

# Fièvre d'origine indéterminée: cheval, zèbre ou licorne?

Dre YASMINE ABI AAD<sup>a</sup>, Dre AUDE NGUYEN<sup>a</sup> et Pr BENEDIKT HUTTNER<sup>a,b</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 738-43

La fièvre d'origine indéterminée (FUO) reste un défi pour le praticien malgré les moyens diagnostiques disponibles actuellement, nécessitant une prise en charge détaillée et systématique. Les étiologies peuvent se classer en 4 groupes principaux: les maladies infectieuses, les maladies inflammatoires systémiques, les néoplasies et les diagnostics divers, plus rares, tels que les fièvres médicamenteuses ou d'origine endocrinienne. Un pourcentage non négligeable des FUO reste sans étiologie claire, et leur évolution est la plupart du temps spontanément favorable. Dans cet article, nous proposons un algorithme de démarche diagnostique par étapes et des indices pouvant amener à la pose d'un diagnostic. Cependant, le jugement clinique reste la clé du processus afin d'éviter des investigations futiles.

## Fever of unknown origin: horse, zebra or unicorn?

*Despite the diagnostic means currently available, fever of unknown origin (FUO) remains a diagnostic challenge for the practitioner, requiring a detailed and systematic approach. The etiologies can be classified into 4 main groups: infectious diseases, systemic inflammatory diseases, neoplasia and various rarer entities such as drug-induced or endocrine fevers. A non-negligible percentage of FUOs remains without a clear etiology, generally with a spontaneously favorable evolution. In this article, we propose an algorithm for a step-by-step diagnostic approach and highlight clues that can lead to a diagnosis. However, clinical judgment remains the main pillar in the proposed approach in order to avoid futile investigations.*

## DÉFINITION

Plus de 50 ans après la première définition de la fièvre d'origine indéterminée (FOI ou en anglais FUO – «Fever of Unknown Origin») dans la littérature, cette entité demeure un défi diagnostique. Petersdorf et Beeson ont proposé la définition suivante en 1961: une fièvre mesurée au minimum à 3 reprises à  $\geq 38,3^\circ\text{C}$ , pour une durée de 3 semaines ou plus et sans diagnostic après des investigations intrahospitalières de plus d'une semaine.<sup>1</sup> Cette définition a été modifiée en 1991 par Durack et Street pour tenir compte des avancées en matière d'imagerie et de tests de laboratoire en limitant les investigations à 3 consultations ambulatoires ou 3 jours d'investigations hospitalières. En outre, une nouvelle classification en 4 catégories de FUO a été proposée: FUO classique chez le sujet immunocompétent, FUO nosocomiale, FUO chez le patient neutropénique et FUO en cas de VIH-sida.<sup>2</sup>

Dans la réalité clinique, ces définitions sont souvent difficiles à appliquer de façon stricte.

La plupart des états fébriles sont d'origine indéterminée lors de la présentation initiale des patients, mais pour remplir le critère de FUO, l'état fébrile doit être prolongé et son étiologie doit rester indéterminée après des investigations appropriées (cf. cas n° 1 pour un cas de FUO qui n'aurait pas rempli les critères si les investigations adéquates avaient été effectuées). Cet article concerne seulement la catégorie des fièvres prolongées inexpliquées «classiques» chez l'adulte immunocompétent (patients qui ne sont pas atteints de VIH ou immunosupprimés dans un autre contexte), à l'exclusion des fièvres d'origine nosocomiale, ou survenant au retour d'une zone tropicale ou chez les enfants. Ces dernières catégories comprennent un diagnostic différentiel d'étiologies infectieuses beaucoup plus large que la FUO classique et impliquent une démarche spécifique (recherche d'infections opportunistes et/ou tropicales).<sup>3,4</sup> En outre, l'article se concentrera surtout sur les étiologies infectieuses de FUO.

## PRÉSENTATION DE CAS

### Cas n° 1

Une employée de commerce de 38 ans, en bonne santé habituelle, consulte son médecin traitant pour un état fébrile quotidien depuis 3 mois, jusqu'à  $39,5^\circ\text{C}$ , associé à une asthénie, des sudations et une perte pondérale involontaire de 4 kg en 3 mois. La patiente est hétérosexuelle, monogame, a voyagé au Sri Lanka il y a 8 mois pour un séjour balnéaire, n'a pas de contact avec des animaux et prend seulement du paracétamol pour son état fébrile. L'examen clinique s'avère sans particularité et le laboratoire montre une CRP à 113 mg/l, une leucocytose à 14 G/l et une légère anémie. Un CT-scan thoraco-abdominal met en évidence une lésion vésicale, dont le bilan est complété par une cystoscopie montrant un carcinome de bas grade, traité par résection endoscopique. Malgré ceci, l'état fébrile persiste et la patiente est adressée, après un certain délai dû à la pandémie de SARS-CoV-2, dans le service des maladies infectieuses pour une évaluation. Un examen microbiologique permet d'identifier la cause de l'état fébrile.

### Cas n° 2

Une enseignante de 61 ans, en bonne santé habituelle, présente un état subfébrile jusqu'à  $38,5^\circ\text{C}$  depuis 4 mois avec une asthénie intense, une perte pondérale de 5 kg en 4 mois, des myalgies, des arthralgies au niveau des épaules et une raideur matinale. Elle est hétérosexuelle, monogame, n'a jamais voyagé en dehors de l'Europe et a deux chats. À l'examen clinique, nous retrouvons une limitation douloureuse de la mobilité des épaules et des hanches, sans signe clair de synovite ni d'épanchement artériel.

<sup>a</sup>Service des maladies infectieuses, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14, <sup>b</sup>Faculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4  
yasmine.abiaad@hcuge.ch | aude.nguyen@hcuge.ch  
benedikt.huttner@hcuge.ch

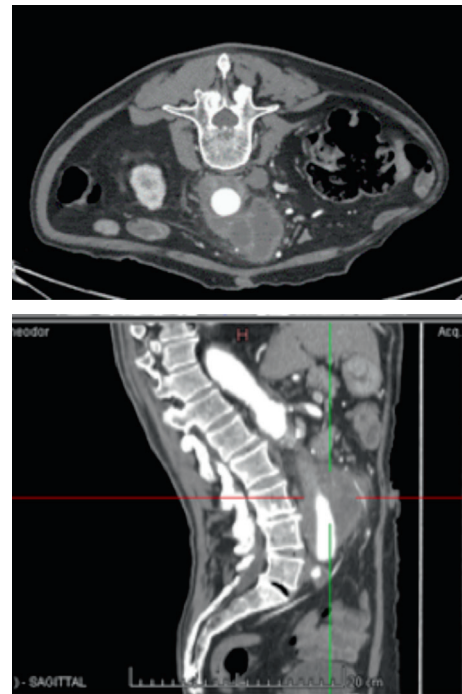
Le bilan étiologique met en évidence une augmentation de la vitesse de sédimentation à 52 mm/h et de la CRP à 98 mg/l. Une radiographie du thorax ne montre pas de signes suggestifs d'une tuberculose, un test VIH est négatif, la formule sanguine montre une légère anémie et deux paires d'hémocultures reviennent négatives. Un traitement médicamenteux est instauré, menant à une résolution rapide des symptômes.

**Cas n° 3**

Un pharmacien retraité de 76 ans, connu pour une cure d'anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale il y a 15 ans et une hypertension artérielle traitée par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et bêtabloquant, se présente pour des états fébriles quotidiens jusqu'à 39,5° C depuis 3 mois, associés à des frissons, des sudations nocturnes, une asthénie, des douleurs abdominales diffuses et une perte pondérale involontaire de 13 kg en un an. Le patient est monogame, hétérosexuel et voyage fréquemment en Albanie rurale. À l'examen clinique, nous mettons en évidence une masse abdominale pulsatile. La CRP est à 45 mg/l, la formule sanguine normale. Une radiographie du thorax ne montre pas de signes pour une tuberculose, un test VIH est négatif. Des hémocultures reviennent négatives. Le CT-scan abdominal révèle une volumineuse masse intra-abdominale en avant de l'aorte (**figure 1**). Une ponction de la masse est effectuée par radiologie interventionnelle et des tests microbiologiques permettent de poser le diagnostic.

**FIG 1** Imagerie du patient du cas n° 3

CT-scan abdominal montrant une volumineuse masse intra-abdominale, tissulaire hétérogène, polylobée, en avant de l'aorte.



**ÉPIDÉMIOLOGIE**

L'incidence de la FUO est difficile à estimer et varie à travers le temps à cause des modalités diagnostiques toujours plus avancées ainsi que de l'épidémiologie dynamique des maladies infectieuses.<sup>5-8</sup> Dans une revue systématique par Fusco et coll. en 2019,<sup>9</sup> incluant plus de 3000 patients, une étiologie infectieuse a été retrouvée dans 38%, des maladies inflammatoires dans 21% et des néoplasies dans 12% des cas de FUO. Malgré l'avancement des méthodes diagnostiques, un pourcentage non négligeable des FUO reste inexpliqué (entre 20 et 50% selon les études).

**ÉTILOGIES**

Les causes des FUO se répartissent en 4 groupes principaux:

- Les infections.
- Les maladies systémiques inflammatoires.
- Les néoplasies.
- Autres causes plus rares (médicamenteuse, endocrine...).

Plus de 200 pathologies ont été décrites comme causes de FUO, mais moins de 20 entités cliniques expliquent plus de 50% des FUO (**tableau 1**). Les causes infectieuses sont plus fréquentes dans les pays à faible et moyen revenus, et chez les adultes de moins de 50 ans, tandis que les maladies systémiques inflammatoires et les néoplasies sont plus communes dans les pays à revenu élevé et chez les patients de plus de 60 ans.<sup>9</sup> La divergence géographique des étiologies de FUO peut être expliquée par la différence de disponibilité et d'accès aux ressources médicales et la prévalence de certaines maladies infectieuses (tuberculose, maladies transmises par les arthropodes, zoonoses, etc.).

Parmi les étiologies infectieuses, la tuberculose, les abcès profonds et les endocardites sont les 3 diagnostics les plus fréquents. À noter qu'une infection à SARS-CoV-2 peut être responsable d'une fièvre prolongée, mais les données dans la littérature restent rares pour le moment. La maladie de Still de l'adulte, la maladie de Horton (ou artérite géiganto-cellulaire), souvent associée à une polymyalgie rhumatisante, et le

**TABLEAU 1**

**Causes les plus fréquentes de fièvre d'origine indéterminée**

| Infections  | Néoplasies   | Maladies inflammatoires  | Divers   |
|---|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocardite bactérienne (surtout aux germes peu virulents comme <i>Streptococcus viridans</i>)</li> <li>• Tuberculose</li> <li>• Infections urinaires compliquées</li> <li>• Abscesses abdomino-pelviens</li> <li>• Ostéomyélites</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome</li> <li>• Leucémie</li> <li>• Carcinome rénal</li> <li>• Carcinome gastro-intestinal</li> <li>• Mélanome</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artérite géiganto-cellulaire</li> <li>• Polymyalgie rhumatisante</li> <li>• Maladie de Still</li> <li>• Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>• Lupus érythémateux systémique</li> <li>• Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicamenteuse (antiépileptiques, antibiotiques (bêta-lactames, sulfamides, nitrofurantoïne), anti-histaminiques, AINS, etc.)</li> <li>• Dysthyroïdie</li> <li>• Fièvre méditerranéenne familiale</li> <li>• Maladies thromboemboliques</li> <li>• Cirrhose</li> <li>• Hématomes</li> <li>• Fièvre factice</li> </ul> |

lupus érythémateux sont les diagnostics le plus souvent retrouvés dans le groupe des maladies systémiques. La polymyalgia rheumatica concerne les personnes de plus de 50 ans, avec une prévalence de 1 sur 200 pour les individus de plus de 60 ans.<sup>10</sup> Les causes néoplasiques de FUO sont souvent les lymphomes et les leucémies. Les néoplasies rénales sont les tumeurs solides classiquement associées à des états fébriles, mais tout type de tumeur peut être impliqué.

Les autres causes incluent la fièvre médicamenteuse, l'hyperthyroïdie, les maladies thromboemboliques et les fièvres factices (fièvres simulées, observées chez des patients jeunes provenant souvent du monde médical ou paramédical). Il est important de retenir que chez la majorité des patients avec une FUI prolongée d'étiologie indéterminée, l'évolution est spontanément favorable.<sup>11</sup>

### DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

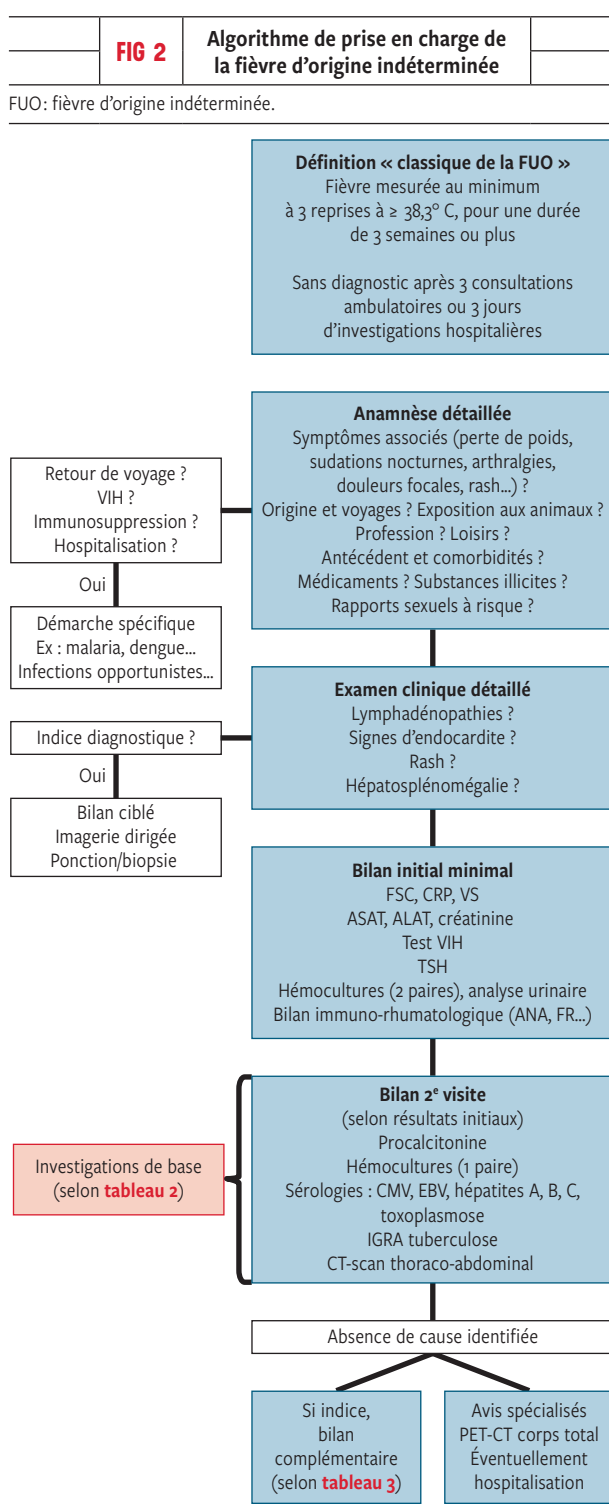
La **figure 2** décrit une approche systématique à la FUI se basant sur les indices cliniques et biologiques. À noter qu'il n'existe pas d'algorithme validé prospectivement dans la littérature. Le jugement clinique basé sur une anamnèse et un examen physique détaillé reste donc au cœur de la démarche diagnostique afin de déterminer les investigations les plus appropriées.

Avant de poser le diagnostic de FUI, un bilan initial comprenant une anamnèse, un examen physique détaillé et un bilan biologique devraient être effectués:

- L'anamnèse devrait être complète, comprenant les antécédents médicaux et chirurgicaux (présence de matériel prothétique), personnels et familiaux (afin de rechercher des étiologies héréditaires telles que la fièvre méditerranéenne familiale), les symptômes «localisants», les symptômes B (fièvre, sudations nocturnes et perte pondérale), la profession, le contact, les loisirs, l'exposition aux animaux ou à des produits chimiques, l'anamnèse sexuelle, l'ethnie, l'origine, l'anamnèse de voyage et une liste complète des médicaments et des substances illicites utilisés. Une répétition de l'anamnèse permet parfois de fournir d'importants indices diagnostiques, non évidents initialement.
- L'examen physique doit être précis, devrait être répété et inclure l'examen complet des aires ganglionnaires. En outre, il faudra chercher des signes d'endocardite (souffle cardiaque, nodules d'Osler, lésions de Janeway, etc.), d'hépatosplénomégalie, d'arthrite, d'ostéite ainsi que des signes d'infection de matériel prothétique.

À noter que l'intensité de la fièvre, la courbe thermique, la réponse aux antipyrétiques sont non spécifiques pour guider le diagnostic de FUI.<sup>12</sup> La fièvre peut être masquée ou moins importante chez les patients âgés ou sous antipyrétiques ou stéroïdes.

Le **tableau 2** résume les investigations de base à effectuer lors de suspicion de FUI. À noter que 3 paires d'hémocultures devraient être effectuées à différents sites/horaires (espacées d'au moins quelques heures pour documenter une bactériémie soutenue, augmentant la probabilité d'endocardite) et prélevées sans antibiothérapie. La prise de quelques doses



d'antibiotiques peut suffire à rendre les hémocultures négatives, et ceci pendant plusieurs jours. Une épreuve thérapeutique par antibiotiques n'est donc pas recommandée, à l'exception des patients présentant des signes de sepsis ou de choc ou avec immunosuppression sévère (par exemple, agranulocytose).

Comme mentionné, la tuberculose, incluant les formes extrapulmonaires, est l'une des causes les plus fréquentes de FUI

**TABLEAU 2 Checklist pour le bilan de base**

|   |  |  |
|---|--|--|
| <b>Marqueurs inflammatoires</b><br>• Vitesse de sédimentation<br>• CRP<br>• PCT     | <b>Hématologie</b><br>• FSC<br>• LDH<br>• CK<br>• Ferritine<br>• Électrophorèse des protéines  | <b>Sérologies</b><br>• VIH<br>• HBV<br>• HCV<br>• EBV<br>• CMV<br>• Toxoplasmose     |
| <b>Chimie</b><br>• Tests hépatiques: AST, ALT, GGT, PAL, bilirubine<br>• Créatinine | <b>Bactériologie</b><br>• 3 paires hémocultures à différents sites/horaires<br>• Urine: bandelette et culture<br>• IGRA-tuberculose<br>• Culture/PCR spécifique <i>M. tuberculosis</i> complexe (expectorations, autre matériel) | <b>Rhumatologie/ Immunologie</b><br>• Facteur rhumatoïde<br>• ANA<br>• ANCA          |
| <b>Endocrinologie</b><br>• TSH  | <b>Imagerie</b><br>• CT-scan thoraco-abdominal<br>• Échocardiographie transthoracique <sup>a</sup><br>• IRM (articulation...) <sup>b</sup>   | <b>Avis spécialisé</b><br>• Maladies infectieuses<br>• Rhumatologie<br>• Immunologie |

dans le monde mais plus rare en Suisse. Dans ce contexte, il est important de rappeler que le test de libération de l'interféron gamma (IGRA) ne permet pas d'exclure ou de confirmer un diagnostic de tuberculose active et doit toujours être accompagné d'autres investigations (expectorations et biopsie – selon site – pour microscopie, pathologie, culture et PCR) si le contexte épidémiologique (par exemple, origine d'un pays à haute endémicité) évoque ce diagnostic.

L'imagerie de base consiste à effectuer un CT-scan thoraco-abdominal afin d'exclure des abcès profonds ou des atteintes d'organes spécifiques. Une échocardiographie transthoracique (suivi d'une échocardiographie transoesophagienne en cas de haute suspicion d'endocardite) devrait être réalisée au moindre signe clinique ou biologique d'endocardite.

Si l'anamnèse, l'examen clinique ou l'imagerie de base sont «localisants», des tests spécifiques peuvent être effectués (tableau 3). Le tableau 4 présente des indices diagnostiques qui évoquent certaines pathologies. Une consultation spécialisée (infectiologie, immunologie, rhumatologie selon suspicion d'étiologie plutôt infectieuse ou inflammatoire) devrait être envisagée si les investigations de base ne permettent pas de poser un diagnostic. Une approche attentiste après un bilan extensif est envisageable chez un patient avec une condition stable, une partie des FUO se résolvant spontanément.<sup>11</sup>

En cas de FUO sans étiologie identifiée après les investigations de base, il convient d'arrêter tous les traitements médicamenteux non strictement indiqués ou au moins ceux récemment introduits et potentiellement responsables d'une fièvre d'origine médicamenteuse.

**TABLEAU 3 Bilan complémentaire**

Le raisonnement clinique afin d'évaluer la probabilité prétest est essentiel avant d'envisager des investigations supplémentaires.  
<sup>a</sup>Transmission par aérosols, donc un contact avec des animaux n'est pas nécessaire; <sup>b</sup>non adéquat pour le diagnostic d'une endocardite.  
 FUO: fièvre d'origine indéterminée; PET-CT: tomographie par émission de positrons couplée au CT-scan.

| Indices «localisants»  | Bilan complémentaire<br>Exemple: anomalie de la formule sanguine, évaluer l'indication à une ponction de moelle   |
|--|---|
| Comportement sexuel à risque   | • PCR urinaires/urètre: <i>N. gonorrhoea</i> , <i>C. trachomatis</i><br>• Sérologie pour la syphilis  |
| Exposition:<br>• Morsure de tique? Balades en forêt?<br>• Contact avec bétail ou autres animaux?<br>• Voyages en zone endémique? | Sérologies: <i>Brucella</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Coxiella</i> <sup>a</sup> , <i>Borrelia (recurrentis)</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Francisella</i> spp. |
| Souffle cardiaque, stigmate d'endocardite  | • Échocardiographie transthoracique ± transoesophagienne<br>• Examen dentaire   |
| Suspicion de maladies inflammatoires (sarcoïdose...)   | • Calcium, enzyme de conversion de l'angiotensine<br>• Bêta-2 microglobuline  |
| Si voyage  | Selon la zone de voyage:<br>• Malaria, arbovirus (dengue...), <i>Rickettsia</i> spp., <i>Salmonella Typhi</i> , schistosomiases                             |
| Si FUO sans étiologie claire après investigations de base; uniquement sur avis spécialiste                                       | PET-CT du corps entier <sup>b</sup>   |
| Signes neurologiques   | • CT-scan/IRM cérébral<br>• Ponction lombaire   |
| Cytopénies   | Ponction-biopsie de moelle osseuse  |
| Lésions pathologiques  | Ponction et/ou biopsie avec cytologie/histopathologie et tests microbiologiques ciblés (idéalement après discussion avec infectiologue)                     |

La tomographie par émission de positrons (PET) au 18F-fluorodésoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) couplée au CT-scan (<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT) présente l'intérêt d'être un examen non invasif qui permet de poser un diagnostic dans 26 à 75% des cas de FUO. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN), varient selon les études et reflètent probablement l'hétérogénéité des étiologies de FUO dans des populations différentes.<sup>13,14</sup> En Suisse, cet examen est remboursé par l'assurance de base obligatoire en cas de FUO, après un examen non conclusif en médecine interne et infectiologie et une imagerie médicale, de type IRM ou CT-scan. Vu les coûts significatifs de cet examen (2500 à 3500 francs suisses (CHF)), il est important que le PET-CT soit considéré uniquement après un bilan adéquat non conclusif.

Une biopsie comprenant une analyse cytopathologique et des examens microbiologiques (après consultation avec un infectiologue) devrait être envisagée si l'examen clinique ou radiologique met en évidence une ou plusieurs lésions pathologiques. Le traitement de la FUO dépendra de la cause identifiée. Une discussion des aspects thérapeutiques dépasse le cadre de cet article.

**TABLEAU 4** Indices diagnostiques

<sup>a</sup>CAVE: un traitement antibiotique peut diminuer le rendement des hémocultures; rares cas d'endocardite à culture négative même sans traitement antibiotique préalable. CK: créatinine kinase; CMV: cytomégalovirus; IV: intraveineuse; LDH: lactate déshydrogénase; SNC: système nerveux central; Tb: tuberculose; VS: vitesse de sédimentation.

| Diagnostique  | Indice anamnèse   | Indice examen clinique  | Indice biologique   |
|---|---|---|---|
| <b>Fièvre factice</b>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profession médicale ou paramédicale</li> <li>• Jeune adulte</li> <li>• Fièvre intermittente, très élevée</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bon état général</li> <li>• Absence de tachycardie lors d'état fébrile</li> <li>• Divergence entre mesures orale et rectale de la température</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection polymicrobienne (auto-injections)</li> </ul>   |
| <b>Endocardite</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudations nocturnes</li> <li>• Symptômes neurologiques</li> <li>• Douleurs dorsales aiguës</li> <li>• Arthralgies</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Souffle cardiaque</li> <li>• Signes d'arthrites septiques</li> <li>• Taches de Roth</li> <li>• Nodules d'Osler</li> <li>• Lésions de Janeway</li> <li>• Splénomégalie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucocytose</li> <li>• VS, CRP élevée</li> <li>• Hémocultures positives<sup>a</sup></li> </ul>                                 |
| <b>Tuberculose</b><br>(pulmonaire, rénale, miliaire, SNC) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent personnel ou familial de tuberculose</li> <li>• Voyages ou origine de/en zones endémiques</li> <li>• Sudations nocturnes</li> <li>• Perte pondérale</li> <li>• Toux, hémoptysie</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epididymo-orchite (Tb rénale)</li> <li>• Adénopathie (Tb miliaire)</li> <li>• Hépatosplénomégalie (Tb miliaire)</li> <li>• Névrite optique (Tb miliaire, SNC)</li> </ul>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie, cytolysse (Tb miliaire)</li> <li>• Monocytose</li> <li>• Hyperprotéïnorachie, hypoglycémie (Tb SNC)</li> </ul>   |
| <b>Abcès profond</b>                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudations nocturnes</li> <li>• Perte pondérale</li> <li>• Douleurs abdominales</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatomégalie</li> <li>• Psoïtis</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucocytose</li> <li>• CRP, VS élevée</li> </ul>   |
| <b>Brucellose</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sueurs profuses nocturnes malodorantes (odeur de paille mouillée)</li> <li>• Arthromyalgies</li> <li>• Voyages ou origine en/de zones endémiques</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spondylodiscites lombosacrées</li> <li>• Sacro-iléites</li> <li>• Orchi-épididymite</li> <li>• Hépatosplénomégalie, adénopathie</li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémies</li> <li>• Leucopénie</li> <li>• Thrombopénie</li> </ul>   |
| <b>Fièvre Q</b> ( <i>Coxiella burnetii</i> )              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudations nocturnes</li> <li>• Perte pondérale</li> <li>• Antécédent d'épisode aigu de fièvre, céphalée et toux</li> <li>• Avortement non expliqué</li> <li>• Voyages ou origine de/en zones endémiques</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Souffle cardiaque</li> <li>• Anévrisme vasculaire</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie</li> <li>• Cytolyse</li> <li>• Augmentation de la LDH et CK (20% des cas)</li> </ul>                              |
| <b>Typhoïde</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voyage en zone endémique</li> <li>• Ingestion alimentaire d'eau ou de nourriture suspectes</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradycardie relative</li> <li>• Hépatosplénomégalie</li> <li>• Arthrite septique</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie</li> <li>• Cytolyse</li> </ul>  |
| <b>Ostéomyélite</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs osseuses focales</li> <li>• Antécédents de traumatisme</li> <li>• Injection drogues IV</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fistule cutanée</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• VS, CRP élevée</li> </ul>  |
| <b>CMV, EBV</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeune âge («kissing disease»)</li> <li>• Antécédent de transfusion sanguine (CMV)</li> <li>• Odynodysphagie (EBV)</li> <li>• Rash</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénopathies généralisées</li> <li>• Splénomégalie</li> <li>• Angine (EBV)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie</li> <li>• Lymphocytes atypiques</li> <li>• Thrombopénie</li> <li>• Cytolyse hépatique</li> </ul>                   |
| <b>VIH</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relation sexuelle à risque</li> <li>• Toxicomanie IV</li> <li>• Origine d'un pays à haute endémicité</li> <li>• Perte pondérale</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénopathie généralisée</li> <li>• Candidose orale</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphopénie</li> <li>• Thrombopénie</li> </ul>   |
| <b>Maladie de Still</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perturbation visuelle ou douleur oculaire</li> <li>• Myalgie, arthralgies</li> <li>• Éruption cutanée</li> <li>• Odynodysphagie</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénopathie généralisée</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperferritinémie</li> <li>• Cytolyse</li> <li>• Élévation des LDH</li> </ul>  |
| <b>Artérite giganto-cellulaire</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Claudication de la mâchoire</li> <li>• Céphalées nouvelles</li> <li>• Perte pondérale</li> <li>• Manifestations visuelles</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilité à la palpation de l'artère temporale</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRP et VS élevés</li> </ul>  |
| <b>Polyomyalgie rhumatismale</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur des épaules, de la nuque ou des hanches</li> <li>• Raideur matinale</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Restriction de l'amplitude du mouvement des épaules et hanches</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRP et VS élevés</li> <li>• Anémie</li> </ul>  |
| <b>Polyarthrite rhumatoïde</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raideur matinale</li> <li>• Douleur polyarticulaire des petites articulations</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthrite des petites articulations</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie</li> <li>• Thrombocytose</li> <li>• CRP et VS élevés</li> </ul>   |
| <b>Lupus érythémateux systémique</b>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte pondérale</li> <li>• Myalgies</li> <li>• Arthralgies migratoires polyarticulaires</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash malaire en «aile de papillon»</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie</li> <li>• Anémie</li> <li>• Leucopénie</li> <li>• Créatinine élevée</li> <li>• Hématurie, protéinurie</li> </ul> |

## RETOUR À LA PRÉSENTATION DE CAS

Les 3 cas illustrent une FOU en relation avec 3 diagnostics distincts nécessitant des prises en charge différentes. Une démarche systématisée en recherchant d'abord les étiologies communes infectieuses (cas n° 1: endocardite) et non infectieuses (cas n° 2: polymyalgia rheumatica) et ensuite des causes plus rares (cas n° 3: fièvre Q) avec des investigations par étapes, permettent de trouver un diagnostic tout en tenant compte des principes de «smarter medicine».

### Cas n° 1

Les hémocultures ont mis en évidence *Streptococcus parasanguinis* dans 4/4 bouteilles. Des échocardiographies transthoracique et œsophagienne confirment des signes d'endocardite de la valve aortique avec un abcès. La patiente a bénéficié d'un remplacement de valve aortique (insuffisance aortique) et d'un traitement antibiotique de 6 semaines. Il s'agit d'un cas qui probablement n'aurait pas rempli les critères de FOU hors période de Covid-19, car des hémocultures auraient dû être effectuées préalablement lors du bilan initial. À noter qu'un PET-CT était déjà prévu, mais a bien sûr été annulé après obtention des résultats des hémocultures.

### Cas n° 2

Le diagnostic de polymyalgia rheumatica est posé grâce à la présentation clinique typique, et après avoir exclu les causes infectieuses et métaboliques. Un traitement de corticostéroïdes est instauré. Ce cas illustre une étiologie non infectieuse d'une FOU. Le diagnostic a été confirmé par la réponse clinique et biologique, rapidement favorable après l'introduction de stéroïdes.

### Cas n° 3

Le diagnostic de fièvre Q chronique avec infection endovasculaire est posé par une sérologie positive et une ponction de la masse périaortique s'avérant positive par PCR *broad range* pour *Coxiella burnetii*. Un traitement prolongé par hydroxychloroquine et doxycycline est débuté. Ce cas illustre que dans certaines situations, des causes plus «exotiques» de FOU doivent être recherchées. L'anamnèse de voyage et le type de lésion au CT-scan ont motivé la recherche de la fièvre Q.

## CONCLUSION

La FOU demeure un défi diagnostique majeur malgré les techniques scientifiques modernes. L'hétérogénéité des maladies, l'abondance des étiologies et des tests diagnostiques soulignent l'importance du sens clinique pour pouvoir générer un diagnostic. Une démarche clinique raisonnée et raisonnable reste au cœur de la prise en charge d'une FOU pour discerner les chevaux (causes fréquentes) des zèbres (causes bien décrites mais plus rares) et des licornes (causes anecdotiques).

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Face à une fièvre d'origine indéterminée, réaliser une anamnèse ainsi qu'un examen clinique complet et détaillé pour guider les investigations. Celles-ci devraient être systématisées et effectuées par étapes
- Éviter un traitement antibiotique empirique, car ceci peut influencer le rendement des investigations microbiologiques
- L'imagerie de base recommandée est le CT-scan thoraco-abdominal, éventuellement associé à une échographie transthoracique; la tomographie par émission de positrons couplée au CT-scan est effectuée uniquement sur avis spécialisé
- Parmi les causes infectieuses, les endocardites, les abcès profonds et la tuberculose restent les entités les plus fréquentes
- En cas d'étiologie indéfinie après des investigations appropriées, une consultation avec un spécialiste en maladies infectieuses et/ou en immunologie doit être considérée

### STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

La recherche des articles dans la base de données Medline a été effectuée en utilisant les termes «Fever of Unknown Origin» ([MeSH Terms] OR FOU) et nous avons identifié des articles supplémentaires des listes de références d'articles de revue.

1 Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of Unknown Origin. Clin Med (Lond) 2015;15:280-4. DOI : 10.7861/clinmedicine.15-3-280.

2 Durack DT, Street AC. Fever of Unknown Origin--Reexamined and Redefined. Curr Clin Top Infect Dis 1991;11:35-51.

3 Thwaites GE, Day NP. Approach to Fever in the Returning Traveler. N Engl J Med 2017;376:548-60.

4 Patel DM, Riedel DJ. Fever in Immunocompromised Hosts. Emerg Med Clin North Am 2013;31:1059-71.

5 De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of Unknown Origin (FUO). I A. Prospective Multicenter Study of 167 Patients with FUO, Using Fixed Epidemiologic Entry Criteria. The Netherlands FUO Study Group. Medicine (Baltimore) 1997;76:392-400. DOI :

10.1097/00005792-199711000-00002.

6 Vanderschulere S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From Prolonged Febrile Illness to Fever of Unknown Origin: the Challenge Continues. Arch Intern Med 2003;163:1033-41.

7 Zenone T. Fever of Unknown Origin in Adults: Evaluation of 144 Cases in a Non-University Hospital. Scand J Infect Dis 2006;38:632-8. DOI : 10.1080/00365540600606564. PMID : 16857607.

8 Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, et al. A Prospective Multicenter Study on Fever of Unknown Origin: the Yield of a Structured Diagnostic Protocol. Medicine (Baltimore) 2007;86:26-38. DOI : 10.1097/MD.0b013e31802fe858. PMID : 17220753.

9 \*Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, et al. Fever of Unknown Origin (FUO): Which

Are the Factors Influencing the Final Diagnosis? A 2005-2015 Systematic Review. BMC Infect Dis 2019;19:653. DOI : 10.1186/s12879-019-4285-8. PMID : 31331269; PMID : PMC6647059.

10 Buttgeriet F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: a Systematic Review. JAMA 2016;315:2442-58.

11 \*\*Wright WF, Auwaerter PG. Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma. Open Forum Infect Dis 2020;7:ofaa132. DOI : 10.1093/ofid/ofaa132. PMID : 32462043; PMID : PMC7237822.

12 Naito T, Tanei M, Ikeda N, et al. Key Diagnostic Characteristics of Fever of Unknown Origin in Japanese Patients: a Prospective Multicentre Study. BMJ Open 2019;9:e032059. DOI : 10.1136/bmjopen-2019-032059. PMID : 31748308;

PMCID : PMC6886908.

13 Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, et al. [18F]FDG-PET/CT for the Diagnosis of Patients with Fever of Unknown Origin. QJM 2015;108:289-98. DOI : 10.1093/qjmed/hcu193. Epub 2014 Sep 9. PMID : 25208896.

14 Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, et al. The Value of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT in Identifying the Cause of Fever of Unknown Origin (FUO) and Inflammation of Unknown Origin (IUO): Data from a Prospective Study. Ann Rheum Dis 2018;77:70-7. DOI : 10.1136/annrheumdis-2017-211687. Epub 2017 Sep 19. PMID : 28928271.

\* à lire

\*\* à lire absolument