

# Fièvres prolongées d'origine infectieuse chez l'enfant

Drs MARIE ROHR<sup>a</sup> et NOÉMIE WAGNER<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2018; 14: 362-5

Les fièvres prolongées chez l'enfant sont un défi régulier pour le pédiatre traitant ou toute personne accueillant en consultation ces enfants (médecins des urgences, infectiologues pédiatres). Les étiologies de ces fièvres sont multiples et peuvent être classées en trois grandes familles: infectieuse, inflammatoire/auto-immune et oncologique. Les étiologies infectieuses sont les plus courantes et représentent plus de 50% des cas. L'objectif de cet article est de guider les médecins de ces patients tout au long de leur prise en charge en axant sur la recherche des étiologies infectieuses.

## Persistent fevers of infectious origin in children

*Prolonged fevers in children are a regular challenge for the paediatrician or any physician caring for these children (emergency physicians, pediatric infectious diseases specialists). The causes are multiple, classified into three major families: infectious, inflammatory and oncological. Infectious causes are the most common and account for more than 50% of cases. The objective of this review is to guide physicians in charge of these patients throughout their management by focusing on the quest of infectious causes.*

## INTRODUCTION

La prise en charge d'un état fébrile persistant chez l'enfant est un défi courant pour le pédiatre et l'infectiologue pédiatre. Comparativement à l'adulte, l'absence de signes cliniques caractéristiques chez l'enfant accroît la difficulté diagnostique. Les étiologies sont multiples: infectieuse d'origine bactérienne, virale, parasitaire ou fongique, inflammatoire, oncologique, médicamenteuse...<sup>1</sup>

Peu de publications sont disponibles sur ce sujet, mais un article de 2011 a fait la synthèse de 1638 enfants avec une fièvre prolongée d'origine inconnue, inclus dans 18 études réalisées dans des pays développés et en voie de développement. Dans cette revue, les causes infectieuses représentent 51% des diagnostics finaux de ces enfants versus 11% d'étiologies «diverses» (syndrome d'activation macrophagique, maladie de Kawasaki, maladies inflammatoires du tube digestif), 9% de maladies du collagène (arthrite idiopathique juvénile, lupus érythémateux disséminé) et 6% de maladies oncologiques.<sup>2</sup>

Dans cet article, après avoir défini les notions de «fièvre» et de «persistance», nous nous concentrerons sur les fièvres

prolongées d'origine infectieuse. Néanmoins, devant tout état fébrile persistant, les étiologies non infectieuses doivent toujours être évoquées.

## DÉFINITIONS

### Fièvre chez l'enfant et modes de prise de température

L'American Academy of Pediatrics (AAP) définit la fièvre comme une température > 38°C chez les enfants de moins de 6 mois et > 38,3°C chez les enfants de plus de 6 mois lors d'une prise de température rectale.<sup>3</sup> Il est important que la fièvre ait pu être également constatée par un professionnel de santé et de faire préciser aux parents le mode de prise de température.

Il existe de multiples modes de prise de température: rectale, axillaire, frontale ou auriculaire. La prise de température par voie rectale est souvent évoquée comme le gold standard des mesures non invasives (la référence étant la prise de température invasive intravésicale ou dans l'artère pulmonaire).<sup>4</sup> Les autres méthodes de prise de température montrent une grande variabilité selon l'âge de l'enfant,<sup>5</sup> la technique utilisée,<sup>6</sup> et même, parfois, la température extérieure.<sup>5</sup>

L'AAP recommande la prise de température rectale jusqu'à l'âge de 4-5 ans, puis la prise de température buccale. Les prises de températures axillaire et auriculaire sont trop sujettes à variations et la mesure frontale n'est pas recommandée par l'AAP.<sup>3</sup>

### Etat fébrile persistant: quelle définition?

En pédiatrie, la fièvre est décrite comme persistante par l'AAP, si elle dure au-delà de deux semaines, sans cause trouvée à l'interrogatoire et à l'examen clinique bien conduits et non déterminée par des tests diagnostiques simples.

## ÉTIOLOGIES DES FIÈVRES PERSISTANTES

La plupart des cas de fièvre persistante sont des manifestations atypiques de maladies courantes plutôt que des pathologies exotiques.<sup>7</sup> Nous avons donc décidé de classer les étiologies de ces états fébriles d'origine infectieuse selon l'exposition en deux parties, en fonction des éléments trouvés à l'anamnèse.

### Fièvre persistante d'étiologie infectieuse cosmopolite

Il s'agit des infections de répartition mondiale et de transmissions non vectorielles qui peuvent donc toucher tous les enfants.

<sup>a</sup> Unité d'infectiologie pédiatrique, Service de pédiatrie générale, Département de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14 marie.rohr@hcuge.ch | noemie.wagner@hcuge.ch

Selon trois articles de revue de littérature sur ce sujet,<sup>1,2,8</sup> les étiologies bactériennes les plus courantes en pédiatrie, dans des pays développés, sont les infections urinaires suivies des ostéomyélites, de la tuberculose et des pneumonies (sans documentation microbiologique). On peut également retrouver, de façon moins fréquente, les abcès profonds, les sinusites et les endocardites.

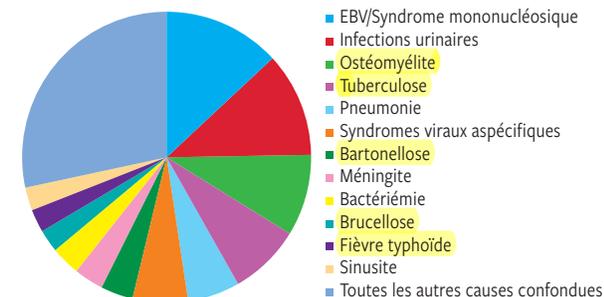
D'un point de vue viral, le virus d'Epstein-Barr (EBV) est le premier pathogène retrouvé, suivi du cytomégalovirus (CMV) et de l'entérovirus. Ces résultats sont confortés par une étude de plus petite envergure parue en 2016 et s'intéressant aux étiologies virales.<sup>9</sup>

De façon surprenante, peu de virus, à part l'EBV et le CMV, sont répertoriés dans les articles de revue de littérature. On peut suspecter un sous-diagnostic de ces pathologies en raison de l'absence d'implication thérapeutique en cas de résultat positif et de l'accès limité aux outils diagnostiques virologiques. Par exemple, dans une étude concernant les origines de fièvres aiguës (et non prolongées) chez 1005 enfants pris en charge en ambulatoire en Tanzanie, 70,5% des pathologies étaient d'origine virale, dont 57,2% sans autre cause associée. Cette étude était la première dans ce domaine évaluant les causes virales des fièvres et non uniquement les causes parasitaires (paludisme) et bactériennes.<sup>10</sup> Sans une recherche poussée des pathogènes viraux, il est difficile de dire que ces pathologies sont moins fréquentes qu'une infection urinaire ou une ostéomyélite. Il faut donc également considérer les virus respiratoires, dont l'adénovirus, et le parvovirus B19, comme des pathogènes potentiels lors de ces fièvres prolongées, malgré leur faible représentation dans la littérature.

Même s'il est rarement retrouvé chez l'enfant, un dépistage systématique du VIH doit être réalisé pour toute fièvre prolongée, notamment chez les enfants issus de mères non dépistées durant la grossesse et chez les adolescents.

**FIG 1** Fréquences des étiologies des fièvres d'origine inconnue chez l'enfant vivant en pays développé

Dans «toutes les autres causes confondues», qui ont individuellement une fréquence de moins de 2%, sont répertoriées les autres étiologies bactériennes (dont les abcès et les endocardites), les autres étiologies virales (dont les infections à entérovirus, CMV, VIH et HSV), les autres syndromes infectieux (dont encéphalites) et les étiologies fongiques (2 cas/275, une blastomycose et une histoplasme) et parasitaires (7 cas/275). VIH: virus de l'immunodéficience humaine; HSV: virus herpès simplex; EBV: virus d'Epstein-Barr.



(Adaptée de réf.2).

Il existe peu d'infections parasitaires non liées à une transmission vectorielle, cette question est abordée dans le paragraphe suivant. Les infections fongiques sont quant à elles quasi inexistantes.

Les proportions de ces différentes affections sont rapportées dans la figure 1 et les étiologies les plus courantes à évoquer dans ce contexte sont listées dans le tableau 1.

### Fièvre persistante suite à une exposition particulière

D'autres étiologies sont à suspecter lors d'un retour de voyage en zone tropicale, d'un contact avec des vecteurs ou avec des animaux. Elles sont résumées dans les tableaux 1 et 2.

Les étiologies tropicales de fièvre sont multiples et il n'est pas possible d'être exhaustif. Au retour de zone endémique, il s'agira d'évoquer systématiquement la malaria et la fièvre typhoïde.<sup>1,2,8</sup> En fonction du délai de survenue des symptômes après l'exposition, on évoquera aussi les arboviroses (Dengue, Chikungunya...), même si elles sont rarement responsables d'une fièvre prolongée. La leishmaniose doit être envisagée en cas de contact avec des phlébotomes, et la fièvre de Katayama (schistosomiase subaiguë) en cas de contact avec de l'eau douce en zone d'endémie.

Le contact avec des chats (léchages de plaie/griffures/morsures même minimes) ou des excréments de chats doit conduire respectivement à la recherche d'une bartonellose et d'une toxoplasmose. En fonction des expositions (bétails, chat, urine de murin, consommation de produits laitiers non pasteurisés), on évoquera la brucellose, la fièvre Q ou la leptospirose.

TABLEAU 1		Principales causes infectieuses de fièvre d'origine inconnue chez l'enfant	
Type d'infections	Etiologies		
Infections localisées	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pyélonéphrite aiguë</li> <li>• Pneumonie</li> <li>• Abcès</li> <li>• Rhino-sinusite aiguë</li> <li>• Ostéomyélite</li> <li>• Endocardite infectieuse</li> </ul>		
Infections spécifiques bactériennes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberculose</li> <li>• Bartonellose</li> <li>• Fièvre typhoïde (<i>Salmonella typhi</i> et <i>paratyphi</i>)</li> <li>• Brucellose</li> <li>• Borréliose de Lyme</li> <li>• Leptospirose</li> <li>• Rickettsioses</li> </ul>		
Infections spécifiques virales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytomégalovirus</li> <li>• Virus d'Epstein-Barr</li> <li>• Virus de l'immunodéficience humaine</li> <li>• Entérovirus, adénovirus, parvovirus B19 et autres virus respiratoires</li> </ul>		
Infections spécifiques parasitaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxoplasmose</li> <li>• Leishmaniose</li> <li>• Malaria</li> <li>• Trypanosomiase africaine/américaine</li> <li>• Fièvre de Katayama (schistosomiase subaiguë)</li> </ul>		

(Adapté de réf.1).

TABLEAU 2

## Fièvre d'origine indéterminée chez l'enfant, orientation diagnostique à l'interrogatoire

VIH: virus de l'immunodéficience humaine; VHB: virus de l'hépatite B; VHC: virus de l'hépatite C; CMV: Cytomégalovirus, EBV: virus d'Epstein Barr.

Questions d'interrogatoire	Pathologies à rechercher
<b>Antécédents</b> • Adoption	Tuberculose, infections à VIH, VHB, VHC, et selon pays d'origine, malaria et fièvre typhoïde
<b>Contage infectieux viral</b> • Crèche, école, fratrie	Infections virales respiratoires successives, Infections à CMV, EBV, adénovirus, entérovirus, parvovirus B19
<b>Calendrier vaccinal</b> • Absence ou retard de vaccination	Infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> et <i>Haemophilus influenzae</i>
<b>Consommation alimentaire</b> • Lait de chèvre et fromages frais • Lait/produits non pasteurisés  • Viandes peu cuites	• Brucellose, salmonellose • Infections à <i>Mycobacterium bovis</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>E. coli</i> entéro-hémorragique, salmonellose, brucellose • Toxoplasmose
<b>Exposition aux animaux domestiques</b> • Griffure/léchages de chats (chatons) • Fèces de chat • Chiens • Reptiles/amphibiens	• Bartonellose • Toxoplasmose • Leptospirose • Salmonellose
<b>Expositions aux animaux sauvages</b> • Rongeurs • Lièvres	• Leptospirose • Tularémie
<b>Exposition aux animaux de la ferme</b> • Bovins  • Ovins • Caprins	• Infection à <i>Mycobacterium bovis</i> , brucellose • Fièvre Q ( <i>Coxiella burnetii</i> ) • Brucellose
<b>Exposition à des insectes/arthropodes zone tropicale</b> • Moustiques  • Tiques	• Malaria, dengue, Chikungunya, virus Zika • Borrélioses récurrentes, rickettsioses, Lyme
<b>Comportement sexuel à risque</b>	Infections à VIH, VHB, syphilis
<b>Usager de drogues intraveineuses</b>	Infections à VIH, VHB, VHC, infection bactérienne d'inoculation

(Adapté de réf.<sup>12</sup>).

Les morsures de tiques associées à une fièvre persistante doivent faire évoquer une rickettsiose, qu'elle soit méditerranéenne (*R. conorii*), américaine (*R. rickettsi*), africaine (*R. africae*) ou européenne pour le TIBOLA (*Tick Borne Lymphadenitis*) (*R. slovaca*), mais aussi la maladie de Lyme et les borrélioses récurrentes.

## MARCHE À SUIVRE D'UN POINT DE VUE PRATIQUE

### Anamnèse

Il est important de définir exactement la cinétique de la fièvre; il faut savoir si elle est continue, s'il existe un cycle dans une journée ou dans une semaine, s'il y a des journées sans fièvre... L'interrogatoire s'orientera sur l'histoire précise de l'apparition des symptômes, les contages possibles à la crèche, à l'école ou via la fratrie, le calendrier vaccinal (et s'il y a eu des modifications), les antécédents de l'enfant et de sa famille (notamment antécédents infectieux), et, s'il a été adopté, les éléments de son bilan d'arrivée.

Par ailleurs, d'autres points de l'interrogatoire ne doivent pas être oubliés pour ne pas méconnaître une exposition plus particulière: consommation d'aliments particuliers, tels que du lait de chèvre, des produits non pasteurisés ou de la viande peu cuite; exposition à des animaux, domestiques, de la ferme ou sauvages (dont insectes, arthropodes...); exposition tuberculeuse (contact avec des personnes âgées qui toussent, immigration récente, retour en pays de forte endémie tuberculeuse) et, pour les adolescents, préciser les comportements sexuels à risque, la consommation de drogue (intraveineuse), la réalisation récente de piercings ou tatouages.

Les diagnostics à suspecter selon les données de l'interrogatoire complet bien conduit, sont rapportés dans le **tableau 2**.

### Examen physique

Plusieurs auteurs recommandent de répéter les interrogatoires et examens cliniques et d'avoir une phase d'observation en continu à la recherche d'indices orientant vers un groupe de pathologies.<sup>11,12</sup> L'examen clinique devra être répété à la recherche d'indices pouvant orienter le diagnostic, en insistant sur l'examen orthopédique et ganglionnaire, non réalisé systématiquement en routine.

Un **souffle cardiaque** fera évoquer une endocardite infectieuse, des **douleurs osseuses** localisées évoqueront une ostéomyélite uni ou multifocale.<sup>13</sup> L'examen des **aires ganglionnaires** définit la présence d'adénopathies sur un ou plusieurs territoires, différenciant certaines infections virales ou parasitaires (CMV, EBV, toxoplasmose) d'une infection bactérienne plus localisée comme la bartonellose.

### Examens complémentaires

Un bilan de base est ensuite recommandé, avec une formule sanguine complète; il permet d'orienter le diagnostic vers une étiologie bactérienne, virale ou parasitaire.

Un bilan inflammatoire associant protéine C réactive (CRP) et procalcitonine (PCT) permet également d'orienter le diagnostic, une CRP mais surtout une **PCT élevée étant plus souvent associées à des infections bactériennes invasives (exception faite de la malaria)**.<sup>14,15</sup> Des hémocultures seront réalisées et répétées à la recherche d'un pathogène bactérien, qui fournira un diagnostic si celles-ci reviennent positives.

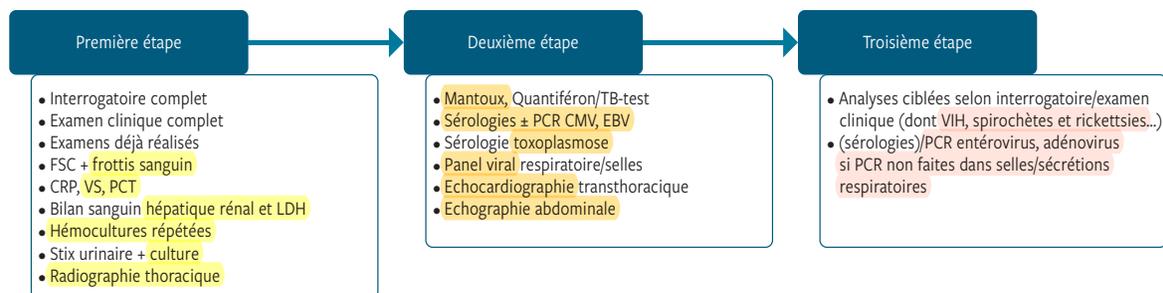
Des explorations du bilan hépatique, rénal et le dosage de la LDH (lactate déshydrogénase) permettront d'orienter la démarche diagnostique.

L'association d'un examen cyto bactériologique des urines à ces investigations sanguines peut s'avérer rentable, même s'il a déjà été réalisé, étant donné le nombre important de fièvres d'origine indéterminée à point de départ urinaire: cette proportion représente presque 10% des étiologies infectieuses identifiées chez des enfants avec fièvre d'origine inconnue, ce qui correspond à la deuxième étiologie rapportée au monde et la première cause dans les pays développés (11,6%). Une radiographie thoracique est également recommandée devant la proportion non négligeable de pneumonies et de tuberculoses (13,8% pour les deux diagnostics confondus chez

FIG 2

## Bilan diagnostique en 3 étapes chez les enfants ayant de la fièvre d'origine inconnue

FSC: formule sanguine complète; CRP: C-reactive protein; VS: vitesse de sédimentation; PCT: procalcitonine; LDH: lactate deshydrogénase; PCR: réaction en chaîne par polymérase; CMV: cytomégalovirus; EBV: virus d'Epstein-Barr; VIH: virus de l'immunodéficience humaine; HHV6: herpès virus humain de type 6.



(D'après réf.1).

l'enfant vivant en pays développé).<sup>2</sup> Les autres examens seront réalisés selon les résultats de ces premières analyses (figure 2).

### Traitement empirique

Un traitement empirique n'est pas recommandé en l'absence de diagnostic chez les patients en état général conservé. Il peut en revanche se discuter au cas par cas en présence d'abcès profond inaccessible à la ponction radioguidée et pour lequel une prise en charge chirurgicale est plus risquée que bénéfique.

### CONCLUSION

Les étiologies infectieuses sont les premières causes de fièvre prolongée d'origine inconnue chez l'enfant et la recherche d'indices à l'interrogatoire et à l'examen clinique est primordiale pour pouvoir aboutir au diagnostic final. Dans les revues de littérature, les étiologies bactériennes semblent les plus courantes, mais malgré les difficultés d'accès à certaines techniques, une étiologie virale doit également être suspectée pour tout état fébrile sans foyer et est probablement plus fréquente chez les enfants qu'elle n'est rapportée actuellement.

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

#### STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

- Ont servi de base pour la rédaction, les articles de revue de la littérature ou des essais cliniques ayant pour sujet la fièvre prolongée d'origine inconnue chez l'enfant, selon les mots-clés suivants : «fever of unknown origin in children» filtre/clinical trial, «fever of unknown origin in children» filtre/review, «fever of unknown origin» filtre/0-18 y.o.

#### IMPLICATIONS PRATIQUES

- En présence d'une fièvre prolongée chez l'enfant, les étiologies infectieuses représentent un peu plus de 50% des cas
- Les étiologies cosmopolites avec une présentation atypique sont plus fréquentes que les pathologies exotiques
- Un interrogatoire très précis et un examen clinique détaillé sont cruciaux pour orienter les examens complémentaires

1 \*\* Rigante D, Esposito S. A roadmap for fever of unknown origin in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:315-26.

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

3 American Academy of Pediatrics. Fever and your child [Internet]. 2012; Available from: [www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/fever/Pages/How-to-Take-a-Childs-Temperature.aspx](http://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/fever/Pages/How-to-Take-a-Childs-Temperature.aspx)

4 Erickson RS, Woo TM. Accuracy of infrared ear thermometry and traditional temperature methods in young children.

*Heart Lung J Crit Care* 1994;23:181-95.

5 Yang W-C, Kuo H-T, Lin C-H, et al. Tympanic temperature versus temporal temperature in patients with pyrexia and chills. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5267.

6 Chatproedprai S, Heamwatanachai K, Tempark T, Wanankul S. A comparative study of 3 different methods of temperature measurement in children. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet* 2016;99:142-9.

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

8 Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA.

*Pediatric fever of unknown origin. Pediatr Rev* 2015;36:380-390; quiz 391.

9 Statler VA, Marshall GS. Characteristics of patients referred to a pediatric infectious diseases clinic with unexplained fever. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2016;5:249-56.

10 \* D'Acremont V, Kaiser L, Genton B. Causes of fever in outpatient Tanzanian children. *N Engl J Med* 2014;370:2243-4.

11 Gartner JC. Fever of unknown origin. *Adv Pediatr Infect Dis* 1992;7:1-24.

12 Chusid MJ. Fever of unknown origin in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:205-30.

13 Kaya A, Ergul N, Kaya SY, et al. The

management and the diagnosis of fever of unknown origin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:805-15.

14 Pierce R, Bigham MT, Giuliano JS. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:292-8.

15 Carannante N, Rossi M, Fraganza F, et al. A high PCT level correlates with disease severity in Plasmodium falciparum malaria in children. *New Microbiol* 2017;40:72-4.

\* à lire

\*\* à lire absolument