

Diagnostic des fièvres prolongées néoplasiques

G. FILLET (1)

Il faut distinguer les fièvres spécifiques, non infectieuses, traduisant l'évolutivité de la néoplasie, et les fièvres liées à une surinfection. Les facteurs responsables de ces deux types de fièvre sont évidemment différents (tableau I).

TABLEAU I. *Physiopathologie des hyperthermies d'origine néoplasique*

1. *Fièvres spécifiques :*
 - pyrogène endogène (granulocytes, monocytes, macrophages tissulaires)
 - nécrose tissulaire
 - conflit immunitaire
2. *Fièvres infectieuses :*
 - obstruction avec surinfection
 - neutropénie, agranulocytose
 - immunodépression
 - altération de l'état général.

Les fièvres directement liées à la prolifération tumorale résultent vraisemblablement de l'action d'un pyrogène endogène, produit par les granulocytes, les monocytes ou les macrophages tissulaires. Elles surviennent fréquemment dans les hémopathies caractérisées par la prolifération de cellules monocytaire ou granulocytaires malignes qui produisent de façon autonome le pyrogène endogène. Par contre, dans les tumeurs solides, la fièvre est vraisemblablement le résultat d'interactions des cellules de l'hôte avec la tumeur, produisant une stimulation de granulocytes, de monocytes ou de macrophages normaux, qui libèrent secondairement le pyrogène. On a évoqué également le rôle de la nécrose tissulaire et la survenue d'un conflit immunitaire, certaines protéines libérées par la tumeur jouant le rôle d'antigènes.

Dans les fièvres infectieuses, les phénomènes d'obstruction avec surinfection sont au premier plan (poumons et voies excrétrices urinaires). Un autre facteur important est la neutropénie

ou l'agranulocytose résultant soit de l'envahissement des moelles, soit de la chimiothérapie. Pour un taux de granulocytes inférieur à $1.000/\text{mm}^3$, le risque d'infections est brusquement majoré, et toute baisse supplémentaire des neutrophiles accroîtra encore la susceptibilité à l'infection. La durée de la granulocytopénie est tout aussi déterminante. Après 3 semaines, 100 % des malades ayant un chiffre de polynucléaires inférieur à $100/\text{mm}^3$, sont infectés. L'immunodépression joue également un rôle, par exemple dans la maladie de Hodgkin, la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome. Elle peut être majorée par la chimiothérapie. Enfin, l'altération de l'état général, jointe aux facteurs précédents, explique que les infections deviennent de plus en plus fréquentes à la phase terminale de la maladie.

A. *Les fièvres liées aux hémopathies* sont les exemples les plus démonstratifs des fièvres rencontrées dans les néoplasies (tableau II).

TABLEAU II. *Hémopathies accompagnées de fièvre*

1. Hodgkin
2. Lymphosarcomes
3. Pseudolymphome
4. Lymphadénopathie angioimmunoblastique
5. Leucoses aiguës
6. Leucémies chroniques.

1. *La maladie de Hodgkin* est responsable d'environ 2 % des hyperthermies d'origine indéterminée. Liée à la prolifération tumorale, la fièvre atteint en moyenne un patient sur trois. Elle peut être cyclique, continue ou intermittente. La fièvre ondulante est la plus évocatrice de la maladie (Pel-Ebstein), mais elle est rare.

Cas clinique n° 1. — Chez X..., patiente âgée de 20 ans, on pose, en juin 1973, le diagnostic de maladie de Hodgkin. La rémission complète est obtenue par une radiothérapie suivie d'une chimiothérapie.

En novembre 1976, surviennent des périodes

(1) Agrégé, Chercheur qualifié du FNRS, Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales (Pr. H. Van Cauwenbergh), Secrétariat d'Hématologie (Pr. J. Hugues).

fébriles de 2 à 3 semaines avec pic thermique vespéral, entrecoupées de périodes d'apyrexie durant 1 à 2 semaines. Cette fièvre est résistante à diverses thérapeutiques antibiotiques.

En juin 1977, la patiente est très asthénique. La température vespérale est devenue quotidienne. Lors de l'hospitalisation, l'examen clinique ne met en évidence ni adénopathies pathologiques, ni organomégalie. Le bilan bactériologique, y compris les hémocultures, renvoie négatif. La lymphographie, la radiographie du squelette et les tomographies du médiastin, ne montrent rien d'anormal.

Les deux biopsies osseuses, réalisées au niveau des crêtes iliaques postéro-supérieures, indiquent la présence, dans les espaces médiullaires, d'une infiltration cellulaire mixte lympho-plasmo-histiocytaire avec cellules de Sternberg.

Le diagnostic de récidive étant posé, la patiente sera traitée par polychimiothérapie. De façon typique, ce traitement aboutira dès le premier jour, à une disparition de la fièvre, ce qui confirme son origine néoplasique.

La fièvre de la maladie de Hodgkin a une signification péjorative, ainsi que l'illustre le tableau III. Dans cette étude, Young et coll. ont suivi 161 cas de maladie de Hodgkin qui ont été mis en rémission complète. Ils ont mesuré le pourcentage de récidives en fonction, d'une part, du degré d'extension de la maladie au moment du diagnostic (stades II, III, IV), et d'autre part, de l'absence (A) ou de la présence (B) de signes généraux. On voit que pour n'importe quel stade, la présence de signes généraux, et en particulier de fièvre, assombrît le pronostic.

Bien que moins fréquente, la fièvre liée à une complication infectieuse existe également dans

la maladie de Hodgkin, ainsi que l'illustre la suite du cas clinique n° 1.

Début septembre 1977, la patiente X... a terminé trois cures de polychimiothérapie, qui ont été bien tolérées. C'est alors qu'une température entre 37°5 et 39° réapparaît, surtout le soir. A nouveau, l'examen clinique et le bilan infectieux restent négatifs. Une nouvelle biopsie osseuse montre la disparition de l'infiltration hodgkinienne au niveau des espaces médiullaires, ce qui rend peu probable la possibilité d'une résistance au traitement. Ce n'est que trois semaines après l'installation de la fièvre que le diagnostic sera posé, lorsque apparaîtront les lésions cutanées typiques d'un zona intercostal.

Cet exemple illustre la majoration et la durée inhabituelle de la fièvre liées à l'immunodépression. D'une façon générale, la dépression immunitaire propre à la maladie favorise la bacille, les mycoses et les affections virales.

2. *Les lymphosarcomes* posent des problèmes de sémiologie et d'interprétation de la fièvre comparables à ceux de la maladie de Hodgkin. Selon les séries, ils représenteraient de 1 à 4 % des fièvres prolongées inexpliquées.

3. *Le pseudolymphome* induit par les hydatines est une entité clinique caractérisée par l'apparition d'adénopathies pathologiques, souvent localisées à la région cervicale, avec fièvre le plus souvent, et quelquefois, hépatosplénomégalie. L'examen anatomo-pathologique du ganglion montre une structure qu'il est parfois très difficile de distinguer de celle d'un lymphome malin. En fait, le meilleur diagnostic différentiel est la régression, puis la disparition des adénopathies dans les semaines qui suivent l'arrêt de la drogue.

TABLEAU III. Récidives dans 161 cas de maladie de Hodgkin

	Stades					
	II A	III A	IV A	II B	III B	IV B
	0 %	17 %	7 %	29 %	30 %	37 %
Moyenne					36 %	

A = absence de signes généraux; B = présence de signes généraux.
(YOUNG et coll., *Cancer*, 1978, **42**, 1001).

4. *La lymphadénopathie angioimmunoblastique* est une maladie ganglionnaire avec fièvre, survenant sur un terrain immunitaire particulier. Son diagnostic repose sur une triade histologique : prolifération cellulaire polymorphe avec immunoblastes, hyperplasie vasculaire, dépôt intercellulaire d'une substance acidophile. Bien que morphologiquement la prolifération cellulaire apparaisse bénigne, l'affection est susceptible de se transformer en un lymphome malin.

5. *Dans les leucoses aiguës*, la fièvre est présente chez la majorité des patients au moment du diagnostic, et réapparaît presque toujours lors de l'induction de la rémission. Elle est fonction de la déplétion granulocytaire, et doit toujours être tenue suspecte d'infection, même si cette infection n'est pas cliniquement décelable. Il est possible que la fièvre puisse survenir dans les leucoses aiguës en dehors de toute infection, mais ce phénomène est certainement moins fréquent que dans les lymphomes ou à la phase blastique de la leucémie myéloïde chronique.

Cas clinique n° 2. — Y..., âgé de 24 ans, présente, à la Noël 1977, un état grippal. La suite de l'évolution va être caractérisée par une fièvre récurrente allant jusqu'à 39°, des angines, et des infections répétées des voies respiratoires. On note la faible efficacité des diverses thérapeutiques antibiotiques.

Au début de février 1978, le patient est admis dans une clinique pour cure hémorroïdaire. Il est pâle et fébrile. La prise de sang montre :

- Hb : 5 g/l;
- GB ; 1.600 dont neutrophiles 0 %, lymphocytes 50 %, blastes 50 %;
- Plaquettes 11.000;
- Fibrinogène 9 g/l;
- VS 150 mm/h.

L'examen de la ponction de moelle indique une infiltration monomorphe, avec 94 % de blastes, type lymphoblaste.

Le patient nous est transféré. A l'entrée, on note un malade altéré, une température à 40° C, un état toxi-infectieux. Il existe des douleurs abdominales et une fistule anale purulente. Présence de muguet au niveau du pharynx. Après 3 hémocultures successives, le patient

reçoit immédiatement, par voie iv, une association à fortes doses de tobramycine et de clindamycine, et *per os*, une association d'antibiotiques bactéricides et d'antimycotiques dans le but de stériliser le pharynx et le tube digestif. Six heures plus tard, il entre en état de choc toxi-infectieux et reçoit alors de la prednisolone à fortes doses. Il décède 12 heures après l'admission. Les trois hémocultures rentreront positives pour *Escherichia coli*, dont l'antibiogramme est analogue à celui de la souche prélevée au niveau de la fistule anale.

La description de ce cas suscite quelques remarques élémentaires : a) l'évolution spontanée de la leucose étant rapidement mortelle, le diagnostic doit être porté aussi rapidement que possible, et le patient orienté vers une équipe médicale spécialisée dans le traitement de la leucémie ; b) toute infection prenant une gravité disproportionnée par rapport à l'état général antérieur du sujet nécessite un examen de sang complet ; c) chez le sujet en déplétion granulocytaire, le choc toxi-infectieux peut s'installer de façon extrêmement brutale, et aboutir à l'exitus en quelques heures ; d) des germes endogènes gram-négatifs, d'origine digestive, sont retrouvés dans un grand nombre de cas.

Chez les patients pancytopéniques, certaines précautions simples permettent d'éviter des complications redoutables. En raison de la diminution des plaquettes, il faut éviter la constipation, responsable d'hémorragie cérébrale, et les injections intramusculaires, responsables d'hématomes qui ne manqueraient pas de se surinfecter. L'administration d'Aspirine® est contre-indiquée, car elle réduit l'agrégation plaquettaire. En raison de la diminution des granulocytes, il est interdit d'administrer des suppositoires, des lavements ou d'effectuer une prise de température rectale. Ces manœuvres sont responsables de microtraumatismes au niveau de la région anale, et peuvent rapidement déterminer l'apparition d'une pelvipéritonite, puis d'un état septicémique, susceptible d'évoluer vers le choc toxi-infectieux et l'exitus.

6. *Les leucémies chroniques* sont en général apyrétiques. Dans la leucémie myéloïde chronique, l'apparition d'un tableau fébrile, en l'absence de cause infectieuse évidente, surtout lorsqu'il s'accompagne d'une altération de

l'état général, doit faire craindre la transformation blastique. La leucémie lymphoïde chronique reste apyrétique pendant la plus grande partie de son évolution. L'apparition d'une fièvre doit faire penser à une origine infectieuse, complication redoutable de la maladie. Elle nécessite l'installation immédiate d'une antibiothérapie à fortes doses et à large spectre.

B. *Dans les tumeurs solides*, l'infection est la cause la plus fréquente de la fièvre, qu'il s'agisse d'infections de la tumeur elle-même, ou d'infections de voisinage. Les tumeurs les plus infectées sont les cancers pharyngolaryngés, bronchiques, gastriques et intestinaux, les cancers utérins évolués. Les fièvres non infectieuses, plus rares, s'observent surtout dans l'hypernéphrome, l'hépatome ou les tumeurs métastatiques du foie, et dans une moindre mesure, dans les cancers du tube digestif, de l'ovaire, et du sein. Cette fièvre peut traduire une poussée évolutive, parfois locale, surtout métastatique.

**

Il est évident que *l'exploration* sera fonction du diagnostic d'orientation (voir *Séméiologie et exploration d'une maladie fébrile*, Dr A. Scheen). Parfois, seule la laparotomie exploratrice permettra d'arriver au diagnostic.

Le traitement de la fièvre est fonction de son origine. Dans certains cas favorables, une fièvre spécifique peut disparaître à la suite de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou de la

chirurgie. En cas de déplétion granulocytaire, il est nécessaire de recourir à une antibiothérapie précoce et intense, voire de stériliser le tube digestif ou de transfuser des granulocytes. Enfin, il est important d'utiliser des antipyrétiques ou des analgésiques non toxiques au point de vue sanguin, comme par exemple l'alclofénac (Mervan®), la glafénine (Glifanan®), la tilidine (Valoron®) ou la pentazocine (Fortal®).

BIBLIOGRAPHIE

1. BODEL, Ph. — Spontaneous pyrogen production by mouse histiocytic and myelomonocytic tumor cell lines *in vitro*. *J. exp. Med.*, 1978, **147**, 1503.
2. BOOGS, D. R., FREI, E. III. — Clinical studies of fever and infection in cancer. *Cancer*, 1960, **13**, 1240.
3. LUKES, R. J., TINDELL, B. H. — Immunoblastic Lymphadenopathy. A hyperimmune Entity Resembling Hodgkin's Disease. *New Engl. J. Med.*, 1975, **292**, 1.
4. REIFFERS, J. — Les pseudo-lymphomes et les lymphomes induits par les hydantoines. *Nouv. Rev. franç. Hémat.*, 1978, **20**, 131.
5. RODRIGUEZ, V., BURGESS, M., BODEY, G. P. — Management of fever of unknown origin in patients with neoplasms and neutropenia. *Cancer*, 1973, **32**, 1007.
6. YOUNG, R. C., CANELLOS, G. P., CHABNER, B. A., HUBBARD, S. M., DEVITA, V. T., JR. — Patterns of relapse in advanced Hodgkin's disease treated with combination chemotherapy. *Cancer*, 1978, **42**, 1001.

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr G. Fillet, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.

Les fièvres prolongées d'origine inflammatoire et d'étiologies diverses

H. VAN CAUWENBERGE (1), J. DEMONTY (2)

Plusieurs maladies du tissu conjonctif et du tissu vasculaire (tableau I) peuvent débuter par une fièvre soit isolée, soit associée à des symptômes généraux peu spécifiques. Seule la recherche systématique d'atteintes parenchymateuses cliniquement latentes, et la mise en œuvre de toutes les ressources du laboratoire

permettent de résoudre l'énigme. Dans cette démarche, il convient également d'envisager, outre les étiologies infectieuses et néoplasiques, une série d'affections échappant à un classement systématique (tableau II), dont certaines, bien que rares, ne doivent pas être négligées après exclusion des étiologies plus courantes.

Parmi les maladies du tissu conjonctif, il faut envisager avant tout la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, et les affections du groupe de la périartérite noueuse.

(1) Professeur, (2) Chercheur qualifié du FNRS, Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales (Pr. H. Van Cauwenberge).