

# Fièvre persistante chez l'enfant de retour de voyage

Dr PIERRE ALEX CRISINEL<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2018; 14: 368-71

La fièvre persistante ou FUO (*fever of unknown origin*) est définie par une fièvre de plus de 1-2 semaines non expliquée, après des efforts diagnostiques considérables. Chez l'enfant voyageur, en plus des pathologies infectieuses cosmopolites, des pathogènes tropicaux doivent absolument être considérés selon les régions visitées et les activités pratiquées. Une anamnèse détaillée et un examen clinique complet sont primordiaux pour décider quels examens complémentaires viendront compléter le bilan de base, qui doit contenir obligatoirement la recherche d'une malaria chez tout enfant ayant visité une zone endémique. En suivant la stratégie diagnostique proposée dans cet article, le clinicien devrait être en mesure de diagnostiquer les pathologies les plus fréquentes.

## Persistent fever in the travelling child

*Persistent fever or FUO (fever of unknown origin) is defined by a fever of more than 1-2 weeks that remains unexplained, after considerable diagnostic efforts. In the travelling child, in addition to cosmopolitan infectious diseases, tropical pathogens must absolutely be considered according to the regions visited and the activities practiced. A detailed history and a complete clinical examination are essential to decide which supplementary investigations will complete the basic assessment, which must contain the search for malaria in any child who has visited an endemic area. Following the diagnostic strategy proposed in this article, the clinician should be able to diagnose the most common diseases.*

## INTRODUCTION

La fièvre persistante ou fièvre d'origine indéterminée (FUO, *fever of unknown origin*) a été définie pour la première fois par Petersdorf et Beeson en 1961.<sup>1</sup> La définition initiale était celle d'une fièvre prolongée d'au minimum trois semaines et inexpliquée, après au moins une semaine d'investigations en milieu hospitalier. On reconnaît, en général, cinq catégories étiologiques aux fièvres persistantes. Ce sont les étiologies infectieuses, auto-immunes, oncologiques, diverses non infectieuses et idiopathiques.<sup>2</sup> En adressant la question de la FUO dans un contexte de voyage, on va aborder essentiellement les étiologies infectieuses, mais le lecteur gardera en tête que des causes non infectieuses doivent également être évoquées devant tout enfant avec une fièvre prolongée.

Avec l'évolution actuelle des méthodes diagnostiques, l'ancienne définition de Petersdorf et Beeson est désormais dépassée. Arnow et Flaherty définissent, ainsi, les FUO, dans leur article publié dans le *Lancet* en 1997: «fièvres qui ne se résolvent pas spontanément dans la durée attendue pour une infection auto-limitée et dont la cause ne peut pas être identifiée après des efforts diagnostiques considérables».<sup>3</sup> Ce que l'on retient, dans cette définition, ce sont les notions de durée de la fièvre et d'effort diagnostique «considérable». On reconnaît actuellement qu'une fièvre qui persiste plus longtemps qu'une semaine chez un enfant mérite des investigations préliminaires, étant donné que les fièvres liées aux viroses se résolvent généralement dans ce laps de temps. Dans les séries récentes, la FUO pédiatrique requiert ainsi la persistance de la fièvre (> 38°C) pour seulement 1-2 semaines avec des investigations préliminaires négatives.<sup>2,4</sup> Ces investigations varient d'une étude à l'autre. Arnow et Flaherty ont établi un bilan minimal surtout destiné aux adultes que l'on peut adapter à l'enfant voyageur (**tableau 1**).<sup>3</sup>

TABLEAU 1		Bilan initial
Bilan minimal selon Arnow et Flaherty		Proposition de bilan minimal pour les enfants voyageurs
Anamnèse détaillée		Anamnèse détaillée
Examen physique complet (répété au besoin)		Examen physique complet (répété au besoin)
Formule sanguine complète		Formule sanguine complète
Chimie de routine		Transaminases, bilirubine, CRP, créatinine
Analyses d'urines		Multistix ± uricult
Radiographie de thorax		Radiographie de thorax
Vitesse de sédimentation		Vitesse de sédimentation
Anticorps antinucléaires		-
Facteurs rhumatoïdes		-
Enzyme de conversion de l'angiotensine		-
Hémocultures (x3) sans antibiotiques		Hémocultures
IgM pour cytomégalovirus (CMV)		Sérologie CMV
Anticorps hétérophiles (monotest)		Sérologie EBV
Mantoux		Mantoux ou TB-spot (> 5 ans)
CT abdominal ou scintigraphie		Echographie abdominale
Sérologie VIH		-
-		Sérologie <i>Bartonella</i> spp.
-		Test rapide et frottis mince pour la malaria (x3)

<sup>a</sup>Unité d'infectiologie pédiatrique et vaccinologie, Département femme-mère-enfant, BH-10-929, CHUV, 1011 Lausanne pierre-alex.crisinel@chuv.ch

## ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA FIÈVRE PERSISTANTE AU RETOUR DE VOYAGE

La fièvre est l'un des premiers motifs de consultation au retour de voyage. Le système de surveillance Geosentinel a publié les statistiques de 1591 enfants consultant, dans 19 pays, après des voyages dans 218 pays, entre janvier 1997 et novembre 2007.<sup>5</sup> Trois syndromes cliniques prédominaient en proportion quasi équivalente. Il s'agissait des diarrhées (28%), des atteintes cutanées (25%) et des maladies fébriles systémiques (23%). La malaria était la première cause de syndrome fébrile et les autres étiologies fréquentes étaient les syndromes viraux, les fièvres indifférenciées, la fièvre de Dengue et les fièvres entériques (dont la fièvre typhoïde). La fièvre de Dengue est en général auto-limitée, ne générant que quelques jours de fièvre, les complications hémorragiques étant rares chez le voyageur. Contrairement à la fièvre de Dengue, la malaria et la fièvre typhoïde, en l'absence de diagnostic et de traitement adéquats, et de survenue de complications sévères, peuvent évoluer sous la forme d'une fièvre persistante. Elles font partie, ainsi, en termes de fréquence relative, des premières étiologies à exclure, en cas de fièvre prolongée chez l'enfant au retour de voyage.

La proportion réelle des F.U.O. au retour de voyage est difficile à déterminer, car les études épidémiologiques les classent dans les fièvres indifférenciées sans préciser quelles proportions de ces fièvres remplissent les critères de F.U.O. Dans les statistiques de Geosentinel, les fièvres indéterminées représentaient 11% des syndromes fébriles systémiques au retour de voyage et 3% de toutes les consultations.<sup>5</sup>

Alors que les études observationnelles des fièvres au retour de voyage manquent de précisions, il est intéressant de consulter les études épidémiologiques des F.U.O. pédiatriques et de comparer celles réalisées dans les pays développés avec celles menées dans les pays en voie de développement. Ces dernières peuvent nous orienter vers

des pathologies tropicales à rechercher particulièrement. Chow et Robinson, dans une revue systématique publiée en 2011, ont identifié 18 études sur la F.U.O. pédiatrique parues entre 1968 et 2008 et portant sur un total de 1638 enfants.<sup>2</sup> Les infections représentaient la majorité des étiologies de F.U.O. (51%), suivies par les fièvres idiopathiques (23%), les pathologies mixtes non infectieuses (11%), les maladies auto-immunes (9%) et finalement les pathologies oncologiques (6%). Le **tableau 2** présente les étiologies infectieuses rapportées dans cette revue systématique. Un peu plus de la moitié des infections étaient d'origine bactérienne. Dans les pays en voie de développement, les étiologies bactériennes les plus fréquentes étaient la brucellose, la tuberculose et la fièvre typhoïde. Dans les pays développés, les plus souvent rapportées étaient les ostéomyélites, la tuberculose et la bartonellose. Parmi les étiologies virales (7%), les infections dues au virus Epstein-Barr (EBV) représentaient plus de 50% des cas. Notons encore que 23% des patients avaient des signes cliniques focaux qui orientaient, dans un quart des cas, vers une pneumonie. Les étiologies fongiques étaient rarissimes, alors que 10% des patients avaient une infection parasitaire. La leishmaniose viscérale représentait l'étiologie parasitaire la plus fréquente, devant la malaria.

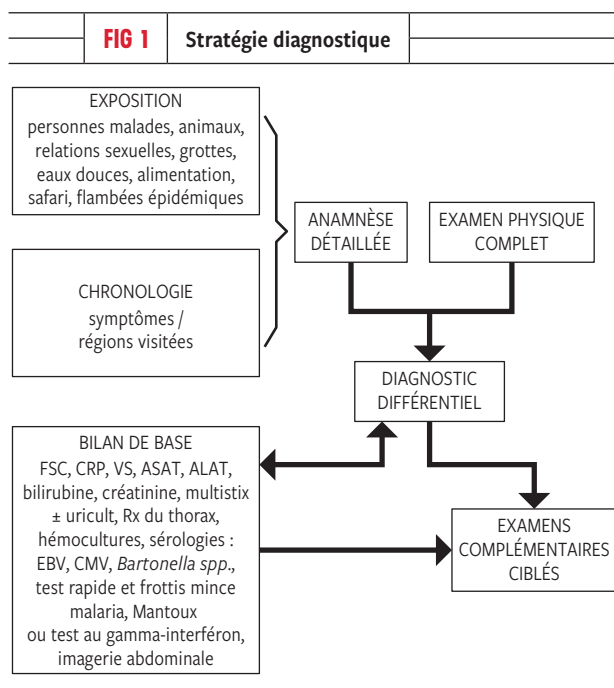
Dans des études plus récentes, on peut noter une augmentation de la proportion des causes inconnues, probablement en raison de l'augmentation de la performance des tests diagnostiques (PCR notamment), qui permettent un diagnostic microbiologique souvent plus rapide, avant que l'épisode fébrile ne remplisse les critères de F.U.O.<sup>4</sup>

### STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE (figure 1)

Pour parvenir à un diagnostic, l'élément-clé, avant toute investigation complémentaire, est l'anamnèse. Il faut une description détaillée des régions visitées et des activités pratiquées, et une chronologie précise des symptômes.

<b>TABLEAU 2</b>		<b>Etiologies infectieuses et syndromes cliniques infectieux (par ordre de fréquence)</b>		
<b>Infections bactériennes</b>	<b>Infections virales</b>	<b>Infections parasitaires</b>	<b>Infections fongiques</b>	<b>Syndromes infectieux</b>
Brucellose	EBV	Leishmaniose	Blastomycose	Pneumonies
Infection urinaire	Enterovirus	Malaria	Histoplasmosse	Respiratoire (non spécifié)
Tuberculose	CMV	Kyste hydatique infecté		Syndromes viraux
Fièvre typhoïde	VIH	Toxoplasmose		Mononucléose infectieuse
Abcès	HSV			Méningite
Septicémie	Hépatites			Sinusite
Ostéomyélite				Encéphalite
Endocardite				
Pyélonéphrite				
Bartonellose				
Rickettsioses				
Mycoplasme				
Maladie de Lyme				

(D'après réf. 2).



Whitty identifie sept questions essentielles<sup>6</sup> pour la prise en charge des voyageurs malades :

1. Est-ce que le patient peut avoir la malaria ou une infection VIH?
2. Est-ce que le patient a quitté le dernier pays tropical, il y a plus de 21 jours, avant le développement des symptômes?
3. Où le patient a-t-il exactement voyagé?
4. Est-ce que le patient s'est adonné à des activités à haut risque (safari, exposition aux eaux fraîches, exposition sexuelle, visites de personnes malades (dans hôpitaux ou autres), visite dans des grottes, alimentation, ...)?
5. Est-ce que le patient a des symptômes ou signes spécifiques pouvant restreindre le diagnostic différentiel (ictère, lésions cutanées, par exemple)?
6. Est-ce qu'il y a des indices dans les examens de sang de base (éosinophilie par exemple) ou dans la radiographie de thorax?
7. Est-ce qu'il y a des flambées épidémiques locales?

Ensuite, l'examen clinique doit être complet et rechercher des adénopathies, une splénomégalie et/ou une hépatomégalie, des signes cliniques d'un foyer infectieux (pneumonie, pyélonéphrite, ostéomyélite, méningite/encéphalite, sinusite), et des lésions cutanées (rash, escarre). Sauf exception, tout patient devrait ensuite bénéficier d'un bilan de base (**tableau 1**, **figure 1**). Concernant ce bilan de base, il est important de souligner que toute fièvre au retour d'un voyage tropical endémique pour la malaria justifie la recherche de ce parasite. Dans la notion d'«effort diagnostique considérable», l'exclusion d'une malaria par au moins trois tests négatifs est indispensable. Par rapport à leur fréquence relative, des sérologies EBV, CMV et *Bartonella spp.* sont également proposées dans le bilan de base. Les résultats du bilan de base, en plus des éléments-clés de l'anamnèse et de l'examen physique orientent vers le choix d'autres examens complémentaires ciblés (**figure 1**, **tableau 2**).

## PATHOLOGIES IMPORTANTES

La tuberculose, la fièvre typhoïde, même après un bilan de base négatif, doivent rester dans le diagnostic différentiel. Il faut insister sur le fait que ces pathologies importantes sont parfois difficiles à diagnostiquer.

### Fièvre typhoïde

Les hémocultures et les cultures de selles, dans la fièvre typhoïde, ont une sensibilité de 70 et 60%, respectivement.<sup>7</sup> Ainsi, même avec un bilan négatif, en cas de forte suspicion clinique (voyage en Asie, douleurs abdominales ± diarrhées, prostration, bradycardie relative ou leucopénie), un traitement antibiotique doit être considéré.

### Tuberculose

Pour la tuberculose, il faut garder en tête que le Mantoux et les tests au gamma-interféron ne sont pas des tests diagnostiques, mais des tests de dépistage, ne permettant pas de distinguer tuberculose latente et tuberculose-maladie, et ayant une sensibilité limitée dans la maladie tuberculeuse. La tuberculose miliaire de l'enfant peut se présenter uniquement avec des signes aspécifiques (fièvre prolongée, léthargie, anorexie et perte de poids, légère tachypnée, hépatosplénomégalie). Les signes radiologiques pulmonaires peuvent être absents initialement ou difficiles à visualiser et jusqu'à 20% des enfants peuvent avoir, initialement, un Mantoux négatif. Sans traitement, le pronostic est réservé avec un risque significatif d'évolution vers la méningite tuberculeuse et le décès.<sup>8</sup>

### Leishmaniose

La leishmaniose doit être évoquée en cas de voyage en pays endémique et la présence d'indices cliniques (hépatosplénomégalie) et/ou biologiques (cytopénie). On peut rappeler que la leishmaniose est endémique dans le pourtour méditerranéen européen et que son incubation peut être de plusieurs mois.<sup>9</sup>

### Brucellose

La brucellose est une maladie bactérienne systémique, caractérisée par une multitude de plaintes aspécifiques et très peu d'anomalies à l'examen clinique. L'exposition au bétail et/ou au lait non pasteurisé doit faire suspecter cette infection. Une constellation fréquente chez l'enfant regroupe léthargie, refus de marche et retard de croissance. À l'examen physique, on retrouve occasionnellement une arthrite (grosses articulations) et/ou une hépatosplénomégalie.<sup>10</sup>

### Autres

Le **tableau 3** regroupe d'autres pathologies que doivent faire suspecter une exposition particulière, certaines trouvailles de l'examen clinique et/ou une anomalie du bilan de base. Il est important de préciser que cette liste n'est pas exhaustive.

Rappelons finalement qu'il est important d'évoquer, dans le diagnostic différentiel, des pathologies non infectieuses, qui justifieront éventuellement un avis hémato-oncologique et/ou immuno-rhumatologique.

TABLEAU 3

## Clés diagnostiques à partir de l'anamnèse, du status et du bilan de base

Clés diagnostiques	Maladies suspectées
Augmentation de la créatinine	Leptospirose, malaria
Baignade en eau douce	Bilharziose, leptospirose
Bradycardie relative	Fièvre typhoïde, malaria, leptospirose
Chats	Bartonellose, toxoplasmose
Conjonctivite	Leptospirose
Cytopénie	Malaria, primo-infection VIH, infections virales, leishmaniose viscérale, ehrlichiose, babésiose, pathologie hémato-oncologique
Élévation de l'hémi-diaphragme droit à la radio du thorax	Abcès amibien hépatique
Eosinophilie marquée	Fièvre de Katayama (bilharziose), fascioliose
Escarre / ulcère	Rickettsiose, tularémie
Flambées épidémiques	www.promedmail.org, www.safetravel.ch
Grottes	Histoplasmose
Hépto-splénomégalie et/ou augmentation des transaminases	Malaria, fièvre typhoïde, leishmaniose viscérale, abcès amibien hépatique, tuberculose miliaire, pathologie hémato-oncologique, bartonellose, mononucléose, fascioliose
Ictère	Leptospirose, malaria, abcès amibien, hépatites virales, fascioliose
Incubation > 21 jours	Malaria, tuberculose, abcès amibien, fièvre de Katayama, leishmaniose viscérale, brucellose
Jungle asiatique	Leptospirose, rickettsiose
Piqûres d'insectes	Malaria, ehrlichiose, babésiose, tularémie, leishmaniose viscérale, rickettsiose
Produits laitiers non pasteurisés, exposition aux bovins/ovins	Brucellose, fièvre Q
Rapports sexuels non protégés	Primo-infection VIH, hépatite B
Rash	Fièvre de Katayama (bilharziose), rickettsiose, primo-infection VIH
Rongeurs	Leptospirose, rat-bite fever, tularémie
Safari	Rickettsiose africaine

## CONCLUSION

La prise en charge de la fièvre persistante au retour de voyage est basée sur des efforts diagnostiques qui s'appuient, avant toute chose, sur une anamnèse détaillée et un examen clinique complet. Le bilan de base qui comprend, entre autres, une recherche de malaria si le patient a voyagé en zone endémique, devrait permettre de poser un diagnostic ou d'orienter la suite des investigations de manière ciblée. Des pathologies importantes, faisant partie des diagnostics infectieux les plus

souvent posés, doivent être évoquées en premier lieu. Finalement, il faut toujours garder en tête la possibilité d'une pathologie non infectieuse.

**Conflit d'intérêts:** L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

- Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche PubMed, par la consultation de textbooks et par les bibliographies des articles pertinents. La recherche PubMed a été effectuée sans limitation de date pour inclure des publications de recherche originale et de revues récentes. Les trois mots-clés principaux utilisés pour la recherche étaient «children OR child OR infant OR adolescent», «persistent fever OR prolonged fever OR fever of unknown origin» et «travel OR tropical».

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une anamnèse précise et un examen clinique complet sont les éléments les plus importants dans la stratégie diagnostique des fièvres persistantes
- La malaria doit être exclue chez tout patient avec une fièvre persistante au retour d'un voyage en zone endémique
- Un bilan de base permet d'apporter des pistes diagnostiques supplémentaires
- Des examens complémentaires ciblés seront choisis en fonction des indices diagnostiques de l'anamnèse, du status et du bilan de base

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

2\*\* Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr* 2011;7:5-10.

3\* Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997;350:575-80.

4\* Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA. Pediatric Fever of Unknown Origin. *Pediatr Rev* 2015;36:380-90 – quiz391.

5\* Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, et al. Illness in children after international travel: Analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Pediatrics* 2010;125:e1072-80.

6 Whitty CJM. The patient returning from the tropics with fever. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors. *Infectious Diseases*. Edinburgh: Elsevier, 2017;1129-31.

7 Hoffner RJ, Slaven E, Perez J, Magana RN, Henderson SO. Emergency department presentations of typhoid fever. *J Emerg Med* 2000;19:317-21.

8 Marais BJ. Natural history of childhood tuberculosis. In: Starke JR and Donald PR, editors. *Handbook of Child and Adolescent Tuberculosis*. New York: Oxford University Press, 2016; 61-4.

9 Trück J, Rampton C, Kelly SJ, Kelly D. Visceral leishmaniasis in an infant following a holiday trip to Spain. *BMJ Case Rep* 2015;2015.

10 Joung EJ. *Brucella Species (Brucellosis)*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Edinburgh: Elsevier, 2012; 861-5.

\* à lire

\*\* à lire absolument