

Fièvre persistante

Prof. Pierre-Auguste Petignat

Jeudis de formation continue

26.9.2019

1. Définition
2. Anamnèse
3. Epidémiologie
4. Démarche diagnostique
5. Algorithme
6. Pronostic
7. Messages clés

❑ Fièvre

= élévation de la température corporelle produite par le corps par dérèglement du « thermostat » central situé dans l'hypothalamus, au-dessus de la norme (37 à 37,5 °C).

❑ Hyperthermie

= élévation de la température du corps, au-dessus de la norme, par accumulation de chaleur issue de l'environnement (chaleur exogène) :

- **Insolation** : exposition à la chaleur du soleil.
- **Coup de chaleur** : exposition à la chaleur ambiante
- **Coup de chaleur d'effort** : mauvaise évacuation de la chaleur

❑ Hyperpyrexie

= fièvre élevée (>41°C) observée chez les patients avec infections sévères et surtout en cas d'hémorragie du SNC.

REF.: Pathophysiology and treatment of fever in adults. [UpToDate](#).

Fever **U**nknown **O**rigin

FUO

Fèvre d'**O**rigine **I**ndéterminée

FOI

Fèvre **P**rolongée **I**nexpliquée

FPI

Représente le diagnostic chez **3% des patients hospitalisés** et dans **1-2% des consultations** d'un centre d'infectiologie⁴

Définition ① fièvre supérieure à 38°3 C

② évoluant depuis plus de trois semaines,

③ dont le diagnostic n'est pas établi après trois jours
d'hospitalisation ou deux consultations externes

en **1961** une semaine d'investigations hospitalières¹

en **1991**, durée réduite 3 jours ou 2 consultations²

➔ Critères quantitatifs (durée préalable des investigations)
et non qualitatifs (nature des investigations)

1. Petersdorf RG, Beeson PB. **Fever of unexplained origin**: report on 100 cases. Medicine **1961**;40:1–30.

2. Durack DT, Street AC. **Fever of unknown origin** – reexamined and redefined. Curr Clin Top Infect Dis **1991**;11:35–51.

3. Knockaert DC. **Recurrent fevers of unknown origin**. Infect Dis Clin N Am **2007**;21:1189–211.

Fièvres **Récurrentes Prolongées** ou **Periodic Fever**¹

Les fièvres récurrentes prolongées sont par définition des fièvres prolongées car elles récidivent, entité individualisée pour la première fois en 1974¹:

- 1) Survenue d'épisodes fébriles répétés (FPI classiques)
- 2) Spontanément résolutifs
- 3) Episode, plus ou moins stéréotypé, de durée limitée séparé par des intervalles libres d'apyrexie (> 48h, 2 sem)²
- 4) Les épisodes fébriles se reproduisent pdt des semaines, mois ou années

Les fièvres récurrentes sont fréquentes, entre **18 et 42%** des fièvres inexpliquées selon les séries ^{3,4}

1. Reiman HA, Mc Closkey RV. **Periodic fever**: diagnostic and therapeutic problems. JAMA **1974**;228:1662–4.
2. Knockaert DC et al. **Recurrent or episodic fever of unknown origin**. Review of 45 cases and survey of the literature. Medicine **1993**;72:184–96.
3. Bleeker-Rovers CP et al. **A prospective multicenter study on fever of unknown origin** : The yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore) **2007**;86:26-38.
4. Vidal E. **Fièvres récurrentes non génétiques**. Rev Med Interne **2006**;27:S261-3.

Fièvres Récurrentes Prolongées ou Periodic Fever¹

1. Fréquentes, **18 à 42%** des fièvres inexpliquées selon les séries⁶
2. Patients plus jeunes, symptomatologie plus longue (mois, années)²
3. Absence de diagnostic plus fréquente, ~ 50% sans diagnostic²
4. Les causes sont différentes (maladies plus rares) :

	1961 ³	1992 ⁴	2009 ⁵	1993 ⁵	2006 ⁶
Nbre de patients	100	199	280	45	87
Sans diagnostic	9%	25.6%	32.8%	52%	45%
Infections	39.6%	30.4%	15.9%	18%	20.8%
Néoplasies	20.9%	9.5%	30.3%	9%	27%
Maladies inflamm.	18.7%	31.1%	40.2%	22.7%	16.6%
Causes diverses	20.9%	29.1%	13.6%	59%	58.3%

1. Reiman HA, Mc Closkey RV. **Periodic fever**: diagnostic and therapeutic problems. JAMA **1974**;228:1662-4.
2. Knockaert DC et al. **Recurrent or episodic fever of unknown origin**. Review of 45 cases and survey of the literature. Medicine **1993**;72:184-96
3. Petersdorf RG, Beeson PB. **Fever of unexplained origin**: report on 100 cases. Medicine **1961**;40:1-30.
4. Knockaert DC et al. **Fever of unknown origin in the 1980s**. Arch Intern Med 1992; 152:51-5
5. Hot A. et al. **Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of FUO**. Arch Intern Med **2009**;169:2018-23
6. Vidal E. **Fièvres récurrentes non génétiques**. Rev Med Interne **2006**;27:S261-3.

Causes infectieuses de fièvres récurrentes.

Causes fréquentes

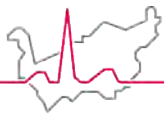
- Fièvres canalaires Voies biliaires, sigmoïdites, urinaires
- Foyer bactérien profond localisé
- Infection sur matériel étranger Thromboses septiques jugulaires ou sous-clavières si VVC
- Endocardites infectieuses Si valvulopathie ou pacemaker-> embolies pulmonaires septiques

Causes rares

- Tuberculose Si âgé ou fragilisé (cirrhose, dialyse, corticothérapie)
- Yersiniose (*Yersinia enterocolitica*) Si cirrhose, hémochromatose, sérologie peu spécifique

Causes exceptionnelles

- Brucellose
- Fièvre Q
- Bartonelloses
- Rickettsioses
- Paludisme
- Borrélioses récurrentes (fièvres récurrentes à poux, fièvres récurrentes à tiques)
- Méningococcémie chronique Fièvre intermittente 62% cas, érythème maculo-papuleux, arthralgies
- Fièvres transmises par morsure de rat (infection à *Streptobacillus moniliformis*, sodoku)
- Maladie de Whipple Tropheryma whipplei, fièvre et endocardite à hémoc négatives
- Trypanosomiase africaine
- Leishmaniose viscérale
- Mélioïdose Burkholderia pseudomallei, Asie du Sud Est
- Syndrome inflammatoire de reconstitution immune



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Tumeurs



Hôpitaux
Universitaires
Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Causes tumorales de fièvres récurrentes.

Causes fréquentes

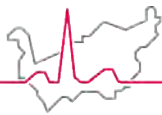
- Cancer du côlon ATD polype, AF, carence martiale; fièvre liée à bactériémie E.coli, S gallolyticus, anaérobies
- Lymphome malin non-Hodgkinien Fièvre et ADP, fait penser à une maladie virale mais si récidive ...
- Maladie de Hodgkin

Causes rares

- Myélome
- Syndromes myélodysplasiques
- Syndromes myéloprolifératifs

Causes exceptionnelles

- Mastocytose
- Histiocytoses
- Maladie de Castleman Hyperplasie angio-folliculaire ganglionnaire
- Syndrome de Schnitzler Fièvre, urticaire chronique, signes rx osseux (hyperostose) sur gammopathie monoclonale IgM



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Pathologies inflammatoires



Hôpitaux
Universitaires
Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Causes inflammatoires de fièvres récurrentes.

Causes fréquentes

Maladie de Still de l'adulte

Maladie de Behçet

Fièvre élevée, arthralgies, éruption maculo-papuleuse, leucocytose et hyperferritinémie

Causes rares

Polychondrite atrophiante

Maladie de Horton

Lupus érythémateux systémique

Spondyloarthrites

Chondrocalcinose articulaire

Sarcoïdose

Maladie de Crohn

Causes exceptionnelles

Vascularites à ANCA

Périartérite noueuse

Maladie de Takayasu

Syndrome de Kikuchi-Fujimoto

Fièvre et adénopathie

Causes diverses de fièvres récurrentes.

Pneumopathies d'hypersensibilité

Alvéolites allergiques extrinsèques

Fièvres aux métaux (« fièvre du lundi matin »)

Exposition aux fumées de métaux, frissons, myalgies, arthralgies, goût métallique, tolérance et récurrence lundi

Myxome cardiaque

Maladie veineuse thromboembolique

Embolies de cristaux de cholestérol

Phéochromocytome et paragangliomes

Fièvres médicamenteuses

Fièvres factices

Gastroplasties

Micro-inhalations fièvre nocturne , toux, pyrosis

Hémolyses

Maladie de Gaucher

Déficit en bêta-glucosidase, infarctus osseux, ostéonécrose

Maladie de Fabry

Déficit en alpha-galactosidase A, liée à X, infarctus osseux, acroparésthésies

Syndrome PFAPA

Periodic Fever Aphthous Stomatitis Pharyngitis cervical Adenitis

Fièvres récurrentes héréditaires

SORT: KEY RECOMMENDATIONS FOR PRACTICE

<i>Clinical recommendation</i>	<i>Evidence rating</i>	<i>References</i>
A comprehensive history and physical examination should be performed if there are no localizing signs and symptoms in patients with prolonged febrile illness.	C	15, 17-21
Potentially diagnostic clues should be sought during the history and physical examination to guide further evaluation of prolonged febrile illness.	C	15-17
In patients with a prolonged febrile illness, a minimum diagnostic workup should be performed before classifying the disease process as a fever of unknown origin.	C	1, 2, 4-7, 15-20, 27
Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels should be measured in the initial workup of a patient who has prolonged febrile illness without a clear source.	C	5, 15, 28, 29
In patients who have a fever of unknown origin with an elevated erythrocyte sedimentation rate and/or C-reactive protein levels, and who have not received a diagnosis after initial evaluation, 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan with or without computed tomography may be useful in reaching a diagnosis.	C	15, 37-40
If noninvasive diagnostic tests are unrevealing, then the invasive test of choice is a tissue biopsy because of the relatively high diagnostic yield. Depending on clinical clues, this may include liver, lymph node, temporal artery, or bone marrow biopsy.	C	2, 3, 5, 15, 19, 22, 27, 41

A = consistent, good-quality patient-oriented evidence; B = inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence; C = consensus, disease-oriented evidence, usual practice, expert opinion, or case series. For information about the SORT evidence rating system, go to <http://www.aafp.org/afpsort>.

1. Importance de l'anamnèse ciblée ou dirigée
2. Recherche selon l'épidémiologie la plus fréquente

Géographie (voyages)

Exposition (profession, animaux)

Age > 65 ans

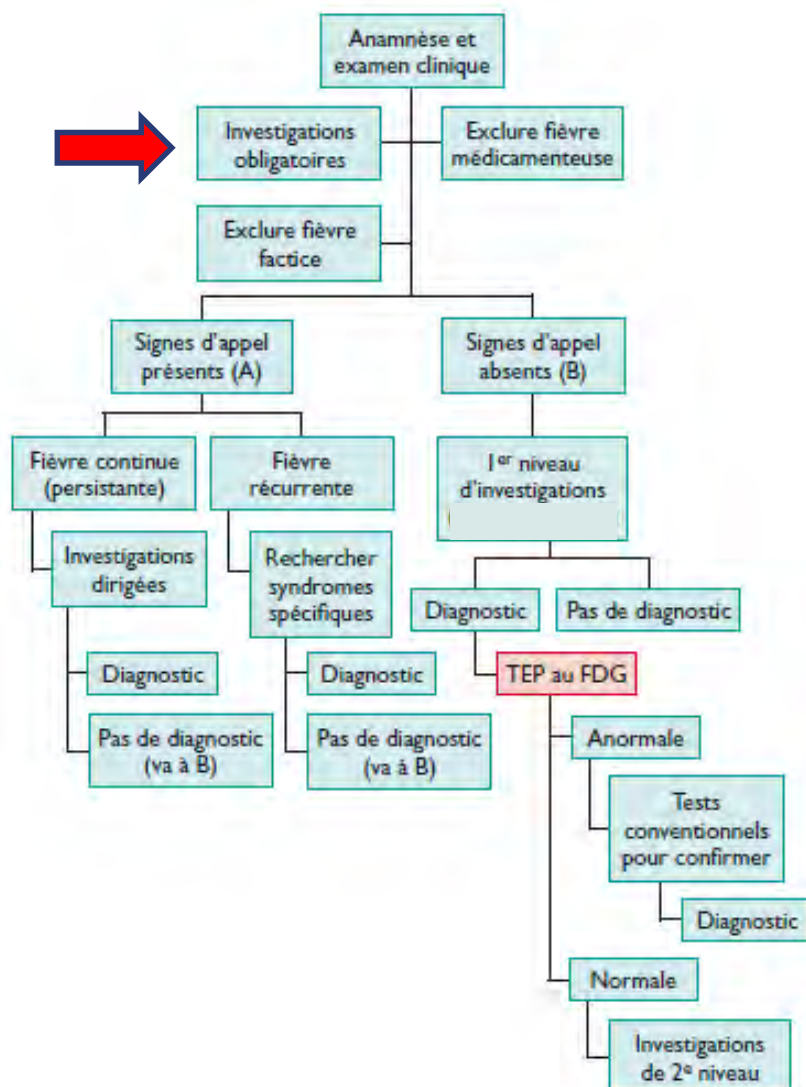
Fever of unknown origin in elderly patients. Knockaert DC et al. J Am Geriatric Soc. **1993**; 41(11):1187

- 31% maladies rhumatologiques, artérite à cellules géantes, polymyalgia rhumatica, sarcoïdose
- 25% infections
- 12% tumeurs

Etat immunitaire si HIV, 79% infection (50% mycobactéries)

Pyrexia of undetermined origin in patients with human immunodeficiency virus infection and AIDS. Miller RF et al. Int J STD AIDS **1996**;7(3):170.

3. Rechercher une étiologie
infectieuse, inflammatoire, néoplasique, **autres**



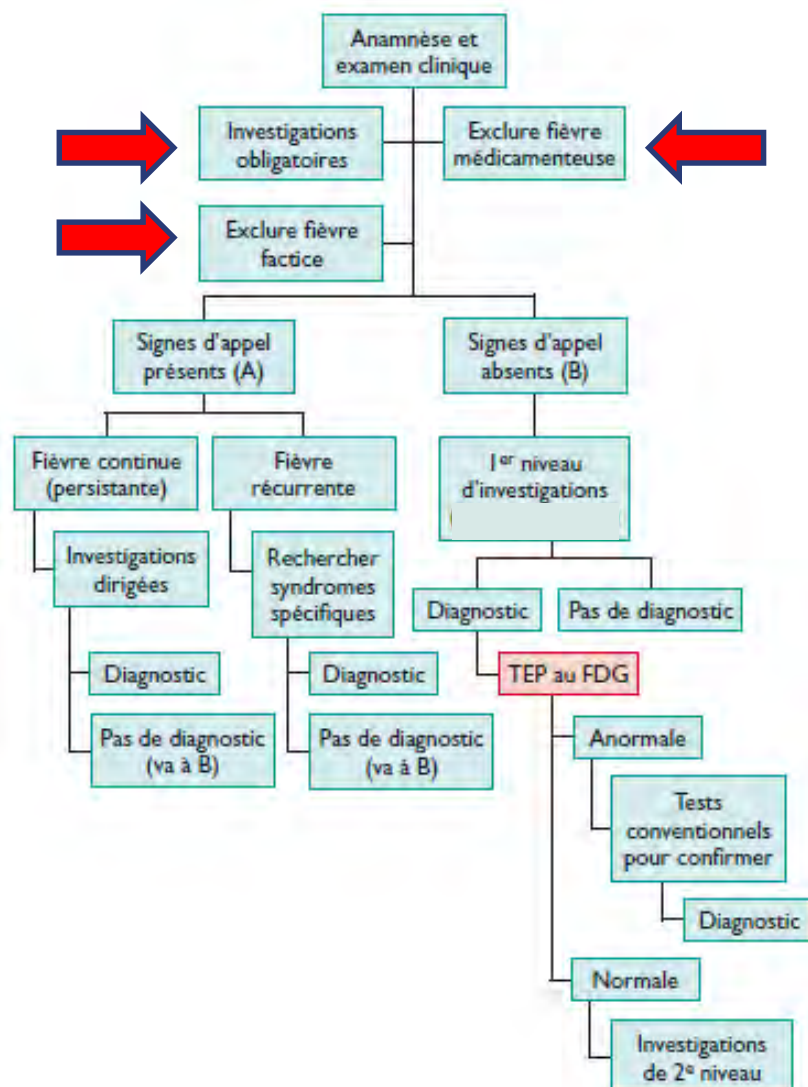
AVANT de parler de FOI (3 jours d'hosp ou 2 consultations amb.) :

➔ bilan à la recherche de foyer, inflammation, néoplasie^{1,2} :

- Formule sanguine complète (répartition)
- Chimie sanguine, avec tests hépatiques complets, LDH et CK
- Vitesse de sédimentation et CRP
- Electrophorèse des protéines sanguines ¹ (en 2^e intention selon Mourad ²)
- Facteur rhumatoïde et facteurs antinucléaires
- Examen cytot bactériologique urinaire
- Hémocultures (3 paires) avant toute antibiothérapie
- Sérologies CMV, EBV, VIH et autres, selon épidémiologie
- Mantoux et dosage de l'interféron (test QuantiFERON ou TB-spot)
- Radiographie du thorax
- Echographie abdominale (souvent CT thoraco-abdominal)

1. Poncini G. et al. Approach to fever of unknown origin : the role of positron-emission tomography. Rev Med Suisse **2010** ; 6 : 249-53

2. Mourad O et al. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med **2003**;163(5);545-51.



FIEVRE d'ORIGINE MEDICAMENTEUSE¹

- ❑ 1/3 des pts souffrent de réactions médicamenteuses
- ❑ 25% des cas, la fièvre s'accompagne d'éosinophilie, rash cut.
- ❑ Médicaments le plus souvent incriminés (7A):

Antimicrobiens Antihistaminiques : anti-H1, anti-H2

AINS Antithyroïdiens, Iodes

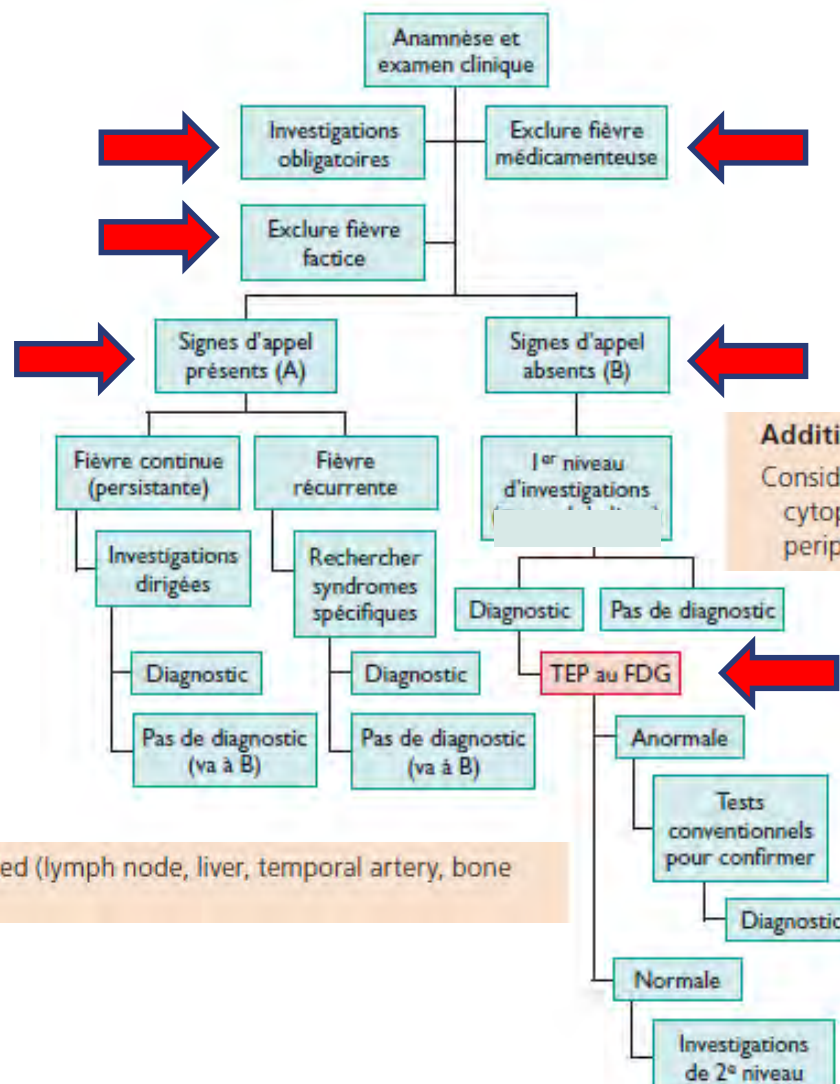
Antiépileptiques (phénytoïne, barbituriques)

Anti arythmiques (digoxine, quinidine, procainamide)

Antihypertenseurs (hydralazine, méthyldopa)

1. Pathophysiology and treatment of fever in adults. UpToDate.

ALGORITHME



Additional diagnostic workup

Consider measuring ferritin level, cryoglobulins, antineutrophil cytoplasmic antibodies, thyroid testing, complement studies, peripheral blood smear, serum protein electrophoresis

Algorithme non validé même si dans la pratique le PET est utilisé très tôt;
PET validé par les assurances dans l'indication de suspicion de vasculite

Tissue biopsy as indicated (lymph node, liver, temporal artery, bone marrow)

1. Poncini G. et al. Approach to fever of unknown origin : the role of positron-emission tomography. *Rev Med Suisse* **2010** ; 6 : 249-53
2. .EC. HERSCH et al. Prolonged Febrile Illness and Fever of Unknown Origin in Adults. *Am Fam Physician*. **2014**;90(2):91-96.



Hôpital du Valais
Spital Wallis

ALGORITHMME



Hôpitaux
Universitaires
Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

Approach to the Adult Patient with Fever of Unknown Origin

ALAN R. ROTH, D.O., and GINA M. BASELLO, D.O., Jamaica Hospital Medical Center,
Mount Sinai School of Medicine Family Practice Residency Program, Jamaica, New York

FIGURE 1. Algorithm for the diagnosis of fever of unknown origin.

CBC = complete blood count;

LFT = liver function test;

ESR = erythrocyte sedimentation rate;

PPD = purified protein derivative;

CT = computed tomography;

AFB = acid-fast bacilli;

HIV = human immunodeficiency virus;

CMV = cytomegalovirus;

EBV = Epstein-Barr virus;

ASO = antistreptolysin-O antibodies;

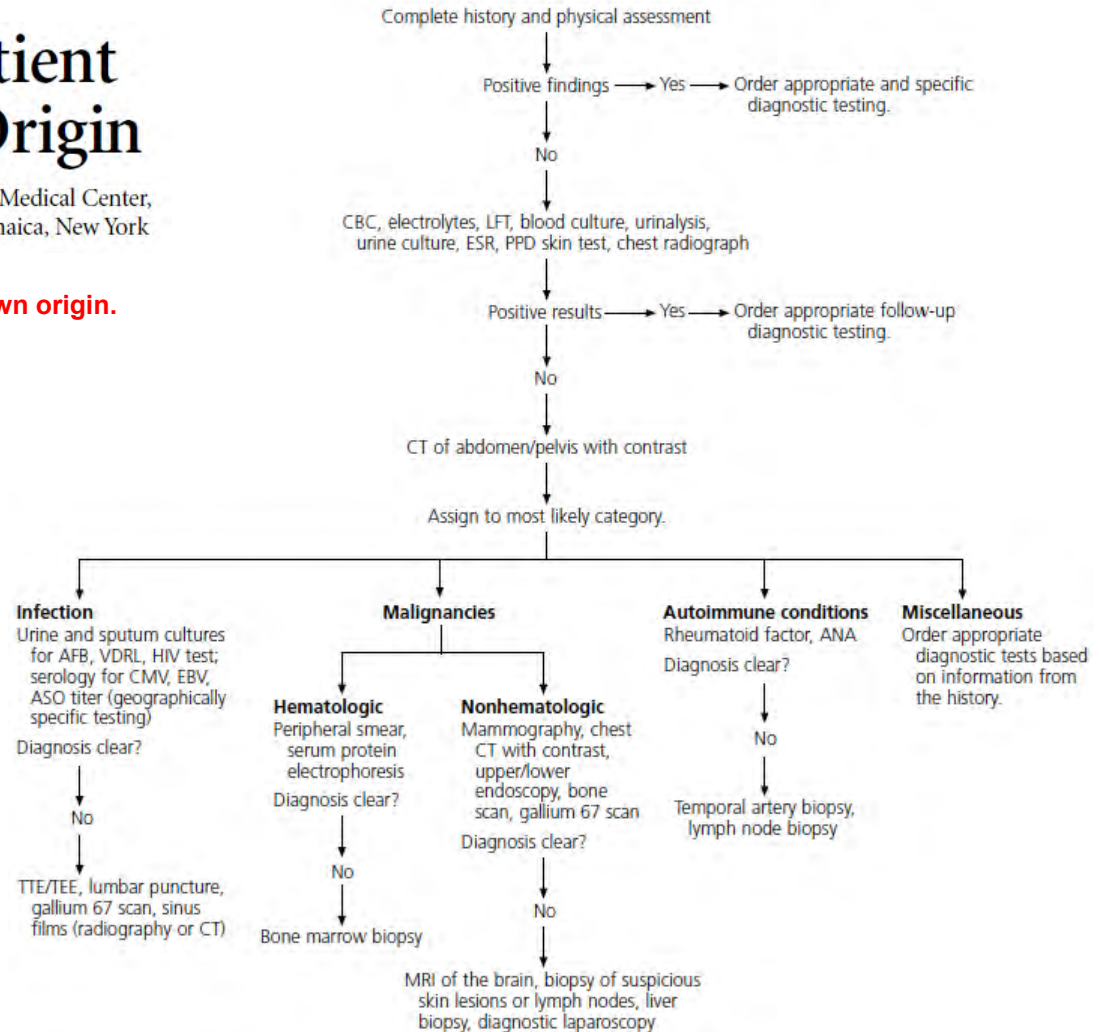
ANA = antinuclear antibody;

TTE = transthoracic echocardiography;

TEE = transesophageal echocardiography;

MRI = magnetic resonance imaging)

Diagnosis of Fever of Unknown Origin



T. Zenone / La Revue de médecine interne 36 (2015) 457–466

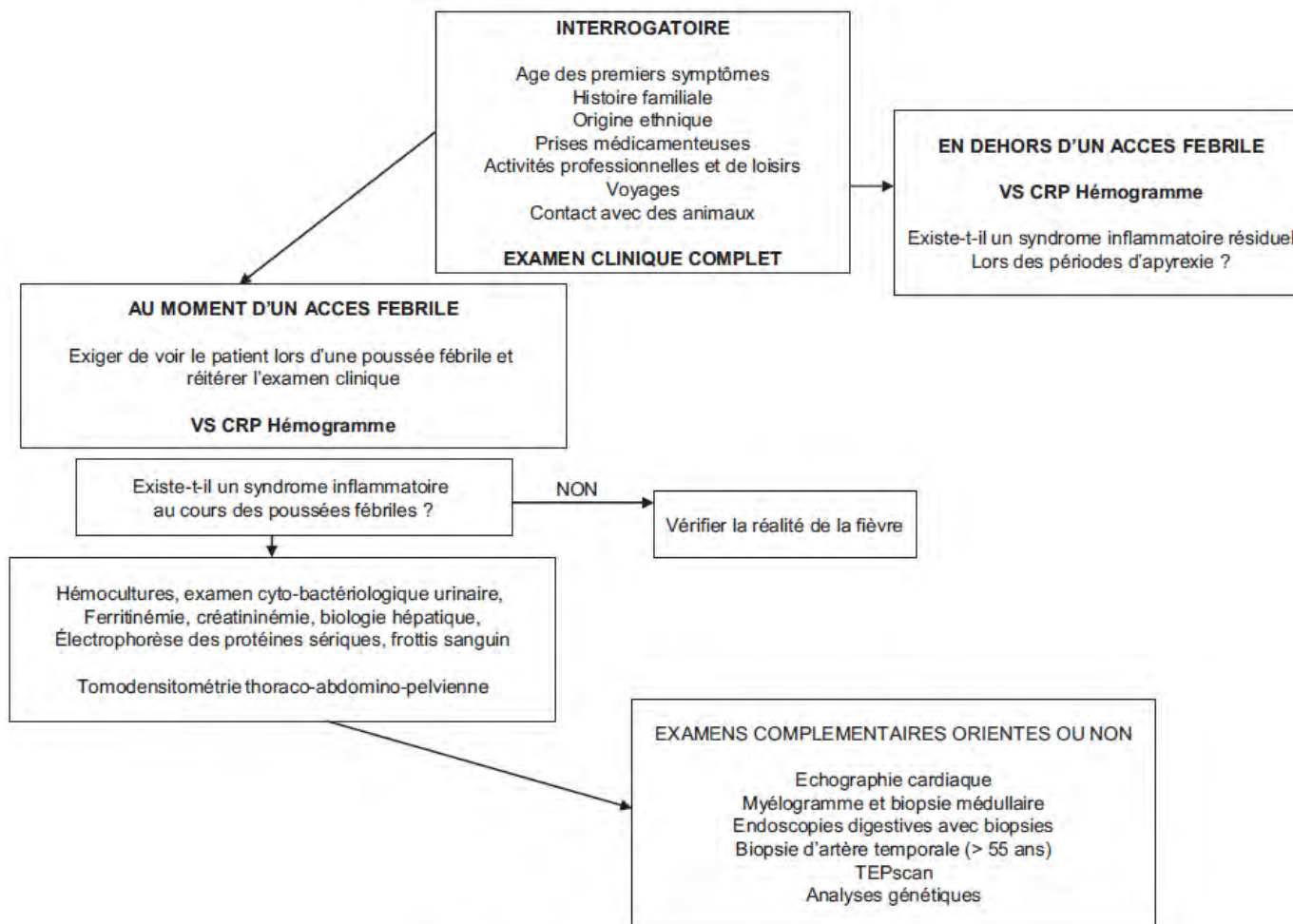
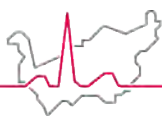


Fig. 2. Stratégie diagnostique devant une fièvre récurrente.



Hôpital du Valais
Spital Wallis

ALGORITHME

Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults

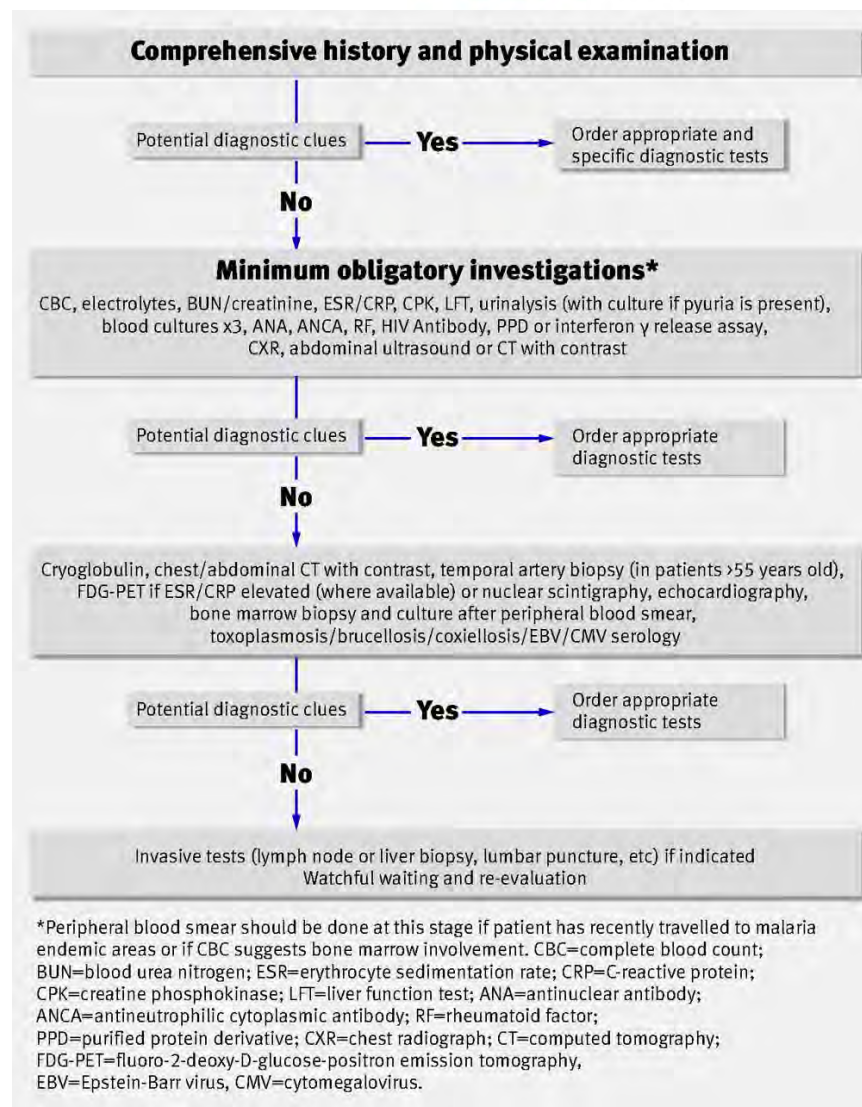
George M Varghese et al.
BMJ 2010;341:c5470



Hôpitaux
Universitaires
Genève



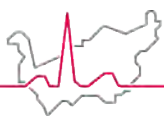
UNIVERSITÉ
DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE



1. Large étude prospective a trouvé une mortalité attributable de seulement 3.2% à 5 ans chez les personnes avec fièvre d'origine inconnue sans diagnostic identifié
2. La même étude de Knockaert montra que les patients avec FOI, en l'absence de diagnostic, ne présente plus de fièvre, ce qui représente un bon pronostic pour les patients restant sans diagnostic.

1, Knockaert DC et al.. [Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin](#). Arch Intern Med **1996**;156:618-20

1. Utilité du FDG-PET combiné avec CT : diagnostic, coût ?
2. Quels examens sont cost-effective ?
3. Que faut-il faire au minimum si les ressources sont limitées ?
4. Traitement empirique et pronostic ?
5. Rôle des biomarqueurs (procalcitonine) ?
6. Standardisation des définitions ?



Messages clés

Hôpital du Valais
Spital Wallis



Hôpitaux
Universitaires
Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Table 1. Definitions of Fever of Unknown Origin

Original (1961) ³	Temperature $\geq 101^{\circ}\text{F}$ (38.3°C) on several separate occasions Fever lasting longer than three weeks Evaluation of at least one week in the hospital
Revised (1991) ⁷	Temperature $\geq 101^{\circ}\text{F}$ on several separate occasions Fever lasting longer than three weeks Evaluation of at least three outpatient visits or three days in inpatient care
Qualitative ^{2,6,10-17}	Temperature $\geq 101^{\circ}\text{F}$ documented clinically on several separate occasions Appropriate initial diagnostic workup (inpatient or outpatient) does not reveal etiology of fever

Information from references 2, 3, 6, 7, and 10 through 17.

FUO ou FOI ou FPI

1. **Classiques** 2. Nosocomiales 3. Chez neutropénique 4. Associées au HIV³



1. Maladies infectieuses
2. Maladies néoplasiques
3. Maladies systémiques inflammatoires
4. Causes diverses

Fièvres Récurrentes Prolongées ou Periodic Fever¹

Fréquentes, entre **18 et 42%** des fièvres inexplicées selon les séries ^{3,4}

Patients plus jeunes avec symptomatologie plus longue (mois, années) ²

Absence de diagnostic plus fréquente, ~ 50% sans diagnostic ²

Les causes sont différentes, maladies plus rares

1. Causes diverses
2. Maladies infectieuses
2. Maladies néoplasiques
3. Maladies systémiques inflammatoires

1. Reiman HA, Mc Closkey RV. **Periodic fever**: diagnostic and therapeutic problems. JAMA **1974**;228:1662–4.

2. Knockaert DC et al. **Recurrent or episodic fever of unknown origin**. Review of 45 cases and survey of the literature. Medicine **1993**;72:184–96.

3. Bleeker-Rovers CP et al. **A prospective multicenter study on fever of unknown origin** : The yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore) **2007**;86:26–38.

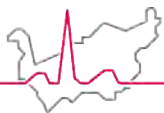
4. Vidal E. **Fièvres récurrentes non génétiques**. Rev Med Interne **2006**;27:S261–3.

Examens à envisager

1. Formule sanguine complète (répartition)
2. Chimie sanguine, avec tests hépatiques complets, LDH et CK
3. Vitesse de sédimentation et CRP
4. Electrophorèse des protéines sanguines ¹ (en 2^e intention selon Mourad ²)
5. Facteur rhumatoïde et facteurs antinucléaires
6. Examen cyto bactériologique urinaire
7. Hémocultures (3 paires) avant toute antibiothérapie
8. Sérologies CMV, EBV, VIH et autres, selon épidémiologie
9. Mantoux et dosage de l'interféron (test QuantiFERON ou TB-spot)
10. Radiographie du thorax
11. Echographie abdominale (souvent CT thoraco-abdominal)

12. Poncini G. et al. Approach to fever of unknown origin : the role of positron-emission tomography. Rev Med Suisse **2010** ; 6 : 249-53

13. Mourad O et al. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med **2003**;163(5);545-51.



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Merci de votre attention