

Fièvres prolongées, granulomatoses hépatiques

1. Fièvres prolongées

L'augmentation de la température à plus de 38,3 °C pendant plus de 3 semaines définit la fièvre prolongée (ou fièvre persistante ou fièvre au long cours). Ce symptôme est associé à de nombreux tableaux cliniques et révèle essentiellement des infections, des maladies inflammatoires et des maladies malignes.

1.1. Prise de la température

La méthode de référence est la prise de température avec un thermomètre électronique par voie rectale. La mesure infrarouge est plus rapide mais présente une moindre sensibilité et spécificité. La mesure de l'hyperthermie doit être confirmée par un professionnel de santé (thermopathomimie : trouble factice) et la surveillance s'effectue matin et soir. La courbe peut aider à s'orienter vers une étiologie devant les fièvres en plateau (typhoïde), ondulantes (brucellose), tierce ou quarte (paludisme), récurrentes (borrélioses), désarticulées (endocardites, hémopathies, leishmaniose viscérale) et les fébricules qui sont de petites fièvres persistantes (tuberculose, brucellose chronique).

1.2. Examen clinique

1.2.1. Anamnèse

C'est le moment primordial de l'orientation diagnostique. On s'attachera aux antécédents personnels infectieux et vaccinaux, aux antécédents chirurgicaux et de pose de matériel prothétique, au milieu de vie, aux potentiels contages infectieux, à l'exposition aux animaux, à la réalisation de voyages récents et à la prise de médicaments.

1.2.2. Examen clinique

Il doit d'abord évaluer la répercussion de la fièvre (anorexie, perte de poids pouvant aller jusqu'à la cachexie, troubles trophiques) et rechercher d'autres signes généraux associés (asthénie, sueurs, frissons, douleur...).

L'examen corporel doit être complet, de la tête aux pieds, et doit s'attacher à rechercher minutieusement des adénopathies, une hépato-splénomégalie, un souffle cardiaque, des lésions cutanées et des douleurs des articulations, sans omettre l'examen du rachis.

1.3. Examens complémentaires

- L'absence de point d'appel clinique (fièvre isolée) amène à pratiquer systématiquement des examens complémentaires. En première ligne : NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie, bilan hépatique, CRP, hémocultures, bandelette urinaire (recherche de leucocyturie, d'hématurie ou de protéinurie), sérologie VIH, radiographie de thorax.
- Selon les points d'appel clinique orientant vers une pathologie d'organe ou les résultats du bilan de première ligne : ponction lombaire, échographies abdominale ou cardiaque, tomo-densitométrie, endoscopies digestive ou bronchique. La tomodensitométrie abdomino-pelvienne peut compléter le bilan de première ligne d'une fièvre nue et doit être, si possible, préférée à l'échographie.
- Les autres prélèvements microbiologiques sont orientés par le contexte clinique et épidémiologique ou les résultats des examens complémentaires de première ligne. Les sérologies sont renouvelées à 15 jours afin de rechercher une séroconversion, un gain en anticorps spécifiques ou une transition IgM-IgG. En cas de lésion organique identifiée, il faut privilégier autant que possible la biopsie pour une analyse anatomo-pathologique, un examen microbiologique direct après coloration et des recherches microbiologiques par culture ou biologie moléculaire. Ces recherches doivent être anticipées car elles conditionnent potentiellement le nombre de prélèvements et leur mode de conservation.

1.4. Étiologies

- Les causes infectieuses de fièvre prolongées sont majoritairement les endocardites infectieuses, les infections sur matériel prothétique, les abcès, les infections canalaire digestives et urinaires (présence d'un obstacle) et la tuberculose.

- L'hépto-splénomégalie fébrile doit faire rechercher une leishmaniose viscérale dans les aires de transmission (la splénomégalie pouvant manquer chez l'immunodéprimé). En zone d'endémie palustre, le paludisme viscéral évolutif chez l'enfant ou l'adulte pauci-immun ou la splénomégalie palustre hyper immune de l'adulte sont recherchés bien que peu fréquents. Une hépatalgie associée oriente, en milieu tropical, vers une amœbose hépatique.
- L'immunodépression oriente systématiquement la recherche étiologique. Les causes varient selon le type d'immunodépression. Recommandé devant une fièvre prolongée, le dépistage de l'infection VIH est absolument indispensable en zone d'endémie ou en cas de tuberculose maladie fortement suspectée.
- En milieu tropical, une cachexie est souvent observée au cours des infections subaiguës ou chroniques lorsque s'associent des facteurs nutritionnels et sociaux (tableaux 1 et 2 ; photos 1 et 2).
- Un traitement dit « d'épreuve » peut être institué pour argumenter un diagnostic en cas de difficulté de documentation microbiologique (tuberculose, paludisme viscéral évolutif, endocardite à hémocultures négatives...).

Tableau 1. Définition de la cachexie

- Etat de malnutrition chronique avec inflammation, associant une anorexie et une destruction tissulaire (état catabolique), causé par la pathologie sous-jacente (tuberculose, maladie du sommeil, SIDA...).
- Équivalent pédiatrique : « marasme » : amaigrissement avec fonte musculaire auquel s'associent des troubles de la croissance conduisant à un retard statural donnant un aspect « rabougri » de l'enfant.
- Se traduit par une disparition du pannicule adipeux sous-cutané et une fonte musculaire parfois difficiles à apprécier s'il existe des troubles de l'hydratation (œdème ou déshydratation).
- Objectivée par une perte de poids (ce qui suppose une comparaison avec le poids antérieur) considérée comme organique si elle est supérieure à quatre kilos en moins d'un mois.

Tableau 2. Orientations étiologiques devant une cachexie**Persistance de la faim**

- Défaut d'apport alimentaire : privation d'aliment par restriction (famine, disette...), refus d'alimentation volontaire.
- Obstacle à une alimentation normale : lésion bucco-dentaire (abcès, muguet, stomatite, fistule...), dysphagie par atteinte œsophagienne (infection chronique, tumeur), gastrite, ulcère gastro-duodéal à l'origine d'une sténose.
- Déperdition excessive : diarrhée chronique, lésion intestinale, fistule digestive, parasitose intestinale, malabsorption (pancréatite chronique, iléite, sprue tropicale...).
- Hypercatabolisme : hyperthyroïdie, infection à VIH.

Anorexie

- Infection chronique : suppuration profonde, tuberculose, endocardite, SIDA.
- Pathologie neurologique chronique (dont séquelles de méningo-encéphalite, maladie du sommeil).
- Cirrhose, cancer, pathologie psychiatrique, anorexie mentale.

Photo 1. Cachexie chez une adulte infectée par le VIH et la tuberculose
(E. Pichard)



Photo 2. Cachexie chez un enfant infecté par le VIH (OMS)



Tableau 3. Étiologies des fièvres persistantes

	Étiologie	Diagnostic
Bactérioses	Tuberculose	Radiographies, IDR, biopsie de foie
	Typhoïde, autres salmonelloses	Hémocultures, échographie vésiculaire
	Brucellose	Hémocultures, sérologie
	Borrélioses (fièvres récurrentes)	Frottis sanguin
	Coxiellrose	Sérologie
	Syphilis secondaire et tertiaire	Sérologie, ponction lombaire
	Endocardite/bactériémie	Hémocultures, échographie cardiaque
	Infection biliaire	Hémocultures, échographie
	Infection urinaire/prostatite	Hémocultures, ECBU, échographie
	Abcès profonds, infections pelviennes	Echographie, scanner, ponctions
	Ostéo-arthrites	Hémocultures, radiographies, scanner, scintigraphie, ponction/biopsie
	Infection sur prothèse	
Parasitoses	Paludisme chronique	Frottis-goutte épaisse, sérologie
	Leishmaniose viscérale	Ponction sternale, sérologie, cultures du sang et de moelle
	Amœbose hépatique	NFS, échographie, sérologie
	Toxoplasmose	NFS, sérologie
	Helminthoses en phase tissulaire : - Primo-infection bilharzienne - Larva migrans viscérales - Trichinellose, cysticerose	NFS (éosinophilie) Sérologies

Tableau 3. Étiologies des fièvres persistantes

	Étiologie	Diagnostic
Viroses	VIH-SIDA et infections opportunistes (pneumocystose, mycobactérioses atypiques)	Sérologie (radiographie thoracique, LBA, hémocultures, myéloculture)
	CMV	NFS, sérologie, virémie (PCR), Ag pp65
	MNI	NFS, sérologie, virémie (PCR)
	Hépatites virales	Sérologies, virémie (PCR)
Mycoses	Mycoses profondes (histoplasmosse, cryptococcose)	Radiographie, ponctions/biopsies, ponction lombaire, sérologies
Causes non infectieuses	Drépanocytose en poussée Thyroïdite, hyperthyroïdie Collagénose : panartérite noueuse, maladie de Wegener, maladie de Horton, maladie de Still, syndrome de Churg et Strauss Maladies thrombo-emboliques Maladie périodique Cancer : surtout hépatocarcinome et cancer du rein Lymphome, maladie de Hodgkin, leucémies Toxiques ou médicaments pyrogènes Simulation (thermopathomimie)	

2. Granulomatoses hépatiques

2.1. Définition

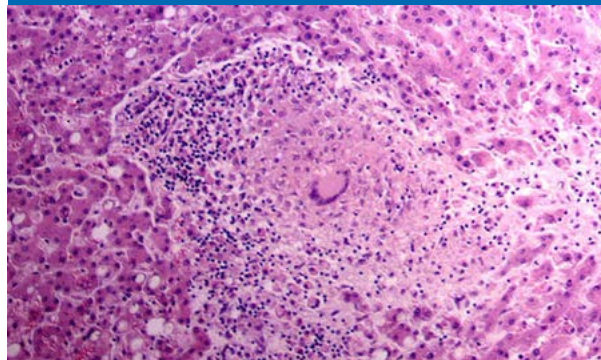
- Elle est anatomopathologique, la biopsie de foie est donc indispensable (tableau 4).
- Les granulomatoses hépatiques sont définies par la présence de granulomes épithélioïdes dans le foie formant des amas bien circonscrits constitués de cellules épithélioïdes, entourés et infiltrés de cellules géantes multinucléées et de lymphocytes (photo 3). Les cellules géantes résultent de la fusion de macrophages et/ou cellules épithélioïdes. Il peut s'y associer des plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles et des fibroblastes. Une nécrose peut se développer au centre de ces granulomes, contenant soit de la nécrose caséuse, soit des polynucléaires neutrophiles. Ces granulomes peuvent être entourés de fibrose ou d'un anneau de fibrine. Des colorations spéciales peuvent permettre d'y visualiser des micro-organismes.
- Ces différents aspects anatomopathologiques ainsi que le contexte épidémiologique, clinique et biologique orientent vers l'étiologie en cause.

Tableau 4. Biopsie hépatique

Il faut disposer d'une échographie hépatique de moins de 6 mois précisant la taille du foie, la position de la vésicule biliaire et recherchant une éventuelle lésion focale. Le repérage ou le guidage échographique du geste diminue le risque d'hospitalisation et de douleur.
Un bilan d'hémostase permet d'éliminer une contre-indications à la voie transpariétale : taux de prothrombine < à 50 %, taux de plaquettes < à 60 Giga/L ou allongement du temps de céphaline + activateur > à 1,5 fois la normale. La biopsie est contre-indiquée en cas de kyste hydatique ou d'angiocholite.
Le prélèvement est de meilleure qualité lorsque le geste est réalisé avec une aiguille tranchante en comparaison avec une aiguille aspirante. Un seul passage est suffisant pour obtenir un prélèvement de qualité (1cm ou 6 à 8 espaces portes). Les complications apparaissent à partir de 2 passages.

Tableau 4. Biopsie hépatique

Le prélèvement est placé dans un flacon contenant du liquide de Bouin en attente de l'analyse anatomopathologique. En revanche, si des études microbiologiques sont souhaitables, notamment pour une suspicion de mycobactériose, le prélèvement hépatique doit être envoyé au laboratoire dans un pot stérile à l'état frais.

Photo 3. Granulome tuberculoïde dans le foie**2.2. Clinique**

- Il est impossible de retenir des manifestations cliniques spécifiques tant sont nombreuses les étiologies et leurs présentations.
- La fièvre avec ou sans altération de l'état général est un maître symptôme, régulièrement associée à une hépatomégalie et conduisant à la biopsie.
- Le patient peut être asymptomatique, présenter un tableau d'ictère grave fébrile, une hépato-splénomégalie ou une fièvre prolongée isolée comme dans la fièvre Q ou les mycobactérioses (paragraphe 1). Tous les intermédiaires sont possibles.

2.3. Examens biologiques

- Le tableau typique est celui d'une cholestase anictérique associant une élévation des gamma GT et des phosphatases alcalines avec souvent des transaminases normales ou faiblement augmentées.
- Les autres anomalies biologiques sont variables selon l'étiologie.

2.4. Étiologies

- En dehors de la cirrhose biliaire et de la sarcoïdose, les causes infectieuses sont les plus fréquentes (tableau 5).
- Elles sont dominées par la [tuberculose](#). Les autres bactérioses en cause sont la [brucellose](#) (fièvre « sudoro-algique » ou « ondulante »), les mycobactérioses non tuberculeuses (soit à *M. avium* dans le cadre du SIDA, soit à *M. leprae*, agent de la [lèpre](#)), la coxiellose ([fièvre Q](#)), les [rickettsioses](#), les [bartonelloses](#) (maladie des griffes du chat), la syphilis secondaire, les yersinioes, habituellement responsables de diarrhées fébriles et la maladie de Whipple.
- La [bilharziose](#) est la plus fréquente cause parasitaire de granulomatoses hépatique. La [toxoplasmose](#) et la [leishmaniose](#) peuvent être en cause.
- La primo-infection à [VIH](#) peut s'accompagner d'une fièvre prolongée avec une hépatite granulomateuse.
- Parmi les [mycoses profondes](#), l'histoplasmosis est la plus fréquente cause de granulomatoses hépatique.
- La fréquence des granulatoses hépatiques de cause indéterminée peut atteindre 50 %.

Chez les voyageurs, une fièvre prolongée au retour de voyage en pays tropical fait évoquer un paludisme, une typhoïde, une fièvre récurrente, une hépatite virale ou une primo-infection par le VIH.

Tableau 5. Etiologie des granulomatoses

		Etiologie	Diagnostic
Causes infectieuses	Bactérioses	Tuberculose	Nécrose caséeuse dans les granulomes, inconstante Autres localisation (poumon). IDR. BK rarement identifiés dans la biopsie de foie (Ziehl)
		Lèpre	Atteintes spécifiques cutanées, muqueuses et nerveuses cliniques et/ou histologiques. Identification de bacilles de Hansen dans les histiocytes ou les cellule de Küppfer de la biopsie de foie, de peau ou les autres prélèvements (lobe des oreilles, muqueuse nasale)
		Coxiellrose et rickettsioses (scrub typhus)	Sérologie
		Bartonellose	Sérologie
		Brucellose	Possible nécrose au sein des granulomes Culture des prélèvements Sérologie
		Syphilis 2 ^{aire} 3 ^{aire}	Sérologie tréponémique, ponction lombaire
		Tularémie	Nécrose caséeuse possible
	Viroses	Varicelle, MNI CMV, VIH, VHB, VHC	Clinique, sérologie, PCR, antigènes spécifiques
	Parasitoses	Bilharziose	Présence d'œufs de schistosomes au sein des granulomes. Fibrose. Œufs dans les selles, les urines ou la biopsie de muqueuse rectale. Sérologie
		Larva migrans Toxocarose Ascaridiose hépatique	Lésions hépatiques correspondant à des granulomes à corps étranger, infiltrats à éosinophiles Eosinophilie sanguine Sérologies
	Mycoses profondes	Histoplasmose Blastomycose Coccidioïdo-mycose Cryptococcose	Filaments mycéliens ou grandes levures (histoplasmose) dans les cellules de Küppfer et les granulomes après colorations au PAS et de Grocott Sérologie (histoplasmose) Coinfection VIH
Causes non infectieuses	Maladies Inflammatoires ou malignes	Sarcoïdose	Absence de nécrose caséeuse dans les granulomes hépatiques. Granulomatose diffuse : ganglionnaires, médiastino-pulmonaires, glandes salivaires accessoires, rénales. Dosage enzyme de conversion
		Cirrhose biliaire primitive	Granulomes dans les espaces portes, atteinte inflammatoire des canaux biliaires Anticorps antimitochondries, anti-gp210, anti-Sp140
		Crohn	Biopsie du grêle
		RCH	Biopsie rectale
		HVC chronique	Sérologie. Virémie (PCR)
		Psoriasis	Diagnostic clinique
		Hodgkin	Aspect lymphomateux
	Médicaments	Sulfamides pénicillines quinidine allopurinol carbamazépine hydralazine	Granulome sans nécrose caséeuse, infiltrats d'éosinophiles fréquents Signes d'allergie, fièvre, éruption, prurit Eosinophilie sanguine possible