ans, une cure d'hémorroïdes en 1989.

A partir de décembre 1992, sont apparues des douleurs de la fosse iliaque gauche associée aux épisodes d'hyperthermie. La symptomatologie est rattachée à des poussées de diverticulite sigmoïdienne. La patiente est traitée médicalement, puis chirurgicalement par colectomie segmentaire en avril 1994. L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire ne met pas en évidence de phénomène inflammatoire, ni de lésion tumorale.

Après cette intervention chirurgicale, les douleurs de la fosse iliaque gauche et l'hyperthermie ont persisté malgré plusieurs hospitalisations échelonnées entre la fin 1994 et début 1996.

En novembre 1996, la patiente bénéficie d'une coelioscopie diagnostique avec libération d'adhérences .

Madame B ... est adressée en consultation dans le service en janvier 1997 alors que persiste toujours des épisodes de fièvres à 39-40°C, avec frissons,

sueurs, malaise général, parfois vomissements et douleurs abdominales. La symptomatologie survient en moyenne une fois par mois, et dure huit à dix jours avec tendance à l'aggravation. Les différentes antibiothérapies n'ont apporté aucune amélioration. L'examen clinique ne met en évidence aucune anomalie significative en dehors d'un petit souffle diastolique au foyer aortique. Lors de sa prise en charge dans le service, la température est à 37,6°C avec un pic à 38°C un soir.

Les examens complémentaires de première intention, ne révèlent qu'une leucopénie transitoire à 3700 GB dont 36% PNN, sans syndrome inflammatoire. Les radiographies standard, les échographies abdominale et cardiaque sont normales.

Devant une composante dépressive, la patiente a bénéficié d'un traitement adapté. Aucun suivi particulier, hormis clinique, n'a été proposé.

Nous n'avons plus de nouvelle de cette patiente, au profil psychologique particulier, depuis que tous ses maux se sont spontanément normalisés.

CAS NUMERO 3 :

Mr D...André 74 ans, souffre depuis août 95 d'une fièvre intermittente à 39°C, avec des accès évoluant pendant plusieurs semaines à 2 mois. Dans ses antécédents on note une BPCO sur tabagisme massif, une artérite des membres inférieurs, une anxiété chronique.

La fièvre débute au décours d'une angine traitée par antibiotique et conduit à une hospitalisation en pneumologie. Il existe une AEG et un syndrome inflammatoire important. L'examen clinique est pauvre, hormis quelques râles bronchiques. La radiographie pulmonaire montre des lésions séquellaires du sommet gauche, la fibroscopie bronchique se révèle normale et le reste des explorations n'est pas contributif.

Mr D... consulte dans le service en décembre 95, en raison de la persistance des symptômes avec apparition d'épisodes diarrhéiques intermittents. La coloscopie et fibroscopie gastrique ne révèlent aucune anomalie, de même que l'échographie cardiaque et le scanner abdomino-pelvien.

Plusieurs hospitalisations et consultations vont se succéder au gré de la réapparition des symptômes succédant à des moments de rémission complète, parfois favorisés par la prise d'antibiotiques. Le suivi clinique et para-clinique reste inchangé durant l'année 96 et le début 97.

Mr D... est réhospitalisé dans le service de pathologie respiratoire, en juillet 97 devant une forte altération de l'état général. Il est noté une dysphonie, une fièvre persistante à 38°C, une diminution du murmure vésiculaire au niveau du sommet gauche. La radiographie pulmonaire met en évidence un collapsus complet du culmen gauche. Les scanners révèlent une probable néoplasie bronchique lobaire supérieure gauche avec métastases médiastinales et cérébrales. La fibroscopie bronchique confirme après biopsie ce diagnostic.

Le patient décède fin juillet 97, sans qu'aucun traitement n'ait pu lui être proposé.

CAS NUMERO 4 :

Mr F... Bernard né le 26/05/48, directeur d'une maison de retraite ne présente pas d'antécédent médical ou chirurgical notable. Il séjourne parfois en Espagne. Il souffre d'accès fébriles brefs évoluant pendant 48 h depuis mars 94, avec céphalées occipitales, myalgies, discrète AEG[2] et notion d'hématurie d'effort.

Deux bilans hospitaliers ne permettent pas de poser de diagnostic. La seule anomalie réside en une splénomégalie homogène de 15 cm de grand axe en échographie et un syndrome inflammatoire modéré.

Devant le rapprochement des accès fébriles, le patient est adressé dans le service en 1996. L'examen clinique est normal excepté une rate palpée en inspiration profonde. Le patient décrit quelques épisodes diarrhéiques brefs, une maladie de Crohn est alors suspectée.

L'hémogramme et normal, il existe un syndrome inflammatoire (VS 20 CRP 70) et une cholestase, les explorations infectieuses (dont tuberculeuses) et immunologiques ne sont pas contributives. Les radiographies standard, de même que la coloscopie, la fibroscopie gastrique, l'entéroscopie, le LB[3], la scintigraphie au gallium, ne sont pas déterminantes. L'échographie abdominale et le scanner confirment l'existence d'une splénomégalie homogène sans autre anomalie.

Devant le doute quant à un lymphome médullaire après BOM[4], une splénectomie est proposée. Le diagnostic de pseudo-tumeur inflammatoire

---

[2] altération de l'état général
[3] Lavement Baryté
[4] Biopsie ostéo-médullaire

splénique de 2 cm est confirmé après deuxième lecture dans le service d'anatomopathologie de l'hôpital Henri MONDOR.

Deux ans après la splénectomie, le patient est asymptomatique tant sur le plan clinique que biologique.

CAS NUMERO 5 :

Mlle F... Marie-Noëlle née en 1968, sans antécédent personnel ou familiale est opérée d'une appendicite aiguë en mai 1994. Par la suite persiste une fièvre intermittente à 39°C, évoluant pendant deux à trois jours, avec douleurs de la fosse iliaque droite. Une deuxième coelioscopie diagnostique une salpingite droite, sans confirmation bactériologique. Malgré le traitement probabiliste de cette salpingite, la symptomatologie persiste. Aucun diagnostic n'est retenu après une troisième coelioscopie, une cystoscopie et une coloscopie.

La patiente est adressée dans le service en mars 1997 pour exploration de sa fièvre récurrente. On note une altération de l'état général avec asthénie et perte de 10 kg en deux ans. Les douleurs de la fosse iliaque droite, indépendantes des récurrences fébriles, évoluent par poussées, irradiant en religion génitale et crurale, majorées par l'effort, associées à une diarrhée allant jusqu'à sept selles par jour. Cliniquement, on remarque des douleurs à la pression des articulations sacro-iliaques, un phénomène de Raynaud et un syndrome sec.

Mlle F... bénéficie d'un bilan très complet jusqu'en août 1998, comportant biologies standard, bilan infectieux et immunologique, échographies abdominale

et cardiaque, endoscopies digestives haute et basse, scintigraphie osseuse, scanner abdomino-pelvienne. Le tout sans orientation diagnostique.

Deux traitements d'épreuve furent proposés : l'un par Pentasa 3g/j, l'autre par colchicine, sans succès. A ce jour un traitement par Plaquenil est suivi, devant l'apparition d'arthralgies et myalgies entrant dans le cadre d'un syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN. Cette thérapeutique semble efficace, avec un bon contrôle des douleurs articulaires. Son influence sur la fièvre n'est pas encore démontrée.

CAS NUMERO 6 :

Mme G... Solange, 62 ans est admise dans le service en juin 97, dans le cadre d'un bilan étiologique de fièvre épisodique avec importante altération de l'état général et syndrome inflammatoire. Dans ses antécédents, on retiendra une maladie psychiatrique évoluant depuis 1960, ayant conduit à de multiples hospitalisations en milieu spécialisé.

Son histoire débute deux mois plus tôt par une hospitalisation en clinique pour décompensation cardiaque gauche, hyperthermie et syndrome inflammatoire. Le bilan étiologique comportant notamment une échographie cardiaque trans-thoracique reste négatif, mais la thérapeutique associant diurétique et antibiothérapie permet une amélioration clinique transitoire.

Son hospitalisation dans le service, alors que la patiente reste apyrétique, ne permet pas d'aboutir au diagnostic suspecté d'endocardite. Le bilan radiographique conduit à des extractions dentaires sous antibio-prophylaxie. Les

explorations immunologiques permettent le diagnostic de syndrome de SHARP, sur deux critères majeurs. Les manifestations cardiaques et neurologiques lui sont attribuées.

Au décours d'une nouvelle hospitalisation, deux épisodes d'hyperthermie à 38°C sans anomalie clinique sont observés. Il existe une perturbation du bilan inflammatoire, avec une VS à 36 CRP à 58 mg par litre.

Fin septembre 1997, l'enquête infectieuse a permis d'écarter la plupart des infections chroniques, y compris la tuberculose, la fièvre Q et l'endocardite bactérienne.

En revanche une dernière hospitalisation permet un diagnostic échographique et scannographique de pyélonéphrite chronique compatible avec les récurrences fébriles. Une colibacillose urinaire résistante aux Pénicillines est trouvée pour la première fois. Aucun parallélisme n'a pu être établi entre la fièvre intermittente et les anomalies auto-immunes.

Le diagnostic semble se confirmer puisque la patiente récidiva ses épisodes fébriles à deux reprises avec toujours infection urinaire documentée et disparition des symptômes sous antibiotiques adaptés. Le bilan urodynamique permis de mettre en évidence une atteinte vésicale d'origine neurogène centrale avec résidu post-mictionnel important, ayant pour seul traitement la réalisation d'auto-sondages et contrôle bactériologique des urines.

La patiente est toujours suivie dans le service, avec une bonne évolution de la fièvre sous traitement.

CAS NUMERO 7 :

Mlle L... Caroline 19 ans souffre depuis juillet 1995 d'une fièvre intermittente dont les accès ont une durée variant entre quarante-huit heures et trois mois. La température maximale est de 40°C. On ne remarque pas d'antécédent familial ou personnel particulier, hormis une tendance dépressive.

La patiente est hospitalisée à plusieurs reprises au CHU de PURPAN entre janvier et avril 96, pendant lequel est trouvé un syndrome inflammatoire avec cholestase et cytolyse. Le bilan para-clinique n'est pas contributif plusieurs traitements d'épreuve (AINS puis corticoïdes) sont prescrits permettant une brève amélioration.

En juillet 96 une coelioscopie est réalisée devant l'apparition de douleurs de la fosse iliaque droite et suspicion de salpingite. Cette exploration n'est pas concluante, malgré les prélèvements bactériologiques effectués.

Dans le service, le bilan ne sera pas contributif, en dépit de la persistance d'un syndrome inflammatoire. Devant l'apparition de lombalgies basses, un traitement par colchicine est proposé, améliorant transitoirement les douleurs et la fièvre jusqu'en septembre 96. Le diagnostic de maladie périodique est alors réfuté. Fin 96 apparaît une aphtose buccale (antécédent identique chez un grand-père). Les examens biologiques, immunologiques, sérologiques sont normaux. La VS et la CRP sont élevées (respectivement 40 et 108), les radiographies, échographie abdominale, scanner abdominal, LB, endoscopie haute et basse, scintigraphie au gallium n'ont pas été contributives, de même que les biopsies orientées.

La patiente est adressée dans un service de médecine interne parisien. Une coloscopie de contrôle reste normale. Il est conseillé un suivi clinique sans traitement particulier.

Après une nouvelle consultation dans le service, en mars 98, l'état clinique restait inchangé.

CAS NUMERO 8 :

Mme B... Marthe, née en 1920 est hospitalisée en juin 1998 pour l'exploration d'une fièvre épisodique évoluant depuis septembre 1997. Tout commence par un épisode fébrile grippal. S'en suit plusieurs accès d'hyperthermie à 39°C, évoluant sur une semaine avec des espacements variant entre un et deux mois.

Cliniquement on remarque une dorsalgie avec cervicalgies et des douleurs occipitales d'allure inflammatoire, une conjonctivite bilatérale apparue en mai 98, des douleurs bi-maxillaires et linguales sans claudication de la mâchoire et une altération de l'état général. Il existe un important syndrome inflammatoire avec une VS à 95 et une CRP à 135. Une biopsie d'artère temporale est réalisée devant la forte suspicion de maladie de HORTON et confirme le diagnostic. Une corticothérapie est instaurée à raison de 0,7 mg/kg et par jour. L'évolution clinique et biologique est favorable en quelques semaines.

La patiente est revue régulièrement jusqu'en janvier 1999. L'évolution reste favorable avec disparition de toute manifestation fébrile, douloureuse et régression complète du syndrome inflammatoire.

CAS NUMERO 9 :

Mr MAC L... Andrew né en 1964, ne présente pas d'antécédent médical notable. Il est pris en charge dans le service en avril 1993, dans le cadre d'un bilan de fièvre récurrente évoluant depuis trois ans, caractérisée par des accès fébriles à 39°C durant quatre à six jours. Depuis un mois sont apparues une altération de l'état général avec une perte pondérale de quatre kilos et une lombo-dorsalgie.

Cliniquement, les manifestations rhumatologiques sont aspécifiques. L'examen retrouve de nombreuses adénopathies inguinales, cervicales et axillaires mobiles. Il existe un syndrome inflammatoire : VS à 28, CRP à 33 mg/l. Les explorations infectieuses conduisent à un diagnostic hépatite C chronique, avec un bilan hépatique normale. Les radiographies du rachis dorso-lombaire montrent un aspect feuilleté des vertèbres lombaires, sans aucun élément en faveur d'une spondylodiscite ou d'une spondylarthrite ankylosante, malgré des explorations exhaustives.

Le patient est suivi régulièrement en consultation jusqu'en février 94, où il est à nouveau hospitalisé pour explorations de douleurs épigastriques et péri-ombilicales. Les examens ne mettent en évidence aucune anomalie. L'avis psychiatrique ne conclut pas à un état dépressif.

Il est donc proposé à Mr Mac L... un suivi clinique et biologique de son hépatite C. Malheureusement depuis avril 1994, le patient est perdu de vue.

CAS NUMERO 10 :

Mr F... Pierre 61 ans est hospitalisé en juillet 1996, dans le cadre de exploration d'une AEG avec perte pondérale de 11 kg en neuf mois, apparue dans les suites d'une intervention chirurgicale pour cholecystectomie. Le patient ne présente pas d'antécédent notable.

Cliniquement : notion d'expectorations jaunâtres, avec douleurs abdominales diffuses sans trouble du transit, pollakiurie diurne et nocturne, arthralgies des genoux , des chevilles et des poignets.

Il existe un syndrome inflammatoire (VS 60, CRP 89), une anémie. Les investigations para-cliniques orientées par la symptômatologie fonctionnelle, ne débouchent sur aucun diagnostic pulmonaire ou prostatique. Un scanner abdominal (motivé par une splénomégalie hétérogène en échographie), met en évidence des adénopathies rétro-péritonéales et mésentériques, faisant fortement suspecter un lymphome. La colonoscopie permet l'ablation d'un polype bénin.

Le diagnostic de maladie de WHIPPLE est prouvé après biopsie ganglionnaire mésentérique sous coelioscopie, puis du grêle secondairement par fibroscopie, le reste des investigations confirmant un syndrome de malabsorption.

En septembre 96 le patient est traité par STREPTOMYCINE et PENICILLINE, puis relais per os par BACTRIM avec amélioration clinique et biologique rapide. En reprenant l'anamnèse, deux éléments retiennent l'attention :

-La guérison totale des arthralgies touchants les genoux, les poignets et le rachis cervical évoluant depuis 1985, correspondant à un rhumatisme de WHIPPLE.

-La disparition d'un tableau de fièvre intermittente, constituée d'accès brefs de 1 à 4 jours avec frissons, survenant à des intervalles de 4 à 15 jours depuis 1977.

A ce sujet, le patient avait subi des examens très complets entre 1979 et 1983 dans plusieurs services renommés de médecine interne parisiens. Le bilan très exhaustif à l'époque n'a pas permis de poser de diagnostic. La relecture des biopsies digestives et ganglionnaires, après nouvelle étude de son dossier ne révéla aucune anomalie.

Avec un recul de plus de deux ans, l'évolution clinique (reprise pondérale de 28 kg et guérison de la fièvre) et biologique reste excellente.

CAS NUMERO 11 :

Mme M... Josette 66 ans pose le problème en août 1996 d'une fièvre intermittente évoluant depuis octobre 95, par poussées à 40°C de durée comprise entre 5 jours et trois mois. On retiendra comme antécédents : une crise de paludisme en Afrique à l'âge de 20 ans, un pace-maker (PM) en 1991 pour bloc auriculo-ventriculaire avec constatation d'un petit déplacement de sonde début 96, pour lequel une échographie trans-oesophagienne est prévue.

Depuis 10 mois se sont manifestés plusieurs épisodes de fièvres mis sur le compte d'infections virales mais traités par divers antibiotiques. Les épisodes

fébriles semblent de plus en plus fréquents et durent de plus en plus longtemps. S'y associe une toux sèche continue plus particulièrement nocturne. L'examen clinique est sensiblement normal, l'hémogramme est sans particularité, il n'y a pas de syndrome inflammatoire. La radiographie pulmonaire confirme le petit déplacement de sonde du stimulateur cardiaque. Le diagnostic d'endocardite du coeur droit bien qu'évoqué, paraît peu probable.

En fait, cette hypothèse se confirme très rapidement après échographie cardiaque trans-oesophagienne, associée à plusieurs emboles pulmonaires en scintigraphie et un foyer infectieux dentaire en radiographie standard. Apparait un syndrome inflammatoire franc, avec hyperleucocytose.

Après 20 jours d'antibiothérapie probabiliste, le problème septique n'est pas contrôlé. La patiente est adressée dans le service ce CTCV[5], où il est procédé à l'ablation de la sonde de stimulation. Un staphylocoque multi-résistant est identifié.

Après six semaines, les antibiotiques sont interrompus sans récidive des récurrences fébriles. La patiente est régulièrement suivie dans le service de cardiologie et va bien.

CAS NUMERO 12 :

Mr S... Bernard âgé de 44 ans consulte dans le service des maladies infectieuses, en 1993, dans le cadre du bilan étiologique d'une fièvre intermittente, avec arthralgies diffuses. Dans ses antécédents, on remarque chez ce patient agriculteur une notion de brucellose confirmée biologiquement 7 mois

[5] Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire.

plus tôt, avec élévation des transaminases. Le patient n'a pris qu'une thérapeutique homéopathique avant de consulter dans le service, à la demande de son médecin traitant.

Mr S... souffre de douleurs articulaires touchant les épaules, le rachis cervical et le genou droit. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Le diagnostic de brucellose est à nouveau confirmé par sérologie. Un traitement par VIBRAMYCINE et RIFAMYCINE est proposé pour 6 semaines. Une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse sont demandées. Le patient n'est pas hospitalisé.

Il est revu en consultation quelques mois plus tard pour les mêmes symptômes. Le traitement a été interrompu sans avis médical du fait de l'aggravation des anomalies hépatiques, aucune autre exploration n'a été réalisée. Un nouveau traitement comportant VIBRAMYCINE et STREPTOMYCINE est prescrit avec surveillance de la fonction rénale. Les radiographies effectuées à la demande de son médecin traitant, centrées sur les zones douloureuses ne mettent en évidence aucune anomalie osseuse. Lors d'une brève hospitalisation, les paramètres hépatiques sont perturbés. Les échographies cardiaque et abdominale sont normales. La scintigraphie osseuse montre de multiples zones d'hyper-fixation, confirmant les localisations osseuses de la maladie. Le patient refuse le reste des investigations proposées, comportant ponction lombaire et biopsie hépatique.

Nous n'avons actuellement plus aucune nouvelle de Mr S...

CAS NUMERO 13 :

Mr T... Jean-Louis 45 ans est hospitalisé en Octobre 1996, dans le cadre d'un bilan de fièvre récurrente évoluant depuis janvier 1996, caractérisée par des accès fébriles brutaux à 39°C, durant trois à quatre jours avec courbatures, frissons, céphalées et cervicalgies. Le bilan réalisé par son médecin traitant met un évidence un syndrome inflammatoire avec une VS à 22 et une CRP à 80.

Dans ces antécédents on retiendra : un spondylolysthésis ayant bénéficié d'une arthrodèse en L3-L4-L5 en novembre 1989, un asthme allergique désensibilisé.

L'examen clinique lors de sa prise en charge ne révèle aucune anomalie significative et il n'y a pas d'altération de l'état général. Le bilan biologique standard est sans particularité hormis un syndrome inflammatoire franc (VS 48, CRP 80). Le bilan infectieux très complet, comportant notamment goutte épaisse (séjour en Egypte récent), n'est pas contributif.

Les radiographies standard sont normales de même que la scintigraphie osseuse (en dehors d'une fixation séquellaire en regard de L4) et les échographies abdominale et cardiaque. Devant la persistance des symptômes, coloscopie, fibroscopie et scanner thoraco-abdominal sont réalisés, sans résultat.

Deux ans après l'apparition des premiers accès fébriles, l'état général du patient reste conservé. Il n'y à pas de syndrome inflammatoire entre les récurrences fébriles. Le diagnostic de spondylodiscite n'a pas été retenu. Un traitement d'épreuve par colchicine est envisagé.

CAS NUMERO 14 :

Mme T...Marie-Gabrielle née en 1921 présente comme antécédent médical une sarcoïdose diagnostiquée en 1976 et traitée par corticothérapie, après l'échec d'un traitement pour milliaire tuberculeuse.

Elle nous est adressée dans le cadre d'une recherche étiologique de fièvre épisodique constituée d'accès à 39°C, évoluant pendant deux à trois jours depuis 1994, avec syndrome inflammatoire persistant.

Cliniquement la patiente décrit une diarrhée faite de trois à quatre selles par jour, connue depuis quatre ans, malgré une coloscopie normale. Egalement une altération progressive de l'état général. L'examen clinique est pauvre hormis un hippocratisme digital et un syndrome sec oculaire et buccal sous antidépresseur. De multiples arthralgies mécaniques sont aussi décrites par la patiente.

Biologiquement un petit syndrome inflammatoire est trouvé (VS 30 CRP 5). La biologie standard est normales. La ferritinémie est élevée à 600 ng/ml. La patiente est hospitalisée pour bilan para-néoplasique. La fièvre est documentée avec pics à 39°C durant 24-48h. Les bilans très complets ne sont pas contributifs. Toutefois le diagnostic de GOUGEROT-SJÖGREN primitif est posé.

Un traitement d'épreuve par colchicine est instauré sans succès. Les suivis réguliers permettent de diagnostiquer une tumeur palpable du sein droit, sans dissémination clinique ou para-clinique. Après mammectomie,

l'anatomopathologie confirme le diagnostic d'un carcinome lobulaire infiltrant multifocal sans métastase ganglionnaire. Aucune thérapeutique complémentaire n'est proposée.

Le diagnostic de fièvre para-néoplasique semble alors probable, mais quelques mois plus tard réapparaissent les récurrences fébriles, avec syndrome inflammatoire et persistance de l'hyper-ferritinémie. Une recherche de dissémination occulte reste infructueuse.

Un suivi clinique simple est proposé, nous avons un recul de deux ans chez cette patiente, sans dissémination métastatique documentée.

CAS NUMERO 15 :

Mme V... Micheline est hospitalisée en septembre 92 dans le cadre d'un bilan de fièvre épisodique avec arthralgies évoluant depuis 1989. La patiente ne présente pas d'antécédent particulier hormis une cholécystectomie et une oesogastrectomie partielle sur oesophagite ulcéreuse.

L'examen clinique, lors de cette première hospitalisation ne permet pas de s'orienter vers un diagnostic précis. Il existe un syndrome inflammatoire important associé à une discrète augmentation des gammaglobulines. Les examens radiographiques et échographiques ne sont pas contributifs, de même que les explorations infectieuse, immunologique et hématologique. Les arthralgies régressent spontanément .

Devant la persistance de la fièvre, un nouveau bilan infectieux (y compris tuberculeux) et immunologique sont réalisés, puis un scanner thoracique, une échographie trans-oesophagienne et un doppler des artères temporales. Mais aucun diagnostic n'est retenu. Six mois plus tard, fibroscopie gastrique et coloscopie ne seront pas contributives, avec persistance du syndrome inflammatoire. Cliniquement est confirmé l'existence d'un syndrome sec et le diagnostic de GOUGEROT-SJÖGREN primitif est posé.

La patiente est à nouveau hospitalisée quelque temps plus tard devant un tableau de pneumopathie basale droite résistante au traitement. Un scanner thoracique jette un doute sur l'existence d'un processus tumoral sous-jacent. Mme V... bénéficie d'un traitement antibiotique renforcé et sa pneumopathie s'améliore, de même que les images thoraciques.

En février 1998, persiste toujours une fièvre intermittente d'origine indéterminée avec syndrome inflammatoire. La patiente se plaint alors dans un contexte d'altération de l'état général, de céphalées temporales avec cervicalgies, claudication de la mâchoire. L'artère temporale gauche est un peu indurée, non battante. La biopsie confirme le diagnostic de maladie de HORTON. Une corticothérapie est instaurée entraînant une défervescence rapide puis la normalisation des paramètres inflammatoires.

Un mois plus tard, on constate une rechute clinique avec fièvre, ainsi que biologique de sa maladie, lors de la décroissance thérapeutique. Des bolus de SOLUMEDROL sont réalisés avec succès, malgré une anémie brutale d'origine indéterminée (fibroscopie et coloscopie normales). Jusqu'à ce jour, la patiente n'a pas eu de nouvel épisode fébrile sauf infection avérée. Il y eut une rechute de

sa maladie de HORTON en novembre 1998, sans fièvre, nécessitant de nouveaux bolus de SOLUMEDROL et l'adjonction de DISULONE.

Mme V... est toujours suivie dans le service, avec un recul de 11 mois sans rechute de la fièvre intermittente.

CAS NUMERO 16 :

Mr V... Daniel 52 ans est hospitalisé en 1993, dans le cadre d'un bilan de fièvre intermittente évoluant depuis 23 ans, avec rapprochement inexorable des accès. Dans ses antécédents, on note en 1970 un diagnostic de maladie de HODGKIN stade IV b. Le patient est alors traité par radiothérapie (incomplète au niveau abdominal), puis chimiothérapie. Il est considéré comme étant en rémission en 1977, malgré la persistance de rares récurrences fébriles et d'un syndrome inflammatoire.

Entre 1986 et 1992, des bilans très exhaustifs sont réalisés en gastro-entérologie du fait de l'apparition d'une diarrhée. Sont effectués : des explorations infectieuses avec recherche de tuberculose, une fibroscopie bronchique, un scanner abdominal, une scintigraphie osseuse, une fibroscopie gastrique, un transit du grêle, une ponction biopsie hépatique et une BOM. Il n'est mis en évidence qu'une splénomégalie homogène déjà connue et une infection colique à yesinia enterocolitica. Le reste des examens n'étant pas contributif, un traitement par quinolone est prescrit, sans effet sur la fièvre.

En 1993, le patient est hospitalisé dans le service, devant la persistance de ses récurrences fébriles avec syndrome inflammatoire. Compte tenu de la durée

des symptômes et en l'absence d'anomalie clinique franche, une maladie périodique est alors suspectée. Des biopsies rectales ainsi qu'une biopsie neuro-musculaire seront normales. Un traitement par colchicine est débuté, semblant atténuer les récurrences fébriles.

Quelques mois plus tard réapparaissent de nouveaux accès de fièvre, avec en échographie un aspect hétérogène splénique. Les antécédents du patient motivent une exploration chirurgicale avec splénectomie, confirmant une récidive de HODGKIN.

Entre 1993 et 1996, une nouvelle chimiothérapie est instaurée avec succès. En 1996 on assiste à une rechute médullaire. Le patient bénéficie d'une auto greffe, il demeure à ce jour en rémission complète. Les récurrences fébriles ne sont pas réapparues depuis cinq ans.

CAS NUMERO 17 :

Mr S...-V... Firmin âgé de 60 ans, sans antécédent notable, est pris en charge en 1995, dans le cadre d'une hyperthermie intermittente évoluant depuis 1990. La fièvre est caractérisée par des accès brefs à 40°C, durant quelques heures, de plus en plus répétés. Le patient a bénéficié en 1995 d'explorations très complètes en milieu hospitalier sans succès.

L'examen clinique ne nous oriente pas vers un diagnostic précis. Entre 1996 et 1997 toute une série d'explorations sera réalisée : bilan standard, infectieux dont recherche de paludisme et de leishmaniose (nombreux séjours en Espagne), immunologique, dosage Ig D, radiographies standard, échographie,

scanner thoraco-abdominal, scintigraphie au Gallium, coloscopie, BOM. Aucun n'a été contributif. On met seulement en évidence une infection gastrique à helicobacter-pylorii, dont le traitement ne modifie pas l'évolution clinique. Un traitement d'épreuve par colchicine a été suivi sans bénéfice.

En l'absence d'altération de l'état général, le patient est actuellement en abstention thérapeutique. Il n'a pas été revu depuis avril 97. Un traitement par corticoïde ou une antibiothérapie d'épreuve étaient envisagés. En janvier 1999, le tableau clinique restait inchangé.

<u>CAS NUMERO 18 :</u>

Mme M... Jeanne, née en 1935, est hospitalisée dans le service de médecine interne A en mai 1998 , dans le cadre d'une fièvre récurrente évoluant depuis 7 mois. Dans ces antécédents on retiendra : une tuberculose avec fistulisation ganglionnaire à l'âge de 25 ans traitée par quadri-thérapie, un tabagisme important chiffré à plus de 40 années paquets. Sa fièvre est caractérisée par des accès de température allant jusqu'à 40°C, durant trois à quatre jours, avec un espacement des accès variant entre 8 jours à un mois.

Lors de ses accès fébriles, la patiente décrit des douleurs thoraciques antérieures, régressives après la prise de paracétamol. Il existe une discrète altération de l'état général. L'examen clinique est pauvre en dehors d'un souffle systolique axillaire droit et d'un eczéma des deux avant bras régressant sous corticoïdes locaux. Il existe un syndrome inflammatoire important (VS 68, CRP 165), le reste des explorations n'est pas contributif, y compris le scanner

thoracique à la recherche d'une pathologie aortique , le bilan tuberculeux et la biopsie d'artère temporale.

Un suivi clinique est proposé, la patiente est revue en juin et juillet 1998, la température reste normale et le syndrome inflammatoire a totalement disparu. Le recul reste cependant insuffisant pour évoquer une guérison spontanée définitive.

CAS NUMERO 19 :

Melle G...Emilie née en 1976, lycéenne sans antécédent est adressée pour un bilan de fièvre intermittente à 39°C, évoluant depuis 2 ans. La durée de la fièvre ne dépasse pas 8 jours, avec discrète AEG, lésions bulleuses frontales, myalgies, céphalées et pharyngite. L'examen clinique ne révèle aucune anomalie en dehors des lésions cutanées et d'un syndrome anxiodépressif modéré.

Les prélèvements dermatologiques révèlent une staphylococcie. Une antibiothérapie est débutée et le diagnostic d'impétigo staphylococcique est retenu. Le reste du bilan ne révèle aucune particularité et la patiente reste apyrétique durant son hospitalisation.

Les lésions frontales disparaissent sous traitement, mais quatre mois plus tard, Mlle G... est revue en consultation dermatologique pour les mêmes symptômes. Les dermatologues nous orientent vers un diagnostic de pathomimie. Un traitement antidépresseurs est débuté avec succès.

CAS NUMERO 20 :

Mr B... Franck né en 1968, sans d'antécédent personnel ou familial particulier, est hospitalisé dans le service en février 1993 devant la persistance d'accès fébriles à 38-38,5°C, évoluant depuis un mois malgré plusieurs traitements antibiotiques et une corticothérapie courte prescrites par son médecin traitant. La fièvre est associée à des céphalées, une asthénie et un syndrome inflammatoire biologique.

Sa profession le met fréquemment en contact avec des dérivés d'hydrocarbures. L'interrogatoire lors de son hospitalisation, révèle la notion d'éruption érythémato-pustuleuse de la face antérieure du thorax, une semaine plutôt et de disparition spontanée. il n'y a pas d'altération de l'état général, l'examen somatique est pauvre. Après la constatation d'un pic thermique à 38,4°C, la température redevient spontanément normale.

La VS est à 50, la CRP à 74, il n'est pas trouvé d'hyperleucocytose. Le reste du bilan métabolique est normal, de même que les explorations infectieuses et immunologiques. L'échographie abdominale et les radiographies standard sont normales. Le patient quitte le service sans traitement particulier.

Mr B... est réhospitalisé en juillet 1998 pour de nouveaux accès fébriles. La température s'accroît progressivement pendant trois à quatre jours pour atteindre un maximum de 40°C. Trois accès sont décrits entre juillet et septembre 98. Il existe une altération de l'état général, avec perte pondérale de 10 kilos. Diarrhée et arthralgies sont parfois contemporaines des récurrences. L'examen clinique est strictement normal. La VS est élevée à 85 la CRP à 66.

L'hémogramme est normal de même que les bilans infectieux et immunologiques. Les exploration morphologiques, notamment digestives, ne sont pas contributives, en dehors d'une hépato-splénomégalie homogène sur le scanner abdominal. Un traitement d'épreuve par VIBRAMYCINE est proposée sans amélioration.

Malgré un bilan très exhaustif réalisé sur trois mois et un recul de cinq ans, par rapport à l'apparition des premiers symptômes, aucun diagnostic n'est retenu. Un suivi trimestriel est alors conseillé.

CAS NUMERO 21 :

Mme R... SABINE 34 ans, nous est adressée en septembre 1996 , dans le cadre d'un bilan de fièvre intermittente à 38,5-39 °C, évoluant depuis trois mois, avec thrombopénie.

Dans ses antécédents, on retiendra : un rash photosensible, deux poussées de RAA à 9 et 16 ans, une méningite virale en 89, deux fausses couches, une grossesse menée a terme sous corticoïdes en 90 suivie d'une insuffisance surrénalienne transitoire, une contraception par oestro-progestatifs.

Ces symptômes sont associés à une asthénie intense, une poly-arthralgie inflammatoire touchant les genoux, les chevilles, et les articulations inter-phalangiennes distales. L'examen clinique reste pauvre hormis en avril 1998 la survenue d'une uvéite antérieure droite traitée par corticothérapie locale. Les arthralgies persistent et il apparaît un épisode diarrhéïque par mois.

Aucun des bilans infectieux et immunologique (notamment orienté vers une pathologie lupique) n'a été contributif. Le syndrome inflammatoire est présent lors de chaque récurrence fébrile. La thrombopénie a régressé spontanément. L'échographie abdominale a révélé la présence de multiples lithiases vésiculaires sans cholécystite, traitées chirurgicalement fin août 98. Les radiographies standard n'ont jamais permis d'orienter le diagnostic. Scanner abdominal, coloscopie, fibroscopies gastrique et échographie cardiaque ont été considérés comme normaux. Un scanner orbitaire droit, réalisé devant l'existence d'une exostose, révèle la présence après exérèse chirurgicale d'une mucocèle de la fosse nasale.

En septembre 98, l'examen anatomo-pathologique d'une adénopathie du pédicule hépatique, prélevée lors de la cholécystectomie met en évidence une infiltration granulomateuse.

Le diagnostic de sarcoïdose est alors très probable. La scintigraphie au Gallium conforte cette hypothèse, montrant une accumulation du traceur au niveau des deux glandes lacrymales et des parotides. Une coticothérapie est débutée, contribuant à une nette amélioration clinique.

CAS NUMERO 22 :

Mlle C... Valérie née le 3/04/81, nous est adressée en avril 98. Dans ses antécédents nous retiendrons : le traitement chirurgical par arthrodèse lombaire d'une scoliose en 1996 ; une appendicectomie en 1997, révélant une petite tumeur carcinoïde très limitée, un asthme allergique. Il n'y a pas d'antécédent familial particulier.

En février 98, se succèdent plusieurs épisodes fébriles à 40°C avec céphalées, sans autre point d'appel clinique que des douleurs lombaires basses, avec syndrome inflammatoire. La patiente est hospitalisée en chirurgie pédiatrique, dans le cadre d'une suspicion de spondylodiscite sur matériel d'ostéosynthèse. Les examens réalisés réfutent cette hypothèse, mais la scintigraphie osseuse met en évidence une hyper-fixation au niveau des articulations sacro-iliaques, des deux épaules et du tarse droit. La patiente est transférée fin mai, dans le service de médecine interne A.

Cliniquement l'état général est conservé, Mlle C... décrit des douleurs inguinales droite, non provoquées à la palpation, sans trouble du transit. Il n'y a pas d'autre point d'appel clinique. La VS est à 60 la CRP à 15, l'hémogramme est normal de même que le reste des investigations biologiques, infectieuses, immunologiques. Les explorations morphologiques comportant radiographies standard, scanner des articulations sacro-iliaques, échographie cardiaque et abdominale, ne sont pas plus démonstratives. Au terme de cette hospitalisation, aucune fièvre n'a été constatée. Les causes infectieuses, la spondylarthrite ankylosante, une récidive tumorale ont été écartées.

Plusieurs récurrences fébriles se seraient manifestées entre le mois de juillet et septembre. Mais la fièvre n'a jamais été confirmée en dépit de deux consultations durant cette période, avec examen clinique normal. Le diagnostic de fièvre factice est fortement suspecté, malgré la présence d'un très discret syndrome inflammatoire.

CHAPITRE III

METHODOLOGIE

1) SELECTION DES PATIENTS :

Les patients ont été sélectionnés dans le service de Médecine Interne A.

Le recrutement fut facilité par une étude récente sur les fièvres continues.

La plus grande partie du recrutement s'est effectuée après 1994 (16 patients sur 22).

Seuls les patients répondant à nos critères de sélection ont été retenus.

Tous les patients ont été examinés plusieurs fois par au moins un chef de service ou praticien hospitalier.

2) INFORMATIONS CLINIQUES :

La démarche clinique est la même que celle suivie dans le cadre des fièvres continues. Chaque malade a été examiné plusieurs fois par l'un des médecins du service.

Les antécédents et l'anamnèse ont été recueillies suivant les renseignements consignés dans les dossiers médicaux des malades, parfois après communication téléphonique auprès des patients ou de leur médecin traitant. L'état clinique entre les récurrences fébriles de même que l'évolution de celle-ci dans le temps ont également été notées.

3) EXPLORATIONS PARA-CLINIQUES :

Sont prises en considération les explorations effectuées dans le CHU, afin d'éviter les redondances d'examens.

Les bilans biologiques et morphologique ont été réalisés, en l'absence d'orientation clinique, en trois étapes.

a) Premièrement

-Biologie standard comportant : hémogramme, bilan hépatique, métabolique, inflammatoire (VS, CRP, fibrinogène), ferritinémie.

-Explorations radiologiques : clichés pulmonaire, sinus et dentaires, osseux.

-Echographie abdomino-pelvienne et cardiaque.

-Investigations infectieuses comportant : hémocultures, ECBU, sérologies, recherche de tuberculose (IDR 10 unités, trois tubages gastriques), ponction lombaire, prélèvements divers.

b) Deuxièmement

-Complément biologique et infectieux,
-Bilan immunologique (à l'appréciation du prescripteur), au moins : anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde, coombs direct.
-Scanner thoracique et / ou abdomino pelvien,
-Endoscopies digestives,
-Scintigraphies : osseuses, pulmonaires, Gallium,
-Biopsies orientées ou non.

c) Troisièmement

Suivant l'évolution clinique des patients, certains examens ont été reproposés. Un bilan biologique standard était réalisé lors des consultations.

4) ETIOLOGIES :

Nous les avons classées en cinq catégories :

-Infectieuses
-Tumorales
-Maladies systémiques (dont la maladie de HORTON)
-Fièvres factices
-Diverses

Les étiologies ne peuvent être posées formellement qu'après un suivi suffisant des patients, affirmant après traitement spécifique, la guérison durable de la fièvre intermittente.

5) DELAIS DIAGNOSTIQUES :

Le délai est calculé entre la date de la première hospitalisation ou consultation dans le service et le moment où le diagnostic étiologique a été clairement établi, aucun traitement d'épreuve n'ayant permis de diagnostic.

Ont été considérés, en mois :

- Le temps écoulé entre la première consultation ou hospitalisation dans le service et le diagnostic,
- La durée totale de la température.

6) PRISES EN CHARGES ANTÉRIEURES :

Ont été prises en compte les explorations réalisées à la demande des médecins traitants, celles effectuées en clinique, en CHR et CHU.

7) THERAPEUTIQUES :

Tous les traitements ont été différenciés en traitements d'épreuve et traitements spécifiques. Les antibiothérapies prescrites par les médecins traitants ont été prises en considération. En effet la nature et la durée de ces traitements nous étaient bien rapportées.

8) PRISE EN CHARGE ET SUIVI.

Tout les patients ont été hospitalisés puis suivis régulièrement en consultation ou en hospitalisation de jour.

Il leur a été demandé de prendre contact avec le service en cas de nouvelle récurrence fébrile, ou en cas de fait clinique nouveau.

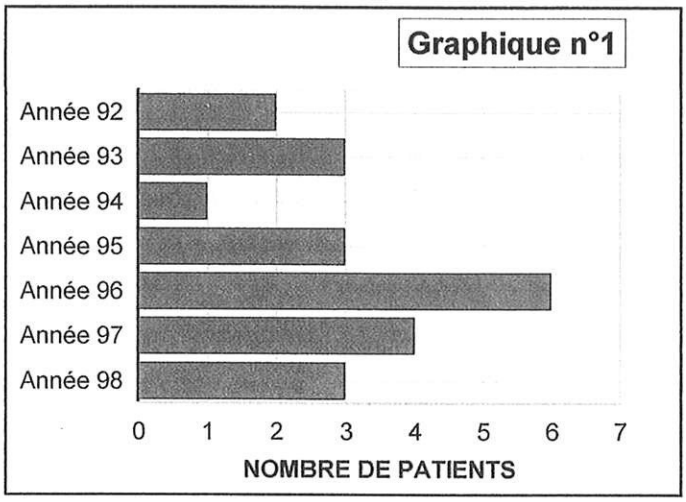
En l'absence de diagnostic après explorations exhaustives, un suivi semestriel a été proposé.

CHAPITRE IV

GENERALITES SUR LA POPULATION

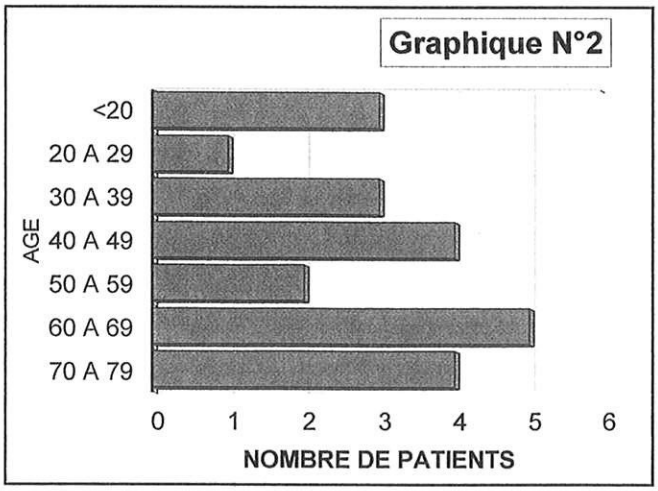
1) RECRUTEMENT PAR ANNEES :

Vingt deux patients furent sélectionnés (période 1992-1998).
La répartition du recrutement des patients par année est résumée dans le graphique n° 1.



2) RÉPARTITION PAR AGE :

L'âge moyen est de 49,55 ±19,07 ans (extrêmes : 17-78 ans).
La répartition de notre population selon les tranches d'âge est représentée dans le graphique n° 2 :

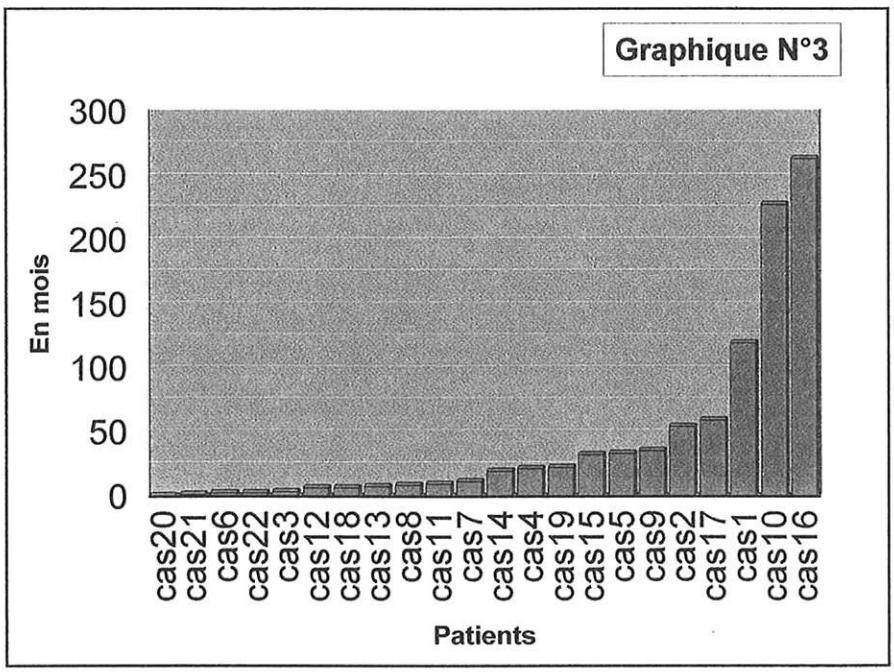


3) REPARTITION PAR SEXE :

Le sex-ratio est de 0,69, avec 9 hommes et 13 femmes.

4) PRÉSENTATION DES ACCES FEBRILES ET DUREE DE LA FIEVRE :

La moyenne de la fièvre est de 39,40°C ±0,58.
La durée des récurrences fébriles varie entre 1 et 264 mois, avec une moyenne de 43,68 mois (graphique n° 3).



La durée d'un accès fébrile est en moyenne de 12,64 jours avec des extrêmes entre 1 et 90 jours.

Les espacements entre les accès varient entre 1 jour et 1950 jours (cas n° 20).

L'évolution des accès fébriles est représenté dans le tableau suivant :

	Rapprochement	Stabilisation	Espacement
Nombre de patients	10	12	0

5) PRISES EN CHARGES ANTERIEURES :

Pour la plupart, les patients avaient déjà été pris en charge :

- Par leur médecin traitant : 16/22 soit 72,70% (biologies et/ou imagerie)
- En milieu hospitalier : 9/22 soit 41%.

Six d'entre-eux (27,25%) n'avaient jamais eu de bilan.

Cas n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
explorations antérieures	N*	N	O	O	O	O	O	O	N	O	O
hospitalisations antérieures	N	N	O	O	O	O	O	N	N	O	N

Cas n°	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
explorations antérieures	O	O	N	O	O	O	O	N	N	O	O
hospitalisations antérieures	N	N	N	N	O	O	N	N	N	N	O

* O=oui, N=non.

CHAPITRE V

CONTRIBUTION DE LA CLINIQUE, DES EXPLORATIONS ET LEUR RENTABILITE

1) CONTRIBUTION DE L'ANAMNESE ET DE L'EXAMEN CLINIQUE :

a) Antécédents.

Les antécédents personnels ont permis d'orienter le diagnostic dans un cas de récidive de maladie de Hodgkin. Aucun antécédent familial n'a été contributif à un diagnostic.

b) Facteurs de risques.

L'analyse des facteurs de risque a été contributive dans deux cas sur 22 (9%):

-un patient gros tabagique atteint d'un cancer bronchique,
-un patient agriculteur contaminé par la brucellose de son bétail.

c) Anamnèse.

L'anamnèse initiale a été contributive dans trois cas sur 22 (13,63%) :

-rectorragies révélant une rectocolite hémorragique (RCH),
-endocardite du coeur droit sur sonde de Pace-maker (PM) déplacée,
-céphalées temporo-occipitales, douleurs linguales et état polyalgique révélant une maladie de HORTON.

L'analyse des antécédents, des facteurs de risque, de la symptomatologie fonctionnelle apporte une contribution au diagnostic 6 fois sur 22 (27%) soit 50% des diagnostics posés.

d) Examen clinique initial.

L'examen clinique initial a été contributif 4 fois sur 22 patients 18,18%) :

-splénomégalie révélant une pseudotumeur inflammatoire splénique,
-des arthralgies diffuses dans un contexte de contage brucellien,

-artères temporales non battantes et épisclérite confirmant une maladie de HORTON,
-souffle tricuspidien dans une endocardite du coeur droit.

Par deux fois, l'examen clinique a été le seul déterminant diagnostique (pseudo-tumeur inflammatoire splénique et maladie de HORTON).

e) Examens cliniques répétés.

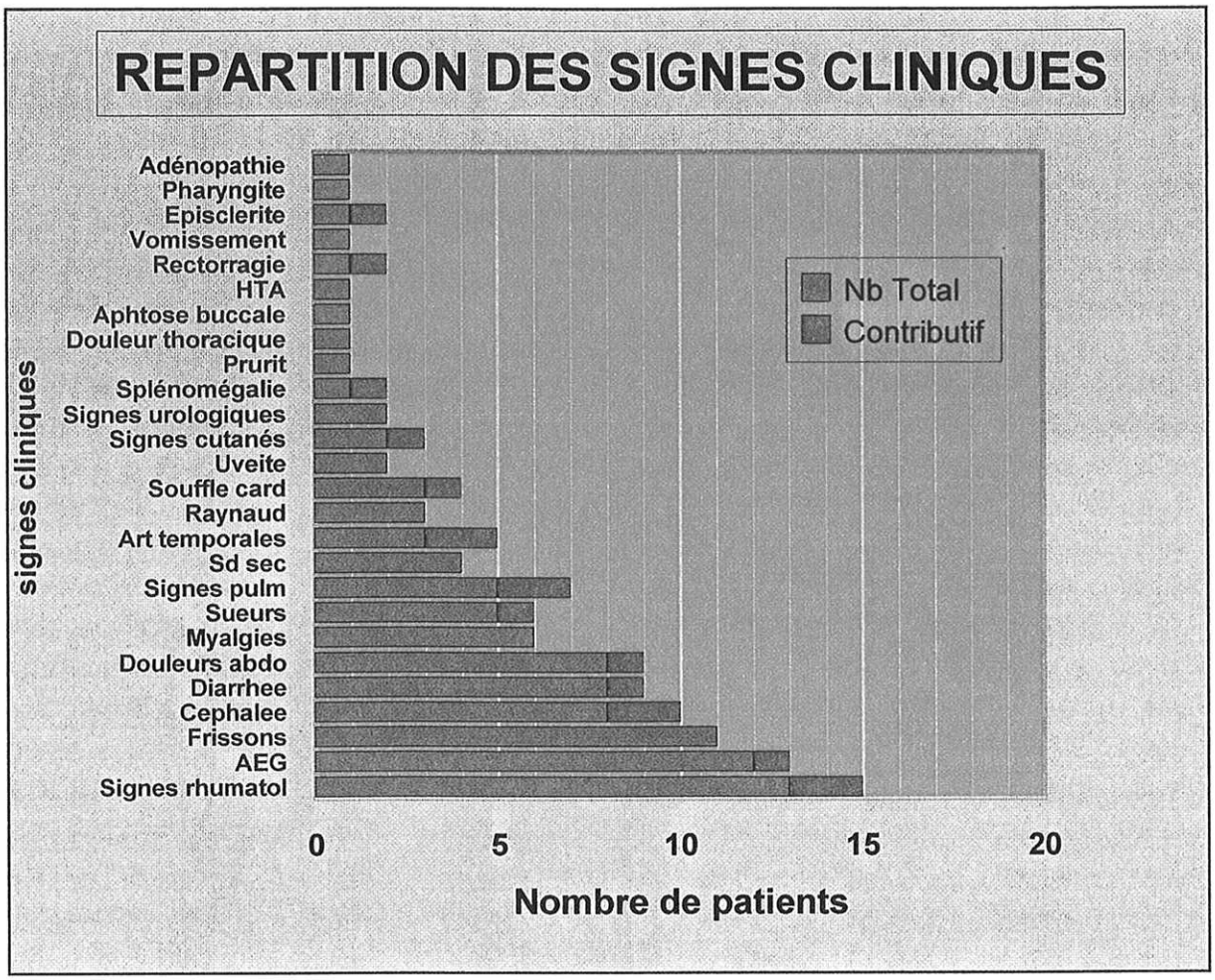
Les examens cliniques répétés ont été contributifs au diagnostic dans trois cas sur 22 (13,63%).

- une maladie de HORTON, une fièvre factice, une néoplasie bronchique.

Dans un cas l'examen clinique répété a permis le diagnostic de tumeur du sein, sans qu'il soit corrélé à la fièvre récurrente.

f) Signes cliniques et incidence diagnostique.

La répartition des signes cliniques par patients, prise en compte au moment du diagnostic, ainsi que leur contribution sont représentées dans le graphique suivant.



Art=artères, Card=cardiaque ou vasculaire, abdo=abdominales, AEG=altération de l'état général, Nb=nombre, Sd=syndrome, pulm=pulmonaires rhumatol=rhumatologiques.

Le tableau ci-dessus démontre que les symptômes les plus fréquents ne sont pas forcément les plus contributifs. Ainsi, 16,19% des signes cliniques ont orienté le diagnostic et sept symptômes sur 25 (28%) représentent les deux tiers des doléances, pour une contribution de 38%.

Huit patients sur 12 (66,66%) présentaient des signes cliniques plus ou moins spécifiques de leur maladie (cas 1-3-4-8-11-12-15-19).

g) En l'absence de point d'appel spécifique.

Le diagnostic a été posé en l'absence d'orientation clinique, chez 2 patients seulement (pyélonéphrite chronique et sarcoïdose). La rentabilité des points d'appels cliniques est donc de 45,45%.

2) CONTRIBUTION DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

a) Hémogramme, syndrome inflammatoire et anomalies du bilan hépatique.

On constate quatre anémies inférieures à 10 g/dl sur 22 patients, soit 18,18%. Ces anémies sont toutes de type inflammatoire (cas n° 1-10-11-16).

Une hyperleucocytose, supérieure à 10000/mm^3, est présente chez 18,18% des patients, une hyperéosinophilie (à 1134/mm^3, dans le cadre d'une RCH) chez un patient.

Seuls cinq patients sur 22 (22,72%) avaient un bilan hépatique perturbé. Pour ces patients, un diagnostic de fièvre intermittente a été établi sans que les tests hépatiques aient été déterminants.

Ont été constatées :

- deux cytolyses avec cholestase (une brucellose et une récidive de Hodgkin).
- trois cholestases isolées (une pseudo-tumeur inflammatoire splénique, une pyélonéphrite chronique, une granulomatose avec lithiase vésiculaire).

La répartition de ces anomalies, en fonction de l'obtention d'un diagnostic étiologique, est représentée dans le tableau suivant.

	DIAGNOSTIC	SANS DIAGNOSTIC	TOTAL en % n=22
Hb $\leqslant$ 10g/dl	4	0	18,18%
10<Hb<12	3	2	22,72%
Hb $\geqslant$12	5	8	59,09%

Pour 82% des patients, un syndrome inflammatoire avec VS supérieure à 20 et CRP supérieure à 15, a été constaté. Pour sept patients le syndrome inflammatoire est contemporain des accès fébriles (cas n°3-6-9-13-18-20-21), avec trois diagnostics dans ce groupe.

DIAGNOSTIC	1	3	4	6	8	10	11	12	15	16	19	21	TOTAL
Hb< 12g/dl	O*	N	N	O	O	O	O	N	O	O	N	N	7/12
VS≥20 mm	O	O	O	O	O	O	O	N	O	O	N	O	10/12
CRP≥15mh/l	O	O	O	O	O	O	O	N	O	O	N	O	10/12
Fibrinogène > 4g/l	O	O	NF	O	O	NF	O	NF	O	O	N	O	8/9
Haptoglobine >3g/l	N	O	N	N	O	NF	O	N	N	O	NF	N	4/10
Cytolyse	N	N	N	N	N	N	N	O	N	O	N	N	2/12
Cholestase	N	N	O	O	N	N	N	O	N	O	N	O	5/12

* O=oui, N=non, NF=non fait, Hb=hémoglobine.

SANS DIAGNOSTIC	2	5	7	9	13	14	17	18	20	22	TOTAL
Hb< 12g/dl	N*	N	O	N	N	N	O	N	N	N	2/10
VS≥20 mm	N	O	O	O	O	O	O	O	O	O	9/10
CRP≥15 mg/l	N	O	O	O	O	N	O	O	O	O	8/10
Fibrinogène > 4g/l	N	NF	O	O	O	N	N	O	NF	O	5/8
Haptoglobine >3g/l	N	N	NF	N	N	N	N	NF	NF	N	0/7
Cytolyse	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0/10
Cholestase	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0/10

* O=oui, N=non, NF=non fait, Hb=hémoglobine.

Le tableau suivant résume la rentabilité de l'hémogramme et des paramètres inflammatoires, quant à leur prédictivité diagnostique.

	DIAGNOSTIC	SANS DIAGNOSTIC
Hb*< 12g/dl	58% n=12	20% n=10
VS + CRP anormales	83% n=12	80% n=10
VS + CRP + Fibrinogène anormaux	88% n=9	62% n=8
VS + CRP + Fibrinogène + Haptoglobine anormaux	50% n=8	0% n=6
Les 5 critères précédants réunis	37% n=8	0% n=6
Hb<12g/dl + VS + CRP + Fibrinogène anormaux	66,5% n=9	12,5% n=8

*Hb=hémoglobine

L'anomalie la plus prédictive semble être la présence d'une anémie inflammatoire.

L'étude des moyennes de ces paramètres nous renseigne également.

	Patients sans diagnostic n=10	**Patients avec diagnostic n=12**
Hb	13,7 ±1,03	11,83 ± 2,35
Leucocytes	7 050 ± 2600	8144,17 ± 3895
VS	41,7 ± 22,3	58,33 ± 32,03
CRP	54,30± 48,8	101,05 ± 59,15
Fibrinogène	4,61± 1,11 n=8	5,59 ± 1,47 n=9
Haptoglobine	1,7 ± 0,76 n=7	3,15 ± 2 n=9

La répartition et la fréquence des perturbations biologiques en fonction des étiologies est résumée dans le tableau suivant.

	Infections n=4	Tumeurs n=2	Maladie Systémique n=2	Divers et fièvre factice n=4	Sans Diagnostic n=10
Hb< 12g/dl	75%	50%	100%	25%	20%
hyperleuco*	25%	50%	0%	25%	10%
Sd infl*	75%	100%	100%	75%	80%
BH* perturbé	50%	50%	0%	50%	0%

*hyperleuco=hyperleucocytose, Sd infl=syndrome inflammatoire, BH=bilan hépatique

b) Electrophorèse des protéines sériques.

Réalisée pour 21 patients, elle n'a apporté aucune contribution au diagnostic.

c) Ferritinémie.

Recherchée dans 13 cas sur 22. Anormalement élevée par deux fois (15,38%), elle a indirectement contribué à un diagnostic de néoplasie mammaire sans rapport avec la fièvre.

d) Bilan infectieux.

Réalisé chez tous les patients, sa contribution au diagnostic est représentée dans le tableau suivant.

	Anormal	Contributif	Non contributif
Nombre	9/22	3/22	6/22
%	40,1%	13,6%	27,30%

Il a été contributif au diagnostic :

-d'une brucellose,
-d'une pyélonéphrite chronique.
-d'une endocardite sur Pace-Maker, mais seulement après culture de sonde (endocardite à hémocultures négative).

-Aucune hémoculture, réalisée pour 13 patients, n'a été contributive.
-L'ECBU a été contributif pour 1/15 patients.
-Treize bilans tuberculeux ont été réalisés, sans contribution.
-Aucune ponction lombaire, sur sept réalisées, n'a été contributive.
-L'enquête sérologique a été contributive pour 1/19 patients.

Six patients ont une pathologie intercurrente :

-deux infections gastriques à Helicobacter Pylori,
-une chlamydiose vaginale,
-une yersiniose colique,
-une hépatite C chronique,
-une infection cutanée à Staphylocoque.

e) Explorations immunologiques.

Réalisées 16 fois, aucune n'a été contributive. On découvre cependant deux pathologies intercurrentes : une thyroïdite auto-immune et un syndrome de SHARP.

f) Bilans morphologiques.

La radiographie pulmonaire n'a été contributive au diagnostic final qu'une fois (néoplasie bronchique) sur 22 patients et a décelé un sepsis pulmonaire intercurrent une fois. Dans un autre cas, elle montre des anomalies non significatives.

Le panoramique dentaire s'est avéré anormal deux fois sur 11, dont une dans le cadre d'une endocardite.

Les autres évaluations radiologiques standard n'ont pas été contributives.

La contribution des explorations morphologiques est la suivante :

-échographies abdominales 3/21,
-scanners abdominaux 4/14,
-scanner thoracique 1/9, mais tardivement (néoplasie bronchique),
-fibroscopie gastrique 1/12,
-coloscopie 1/14,
-fibroscopie bronchique 1/5 (dont deux chez le même patient),
-échographie cardiaque 1/13,
-scintigraphie osseuse 1/9 (brucellose osseuse),
-scintigraphie pulmonaire 1/1 (endocardite du coeur droit avec emboles septiques),
-scintigraphies au Gallium 1/6 (granulomatose).
-deux mammographies ont été réalisées sans contribution.

g) Biopsies.

On différencie les biopsies orientées, par la clinique ou les examens, des biopsies non orientées.

Leur répartition par patient est représentée dans le tableau suivant.

PATIENTS	BIOPSIES NON DIRIGEES	BIOPSIES DIRIGEES
1	NF	COLIQUE
3	NF	BRONCHIQUE
4	BOM DEUX FOIS	ADP et RATE
5	NF	GSA et COLIQUE
6	BOM UNE FOIS	NF
7	NF	COLIQUE
8	NF	BAT
10	BOM DEUX FOIS	GRELE et ADP
13	GASTRIQUE et COLIQUE	NF
14	NF	GSA et SEIN
15	NF	BAT et GSA
16	BOM UNE FOIS	RATE, PBH, BNM, RECTALE
17	GASTRIQUE et COLIQUE, BOM UNE FOIS	NF
18	NF	BAT
20	NF	COLIQUE
21	ADP	GSA et CHOLECYSTECTOMIE

NF=non faite, ADP=adénopathie, BAT=biopsie d'artère temporale, GSA=glande salivaires accessoires, PBH=ponction biopsie hépatique, BNM=biopsie neuro-musculaire, BOM=biopsie ostéo-médullaire.

❶ Biopsies non orientées.

12 ont été réalisées, permettant :

-un diagnostic de sarcoïdose, soit une rentabilité de 8,33%,
-deux diagnostics d'infection gastrique à hélicobacter-pylorii, sans rapport avec la fièvre.

Leur répartition est représentée dans le tableau suivant.

BIOPSIES	DIGESTIVES	ADP	BOM
Nb REALISE	4	1 pre-hepatique	7
Contribution	0	1	0

Nb= nombre, ADP = adénopathies, BOM= biopsie ostéo-médullaire.

❷ Biopsies orientées.

22 biopsies orientées ont permis :

-sept diagnostics de fièvre récurrente, soit une contribution aux diagnostics de 58,33%, une rentabilité de 36,36% pour cet examen.
-trois diagnostics associés de GOUGEROT-SJÖGREN et un de cancer du sein.

Leur répartition est représentée dans le tableau suivant.

BIOPSIES	DIGESTIVES	BAT	ADP	AUTRES*
Nb réalisé	6	3	2	11
Contributives au diagnostic final	2	2	1	3

* Bronchique (1), sein (1), glandes salivaire (4), splénectomie(2), PBH (1), BNM[5] (1), cholécystectomie (1).

Quatre biopsies ont nécessité une exploration chirurgicale (cas n° 4-10-16-21), avec une rentabilité de 4/4 (dont un diagnostic fortuit).

h) Synthèse.

Le tableau, page suivante, nous donne la contribution des explorations para-cliniques, par patient. Certains examens ont mis en évidence des anomalies non contributives au diagnostic (exemple : aspect en échographie abdominale, de stéatose hépatique dans le cas n° 12).

[5] Ponction-biopsie hépatique, Biopsie neuro-musculaire.

OBS.	Rx PULMO n=22	ECHO ABDO/PELV n=21	TDM		ENDOSCOPIE DIGESTIVE		LB/ TG n=8	ECHO - CARD n=13	SCINTI OSSEUSE n=9	SCINTI GALLIUM n=6	BIOPSIES NON ORIENTEES n=7	BIOPSIES ORIENTEES n=13	AUTRE n=13
			Abd n=14	Thor n=9	Gastr n=13	Colo n=14							
1	N	N	NF		NC	C	NC	NF	NF	NF	NF	C	Mammographie N, écho thyroide NC
2	N	N	NF		NF		NF	N	NF	NF	NF	NF	
3	C	N	N	C	N	N	NF	N	NF	NF	NF	C	fibroscopie bronchique C
4	N	C	C	N	NF	N	N	NF	NF	N	NC	C	Entéroscopie N
5	N	N	N	NF	NF	N	NC	N	N	NF	NF	NC	Rx bassin NC, IRM lombaire N
6	N	C rein	C reins		NF		NF	NC	NF	NF	N	NF	IRM cérébrale N, foyer dentaires
7	N	N	N	NF	N	N	N	NF	NC	NC	NF	N	
8	N	N	NF	N	NF		NF	NF	NF	NF	NF	C	fibroscopie bronchique N
9	N	NC	NF		N	NF	N	NF	NC	NF	NF	NF	IRM lombaire NC
10	N	NC	C	N	C	NC	NF	NF	NF	N	N	C	
11	N	N	N	NF	NF		NF	C	NF	NF	NF	NF	foyer dentaire, scinti pulmonaire C
12	N	NC	NF		NF		NF	N	C	NF	NF	NF	
13	N	N	N	N	N	N	NF	NC	NC	NF	NC	NF	
14	N	N	NC	N	N	N	NF	NF	N	NF	NF	NC	Mammographie NC
15	NC	N	NC	N	N	NC	N	N	N	NF	NF	C	fibroscopie bronchique N
16	N	C	C	N	N	N	N (TG)	NF	N	NF	N	C	fibroscopie bronchique N
17	N	NC	N	NF	N	N	N (TG)	NF	N	N	NC	NF	
18	NC	NC	NF	N	NF	N	NF	N	NF	NF	NF	N	
19	N	NF	NF		N	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
20	N	NC	NC	NF	N	N	NF	N	NF	N	NF	N	
21	N	NC	NC	NF	N	N	NF	N	NF	C	C	NC	TDM SI N, EFR N, TDM orbite NC
22	N	N	NF		NF		NF	N	NC	NF	NF	NF	TDM sacroiliaque N
Total	4,5%	14,3%	28%	11%	7,7%	7%	0%	7,7%	11%	16,6%	14,3%	54%	23%

N=normal, NC=non contributif, C=contributif, NF=non fait, TG=transit du grêle, SI=sacroiliaque, TDM=tomodencitométrie, EFR=épreuves fonctionnelles respiratoires
Scinti=scintigraphie pulmonaire, LB=lavement baryté, ECHO=échographie, Abdo=abdominale, Thor=thoracique, Gastro=gastrique, Colo=coloscopie, Card=cardiaque.

CONTRIBUTION DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

Pour n patients ayant eu l'examen.

CHAPITRE VI

LES DIAGNOSTICS

1) GENERALITES.

Sur 22 patients étudiés 12 diagnostics ont été posés soit 54,55%.
Dix patients restent sans diagnostic.

CAS N°	DIAGNOSTIC : LEQUEL ?
1	**RCH**
2	Sans diagnostic
3	**Néoplasie bronchique**
4	**pseudotumeur inflammatoire splénique**
5	Sans diagnostic
6	**pyélonéphrite chronique**
7	Sans diagnostic
8	**maladie de HORTON**
9	Sans diagnostic
10	**maladie de WHIPPLE**
11	**endocardite sur PM**
12	**brucellose osseuse**
13	Sans diagnostic
14	Sans diagnostic
15	**maladie de HORTON**
16	**récidive de HODGKIN**
17	Sans diagnostic
18	Sans diagnostic
19	**fièvre factice**
20	Sans diagnostic
21	**granulomatose**
22	Sans diagnostic

Les patients pour lesquels aucun diagnostic n'a été établi sont plus jeunes, avec une moyenne de 42,7 ±19 ans (extrêmes 17-74), versus 55,25 ±17,16 (extrêmes 18-78).

Le sex-ratio est de 0,71, avec 5H/7F dans les cas pour lesquels un diagnostic est posé, contre 0,66 avec 4H/6F, dans les cas sans diagnostic.

2) REPARTITION DES ETIOLOGIES.

La répartition des différents diagnostics se fait comme suit :

	Infections	Tumeurs	Maladies systémiques	Fièvre factice	Divers
Nombre de cas	4	2	2	1	3*
% des patients	18,18	9,09	9,09	4,55	13,63
% des diagnostics	**33,33**	**16,66**	**16,66**	**8,33**	**25**

* Rectocolite hémorragique, granulomatose, pseudo-tumeur inflammatoire splénique.

a) Etiologies infectieuses :

Représentent 4 cas sur 22 patients, soit 18,18% et 33,33% des diagnostics de fièvre intermittente.

-Un cas d'endocardite du coeur droit,
-Un cas de brucellose osseuse,
-Un cas de pyélonephrite chronique,
-Une maladie de WHIPPLE .

Un patient porteur d'une hépatite C chronique, n'a pas été retenu dans les diagnostic finaux, cette affection n'étant pas décrite comme source de fièvre prolongée intermittente et en l'absence de suivi suffisant.

b) Etiologies tumorales :

Deux cas de pathologie tumorale sur 22 patients soit 9,09% et 16,66% des cas diagnostiqués.

-Un cancer bronchique,
-Une récidive de maladie de HODGKIN.

Malgré la présence de points d'appels cliniques, ces diagnostics ont été difficiles à obtenir, les explorations n'étant initialement pas contributives.

c) Maladies systémiques :

Deux cas sur 22 (9,09%), représentant 16,66% des diagnostics.
Il s'agit de deux maladies de HORTON.

d) Fièvres factices :

Un cas soit 4,55% des patients et 8,33% des diagnostics. Un second cas est également soupçonné chez une jeune femme, mais non retenu en l'absence de preuve formelle.

e) Etiologies diverses :

Elles représentent 25% des pathologies identifiées et 13,63% des patients.

- Une granulomateuse,
- Une RCH,
- Une pseudotumeur inflammatoire splénique.

3) INFLUENCE DE LA DUREE DE LA FIEVRE ET DES ACCES FEBRILES :

a) Avant prise en charge dans le service.

La fièvre évoluait en moyenne, lorsqu'un diagnostic a été confirmé, depuis 60,42 mois (écart type 88,80, extrêmes 2-264 mois), et depuis 23,60 mois (écart type 20,43, extrême 1-60 mois), dans les cas sans diagnostic.

b) Depuis le début des symptômes.

La fièvre a évolué en moyenne pendant 72,57 mois (écart type 88,28, extrêmes 7,1-276 mois) dans les cas avec diagnostic, contre 46,70 mois ± 25,29 (extrême 9-96 mois), dans les cas sans diagnostic.

Le tableau suivant récapitule des différentes données par patients.

	Durée de la fièvre avant PEC		Durée totale des récurrences	
Cas n°	Diagnostic	Sans diagnostic	Diagnostic	Sans diagnostic
1	120		124	
2		55		59
3	4		24	
4	22		26	
5		34		54
6	3		13	
7		12		28
8	9		9,5	
9		36		48
10	228		229	
11	10		10,5	
12	7		7,1	
13		8		34
14		20		58
15	33		98	
16	264		276	
17		60		96
18		7		12
19	23		28	
20		1		69
21	2		26	
22		3		9
Moyenne	**60,42 mois**	**23,6 mois**	**72,57 mois**	**46,7 mois**
Ecart-type	88,8	20,43	88,3	25,3

PEC=prise en charge.

c) Accès fébriles.

La durée moyenne des accès fébriles était de 17 jours ±26,80, dans les cas avec diagnostic, contre 8,45 jours ±19,30, dans les cas sans diagnostic. Ces résultats ne sont statistiquement pas significatifs.

4) DELAIS DIAGNOSTIQUES.

a) Généralités.

Il s'est écoulé en moyenne 12,15 mois ± 17,63, entre le moment de la première prise en charge dans le service et le diagnostic, avec des extrêmes de 3 jours à 65 mois.

Les moyennes des délais diagnostiques, en fonction de la durée de la fièvre (avant prise en charge) sont représentées dans le tableau suivant.

Durée de la fièvre	Délais diagnostique moyen en mois	Nombre de patients
Entre 2 et 12 mois	9,14 ±9,80	6
Entre 13 et 100 mois	24,66 ±28,5	3
Sup à 100 mois	5,66 ±4,65	3

L'influence de la durée de fièvre, sur le délai diagnostique ne peut être établie, notre série étant trop petite. Il en est de même pour l'influence de la durée des accès fébriles, sur le délai diagnostique.

b) En fonction des étiologies :

Les délais diagnostiques, par pathologies sont représentés dans le tableau suivant :

Cas n°	DIAGNOSTICS	DELAIS DIAGNOSTIQUES en mois	DUREE DE LA FIEVRE AVANT PRISE EN CHARGE en mois
1	RCH	4	120
3	Néoplasie bronchique	20	4
4	Pseudotumeur inflammatoire splénique	4	22
6	Pyélonephrite chronique	10	3
8	Maladie de HORTON	0,5	9
10	WHIPPLE	1	228
11	Endocardite sur PM	0,25	10
12	Brucellose	0,1	7
15	Maladie de HORTON	65	33
16	Récidive de HODGKIN	12	264
19	Fièvre factice	5	23
21	Granulomatose	24	2

RCH = rectocolite hémorragique, PM = Pace-maker.

Les variations des délais diagnostiques en fonction des groupes étiologiques sont résumées dans le tableau suivant :

	Infections	Tumeurs	Maladies de système	Fièvre factice	Divers
Nb de cas	4	2	2	1	3
Moyenne*	2,84	16	32,75	5	10,65
Ecart-type	4,15	4	32,25	0	9,43
Extrèmes	0,1-10	12-20	0,5-65	5	4-24

*moyenne en mois, entre la première prise en charge et le diagnostic. Nb=nombre

Il n'existe donc aucun lien apparent entre un délai diagnostique et un groupe étiologique.

4) PRISES EN CHARGES ANTERIEURES ET INFLUENCE SUR LE DELAI DIAGNOSTIQUE.

Six patients sur 22 (27,27%) n'avaient jamais eu d'exploration para-clinique avant leur prise en charge. Pour deux de ces patients, un diagnostic a été posé.

Six des patients avec diagnostic (50%) n'avaient jamais été hospitalisés précédemment, contre six (60%) sans diagnostic .

Dans les cas avec diagnostic, 4/12 patients, versus 2/11 sans diagnostic, ont eu des examens simples, à la demande de leur médecin traitant (biologies standard, radiographies standard, échographie abdominale). Il y a eu une seule présomption diagnostique (brucellose osseuse).

Neuf patients sur 22 (41%) ont eu des explorations infructueuses en milieu hospitalier. Pour cinq d'entre-eux un diagnostic fut posé dans le service.

Dans le cas n° 3 (néoplasie bronchique), la notion d'investigations antérieures (fibroscopie bronchique), nous a influencés et occasionné un retard diagnostique.

L'influence des hospitalisations antérieures, sur le délai diagnostique moyen est représentée dans la tableau suivant.

	Hospitalisations antérieures	Sans hospitalisation
Nombre de patients	5	7
Délai diagnostique en mois	9,4 ±6,60	13,70 ±22

Ces résultats ne sont pas significatifs.

6) TRAITEMENTS ETIOLOGIQUES.

Onze patients sur douze ont eu un ou les traitements spécifiques de leur affection. Un patient est décédé sans qu'un traitement ne puisse lui être proposé (néoplasie bronchique).

Les différents traitements prescrits sont résumés par patients, dans le tableau suivant.

CAS n°	TRAITEMENT SPÉCIFIQUE	SUCCES (oui/non)
1	Corticothérapie générale et locale	Oui
3	Non	Non
4	Splénectomie	Oui
6	Antibiothérapie Sondages vésicaux	Oui Oui
8	Corticothérapie	Oui
10	Antibiothérapie	Oui
11	Antibiothérapie Chirurgie	Oui Oui
12	Antibiothérapie	Recul insuffisant
15	Corticothérapie seule Disulone	Non Oui
16	Splénectomie seule Chimiothérapie seule Autogreffe de moelle	Non Non Oui
19	Antidépresseur	Oui
21	Corticothérapie	Oui

La plupart des traitements ont été efficaces, même dans les cas où la maladie évoluait depuis longtemps. Dans le cas n° 12 (brucellose osseuse), le bénéfice du traitement n'a pu être évalué, le patient étant perdu de vue précocement.

7) TRAITEMENTS D'EPREUVE.

Quinze patients sur 22 (68,18%) ont eu un traitement d'épreuve et 6 sur 22 (27,27%) ont eu au moins deux traitements d'épreuves différents.

Sur 24 traitements d'épreuves prescrits, une antibiothérapie a été utilisée dans 54,16% des cas, la colchicine dans 20,83%, AINS ou corticoïdes dans 8%, salazopirine ou autre dans 4%. Aucun traitement antituberculeux d'épreuve n'a été prescrit.

Les différents traitements et leur répartition sont représentés dans le tableau suivant.

TTT / Cas N°	antibio	colchicine	salazopirine	AINS	corticoides	autre	Total
2	O	N	N	N	N	N	1
3	O	N	N	N	N	N	1
4	O	N	N	N	N	N	1
5	N	O	O	N	N	Plaquenil	3
6	O	N	N	N	N	N	1
7	O	O	N	O	O	N	4
9	O	N	N	N	N	N	1
14	O	O	N	N	N	N	2
15	O	N	N	N	N	N	1
16	O	O	N	N	N	N	2
17	N	O	N	N	N	N	1
19	O	N	N	N	N	N	1
20	O	N	N	N	O	N	2
21	O	N	N	O	N	N	2
22	O	N	N	N	N	N	1
Total	13	5	1	2	2	1	24

O=oui, N=non, antibio=antibiothérapie, TTT=Traitements, AINS=anti-inflammatoire non stéroïdien.

Aucun traitement d'épreuve n'a fait disparaître transitoirement ou durablement la fièvre récurrente, à l'exception d'une apyrexie temporaire sous colchicine dans l'observation n°16 (récidive de Hodgkin) .

Sur sept patients pour lesquels aucun traitement d'épreuve n'a été proposé, deux restent sans diagnostic.

8) DIAGNOSTICS ASSOCIES, IDENTIFIES AU COURS DE L'EXPLORATION DE LA FIEVRE INTERMITTENTE.

a) Dans le cadre des 12 diagnostics posés :

Sept patients sur 12 (52%), présentaient un ou plusieurs diagnostics associés.

-une patiente présentait une hypothyroïdie auto-immune et un ulcère jonctionnel associée au diagnostic étiologique de RCH.
-un cas de yersiniose colique sur récidive de HODGKIN,
-plusieurs foyers infectieux dentaires et un syndrome de SHARP, dans le cadre d'un diagnostic de pyélonephrite chronique,
-un foyer dentaire source d'endocardite,
-un syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN et pneumopathie basale droite associés à une maladie de HORTON,
-une staphylococcie cutanée dans le cadre d'une fièvre factice.
-une lithiase vésiculaire associée à une sarcoïdose.

Tous ces diagnostics ont été posés avant le diagnostic final.

b) En l'absence de diagnostic étiologique :

Pour sept patients sur 10, un diagnostic non rattaché à la fièvre intermittente a été posé.

	infections	cancers	maladie systemique	divers
Nombre de cas	4	1 (sein)	2*	1**

* Deux Gougerot-Sjögren, **une uvéite antérieure.

CHAPITRE VII

FIEVRES INTERMITTENTES DE CAUSE INDETERMINEE : SUIVI ET EVOLUTION.

Dix patients sur 22 (45,45%), nous posent toujours un problème diagnostique.

Deux de ces patients n'ont pas été revus depuis plusieurs années : cas n° 9 (avec un diagnostic associé d'hépatite C chronique) et cas n° 2 (dont l'évolution a été spontanément favorable).

Les 8 autres patients sont pris en charge en fonction de leur évolution clinique.

- Cinq patients sont asymptomatiques entre les accès.

- Deux présentent une altération modérée de l'état général.

- Un des manifestations rhumatologiques non invalidantes.

- Aucun décès n'a été à déplorer.

CHAPITRE VIII

DISCUSSION

1) LES FIEVRES PROLONGEES : DEFINITION.

a) La fièvre : généralités.

La recherche d'un état fébrile est une étape de l'examen clinique connue depuis l'antiquité. Le premier instrument destiné à la mesure de la température du corps humain est décrit au XVI è siècle. En 1624, le mot thermomètre est crée par Jean LEUROCHON.

Au XVIII è siècle se répand l'usage médical de l'instrument et au XIX è siècle la recherche du symptôme «fièvre» est d'usage courant [68].

La régulation de la température centrale s'effectue au niveau de l'hypothalamus. Constante dans les organes centraux, elle varie en périphérie, sous l'influence des mécanismes de régulations et des facteurs externes.

On ne peut parler de fièvre sans une connaissance de la température «normale».

La moyenne, habituellement admise de 37°C est issue des travaux de WUNDERLICH sur la température axillaire, au XIX è siècle. On retrouve des différences suivant la méthode utilisée.

De nombreuses études traitent de ce sujet, avec des résultats variables [68].

Etude	suédoise	américaine	britannique
Méthode	Sub-linguale	Sub-linguale	Rectale
résultat moyen	36,46	36,8	37,2
Ecart type	0,43	0,4	0,2

La température centrale, mesurée dans l'artère pulmonaire varie entre 37°C et 37,5°C. C'est par une mesure rectale, en l'absence de variations

brutales, que l'on se rapproche le plus de ces valeurs. D'où l'intérêt d'une surveillance régulière [10-68].

Nombreuses sont les variations physiologiques de la température chez l'adulte. Ces variations dépendent de plusieurs facteurs [40-68-83] :

- Il existe un rythme circadien et saisonnier de la température basale (inférieure à 0,5°C).
- L'activité génitale chez la femme, la grossesse.
- Alimentation, stress, activité physique, milieu ambiant.
- Hyperthermie habituelle [83].

Les seuils de température caractérisant la fièvre varient suivant les auteurs [68]. Le chiffre classique de 38°C est issu de WUNDERLICH.

PETERSDORF et BEESON retiennent 101°F (38,33°C), comme critère de sélection des fièvres prolongées de cause inconnue [73].

b) Les fièvres prolongées d'origine inconnue.

Malgré les moyens d'investigations limités dont disposaient les médecins, il y a une cinquantaine d'années, il était permis de penser grâce à la découverte récente des thérapeutiques anti-infectieuses que «les fièvres» allaient disparaître. En fait un grand nombre de pathologies peuvent être source d'hyperthermie.

En 1961, PETERSDORF et BEESON [73], admettent qu'il puisse exister des pathologies se révélant par un hyperthermie de longue durée (plusieurs mois voire années), sans manifestation clinique typique de la maladie sous-jacente.

Une définition des fièvres prolongées de cause inconnue chez l'adulte, ou FUO (Fever of Unknown Origin), est proposée [73] :

-durée des symptômes de plus de 3 semaines, éliminant les pathologies infectieuses banales.

-fièvre supérieure à 38,3°C, éliminant les variations physiologiques et notamment les «hyperthermies habituelles».

-absence de diagnostic après une semaine d'investigations en milieu hospitalier, durée nécessaire à la réalisation d'un minimum d'explorations infectieuses.

Le respect de cette définition a permis de multiples études comparatives sur le sujet.

Lorsque l'on parle de FUO, les caractéristiques de la fièvre prolongée respectent la définition précédente. Certains auteurs ne respectent pas cette définition et utilisent leur propres critères de sélection, en général moins restrictifs.

La définition des FUO n'établit pas de différence, entre fièvre continue et intermittente. Ainsi la plupart des auteurs, traitant du sujet, les ont inclues dans leurs études, rendant impossible la comparaison avec les séries de fièvres intermittentes. Seulement deux séries de fièvres prolongées continues nous serviront de référence :

-l'étude de KNOCKAERT [46] sur les FUO, comportant 199 patients, dont sont issus les travaux sur les fièvres intermittentes.

-l'étude de notre service [90], sur 118 patients souffrant de fièvre prolongée continue, répondant à des critères différents (fièvre supérieure à 38°C, évoluant depuis au moins trois semaines).

2) LES FIEVRES INTERMITTENTES OU RECURRENTES :

a) Définition.

En 1982, WINCKELMANN [103] publie, une série de 85 patients souffrant de fièvre récurrente supérieure à 38,5°C, évoluant depuis plus de six mois, sans autre précision.

En 1992, KNOCKAERT [45], dans son étude sur les fièvres prolongées intermittentes, décrit précisément, les modalités de sélection de ses patients. Selon cet auteur, la fièvre doit avoir les caractéristiques suivantes :

- répondre aux critères des FUO,
- avec des intervalles libres d'au-moins 15 jours, entre les accès,
- accès non induit par un traitement,
- apparente rémission de la maladie sous-jacente.

En 1997, DE KLEIJN [19], cite 56 patients répondant aux critères des FUO et présentant une fièvre récurrente caractérisée par au moins deux épisodes fébriles, avec intervalles libres d'au moins 48h.

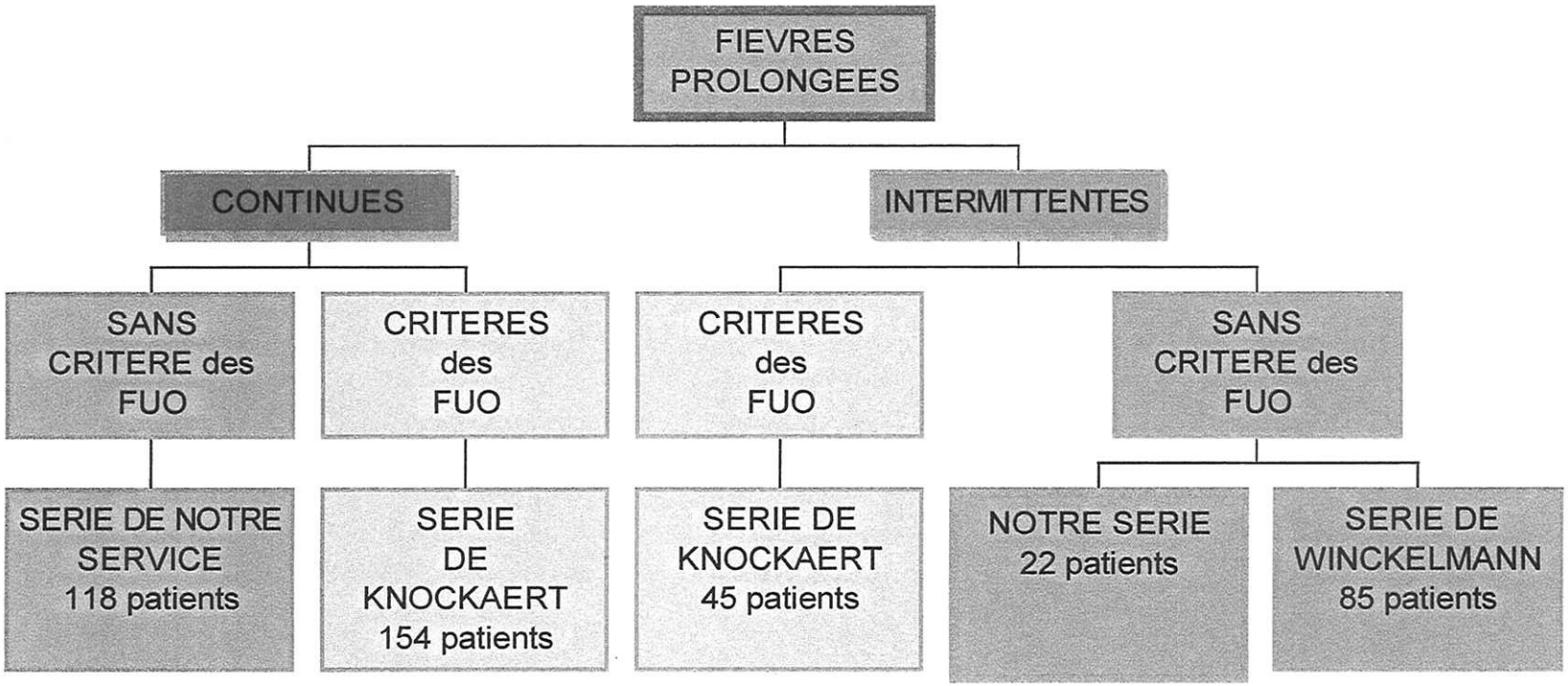
Il n'est pas établi de définition consensuelle sur le sujet, mais certains critères prédominent :

-fièvre prolongée, discontinue et non périodique,

-constituée d'accès plus où moins longs,

-entrecoupée de phases asymptomatiques, non influencées par la thérapeutique.

Les caractéristiques, des différentes études retenues dans un but comparatif, sont résumées dans l'organigramme suivant.


FIEVRES PROLONGEES
CONTINUES
INTERMITTENTES
SANS CRITERE des FUO
CRITERES des FUO
CRITERES des FUO
SANS CRITERE des FUO
SERIE DE NOTRE SERVICE 118 patients
SERIE DE KNOCKAERT 154 patients
SERIE DE KNOCKAERT 45 patients
NOTRE SERIE 22 patients
SERIE DE WINCKELMANN 85 patients

b) Les études traitant de fièvres prolongées intermittentes : description.

1) La série de KNOCKAERT [45]:

Sur 199 patients, répondant aux critères des FUO, 45 ont une fièvre intermittente. Ces patients sont décrits et comparés aux 154 patients restants, les procédures d'investigation étant identiques dans les deux groupes.

Cette étude est la seule référence exhaustive, nous renseignant sur :

-le mode de prise en charge,

-âge et sex-ratio,

-durée de la fièvre.

-les explorations antérieures.

-les délais diagnostiques et durées d'hospitalisation.

-anamnèse et examen clinique.

Les diagnostics.

Le nombre et la répartition des diagnostics sont détaillés, ainsi qu'une comparaison avec les fièvres continues.

Le suivi.

Le nombre de patients sans diagnostic, leurs profils et leurs évolutions sont décrits.

Contribution aux diagnostics de la clinique et des examens para-cliniques.

Sont analysés :

-la clinique et sa contribution aux diagnostics,

-les examens para-cliniques et leur rentabilité,

-les cytologies et les chirurgies exploratrices.

Les traitements.

La fréquence des traitements d'épreuve n'est évaluée que pour les patients sans diagnostic.

Les autres diagnostics possibles.

Suivant une revue de la littérature entre 1961 (date de la publication de PETERSDORF) et 1991, certains diagnostics de fièvres récurrentes sont exposés et les fréquences comparées aux FUO.

Les cas sans diagnostic.

Ne sont pas admis en tant que diagnostic, les granulomatoses hépatiques et des péricardites idiopathiques. Un suivi suffisant des patients est effectué et un pronostic donné.

2) La série de WINCKELMANN [103] :

Publiée en 1982, elle concerne une population de 85 patients.

La sélection porte sur des fièvres évoluant depuis plus de six mois et ne respecte pas les critères des FUO.

Aucune méthodologie diagnostique n'est décrite, mais seulement une liste d'examens pratiqués.

Les caractéristiques de la population étudiée ne sont détaillées que partiellement et seulement par pathologies.

La plus grande partie de la description concerne les diagnostics.

Il n'est pas fait de comparaison avec les FUO ou les fièvres continues.

Le diagnostic de fièvres à étiocholanolone est discuté, dans le cadre des patients sans diagnostic, ainsi qu'une sommaire description de leur profil.

La série de WINCKELMANN ne sera exploitable que lors de l'étude des étiologies et leur répartition, bien que la sélection de certains patients puisse être sujet à controverse [45].

KNOCKAERT cite cette publication qui est probablement la première grande série sur les fièvres intermittentes.

c) Fréquence par rapport aux fièvres continues.

Elle est de 22,6% dans l'étude de KNOCKAERT et 33,5% dans celle de DE KLEIJN [19]. Le Dr DE KLEIJN [20] affirme avoir suivi, entre 1988 et 1996, environ 70 patients présentant cette symptomatologie, sans en préciser les caractéristiques.

	KNOCKAERT [45-46]	DE KLEIJN [19]
Durée de l'étude	10 ans	2 ans
Nombre de patients	199	167
Critères des FUO	oui	oui
Fièvre Récurrente	45	56
Fréquence	22,6%	33,5%

La fréquence de ce type de fièvre n'est donc pas négligeable. Elles sont en nombre important dans la série de DE KLEIJN, en tenant compte de la durée de l'étude. Ces différences peuvent être liées aux critères de sélections, plus restrictifs dans la série belge et au caractère multicentrique de l'étude hollandaise.

Notre méthodologie ne nous permet pas d'établir la fréquence des fièvres récurrentes, les périodes d'étude de nos deux séries n'étant pas superposables.

3) COMPARAISON DE NOTRE ETUDE A LA LITTERATURE.

a) Critères de sélection des fièvres intermittentes.

KNOCKAERT [45], dans les fièvres intermittentes, respecte les critères conventionnels des FUO, ce qui n'est pas notre cas et fixe arbitrairement à 15 jours l'intervalle libre entre les accès. Il estime en effet ces critères nécessaires à la comparaison des séries entre elles. Dans notre expérience, les cas de fièvres intermittentes répondant aux critères des FUO sont très rares.

Les critères de sélection des FUO tendent à être revus [19]. PETERSDORF [74] souligne l'intérêt de cette remise en question.

De part l'évolution des pathologies, des techniques de diagnostic et des nouveaux modes d'hospitalisation, d'autres critères de sélection des FUO ont été proposés. Ils tiennent compte des cas induits par le HIV, des infections nosocomiales, de la compétence immunitaire des patients [74], mais aussi des explorations à réaliser [19-46].

Nous n'avons pas retenu la nécessité d'une absence de diagnostic après 7 jours d'hospitalisation, pour plusieurs raisons :

-dans le cadre des fièvres récurrentes, les patients sont pour la plupart examinés et explorés hors période fébrile. KNOCKAERT souligne, qu'une hospitalisation classique n'est pas toujours nécessaire aux investigations ou au suivi [45-46].

-les patients ont pu être explorés ailleurs.

-l'absence de mise en jeu du pronostic vital peut permettre au patient de rentrer chez lui et au praticien de le reconvoquer une fois les éléments

para-cliniques en mains. Les explorations nécessitent donc une durée totale d'hospitalisation moins longue (trois jours pour DURACK [74]).

-il n'y a pas de protocole précis concernant la prise en charge des patients, durant cette hospitalisation [19-46-73].

Aux critères nécessitant un intervalle libre d'au-moins 15 jours et à l'évolution d'un épisode fébrile pendant plus de trois semaines (critère plus approprié aux FUO), nous préférons :

- un nombre d'épisodes supérieur à trois,
- une évolution totale supérieurs à trois mois.

Ces deux critères éliminent les pathologies bénignes évoluant spontanément. Ce qui explique que nous n'en trouvions qu'une dans notre série, aucune dans celle de WINCKELMANN [103], contre 14 dans la série de KNOCKAERT [45] .

- Enfin des intervalles d'apyrexie supérieure à 48h, avec absence de périodicité, éliminant les fièvres continues et la maladie périodique.

La réalité de la fièvre peut être contestée chez certains patients, pour lesquels nous n'avons pas constaté, dans le service, de décalage thermique. De part la nature de la fièvre, cette preuve est parfois délicate à obtenir et nécessite une bonne disponibilité du service. Son influence sur la probabilité diagnostique est difficile à établir, mais présente un intérêt certain en cas de pathologie factice.

Dans son étude de 1982, WINCKELMANN [103], ne respecte pas les critères des FUO et ne considère que les fièvres intermittentes évoluant depuis plus de 6 mois, dont la température est supérieure à 38,5°C.

b) Généralites sur les populations.

La comparaison avec la série de WINCKELMANN est difficile, par manque de caractéristiques sur sa population.

Les spécificités sont mentionnées dans le tableau suivant.

	Fièvres continues		fièvres récurrentes	
Série	Knockaert n=154	Série du service n=118	Knockaert n=45	Notre étude n=22
Age	50 (18,9)	60	39,8 (17,1)	49,55 (19,07)
Sex-ratio (H/F)	0,97	0,68	1,5	0,69
Durée des symptômes	67 j	72 j	850 j	1310 j
Rentabilité clinique	43%	68,4%	36%	45,45%
Délais diagnostiques	19,6 j (10,7)*	21,23 j*	14,4 j (9)*	12,15 mois**
Hospitalisations antérieures	50%	39%	68%	41%
Diagnostics	81%	79,66%	48%	54,55%

* Evaluation en journées d'hospitalisations.

** En nombre de mois de suivi nécessaire.

1) Comparaison par âge et sexe.

Notre population est en moyenne plus âgée que celle de KNOCKAERT, mais il inclut des adolescents, qui normalement seraient chez nous pris en charge dans un service de pédiatrie. L'âge des patients dans la série de WINCKELMANN, s'étend entre 16 et 77 ans, avec au moins deux patients de moins de 17 ans.

On remarquera que nos patients avec fièvre intermittente sont nettement plus jeunes que ceux atteints de fièvre continue. C'est également vrai chez KNOCKAERT.

Dans notre étude, l'âge des patients pour lesquels un diagnostic a été posé est plus élevé que dans les cas sans diagnostic. Mais nous avons deux cas de maladie de HORTON dans ce groupe.

Le sex-ratio de notre série de fièvre intermittente est comparable à celui des fièvres continues. Ce qui n'est pas le cas dans la série de KNOCKAERT, où le rapport H/F est plus élevé, sans pour autant être jugé significatif par l'auteur.

Les sex-ratio sont homogènes, dans les groupes avec et sans diagnostic de fièvre intermittente, dans la série de KNOCKAERT [45] et dans la notre.

2) Durée des symptômes.

La durée des symptômes, avant prise en charge, est sensiblement la même dans la série de fièvre intermittente de KNOCKAERT 850j (14-5080j) et dans la notre 1310j (30-7920j). WINCKELMANN décrit des fièvres récurrentes évoluant depuis 6 mois à 30 ans. Dans son étude sur les FUO, DE KLEIJN [19] confirme ces chiffres avec une description de 13 patients sans diagnostic, dont 12 ont une fièvre récurrente (92%). Ces 13 patients avaient une durée moyenne de température de 1021 jours (481-5281j).

Ce délai est nettement supérieur à celui des fièvres continues. Il est dépendant des intervalles libres entre les accès fébriles, qui lorsqu'ils sont longs peuvent retarder la prise en considération des troubles.

La durée des symptômes avant prise en charge a t-elle une influence sur la probabilité de trouver un diagnostic ?

Dans notre étude, la durée des symptômes est plus grande pour les patients avec diagnostic, que pour les patients sans diagnostic (en moyenne 60,42 mois, contre 23,6 mois), avec une évolution plus longue chez les patients précédemment hospitalisés (113,60 mois contre 43,26 mois).

Malgré des différences importantes, ces résultats ne sont pas significatifs. KNOCKAERT [45] n'établit pas de relation entre la durée de la fièvre et la probabilité diagnostique, dans son groupe de patients.

Nous pouvons répondre par l'affirmative à cette question, après comparaison avec les fièvres continues. En effet, pour une durée d'évolution en moyenne 15 fois plus longue dans les fièvres intermittentes, le taux diagnostique est en moyenne 30% plus faible. Cette différence dans la durée d'évolution peut s'expliquer par la lenteur d'expression clinique et para-clinique des pathologies sous-jacentes, dans les fièvres intermittentes. Notre expérience nous laisse supposer qu'une longue évolution des symptômes peut contribuer à révéler le ou les signes cliniques, déterminants au diagnostic.

La durée des symptômes a-t-elle été influencée par les hospitalisations antérieures ?

Non dans notre série, puisque avec une moyenne de durée de fièvre de 83,90 mois pour les patients hospitalisés antérieurement contre 44,83 mois pour les patients non hospitalisés, la différence n'est pas significative. En réalité, ces résultats sont à nuancer, car ils peuvent être influencés par notre petit effectif et la qualité des explorations réalisées pendant les hospitalisations. Certains de nos

patients ayant bénéficié d'explorations très complètes avaient une fièvre d'évolution très prolongée. Découragés par l'absence de diagnostic, ayant peu de symptômes, ou des intervalles libres assez longs, ils se sont accommodés de leur fièvre.

Nous ne disposons pas de données comparables sur ce sujet, dans la série de KNOCKAERT.

3) Les prises en charges antérieures.

Les hospitalisations antérieures n'ont eu une influence sur notre démarche diagnostique qu'une fois (observation n° 3), mais au détriment du patient.

Dans les fièvres intermittentes, la comparaison entre les séries n'établit pas de relation péjorative entre la notion d'hospitalisation antérieure et la probabilité de poser un diagnostic. En effet, avec un taux d'hospitalisation antérieur plus faible dans notre série (41% contre 68% chez KNOCKAERT), les proportions de diagnostics sont sensiblement identiques (54,55% et 48%). KNOCKAERT n'essaie pas d'établir une corrélation entre la probabilité diagnostique et les hospitalisations antérieures.

Cette interprétation peut être faussée par le faible échantillonnage, les critères d'inclusion (modifiant le profil des patients), le manque de données comparables.

A nombre d'hospitalisations antérieures équivalent, la probabilité de poser un diagnostic est plus faible dans les fièvres intermittentes que dans les fièvres continues, aussi bien pour KNOCKAERT [45] que dans notre expérience. Le tableau suivant reprend ces données.

	Fièvres continues		Fièvres récurrentes	
Série	Knockaert n=154	Série du service n=118	Knockaert n=45	Notre série n=22
Hospitalisations antérieures	50%	39%	68%	41%
Diagnostics	81%	79,66%	48%	54,55%

A juste titre, KNOCKAERT souligne que la relation entre faible taux de diagnostic et taux d'hospitalisation antérieures élevé, dans ses cas de fièvres intermittentes, est liée au fait que son unité est un centre de référence sur les FUO.

4) Rentabilité de la clinique.

Puisque ne retenant pas, contrairement à KNOCKAERT, la nécessité d'une hospitalisation antérieure infructueuse, avant sélection de nos patients, il semblerait normal d'avoir une meilleur rentabilité des points d'appels cliniques. Il n'en est rien et nos résultats sont comparables aux séries de fièvres continues et intermittentes respectant ce critère.

Nos diagnostics de fièvre intermittente ont été posés dans 83,33% des cas grâce à l'anamnèse ou à un point d'appel clinique. Il en est de même, pour 86% des diagnostics, dans la série de fièvres continues du service. L'étude récente de DE KLEIJN [19] (comportant 56 fièvres récurrentes sur 167 patients), détaille les points d'appels cliniques. Ils ont été contributifs pour 101 malades, soit 62% des cas. Il faut cependant se méfier d'une interprétation à posteriori de ces signes.

La recherche méticuleuse de points d'appels cliniques est primordiale dans les FUO [19-27-40-45]. Il en est de même dans les fièvres récurrentes. KNOCKAERT [45] insiste sur la nécessité d'une recherche attentive des

antécédents familiaux et personnels même lointains, sa série comportant quatre maladies de Still et deux fièvres familiales méditerranéennes.

L'examen clinique, à lui seul, a une rentabilité diagnostique de 13,33% dans la série de KNOCKAERT et 16,17% dans la nôtre. Il faut une spécificité de ces signes pour qu'ils soient déterminants.

L'incidence de la constatation de l'hyperthermie, sur la probabilité diagnostique n'est pas clairement établie dans notre étude, avec :

- 66% d'hyperthermies constatées dans les cas avec diagnostic,
- 50% dans les cas sans diagnostic.

Elle présente un intérêt en cas de suspicion de fièvre factice et dans le suivi des patients sans diagnostic, en cas d'évolution spontanément favorable.

c) Délais diagnostiques.

KNOCKAERT obtient un délai diagnostique plus court que dans sa série de fièvres continues, car pour la plupart des patients, les prises en charge ambulatoires ont été privilégiées et deux patients n'ont pas été hospitalisés.

Dans les fièvres continues, il est facile de donner des délais en terme de durée d'hospitalisation, en effet la majorité des patients quittent le service une fois les explorations réalisées et le diagnostic établi. La fièvre y est moins bien supportée et les malades ne renoncent pas à une hospitalisation prolongée. Le problème est différent dans les fièvres récurrentes [45].

Suivant l'intérêt que le praticien porte au sujet, l'organisation du service, les méthodes de sélection des patients, la disponibilité du plateau technique, des hospitalisations plus où moins courtes peuvent être obtenues.

Par ailleurs, dans les fièvres récurrentes, une période d'observation obligatoirement plus longue est nécessaire afin de confirmer le diagnostic. KNOCKAERT souligne également ce problème [45].

Notre calcul des délais diagnostiques prend en compte le suivi nécessaire entre le moment de la première prise en charge et le diagnostic. En moyenne, il faut un an de suivi avant de pouvoir établir un diagnostic. En effet, nous nous sommes efforcés d'explorer les patients en période fébrile.

Les délais diagnostiques courts, obtenus lorsque la fièvre évolue depuis moins de un an, ne paraissent pas être dépendants d'une sélection des patients, puisque des délais de durée identique ont été obtenus dans le cas où la fièvre évoluait depuis plus de 100 mois. Ainsi il nous apparaît que, malgré une durée des symptômes longue, un diagnostic peut parfois être établi rapidement. Nous ne pouvons être affirmatif, en l'absence de possibilité d'étude statistique.

Nous observons des délais diagnostiques plus courts dans les étiologies infectieuses et «diverses», contrairement à notre série de fièvres continues. Aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'importance du délai diagnostique dans les pathologies systémiques (bien qu'il soit remarqué la même chose dans notre série de fièvres continues). Les deux diagnostics de maladies de HORTON constituant ce groupe sont extrêmement atypiques et rares dans leur présentation. Les études de KNOCKAERT et WINCKELMANN ne détaillent pas les délais diagnostiques par pathologie.

d) Les étiologies de fièvres intermittentes.

Sur les trois études, 103 diagnostics ont été posés sur 152 patients recrutés, soit 67,75%. Suivant les séries, les proportions de diagnostics diffèrent avec :

- 48,88% de diagnostics dans l'étude de KNOCKAERT,
- 81,17% dans celle de WINCKELMANN.
- 54,54% dans la notre.

KNOCKAERT [45-47] ne reconnaît pas les 18 maladies périodiques comptabilisées par WINCKELMANN dans ses diagnostics, ce qui rabaisse ce taux à 60%.

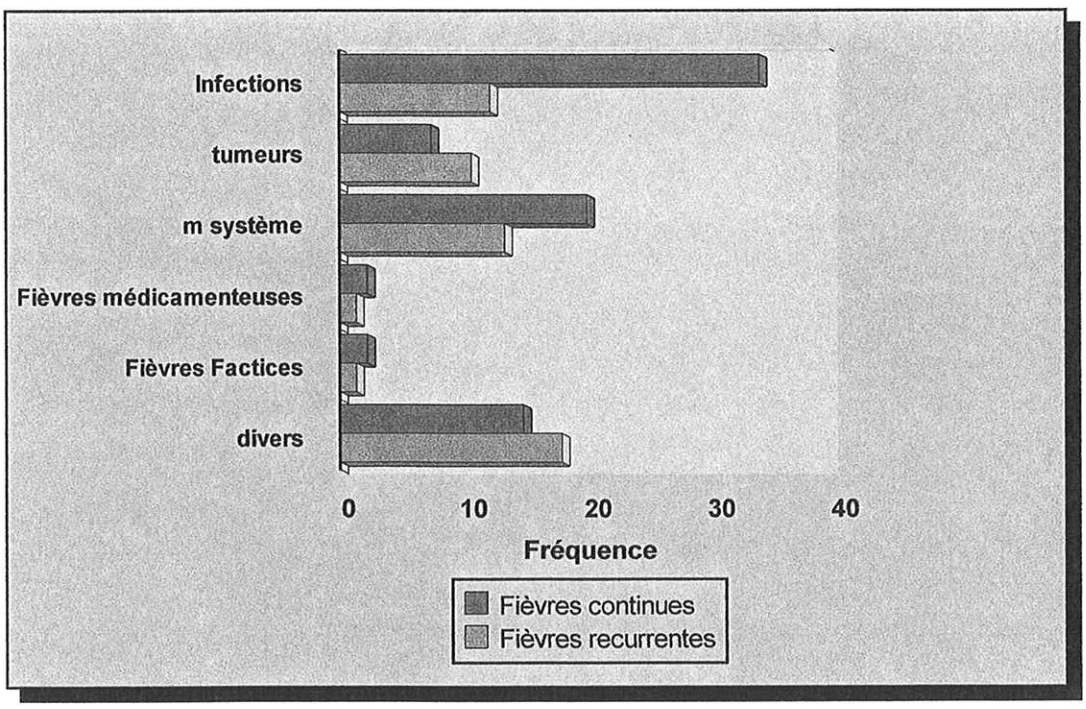
DE KLEIJN [19], dans sa série de FUO, obtient un taux diagnostique de 50% dans les fièvres intermittentes (contre 80% dans les fièvres continues).

Quelque soit le mode de sélection des patients, le taux de diagnostics est identique d'une série à l'autre. Suivant les données de la littérature, nous l'estimons en moyenne à 53% (contre 80% dans les fièvres continues).

Voici résumées, par groupes étiologiques, les fréquences relatives des diagnostics rencontrés dans les deux séries de fièvres continues et les trois séries de fièvres récurrentes.

	Fièvres continues		Fièvres récurrentes	
	% diagnostic	Fréquence %	% diagnostic	Fréquence %
Infections	41,8	33,8	17,5	12
Tumeurs	9,1	7,3	15,5	10,5
M. de système	24,5	19,8	19,4	13,15
Fièvres médicamenteuses	2,7	2,2	1,9	1,3
Fièvres Factices	2,7	2,2	1,9	1,3
Diverses*	18,2	14,7	26,2	17,75

* Sauf maladie périodique.M=maladie



m=maladie.

1) Etiologies infectieuses.

Elles ne sont pas les premières causes de fièvres récurrentes dans les deux séries étudiées, ainsi que selon WOLFF [104]. Elles représentent 17,5% des diagnostics sur l'ensemble des trois études.

	fièvres continues		fièvres récurrentes		
	Knockaert [46]	Série du service [90]	Knockaert [45]	Winckelmann [103]	Notre série
Nombre de patients	154 (126)*	118 (94)	45 (22)	85 (69)	22 (12)
tuberculoses	10	4	0	1	0
pneumopathies	1	11	0	2	0
endocardites	3	14	0	2	1
abcès profonds	8	0	0	2	0
septicémie	0	1	1	0	0
pyélonéphrite	0	3	0	0	1
viroses	9	3	0	0	0
brucellose	0	6	0	1	1
divers	10	9	3	2	1
Total	41	51	4	10	4
Fréquence	26,65%	43,2%	8,8%	11,75%	18,18%

* Nombre de diagnostics

Nettement moins dominantes que dans les fièvres continues, leurs fréquences varient de 8,8% à 18,18%. Les étiologies infectieuses ne sont pas les premières causes de fièvre intermittente. Le détail des étiologies infectieuses est représenté dans le tableau suivant.

	Knockaert n*=45	Winckelmann n=85	Notre étude n=22
prostatite	1		
mastoidite	1		
septicemie à Proteus	1		
toxoplasmose	1		
endocardite		2	1
brucellose		1	1
tuberculose		1	
abcès profond		2	
infections pulmonaires		2	
infections digestives		1	
infections cutanées		1	
pyélonéphrite			1
whipple			1
TOTAL	4/45	10/85	4/22

* nombre de patients.

Dans notre série, les infections sont majoritaires. Un biais, lié aux critères de sélection des patients, ne semble pas être incriminé, puisque WINCKELMANN ne respecte pas plus que nous les critères des FUO. En revanche, un biais de recrutement intervient entre les deux séries de fièvre continues [47-90].

Les foyers infectieux occultes, trouvés dans toutes les séries de fièvre intermittentes, sont en contradiction avec les données récentes sur les FUO, où chacun s'accorde à dire qu'il s'agit d'étiologies tendant à se marginaliser [19-46-59]. Ils sont à rechercher dans les fièvres récurrentes [45-104]. Nous pouvons penser que leur diagnostic est rendu plus difficile par la prescription en ville d'antibiotiques.

Bien qu'aucune étiologie infectieuse particulière ne semble se révéler prédominante dans les fièvres récurrentes, ce groupe des infections occultes se détache et représente 27,7% des diagnostics infectieux.

Comme dans la série de WINCKELMANN, nous notons une étiologie brucellienne. La population de notre série étant rurale, une forte proportion de brucelloses était déjà trouvée dans notre série de fièvres continues [90]. Cette étiologie est une cause classique de fièvre récurrente [100].

Deux diagnostics d'endocardite sont mentionnés dans la série de WINCKELMANN. Dans notre série, nous diagnostiquons une endocardite du coeur droit sur PM. Les récurrences fébriles étaient dues aux emboles septiques pulmonaires répétés par détachement de fragments de végétation. Des observations similaires à la notre ont été décrites [2-11-56-88] et le diagnostic dans ce cas est plus difficile à établir [2]. Dans son étude, KNOCKAERT ne cite que les endocardites à fièvre Q. Dans les FUO classiques, l'endocardite tend à disparaître pour certains [47-54], alors que pour d'autres [52-90], sa fréquence ne doit pas être sous-estimée.

Dans la série de WINCKELMANN, l'une des deux pathologies pulmonaires, les pathologies digestives et cutanées (comme le remarque KNOCKAERT) sont sujettes à caution. Il semblerait qu'il ne s'agisse pas de fièvres récurrentes, mais plutôt des fièvres continues récidivantes à l'interruption de leur traitement.

Le cas de maladie de WHIPPLE trouvé dans notre étude, n'est pas isolé dans la littérature [9-22-50-104]. Cette étiologie doit être recherchée devant la notion de rhumatisme inflammatoire chronique inexpliqué, avec fièvre intermittente. La notion de rémission à l'occasion d'un traitement antibiotique peut conforter cette hypothèse diagnostique.

La toxoplasmose trouvé dans la série de KNOCKAERT a été décrite comme source de FUO, nous n'avons trouvé aucune autre référence la décrivant comme cause de fièvre récurrente. Il en est de même de la septicémie à Protéus, dont l'origine n'a pas été trouvée par les auteurs [45].

Un cas de tuberculose péritonéale a été répertorié dans la série de WINCKELMANN, sans description précise. Les rares cas de tuberculose, associés à une fièvre récurrente, sont décrits comme étant de localisation extra-pulmonaire [29].

Aucune virose n'est décrite dans les séries de fièvres intermittentes étudiées. Cette constatation est en accord avec la démarche diagnostique que nous avons adoptée envers notre patient atteint d'hépatite C chronique. L'absence de donnée concernant les étiologie virale, nous incite à exclure (sauf cas particulier) les sérologies virales de l'enquête d'une fièvre intermittente.

2) Etiologies tumorales.

Leur fréquence est de 9,10% dans notre étude, contre 4,50% dans celle de KNOCKAERT et 14,10% dans celle de WINCKELMANN.

Lorsque la fièvre est présente dans les pathologies tumorales, elle est rarement continue [73].

	fièvres continues		fièvres récurrentes		
	Knockaert [46]	Série du service [90]	Knockaert [45]	Winckelmann [103]	Notre série
Nombre de patients	154 (126)*	118 (94)	45 (22)	85 (69)	22 (12)
Tumeurs hematopoïétiques	6	2	0	6	1
tumeurs solides	6	6	2	6	1
Total	12	8	2	12	2
Fréquence	7,8%	6,8%	4,5%	14,10%	9,1%

* Nombre de diagnostics.

	Knockaert n=45	Winckelmann n=85	Notre étude n=22
colique ou rectale	2	2	
adénoK hépatique		1	
lymphomes		4	
myélome		1	
mésothéliome pleurale		1	
Hodgkin		1	1
rénales		2	
bronchique			1
TOTAL	2/45	12/85	2/22

Elles représentent 15,53% des diagnostics des trois séries.

Les lymphomes (Hodgkin compris), avec 37,5% des étiologies néoplasiques dans les fièvres récurrentes sont prédominants, confirmant les conclusions de KNOCKAERT [45]. Ils sont parfois d'évolution très lente [19-25-104], comme en témoigne notre diagnostic de maladie de HODGKIN. Leur confirmation est difficile [10], 50% par laparotomie (deux dans la série de WINCKELMANN, un dans la notre).

Les lymphomes sont l'une des grandes causes de FUO [40-45-47-54-73-104]. Dans les fièvres continues, ils représentent 16,66% des diagnostic tumoraux dans la série de KNOCKAERT et 11% dans la notre.

Dans les séries de fièvres récurrentes, il n'est pas trouvé de leucémie. KNOCKAERT [46] souligne que le fait d'en trouver dans les FUO, témoigne d'une mauvaise sensibilité des myélogrammes.

Un cas de myélome est décrit par WINCKELMANN dans sa série de fièvres intermittentes et un cas par KNOCKAERT, comme source de fièvre continue [46]. Cette étiologie n'est pas fréquente dans les fièvres prolongées [103], où elle est un diagnostic d'élimination [47].

Les tumeurs coliques et rectales représentent 25% des diagnostics tumoraux dans les fièvres intermittentes et 10% dans les fièvres continues. Leur proportion est importante dans les étiologies malignes des FUO [47], confortant nos résultats. Les néoplasies rénales ne sont pas négligeables dans les fièvres récurrentes, avec 12,5% des diagnostics tumoraux, contre 10% dans les fièvres continues.

Les autres tumeurs solides sources de fièvre récurrente sont les même que celles responsables de fièvre continue. Elles constituent un groupe très hétérogène.

3) Maladies systémiques.

	fièvres continues		fièvres récurrentes		
	Knockaert	Série du service	Knockaert	Winckelmann	Notre série
Nombre de patients	154	118	45	85	22
MSA*	2	0	4	8	0
HORTON	15	12	0	1	2
Lupus	1	1	0	2	0
PR	2	0	0	1	0
PAN	3	5	0	0	0
Autres**	10	3	0	2	0
Total	33	21	4	14	2
Fréquence	21,40%	17,80%	8,90%	16,45%	9,10%

*MSA=maladie de Still de l'adulte, PR=polyarthite rhumatoïde, PAN=périe-artérite noueuse.

* *sauf sarcoïdose et spondylartrite ankylosante.

Elles représentent 16,66% de nos diagnostics contre 20% dans la série de WINCKELMANN et 18% dans celle de KNOCKAERT. Leur fréquence est de

19,8% sur l'ensemble des deux études de fièvres continues, contre 13% dans celles des fièvres récurrentes. Deux étiologies sont dominantes :

- les maladies de STILL (60%),
- les maladies de HORTON (15%).

Ainsi que dans notre série de fièvres continues, nous ne trouvons pas de maladie de STILL de l'adulte. En revanche dans nos deux études, la maladie de HORTON est fréquente.

La maladie de STILL de l'adulte décrite en grande fréquence par WINCKELMANN et KNOCKAERT est une cause typique de fièvre récurrente et continue [46-77]. Son incidence semble faible en France, 0,16/100 000 contre 1/100 000 aux Pays-Bas, selon POUCHOT [77], ce qui peut expliquer cette forte représentation dans des séries belges et allemandes.

Les manifestations typiques de cette maladie associent :

- fièvre,
- arthralgies,
- éruptions cutanées morbiliformes,
- syndrome inflammatoire et polynucléose neutrophile.

La fièvre est classiquement intermittente, débutant souvent dans l'enfance. Mais elle peut revêtir des aspects très divers et précéder les autres symptômes, contribuant au retard diagnostic. Les intervalles libres entre les accès peuvent être longs (supérieurs à 10 ans parfois [77]) et asymptomatiques. Selon POUCHOT [77], Il n'est toujours pas décrit de signe clinique et/ou biologique pathognomonique de cette affection. Pour toutes ces raisons, la maladie de STILL contribue aux difficultés d'approche clinique et para-clinique, que peut rencontrer le praticien dans les fièvres récurrentes.

Les aspects cliniques des maladies de HORTON trouvés dans notre série ne sont pas marginaux. Cette affection peut avoir des aspects cliniques inhabituels [26]. KNOCKAERT [45] suspecte ce diagnostic pour l'une de ses patientes, mais ne peut le confirmer (décès après refus de toute prise en charge). La fièvre est le signe constitutionnel habituellement le plus fréquent de la maladie, selon le Pr LIOZON [57]. Elle revêt des aspects très variables [57-79]. Elle peut être isolée, expliquant les retards diagnostiques, ainsi que le recours systématique à la biopsie d'artère temporale dès lors qu'il existe un syndrome inflammatoire.

Notre étude conforte l'intérêt que l'on doit porter à cette pathologie, dans les fièvres récurrentes chez les patients de plus de 60 ans. Dans les fièvres continues, la maladie de HORTON est particulièrement bien représentée.

Les étiologies lupiques sont rares dans les séries respectant les critères des FUO [47]. Bien que WINCKELMANN décrive cette pathologie, sa fréquence ne peut être déterminée clairement dans les fièvres récurrentes.

Les maladies systémiques répertoriées en «diverses» par WINCKELMANN sont décrites comme étant des collagénoses non classables. Nous avons un cas (syndrome de SHARP, mais avec diagnostic retenu de pyélonéphrite chronique).

Bien que dans notre série, le syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN n'ait pu être retenu en tant qu'étiologie de fièvre récurrente, des descriptions existent [58]. Un suivi plus long de nos patients pourra peut-être affirmer le contraire. Le syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN est d'ailleurs reconnu comme source de fièvre prolongée [3-47-90].

Les PAN, fréquemment trouvées dans les fièvres continues (8 cas dans les deux séries [46-90]), n'ont pas été décrites dans les fièvres récurrentes.

Bien que KNOCKAERT estime que toutes les pathologies systémiques puissent être source de fièvres récurrentes [45], elles ne constituent pas le groupe le plus important en fréquence.

4) Les étiologies médicamenteuses.

	fièvres continues		fièvres récurrentes		
	Knockaert	Série du service	Knockaert	Winckelmann	Notre série
Nombre de patients	154	118	45	85	22
Fièvres med*	5	1	1	1	0
Fréquence	3,25%	0,85%	2,2%	1,1%	0%

* médicamenteuses.

Cette étiologie est logiquement peu responsable de fièvre récurrente. En effet, un traitement ne peut être mis en cause que lorsque sa prise est discontinue, ou lorsqu'il induit une pathologie source de fièvre récurrente (exemple : pseudo-lupus induit par certains dérivés pyrazolés [101]). Les deux cas identifiés, l'un induit par la Cimétidine [45], l'autre par les traitements nécessaires à une procréation assistée [103] entrent dans ce cadre.

BRUSCH [10] cite les traitements comme causes de fièvre récurrente. Selon ce même auteur, la fièvre peut être isolée et disparaît dans la majorité des cas en une semaine après l'arrêt du traitement.

Un grand nombre de traitements peuvent être à l'origine d'hyperthermie. Selon une étude américaine [28], les antibiotiques (Amoxicilline), l'Alphaméthyldopa, la Quinine et la Phénytoïne sont les plus fréquemment

rencontrés. Les patients ne vont pas toujours évoquer un traitement qu'ils prennent peu souvent. Cette omission peut être source de retard diagnostique.

5) Les fièvres factices.

Cette étiologie représente 2% des diagnostics trouvés sur l'ensembles des trois séries de fièvres récurrentes. Ce chiffre est comparable à ce qui est décrit dans les FUO [47] et dans les fièvres continues [46]. Notre série comporte un cas identifié (n°19) et pour un autre patient cette étiologie est suspectée. Le diagnostic est difficile a confirmer [1-47-54-73-104]. Lorsque des détails cliniques sont donnés par les auteurs, la fièvre y est souvent décrite comme étant récurrente [1-54-73-104], permettant d'affirmer que ce diagnostic doit toujours être évoqué dans ce cas. Chez les sujets âgés, cette pathologie est rare [3-49].

Dans une publication de 32 patients, avec revue de la littérature, ADUAN [1] établit des critères permettant de suspecter ce diagnostic :

-absence de point d'appel clinique et para-clinique,

-forte température (>40°C),

-absence de signe clinique au moment des pics fébriles (notamment pas de frisson et de tachycardie réactionnelle),

-défervescence thermique très rapide, sans sueur,

-absence de rythme circadien,

-forte différence entre la température rectale et orale prises simultanément,

-absence de fièvre en présence d'une tierce personne,

-autre pathologie factice associée, profession en rapport avec la «santé».

6) Etiologies diverses.

Elles constituent un groupe important dans les trois études sur le sujet.

	fièvres continues		fièvres récurrentes		
	Knockaert	Série du service	Knockaert	Winckelmann	Notre série
Nombre de patients	154	118	45	85	22
Crohn et RCH	4	2	3	0	1
Fièvre familiale méditerranéenne	0	0	2	5	0
Alvéolite allergique	1	0	1	0	0
SPA	0	0	1	1	0
Castleman	0	0	1	0	0
Pseudo Tumeur ggl* ou splénique	3	0	1	0	1
Sarcoïdose	4	2	0	3	1
Embolie pulmonaire	5	0	0	1	0
Amylose	0	0	0	1	0
Pathologies thyroïdienne	3	2	0	0	0
Vasculaires	2	4	0	0	0
Embolie de cholestérol	0	0	1	0	0
Myxome oreillette	1	0	0	0	0
Embolie de Teflon et de silicone	2	0	0	0	0
Vogt-Koyanaghi-Harada	2	0	0	0	0
Etiologies incertaines	0	3	0	3**	0
Total	27	13	10	11	3
Fréquence	17,5%	11%	22,20%	16,45%	13,60%

*ggl=ganglionnaire.**hépatites aspécifiques.

La fréquence de ce groupe étiologique représente, pour les fièvres récurrentes :

- 22,20% dans la série de KNOCKAERT,
- 16,45% dans celle de WINCKELMANN,
- 13,6% dans la notre.

Contre, dans les fièvres continues :

- 17,60% dans la série de KNOCKAERT,
- 14% dans la série de notre service.

Comme le remarque Knockaert [45], ce groupe est plus développé dans les fièvres intermittentes que dans les fièvres continues.

Il se détache trois étiologies dominantes :

- la fièvre familiale méditerranéenne (26% des causes diverses),
- la sarcoïdose (15% des causes diverses),
- la maladies de Crohn et RCH (15% des causes diverses).

KNOCKAERT suspecte un cas de sarcoïdose (qu'il traite comme telle), sans pourvoir le confirmer. Les caractéristiques cliniques de cette maladie sont très variables [14-16], mais nous n'avons pas trouvé dans la littérature de description de sarcoïdose, ayant pour seule expression clinique une fièvre intermittente.

Bien que moins fréquente dans les séries de fièvre récurrente, la fièvre familiale méditerranéenne (FFM) est typiquement source de fièvre intermittente [13-30-105]. Il s'agit d'une maladie héréditaire d'étiologie inconnue, se révélant dès l'enfance et touchant le plus souvent les sujets de l'Est méditerranéen. Dans

50% des cas, il n'est pas retrouvé d'antécédent familial de FFM. Elle est caractérisée par :

-des accès fébriles non périodiques,

-des sérites paroxystiques (péritoine, plèvre, péricarde), douloureuses,

-des arthrites parfois,

-une évolution vers l'amylose, conditionnant le pronostic.

-au moment des accès, un syndrome inflammatoire marqué avec hyperleucocytose neutrophile.

-une prévention de la survenue des accès et de l'incidence de l'amylose par la colchicine.

En l'absence de signe clinique et para-clinique spécifique, le diagnostic est difficile à confirmer, d'où l'intérêt d'un traitement d'épreuve par colchicine.

La spondylarthrite ankylosante, les pseudo-tumeurs inflammatoires ganglionnaires et spléniques méritent notre attention, dans les diagnostics de fièvres récurrentes, car leur fréquence n'est pas négligeable.

En revanche, dans les séries de fièvre intermittente, il n'est pas décrit de cause vasculaire ou de thyréopathie, contrairement aux séries de fièvre continue.

Le autres étiologies de ce groupe sont hétérogènes, ainsi que dans les fièvres continues et les FUO [47]. Certaines pathologies, bien que typiquement source de fièvre récurrente, ne sont pas décrites dans les séries sur le sujet. KNOCKAERT mentionne ce fait [45].

Selon DE KLEIJN [19], les syndromes à rechercher prioritairement dans le fièvres récurrentes sont :

-la maladie de STILL de l'adulte (classée dans les maladies systémiques),

-la fièvre familiale méditerranéenne,

-les pneumopathies d'hypersensibilité.

On peut douter de l'importance donnée par les auteurs de cette étude, aux syndromes rares que sont :

-le syndrome de SCHNITZLER

-le syndrome d'hyper-Ig D,

-le «Loch Fyne fever»,

-le syndrome FAPA (associant fièvre intermittente, aphtose buccale, pharyngite et adénopathies cervicales),

-le «familial hibernian fever»

-la neutropénie cyclique idiopathique.

Certes l'étude de WINCKELMANN est trop ancienne pour faire mention de certaines de ces pathologies, mais la plupart n'ont pas été trouvées dans celle de KNOCKAERT et la nôtre.

4) RENTABILITE DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

Dans les FUO, presque tous les auteurs ont étudié la rentabilité des explorations para-cliniques. Cette rentabilité a évolué avec les pathologies rencontrées.

Etant donné qu'il n'est pas fait état dans les publications sur les FUO, d'une différence entre fièvres continues et récurrentes, leurs auteurs n'ont pas établi de conduite d'exploration propre à chacune.

KNOCKAERT expose ses commentaires sur le sujet [45]. WINCKELMANN ne nous renseigne pas sur sa méthodologie diagnostique [103].

Très intéressante est l'étude de DE KLEIJN sur les FUO (comportant 33% de fièvres récurrentes), car elle établit un protocole d'investigations, différenciant ces deux entités [19]. Selon cet auteur, dans la mesure où les étiologies infectieuses et néoplasiques sont plus rares dans les fièvres récurrentes, les explorations doivent y être plus limitées. Les signes cliniques spécifiques de chaque maladie typiquement responsable de fièvre récurrente seront recherchés, afin d'orienter les explorations. En l'absence d'orientation clinique, d'altération de l'état général et si la fièvre évolue depuis plus de deux ans, les auteurs ne proposent que la réalisation d'examens de «base», établis collégialement par leur groupe d'étude sur les FUO [19]. Cette démarche se rapproche de celle de KNOCKAERT [45].

Nos résultats démontrent la nécessité d'une orientation clinique, pour espérer une rentabilité importante des examens complémentaires. L'approche diagnostique décrite par DE KLEIJN, n'est donc critiquable que sur un point.

En effet, il ne nous apparaît pas primordial d'orienter les investigations cliniques et para-clinique vers la recherche de syndromes rares. Même s'ils sont

typiques de fièvres récurrentes, leur fréquence reste faible, leur confirmation diagnostique délicate [45-54-73].

La réalisation d'examens suivant une stratification définie n'a de sens qu'en l'absence de signe clinique [19-21-84].

La rentabilité des explorations ne peut s'évaluer que dans les cas où aucune orientation clinique n'est trouvée. Malheureusement, les séries de KNOCKAERT et WINCKELMANN ne nous permettent pas cette étude. Quant à la nôtre, le nombre de patients est insuffisant, puisque seulement deux diagnostics ont été posés malgré une carence clinique.

Etant donné un nombre de diagnostics plus faible dans les fièvres récurrentes, il est à supposer que la rentabilité globale des explorations l'est aussi. Quelques données para-cliniques concernant les fièvres récurrentes peuvent être comparées à celles des fièvres continues. Leur interprétation doit tenir compte de l'exposé précédant.

Certaines données biologiques peuvent nous renseigner sur la probabilité de trouver un diagnostic. Notre étude met en évidence un taux d'hémoglobine moyen plus bas, des paramètres inflammatoires plus élevés, chez les patients pour lesquels un diagnostic a été posé. Il en est de même pour DE KLEIJN [19] (sur 56 fièvres récurrentes) qui estime à moins de 10% la probabilité de trouver un diagnostic, en l'absence d'anémie inflammatoire. Les mêmes conclusions sont émises dans les fièvres continues [19-90]. KNOCKAERT ne confirme pas ce résultat [45] dans les fièvres intermittentes.

Ces examens, bien que n'apportant pas de contribution directe aux diagnostics, permettent de présager de sa probabilité. Cet aspect est intéressant

dans les fièvres récurrentes, puisque le taux de diagnostic est faible. Mais il est à nuancer en cas de fièvre factice [1-66], ou d'anomalies biologiques intermittentes.

Pour ce qui est du reste des examens complémentaires :

KNOCKAERT souligne la faible rentabilité des cultures bactériologiques (dont tuberculeuses) et des sérologies. Il en est de même dans notre étude. On remarquera également qu'aucune ponction lombaire n'a été contributive, mais aucune donnée comparative n'est possible.

La rentabilité du bilan immunologique est faible. Il ne nous a permis que des diagnostics associés à la fièvre récurrente (une thyroïdite et un syndrome de Sharp). Ceci est vrai également pour KNOCKAERT [45], et dans notre série de fièvre continue [90].

La rentabilité des explorations morphologiques est-elle différente, toutes pathologies confondues, entre les fièvres récurrentes et les fièvres continues ?

La comparaison ne peut être réalisée qu'avec notre propre série de fièvres continues. Le tableau suivant établit la comparaison entre les deux séries.

SERIES PERSONNELLES.		
	fièvres récurrentes n=22	Fièvres continues n=118
Rx pulmonaires	4,5% n=22	17,8% n=117
Echographies abdomino-pelviennes	14,3% n=21	8% n=98
Echographies cardiaques	7,7% n=13	25% n=64
TDM thoraciques	11% n=9	41% n=29
TDM abdominales	28% n=14	20% n=45
Coloscopies	7,1% n=14	11,5% n=26
scintigraphies osseuses	11% n=9	13,33% n=15
scintigraphie Gallium	16% n=6	Non précisé

La différence de rentabilité des radiographies pulmonaires et des échographies cardiaques peut s'expliquer par le fait qu'il est trouvé une grande proportion de pneumopathies et d'endocardites dans la série de fièvres continues du service [90].

Par ailleurs l'orientation clinique peut améliorer la rentabilité des examens. Ainsi la rentabilité de l'échographie cardiaque n'est que de 10%, lorsqu'elle est réalisée à l'aveugle dans nos fièvres continues. Notre échantillon de patients est trop petit et la comparaison trop restreinte pour nous permettre des conclusions examen par examen, mais la rentabilité globale de ces bilans est de :

- 11,9% dans les fièvres récurrentes (sauf scintigraphie au Gallium),
- 19,50% dans les fièvres continues.

Les taux d'orientations cliniques étant les mêmes dans les deux séries, la rentabilité globale n'est pas influencée par celui-ci. Elle est logiquement plus faible dans les fièvres récurrentes, proportionnelle au taux de diagnostics posé et dépendante du type de pathologies rencontrées [45].

La fréquence des laparotomies et laparoscopies dans notre série (18,18%, contre 6% pour KNOCKAERT) n'est pas le reflet de cette faible rentabilité, puisque toutes étaient orientées.

Dans les fièvres intermittentes, KNOCKAERT [45] préconise l'utilisation combinée de l'échographie abdominale et de la scintigraphie au Gallium, dans le but d'orienter les explorations ultérieures. Mais, l'auteur ne nous renseigne pas sur la rentabilité de la scintigraphie au Gallium dans cette indication. L'intérêt qu'il porte à cet examen résulte de son étude sur les fièvres prolongées [46-48], dans laquelle la contribution diagnostique de la scintigraphie au Gallium est évaluée à 29% (145 scintigraphies réalisées), contre 6% pour les échographies et 14% pour les tomodensitométries, avec une forte rentabilité dans le groupe des maladies systémiques et celles classées en «diverses» (deux causes fréquentes de fièvres récurrentes). D'autres auteurs [3-64-67] soulignent aussi l'intérêt de cet examen en première intention et en l'absence d'orientation clinique dans les fièvres prolongées.

Nos conclusions vont à l'encontre de celles de KNOCKAERT, mais sont probablement liées au fait que nous n'avons eu recours à cette technique qu'en dernière intention et dans peu de cas.

Bien que réalisées pour quatre patients, les explorations à la recherche du diagnostic de spondylarthrite ankylosante, comportant radiographies standard, scanner des sacro-iliaques et deux IRM lombaires, n'ont pas été contributives.

- La rentabilité des biopsies orientées a été très importante dans notre série comme dans celle de nos fièvres continues [90]. KNOCKAERT n'est guère explicite sur le sujet. Il souligne le peu d'intérêt des biopsies hépatiques et des

BOM réalisées à l'aveugle, aussi bien dans les fièvres continues que dans les fièvres intermittentes [45].

L'intérêt de la biopsie d'artère temporale réalisée même en l'absence de signe clinique, parait important [3-12-49-57-90].

5) PROFIL ET DEVENIR DES FIEVRES RECURRENTES DE CAUSE INDETERMINEE.

Fièvres récurrentes	Nombre de patients	Sans diagnostic	Evolution spontanément favorable	Patients perdus de vue	Décès
Knockaert [45]	45	23	14	1	1
Winckelmann [103]	85	16	NP	NP	NP
Notre série	22	10	1	2	0
Total	152	49	15	3	1
%	100%	32,2%	45,45% n=33	9,1% n=33	3% n=33
Fièvres continues	Nombre de patients	Sans diagnostic	Evolution spontanément favorable	Patients perdus de vue	Décès
Knockaert [46]	154	18	NP	NP	NP
Série du service [90]	118	24	11	4	1
Total	272	42	11	4	1
%	100	15,44	46% n=24	16% n=24	4,1% n=24

Le pronostic des patients sans diagnostic est bon, avec peu de décès.

Le taux des patients perdus de vue est plus faible que dans la série de fièvres continues de notre service.

En revanche, bien qu'il s'agisse de FUO, il existe un important taux d'évolution spontanément favorable dans l'étude de KNOCKAERT. L'auteur ne peut expliquer cette constatation, mais il en tient compte dans le suivi qu'il

propose aux patients sans diagnostic. Sept patients de la série de KNOCKAERT sur 21 (en vie sans diagnostic et non perdus de vue), ont continué a avoir des récurrentes fébriles. Huit de nos patients répondent toujours à cette condition, avec une confirmation de la fièvre dans le service, pour seulement quatre d'entre-eux. Les critères de sélection utilisés peuvent être mis en cause.

Dans notre série de fièvres intermittentes, le sex-ratio est comparable dans le groupe avec et sans diagnostic. L'âge moyen est plus bas dans le groupe sans diagnostic, mais ce résultat n'est pas significatif. La durée des symptômes est identique dans les deux groupes, de même que la durée et l'espacement des accès fébriles.

KNOCKAERT n'établit aucune différence entre ces deux groupes [45].

Pour nous, les patients sans diagnostic présentent le profil suivant :

- absence d'orientation et d'inquiétude clinique,
- une ou plusieurs hospitalisations en milieu spécialisé sans résultat,
- absence d'anémie inflammatoire.

Le suivi moyen de nos patients sans diagnostic a été de 23 mois. KNOCKAERT a suivi 18 mois les 14 patients dont l'évolution a été spontanément favorable. Dans cette même série, 42 patients ont été suivis plus de 18 mois et 33 plus de deux ans. Nos patients ont été suivis en moyenne 35,35 mois. Il n'y a donc pas de différence entre les deux études.

Comme KNOCKAERT, nous constatons chez nos patients sans diagnostic une symptomatologie peu invalidante.

6) LES TRAITEMENTS PROPOSES.

a) Traitements étiologiques.

Les patients ayant bénéficié d'un traitement spécifique de leur pathologie ont tous bien répondu à ce dernier, même le cas de maladie de HORTON, pour lequel un traitement complémentaire a du être entrepris, en corrélation avec les données de la littérature [57].

Il n'y a pas eu d'évolution péjorative sous traitement spécifique, comme dans la série de KNOCKAERT [45].

Le cas de néoplasie bronchique était au delà de toute ressource thérapeutique, au moment du diagnostic et le patient est décédé.

Dans les fièvres récurrentes, un suivi évolutif long, pendant et à l'arrêt du traitement est nécessaire à la confirmation du diagnostic [45].

b) Traitement d'épreuve.

Tous ces traitements ne sont pas publiés dans la série de KNOCKAERT. Mais six ont été la base diagnostique de quatre maladies de STILL et deux FFM. Les autres traitements, bien qu'efficaces sur les symptômes, ne sont pas décrits comme contributifs aux diagnostics. Il s'agit de :

-Trois corticothérapie prescrites pour :

-un diagnostic présumé de sarcoïdose (succès de la corticothérapie).

-deux diagnostics présumés de STILL (un succés).

-Deux patients traités par la prise intermittente d'AINS.

-Deux traitements de yersiniose colique, il en est de même pour l'un de nos patients.

Comme KNOCKAERT, nous n'avons proposé aucun traitement antituberculeux, contre trois dans notre série personnelle de fièvres continues.

Seuls deux de nos patients ont bénéficié d'une corticothérapie. A l'opposé de ce qui est remarqué par KNOCKAERT, ces traitements n'ont pas été efficaces. Cette thérapeutique présente peut-être un intérêt plus grand que nous ne le pensions. En effet, LARSON [54] décrit six cas de fièvres récurrentes d'origine inconnue, pour lesquels ce traitement a été efficace. La moyenne d'âge de ces patients est de 59 ans, pour deux d'entre-eux une maladie de HORTON était suspectée. Aucun décès n'est rapporté. Cependant le protocole thérapeutique suivi n'est pas précisé.

Il semble toutefois raisonnable de le réserver aux patients, pour lesquels la symptomatologie est invalidante, ou lorsqu'un diagnostic relevant de cette indication est suspecté.

Les traitements par colchicine ont tous été décevants, de même que les antibiothérapies (souvent prescrites en première intention à l'aveugle).

Un traitement par Plaquenil parait prometteur, dans le cadre des arthralgies d'un syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN. Mais aucune imputabilité de ce syndrome sur la fièvre récurrente n'est prouvée.

Globalement nos traitements d'épreuve ont été nettement plus décevants que ce qui a été remarqué par KNOCKAERT. Le faible taux de corticothérapies prescrites en est probablement la cause.

La colchicine conserve son intérêt en tant que test diagnostique, dans les Fièvres Familiales Méditerranéennes. Les AINS ont été utilisés par certains auteurs dans le but d'avoir une orientation étiologique [4]

7) REVUE DE LA LITTERATURE DES DIAGNOSTICS DE FIEVRES PROLONGEES INTERMITTENTES.

La référence sur le sujet reste KNOCKAERT [45], ses recherches mettent en évidence 55 causes de FUO récurrentes, contre 179 dans les FUO [47]; puis le travail de WINCKELMANN [103], de WOLFF [104] et les réflexions de DE KLEIJN [19] sur le sujet. Enfin, la lecture des séries de FUO [10-19-46-54-59-73] et notre propre expérience complète cette revue et l'amène à un taux de diversité et de complexité au moins égal à celui des fièvres continues.

Notre recherche se fonde sur la base de donnés bibliographiques anglo-saxonne PubMed, consultable sur Internet. Les mots clefs utilisés ont été :

- periodic fever,
- recurrent fever,
- episodic fever,
- bouts of fever,
- relapsing fever,
- intermittent fever,
- FUO.

Sont exclues les fièvres récurrentes de l'enfant, de la grossesse et des sujets immuno-incompétents.

Les différentes étiologies possibles sont résumées dans les tableaux suivants.

INFECTIEUSES	
Etiologies	**Références bibliographiques**
Abcès profonds	45-103
Actynomycose viscérale	33
Amibiase hépatique	15-54
Anévrimes mycotiques	91
Angiocholites	5-10
Borrelioses de tout type	45-72-92-99
Brèche méningée	51
Brucellose	100-103-Notre série
Diverticulite	103
Douve	7
Embolie pulmonaire septique	10-Notre Série
Endocardites	11-56-Notre série
Fièvre Q	45
Fistule aorto-digestive	55
Leishmaniose viscérale	8-17
Méningite chronique à N.méningitidis	32
Ostéomyélites	52-54-81-104
Otites et mastoïdites	45
Parvovirus B19	41-60
Prostatites	45
Pyélonéphrite chronique	30-Notre série
Rhumatisme articulaire aigu	10-54
Toxoplasmose	45
Trypanosomiase	45-61
Tuberculose extra-pulmonaire	29-30-103
Whipple	9-22-104-Notre série
Yersiniose colique	42-45-71-93

TUMORALES

Etiologies	Références bibliographiques
Toutes tumeurs solides	45-73-103-Notre série
Lymphomes dont Hodgkin	25-36-Notre série
Myélome	76-103
Histiocytose maligne	45

MALADIES SYSTEMIQUES

Etiologies	Références bibliographiques
Gougerot-Sjögren	58
Horton et PPR	26-45-57-79-103-Notre série
Lupus	43-103
Polyarthrite rhumatoïde	103
Maladie de Still de l'adulte	30-45-77-96
Wegener	37-53

FACTICES

Etiologies	Références bibliographiques
Fièvres factices	1-45-Notre série

MEDICAMENTEUSES

Etiologies	Références bibliographiques
Chlortalidone (HYGROTON*)	70
Cimétidine	45
Progestatifs	75
Quinine	38
Alpha méthyl dopa	45
Ou tout traitement pris irrégulièrement	10-45-103

DIVERSES	
Etiologies	**Références bibliographiques**
Allergie aux protéines de lait	45
Alvéolite allergique	39-45
Anévrisme aortique fistulisé	45-91
Crohn	30-31-45-54-102
Désordres neuro-végétatifs centraux	18-85-104
Embolie de Cholestérol	45
Embolie pulmonaire	10-69-103
Epilepsie	45-104
Familial Hibernian fever	45-62-63
Fièvre à étiocholanolone	10-104
Fièvre familiale méditerranéenne	10-13-30-45-54-105
Fièvre des métaux et d'inhalation toxique	10-45-95
Granulomatose idiopathique	94-104
Hypercholestérolémie	104
Hyperthermie habituelle	45-83-104
Hypertriglycéridémie	104
Insufisance Hypothalamo-hypophysaire	45
Kyste de la poche de Ratke	45
Loch Fyne fever	82
Lymphadénopathie angio-immunoblastique	45
Maladie de Gaucher	45
Maladie de Castleman	45
Maladie de Fabry	24-60-89-104
Maladie de Takayasu	104
Méningite de Mollaret	35
Myxome atrial	54
Nécrose profonde aseptique	36
Neutropénie cyclique idiopathique*	104
Polychondrite atrophiante	87-98
Pseudo-tumeur inflammatoire splénique	65-86-Notre série
Pseudo-tumeur inflammatoire ganglionnaire	44-45
RCH	30-31-Notre série
Sarcoïdose	45-103-Notre série
SPA	45-103
Syndrome de Schnitzler	6-78-96
Syndrome Hyper Ig D	23-34-97
Syndrome FAPA	62
Syndrome de Muckle Wells**	45

* Cause de fièvres périodiques tous les 21 jours.

** Syndrome familial associant : surdité, urticaire fébrile, amylose.

8) PROPOSITIONS PERSONNELLES CONCERNANT L'APPROCHE DIAGNOSTIQUE.

Nombreuses sont les approches diagnostiques proposées dans les FUO. Certaines études sont contradictoires, quant à la rentabilité des examens complémentaires et l'intérêt des traitements d'épreuve.

KNOCKAERT et surtout WINCKELMANN ne se sont pas prononcés sur la question. Seule DE KLEIJN émet des propositions [19].

L'approche diagnostique, dans les fièvres récurrentes doit tenir compte :

- De l'âge du patient,
- De la tolérance des symptômes,
- De la durée des symptômes,
- De la présence ou non de points d'appels cliniques,
- De la nécessité d'un suivi long et régulier.

Lorsque l'état général du patient n'est pas inquiétant, la durée d'hospitalisation devra être la plus courte possible.

Les hospitalisations en période fébrile ont pour seul intérêt de confirmer la fièvre et d'évaluer les signes cliniques.

Les explorations en période fébrile n'ont d'intérêt que pour évaluer les paramètres inflammatoires (orientant sur une probabilité diagnostique) et réaliser des hémocultures.

Dans l'hypothèse où les explorations n'ont pas débouché sur un diagnostic, on proposera plusieurs traitements d'épreuve successifs, y compris une corticothérapie si l'état général l'impose. Le traitement antituberculeux ne sera proposé qu'au cas par cas.

Le patient sera alors suivi régulièrement, à la recherche d'un nouveau point d'appel clinique. Il faut l'informer sur le fait que le diagnostic de sa maladie ne sera peut être connu que dans plusieurs années et que le pronostic est bon.

Pour ce qui est des examens complémentaires :

- La biologie standard est à réaliser pour tous les malades et comprendra : NFS, VS, CRP, Fibrinogène, ionogramme sanguin, créatininémie, bilan hépatique, bandelette urinaire. L'ECBU et l'électrophorèse des protéines sériques seront demandés en fonction des résultats précédents.

- Limiter les explorations infectieuses, en l'absence de point d'appel clinique ou biologique, aux maladies de causes suivantes : Lyme, Brucellose, yersiniose, parasitoses (douve, leishmaniose...) si le contexte ou l'anamnèse sont évocateurs.

- Le bilan tuberculeux ne sera pas systématique, de même que les hémocultures.

- Le bilan immunologique ne sera effectué que sur orientation clinique.

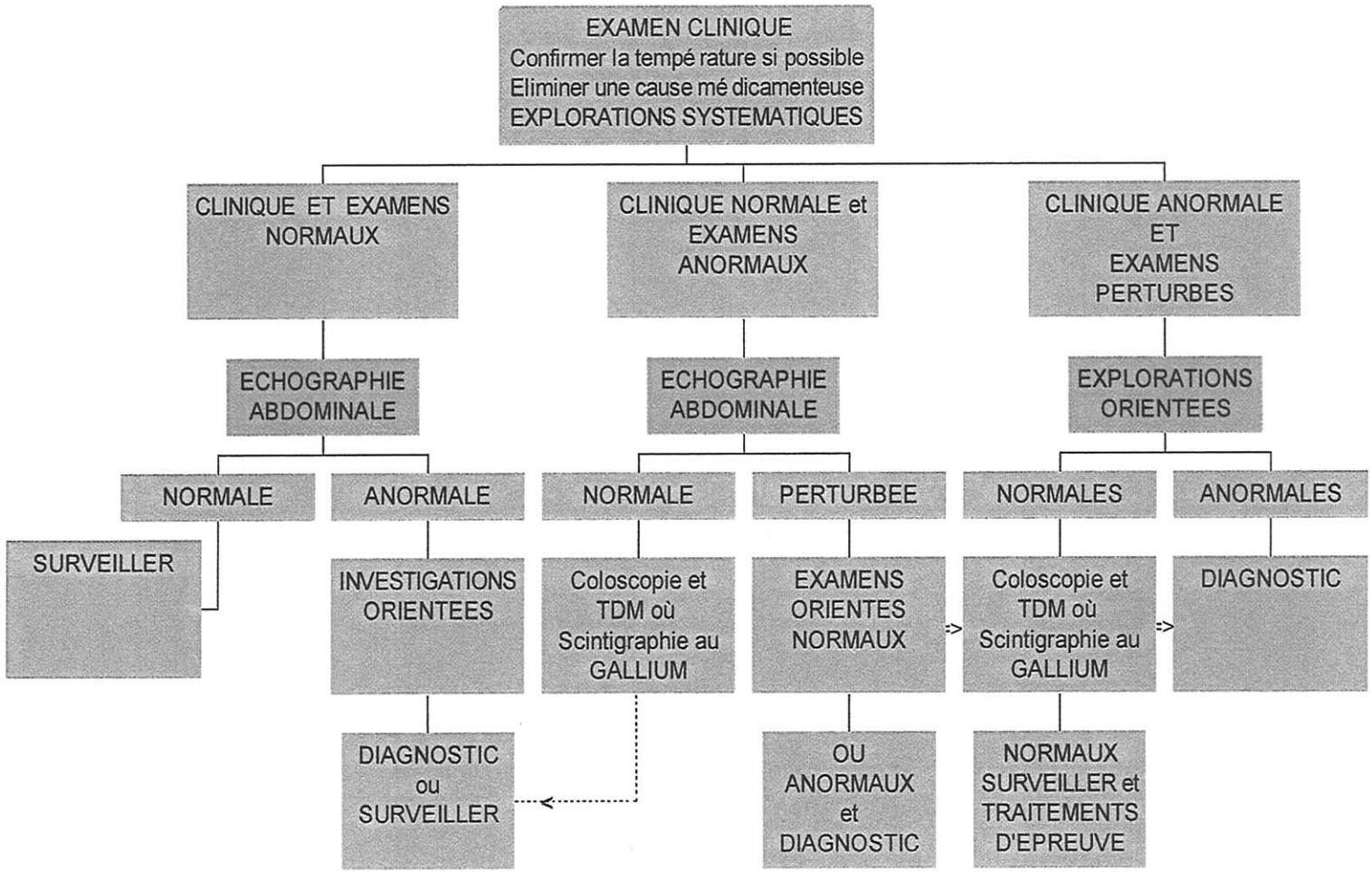
- Les biopsies tissulaires orientées sont à privilégier.

- Une échographie abdomino-rénale sera réalisée au moins une fois pour tous les patients, de même qu'une radiographie pulmonaire (mais non renouvelée a chaque hospitalisation, sans justification clinique).

- Les autres explorations ne seront réalisées qu'en cas de point d'appel clinique, sauf pour :

une coloscopie, qui sera demandée systématiquement en cas de syndrome inflammatoire et dans le même contexte, un scanner thoraco-abdominal ou une scintigraphie au Gallium.

L'organigramme page suivante schématise nos propositions de prise en charge.


EXAMEN CLINIQUE
Confirmer la tempé rature si possible
Eliminer une cause mé dicamenteuse
EXPLORATIONS SYSTEMATIQUES
CLINIQUE ET EXAMENS NORMAUX
CLINIQUE NORMALE et EXAMENS ANORMAUX
CLINIQUE ANORMALE ET EXAMENS PERTURBES
ECHOGRAPHIE ABDOMINALE
ECHOGRAPHIE ABDOMINALE
EXPLORATIONS ORIENTEES
NORMALE
ANORMALE
NORMALE
PERTURBEE
NORMALES
ANORMALES
SURVEILLER
INVESTIGATIONS ORIENTEES
Coloscopie et TDM où Scintigraphie au GALLIUM
EXAMENS ORIENTES NORMAUX
Coloscopie et TDM où Scintigraphie au GALLIUM
DIAGNOSTIC
DIAGNOSTIC ou SURVEILLER
OU ANORMAUX et DIAGNOSTIC
NORMAUX SURVEILLER et TRAITEMENTS D'EPREUVE

9) CONCLUSION.

Depuis la description par PETERSDORF et BESSON de la première série de FUO en 1961, peu d'auteurs ont différencié les fièvres continues des fièvres récurrentes ou intermittentes. Malgré tout, leur fréquence est importante.

Notre travail s'est efforcé, au travers d'un série de 22 patients adultes, de mettre l'accent sur les distinctions entre ces deux entités. Nos conclusions sont proches des auteurs ayant travaillé sur ce sujet (KNOCKAERT [45] et WINCKELMANN [103]).

Les caractéristiques de cette population de malades se distinguent de celles des fièvres continues. La répartition des différents diagnostics est originale, avec moins d'infections, de tumeurs et de maladies de systèmes.

La plupart des diagnostics sont classés en « divers », enrichissant considérablement les possibilités étiologiques et rendant leurs explorations difficiles.

La proportion de malades sans diagnostic est plus importante que dans les fièvres continues, mais le pronostic à long terme est bon. De nouvelles études sur les fièvres récurrentes permettraient sans doute d'améliorer leur prise en charge.

Notre travail ne s'arrête pas là. Dans les fièvres récurrentes, praticien et malade doivent s'armer de patience. Mais le temps ne joue pas contre eux.

ANNEXE

DESCRIPTION CLINIQUE ET PARA-CLINIQUE DE QUELQUES PATHOLOGIES RARES.

LA FIEVRE A ETIOCHOLANOLONE.

L'étiocholanolone est issue principalement du catabolisme de la testostérone.

La relation entre fièvres récurrentes et élévation du taux plasmatique d'étiocholanolone faite par BONDY en 1958 est controversée [30-80].

L'étiocholanolone est pyrogène chez l'homme lorsqu'elle est administrée en intramusculaire, mais GEORGE [30] dans une étude portant sur 40 patients, ne démontre pas de relation entre la fièvre récurrente et un taux élevé d'étiocholanolone. WINCKELMANN aboutit aux même conclusions [103].

Nos lectures sur le sujet ne nous laissent pas supposer que la fièvre à étiocholanolone soit une entité à retenir sérieusement comme source de fièvre récurrente.

Nous remarquons que certains auteurs la citent encore, sous réserve, dans leurs étiologies de FUO [45-104].

«L'HIBERNIAN FAMILIAL FEVER».

Sa description en 1982 par WILLIAMSON est proche de celle de la fièvre familiale méditerranéenne. Elle se distingue par son mode de transmission

autosomique dominant et l'absence d'évolution vers l'amylose [62]. Les cas paraissent restreints à des familles irlandaises. Le pronostic semble bon sous corticoïdes.

LE SYNDROME FAPA.

Décrit en 1986 par MARCHALL [62], chez 12 enfants suivis pour certains jusqu'à l'âge adulte.

Il est caractérisé par des poussées de fièvre, avec aphtose buccale, pharyngite, adénopathies cervicales, douleurs abdominales. Il n'est pas décrit d'anomalie biologique spécifique. Il n'y a pas de sensibilité particulière aux infections, ni de périodicité des récurrences fébriles.

Le syndrome est de bon pronostic et les patients sont cliniquement soulagés par les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non.

LE LOCH FYNE FEVER.

Décrite par ROBERTS en 1983 [82], chez un patient de 45 ans, souffrant depuis 10 ans d'accès fébriles, associés à des rashs cutanés. Aucun lien avec une pathologie connue n'a pu être établi pour ce patient. Une amélioration clinique à été obtenue sous Chloroquine.

LE SYNDROME DE SCHNITZLER.

Décrit pour la première fois en 1972. Il y avait 36 cas répertoriés dans la littérature en 1997 [78].

Ce syndrome associe : urticaire chronique, douleurs osseuses avec ostéo-condensation, fièvre récurrente et élévation monoclonale du taux d'Ig M. Il n'est pas établi de relation avec la maladie de Waldenström, ni avec une autre hémopathie.

La physiopathologie de cette maladie n'est pas connue.

LE SYNDROME D'HYPER Ig D.

En 1984, VAN DER MEER [97] décrit pour la première fois ce syndrome. Environ 70 cas étaient recensés en 1997. Le mode de transmission est autosomique récessif, avec 30% de cas familiaux. Dans la plupart des cas les symptômes débutent avant un an, associant : fièvre récurrente, arthralgies (signe fondamental), diarrhée et/où douleurs abdominales, adénopathies symétriques et signes cutanés (érythème maculo-papuleux). Biologiquement, un taux d'Ig D sérique élevé.

Le pronostic est bon, avec espacement des poussées dans le temps. Aucune complication liée à ce syndrome n'est rapportée. Les différents traitements étudiés n'ont pas été actifs.

PSEUDO-TUMEUR INFLAMMATOIRE SPLENIQUE.

Les principales descriptions, de speudo-tumeurs inflammatoires, concernent les localisations pulmonaires, pancréatiques, hépatiques et ganglionnaires. La lésion est composée de lymphocytes, de plasmocytes et d'histiocytes sur fond de prolifération stromale. L'étiopathologie est inconnue.

Les premières descriptions spléniques, ont été faites, en 1984, par COTELINGAM et JAFFE. Environ 17 cas étaient recensés et 1991 [65-86] . Le symptôme dominant est la splénomégalie (plus où moins marquée), parfois avec splénalgie. La fièvre est décrite pour 4 patients (dont un cas de FUO). Le traitement est chirurgical. Le pronostic est bon, sans évolution lymphomateuse.

BIBLIOGRAPHIE

1 : **ADUAN RP :** Factitious and self-induced infection.
Annals of Internal Medicine 1979; 90 : 239-242.

2 : **ARBER N :** Pacemaker endocarditis. Report of 44 cases and review of the literature.
Medicine 1994; 73 : 299-305.

3 : **BARRIER J :** Les fièvres prolongées inexpliquées chez les personnes âgées.
Concours Médical 1982; 33 : 4679-4689.

4 : **BARRIER J :** Is indomethacin test able to indicate the etiological diagnosis of isolated fever ? (abstract).
Revue de Médecine Interne 1995; 16 : 658-661.

5 : **BENHAMOU JP :** Syndrome de Caroli.
in : Traité de Médecine Interne, dir. GODEAU P. 3ème Edition, Flammarion. pp. 1186.

6 : **BERDY SS :** Schnitzler's syndrome : a broader clinical spectrum.
Journal of Allergy Clinical Immunolgy 1991; 87 : 849-854.

7 : **BOUREE P :** Distomatose.
in : Traité de Médecine Interne, dir. GODEAU P. 3ème Edition, Flammarion. pp. 1688-1691.

8 : **BOUREE P :** Leishmaniose viscérale.
in : Traité de Médecine Interne, dir. GODEAU P. 3ème Edition, Flammarion. pp. 1662.

9 : **BOWLES K :** A 35-year-old with swollen knees who had récurrente fever and pericarditis, then diarrhoea befor getting better.
The Lancet 1996; 348 : 1356

10 : **BRUSCH JL :** Fever of unknown origin.
Medical Clinics of North America 1988 ; 72 : 1247-1261.

11 : **BRYAN CS :** Endocarditis related to transvenous pacemaker. Syndromes and surgical implications.
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1978; 75 : 758-762.

12 : **CABANE J :** Fièvre persistante plus de 20 jours.
La Revue du Praticien 1994; 44 : 2103-2109.

13 : **CHERIN P :** La maladie périodique.
in : Traité de Médecine Interne, dir. GODEAU P. 3ème Edition, Flammarion. pp. 249-252.

14 : **CHRETIEN J :** Sarcoïdose.
in : Traité de Médecine Interne, dir. GODEAU P. 3ème Edition, Flammarion. pp. 196-211.

15 : **COLLE H :** Ultrasonic diagnosis and control of an amebic abscess of the liver (abstract).
Leber Magen Darm 1980; 10 : 111-114.

16 : **CRISTAL RG :** Sarcoïdose.
in : Principe de médecine interne, dir. HARRISON TR. Edition française étudiante, Flammarion 1993; tome 2. pp.1463-1468.

17 : **CRUZ-LOPEZ O :** A case of visceral leishmaniasis (abstract).
Revista de Investigacion Clinica 1997; 49 : 231-235.

18 : **DANIEL GH :** Maladie de l'hypothalamus et de l'hypophyse.
in : Principe de médecine interne, dir. HARRISON TR. Edition française étudiante, Flammarion 1993; tome 2. pp. 1669.

19 : **DE KLEIJN E :** F.U.O. : a prospective multicenter clinical study.
Nijmegen, Druk, 1997. 196p (ISBN : 90-9010392-9).

20 : **DE KLEIJN E :** Correspondance. 1998.

21 : **DEMONTY J:** Comment j'explore une fièvre d'origine indéterminée.
Revue Médicale de Liège 1995; 50 : 396-397.

22 : **DERKS HM :** Polyarthritis und rezidivierendes fieber als leitsymptome des M.Whipple.
Medizinische Welt 1983; 34 : 686-687.

23 : **DRENTH J-P-H :** Le syndrome hyper-immunoglobuline D.
La Presse Médicale 1995; 24 : 1211-1213.

24 : **DUBOST JJ :** Fabry's disease : rare etiology of a long-term inflammatory syndrome (abstract).
Revue de Rhumatologie et Maladies Ostéoarticulaires 1986; 53 : 525-528.

25 : **DUFFAUT M :** Confrontation anatomo-clinique : une fièvre intermittente, isolée et prolongée.
Annale de Médecine Interne 1995; 146 : 481-487.

26 : **DUTOIT A :** Aspect clinique est évolutif de la maladie de HORTON. Étude rétrospective de 100 observations.
Annales de Cardiologie et d'Angéiologie1988; 37 : 199-204.

27 : **ESPOSITO AL :** A diagnostic approach to the adult with fever of unknow origin.
Archives of Internal Medicine 1979; 139 : 575-578.

28 : **Fièvre d'origine médicamenteuse.**
La Revue Prescrire 1988, comité de rédaction; 80 : 491.

29 : **FISCHER G :** Isolated tuberculosis of the pancreas masquerading as a pancreatic mass (abstract).
American Journal of Gastroenterology 1995; 90 : 2227-2230.

30 : **GEORGE JM :** Recurrent fever of unknown etiology : failure to demonstrate association between fever and plasma unconjugated etiocholanolone.
The Journal of Clinical Investigation 1969; 48 : 558-563.

31 : **GLICKMAN RM :** Maladies intestinales inflammatoires.
in : Principe de médecine interne, dir. HARRISON TR. Edition française étudiante, Flammarion 1993; tome 2. pp. 1269-1281.

32 : **GORBACH, BARTLETT, BLACKLOW :** Chronic meningitis.
in : Infectious Disease 1990, Edition Saunders. pp. 1455.

33 : **GUGLIELMI A :** Primary hepatic actinomycosis : a clinical case report and review of the literature (abstract).
Annali Italiani di Chirurgia 1991; 62 : 185-189.

34 : **GUILLET G :** Syndrome hyper-IgD : manifestations cutanées.
La Presse Médicale 1997 ; 26 : 1503-1508.

35 : **HARTER DH, PETERSDORF RG :** Méningite bactérienne et abcès cérebrale.
in : Principe de médecine interne, dir. HARRISON TR. Edition française étudiante, Flammarion 1993; tome 2. pp. 2025.

36 : **HOFFMANN JC :** Intestinal obstruction, progressive weight loss, and recurrent fever in two patients with mesenteric lesions (abstract).
Digestion 1998; 59 : 86-90.

37 : **HOFMANN T :** Isolated unilateral otitis with facial nerve paralysis as initial symptom of Wegener granulomatosis. An unusual clinical course (abstract).
Laryngorhinootologie 1998; 77 : 352-354.

38 : **HOU M :** Multiple quinine-dependent antibodies in a patient with episodic thrombocytopenia, neutropenia, lymphopenia and granulomatous hepatitis (abstract).
Blood 1997; 90 : 4806-4811.

39 : **HUNNINGHAKE GW :** Pneumopathies d'hypersencibilitées.
in : Principe de médecine interne, dir. HARRISON TR. Edition française étudiante, Flammarion 1993; tome 2. pp. 1053-1055.

40 : **HURLEY DL :** Fever in adults. What to do when the cause is not obvious ?
Postgraduate Medicine 1983; 74 : 232-244.

41 : **JACOBSON SK33 :** Chronic parvovirus B19 infection resulting in chronic fatigue syndrome : case history and review.
Clinical and Infectious Disease 1997; 24 : 1048-1051.

42 : **JANOWITZ P :** Yersinia enterocolitica infection with extraintestinal manifestations : cas report and overview (abstract).
Zeitschrift für Gastroenterol 1994; 32 : 152-156.

43 : **KAHN et PELTIER :** Lupus.
in : Maladies Systémiques 1982, Ed Flammarion. pp. 217.

44 : **KEMPER CA :** Inflammatory pseudotumor of intra-abdominal lymph nodes manifesting as recurrent fever of unknown origin : a cas report.
American Journal of Medicine 1991; 90 : 519-523.

45 : **KNOCKAERT D :** Recurrent or episodic fever of unknown origin : review of 45 cases and survey of the literature.
Medicine 1993; 72 : 184-196.

46 : **KNOCKAERT D :** Fever of unknown origin in the 1980s.
Archives of Internal Medicine 1992; 152 : 51-55.

47 : **KNOCKAERT D :** Fever of unknown origin, a literature survey.
Acta Clinica Belgica 1992; 47 : 42-57.

48 : **KNOCKAERT D :** Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin.
Clinical Infectious Diseases 1994; 18 : 601-605.

49 : **KNOCKAERT D :** Fever of unknown origin in elderly patients.
Journal of American Geriatric Society 1993; 41 : 1187-1192.

50 : **KRAUS I :** Whipple's disease : abdominal lymphoma, intermittent fever and recurrent arthralgias (abstract).
Deutsch medizinische wochenschrift 1989; 114 : 1207-1209.

51 : **KRUEGER DW :** Recurrent fever of unknown origin, coma, and meningismus due to a leaking craniopharyngioma.
American Journal of Medicine 1988; 84 : 543-545.

52 : **LAFAIX C :** Approche diagnostique des fièvres au long cours.
Annales de Médecine Interne 1977; 128 : 99-106.

53 : **LAFORGIA A :** Wegner's syndrome (or granulomatosis). A clinical cas (abstract).
Minerva Stomatol 1993; 42 : 547-552.

54 : **LARSON EB :** Fever of undetermined origin : Diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980.
Medicine 1982; 61 : 269-292.

55 : **LENZEN R :** The aorto-enteric fistula : a rare, but important cause of upper gastrointestinal hemorrhage (abstract).
Zeitschrift für Gastroenterol 1989; 27 : 267-271.

56 : **LIM AG :** Pyrexia and breathlessness in a patient with cadiac pacemaker.
Postgraduate Medical Journal 1996; 72 : 571-573.

57 : **LIOZON F :** La maladie de HORTON.
Annales de Médecine Interne 1989; 2 : 122-141.

58 : **LLOYD AR :** Recurrent fever in Sjogren's syndrom.
Medical Journal of Australia 1989; 151 : 163-164.

59 : **LORTHOLARY O :** Fever of unknown origin : a retrospective multicentric study of 103 cases, 1980-1988.
European Journal of Internal Medicine 1992; 3 : 109-120.

60 : **MANDELL, DOUGLAS, BENNETT :** Fever.
in : Principles and Practice of Infectious Diseases, 37éme Ed : 464-468.

61 : **MANDELL, DOUGLAS, BENNETT :** Trypanosomiase.
in : Principles and Practice of Infectious Diseases, 37éme Ed : p2035, Section G.

62 : **MARSCHALL GS :** Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphtous stomatitis.
Journal of Pediatric 1987; 110 : 43-46.

63 : **MAC-DERMOTT EM :** Clinical spectrum of familial Hibernian fever (abstract).
Mayo Clinic Proceedings 1997; 72 : 806-807.

64 : **MAC-NEIL BJ :** A prospective study of computed tomography, ultrasound, and Gallium imaging in patients with fever.
Radiology 1981; 139 : 647-653.

65 : **MONFORTE-MUNOZ H :** inflammatory pseudotumor of the pleen.
Report of two cases with a rewiev of the literature.
American Journal of Clinical Pathology 1991; 96 : 491-495.

66 : **MORTIER E :** Fièvre avec vitesse de sédimentation normale.
Concours Médical (note brève), avril 1997 : 862.

67 : **MOURATIDIS B :** The role of gallium-67 scanning in febrile patients.
Australasian Radiology 1994; 38 : 193-195.

68 : **MURA P :** Mesure de la température corporelle.
La Revue Prescrire 1998; 190 (supplément) : 883-907.

69 : **MURRAY HW :** Fever and pulmonary thromboembolism.
American Journal of Medicine 1979; 67 : 232-235.

70 : **OSTERWALDER P :** Intermittent fever of unknown origin (abstract).
Deutsch Medizinische Wochenschrift 1998; 123 : 761-765.

71 : **OTTERMANN U :** Chronic recurrent fever as the sole symptom of yersinia enterocolitica infection (abstract).
Deutsch Medizinische Wochenschrift 1989; 114 : 335-336.

72 : **PERINE PL :** Fièvres récurrentes.
in : Principe de médecine interne, dir. HARRISON TR. Edition française étudiante, Flammarion 1993; tome 1. pp. 666-667.

73 : **PETERSDORF RG, BEESON PB :** Fever of unexplained origin : report on 100 cases.
Medicine 1961; 40 : 1-30.

74 : **PETERSDORF RG :** Fever of unknown origin : an old friend revisited.
Archive of Internal Medicine 1992; 152 : 21-22.

75 : **PIETTE AM :** Une nouvelle cause de fièvre polongée inexpliquée : les traitements progestatifs.
La Presse Médicale 1994; 23 : 1699-1702.

76 : **PITZ CC :** Fever as presenting symptom of multiple myeloma (abstract).
Netherlands Journal of Medicine 1998; 53 : 256-259.

77 : **POUCHOT J :** Maladie de STILL de l'adulte.
Annales de Médecine Interne 1998; 149 : 120-136.

78 : **PUDDU P :** Schnitzler's syndrome : report of a new case and review of the literature.
Clinical and Experimental Rheumatology 1997; 15 : 91-95.

79 : **QUILICHINI R :** La maladie de HORTON : formes paucisymptomatiques.
La Semaine des Hôpitaux de Paris 1983; 59 : 2262-2265.

80 : **REIMANN HA :** Etiocholanolone and fever.
Annals of Internal Medicine 1968; 68 : 495-496.

81 : **RINGE JD :** Staphylococcal spondylitis : cause of a recurrent fever for 24 years (abstract).
Deutsch Medizinische Wochenschrift 1983; 108 : 1680-1683.

82 : **ROBERTS JA :** Loch fyne fever : a new diagnosis ?
British Journal of Clinical Practice 1983; 37 : 313-314.

83 : **ROOT RK, PETERSDORF RG :** Frissons et fièvre.
in : Principe de médecine interne, dir. HARRISON TR. Edition française étudiante, Flammarion 1993; tome 1. pp. 125-133.

84 : **ROUGE P :** Examens systématiques dans le diagnostic des fièvres prolongées inexpliquées.
Lyon Médical 1981; 245 : 59-63.

85 : **RUTANEN EM :** Recurrent fever associated with progesterone action...
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1993; 76 : 1594-1598.

86 : **SAFRAN D :** Infalmmatory pseudotumors of the spleen.
Archives of Surgery 1991; 126 : 904-908.

87 : **SANCHEZ-MUNOZ LA :** Relapsing polychondritis with atypical presentation. (abstract).
Annales de Medicina Interna 1996; 13 : 181-184.

88 : **SAY JA :** Endocardites infectieuses du coeur droit chez les patients non toxicomanes. A propos de sept observations.
Thèse Limoges 1997; n° 161.

89 : **SHEU SS :** Fabry's disease : clinical pathologic and biochemical manifestations in two chinese males (abstract).
Chung Hua I Hsueh Tsa Chih 1994; 54 : 368-372.

90 : **SORIA P :** Fièvres prolongées : intérêt diagnostique des différents examens complémentaires.
Thèse Limoges 1997; n° 112.

91 : **SPANOS PK :** The management of infected abdominal aortic grafts and graft-enteric fistula.
Annals of Surgery 1976; 183 : 397-400.

92 : **STEERE AC :** Borreliose de Lyme.
in : Principe de médecine interne, dir. HARRISON TR. Edition française étudiante, Flammarion 1993; tome 1. pp. 667-668.

93 : **TAK PP :** Unusual manifestations of Yersinia enterocolitica infections diagnosed using novel methods
Clinical Infectious Disease 1992; 15 : 645-649.

94 : **TELENTI A :** Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin.
Mayo Clinic Proceedings 1989; 64 : 44-50.

95 : **TESTUD F :** La fièvre des métaux.
Concours Médical 1995; 39 : 3195-3197.

96 : **TOMKOVA H :** Schnitzler's syndrome versus adult onset Still's disease.
European Journal of Dermatology 1998; 8 : 118-121.

97 : **VAN DER MEER JWM :** Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever : a new syndrome.
The Lancet 1984; i : 1087-1090.

98 : **VAN EDE AE :** Chronic recurrent polychondritis (abstract).
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1994; 138 : 1963-1966.

99 : **VILDE JL :** Borrélioses.
in : Traité de Médecine Interne, dir. GODEAU P. 3ème Edition, Flammarion. pp. 1610-1612.

100 : **VILDE JL :** Brucellose.
in : Traité de Médecine Interne, dir. GODEAU P. 3ème Edition, Flammarion. pp. 1592-1594.

101 : **WALLI F :** Pseudo-lupus : a minor episode in the history of medicine.
Schweiz Medizinische Wochenschrift 1981; 111 : 1398-1405.

102 : **WEBER P :** False-positive gliadin and endomycium antibodies and exocrine pancreatic insufficiency as pitfalls in the differential diagnosis of Crohn's versus celiac disease (abstract).
American Journal of Gastroenterology 1998; 93 : 1177-1179.

103 : **WINCKELMANN G :** Über 6 monate bestehendes rezidivierendes fieber ungeklärter ursach.
Deutsch Medizinische Wochenschrift 1982; 107 : 1003-1007.

104 : **WOLFF SM :** Unusual etiologies of fever and their evaluation.
Annual Review of Medicine 1975; 26 : 277-281.

105 : **WOLFF SM :** Maladie périodique (polysérite familiale paroxystique).
in : Principe de médecine interne, dir. HARRISON TR. Edition française étudiante, Flammarion 1993; tome 2. pp. 1469-1470.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 : p.3

Introduction

1) Généralités p.4

2) Critères retenus des fièvre prolongées intermittentes p.5

3) Objectifs de l'étude p.6

CHAPITRE 2 : p.7

Description clinique et para-clinique des patients p.8

CHAPITRE 3 : p.35

Méthodologie

1) Sélection des patients p.36

2) Informations cliniques p.36

3) Explorations para-cliniques p.36

4) Etiologies p.37

5) Délais diagnostiques p.38

6) Prises en charges antérieures p.38

7) Thérapeutique p.38

8) Prises en charge et suivi p.38

CHAPITRE 4 : p.39

Généralités sur la population

1) Recrutement par année p.40

2) Répartition par âge p.40

3) Répartition par sexe p.41

4) Présentation des accès fébriles et durée de la fièvre p.41

5) Prises en charges antérieures p.42

CHAPITRE 5 : p.43

Contribution de la clinique, des explorations et leur rentabilité

1) Contribution de l'anamnèse et de l'examen clinique p.44

2) Contribution des examens complémentaires p.47

CHAPITRE 6 : p.55

Diagnostics

1) Généralités p.56

2) Répartition des étiologies p.57

3) Influence de la durée de la fièvre p.58

4) Délais diagnostiques p.59

5) Prises en charges antérieures et influence sur le délai diagnostique p.61

6) Traitements étiologiques p.62

7) Traitements d'épreuve p.62

8) Diagnostics associés, identifiés, au cour de l'exploration de la fièvre intermittente p.64

CHAPITRE 7 : p.66

Fièvre intermittente de cause indéterminée, suivi et évolution

CHAPITRE 8 : p.67

Discussion

1) Fièvres prolongées : définition p.68

2) Fièvres prolongées intermittentes ou récurrentes : définition p.71

3) Comparaison de notre étude à la littérature p.77

4) Rentabilité des examens complémentaires p.102

5) Profil et devenir des fièvres intermittentes de cause indéterminée p.107

6) Les traitements proposés p.109

7) Revue de la littérature des diagnostics de fièvre prolongée intermittente p.111

8) Propositions personnelles concernant l'approche diagnostique p. 115

9) Conclusion p.119

ANNEXE p.120

BIBLIOGRAPHIE p.125

Notre étude comporte 22 patients souffrant de fièvre intermittente ou récurrente d'évolution prolongée, constituant la troisième grande série sur le sujet. Nos critères d'inclusion sont : une fièvre supérieure à 38,3°C, plus de trois épisodes fébriles, évolution depuis plus de trois mois, des accès fébriles de plus de 48H non induits et une absence de périodicité. Un diagnostic est confirmé dans 54,5% des cas. Les étiologies infectieuses représentent 33,3% des diagnostics, les tumeurs 16,6%, les maladies systémiques 16,6%, les fièvres factices 8,3%, les étiologies diverses 25%. Notre comparaison avec la littérature, nous permet d'évaluer la fréquence des différentes étiologies, la rentabilité des examens complémentaires et de proposer une approche diagnostique spécifique.

Mots clefs :

Fièvre prolongée
Fièvre épisodique
Fièvre récurrente
Fièvre intermittente
Fièvre d'origine indéterminée

Our study comprises 22 patients suffering from prolonged recurrent or episodic fever, constituting the third great series on the subject. Our inclusion criteria are : fever higher than 38,3°C (101°F), total duration (or length) of fever more than three months; more than three bouts of fever, duration of the non-induced bouts of fever of more than 48h and absence of true periodicity. A diagnosis is confirmed in 54,5%. The infectious etiologies account for 33,3% of the diagnoses, the tumors 16,6%, the systemic diseases 16,6%, the factitious fevers 8,3%, the various etiologies 25%. Our comparison with the literature enables us to evaluate the frequency of etiologies, the yield of each diagnostic tests and to propose a specific diagnostic approach.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promet et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

ION A IMPRIMER N° 9

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Notre étude comporte 22 patients souffrant de fièvre intermittente ou récurrente d'évolution prolongée, constituant la troisième grande série sur le sujet. Nos critères d'inclusion sont : une fièvre supérieure à 38,3°C, plus de trois épisodes fébriles, évolution depuis plus de trois mois, des accès fébriles de plus de 48H non induits et une absence de périodicité. Un diagnostic est confirmé dans 54,5% des cas. Les étiologies infectieuses représentent 33,3% des diagnostics, les tumeurs 16,6%, les maladies systémiques 16,6%, les fièvres factices 8,3%, les étiologies diverses 25%. Notre comparaison avec la littérature, nous permet d'évaluer la fréquence des différentes étiologies, la rentabilité des examens complémentaires et de proposer une approche diagnostique spécifique.

Mots clefs :

Fièvre prolongée
Fièvre épisodique
Fièvre récurrente
Fièvre intermittente
Fièvre d'origine indéterminée

Our study comprises 22 patients suffering from prolonged recurrent or episodic fever, constituting the third great series on the subject. Our inclusion criteria are : fever higher than 38,3°C (101°F), total duration (or length) of fever more than three months; more than three bouts of fever, duration of the non-induced bouts of fever of more than 48h and absence of true periodicity. A diagnosis is confirmed in 54,5%. The infectious etiologies account for 33,3% of the diagnoses, the tumors 16,6%, the systemic diseases 16,6%, the factitious fevers 8,3%, the various etiologies 25%. Our comparison with the literature enables us to evaluate the frequency of etiologies, the yield of each diagnostic tests and to propose a specific diagnostic approach.