

COMMENT J'EXPLORE ... une fièvre d'origine indéterminée chez le patient adulte ?

G. VERTENOIL (1), S. SERVAIS (2), Y. BEGUIN (3)

RESUME : Les fièvres d'origine indéterminée (FOI) constituent un véritable défi pour l'interniste, avec plus de 200 causes possibles répertoriées. Dans leur approche, il importe de prêter attention à tous les éléments fournis par l'anamnèse, l'examen physique et certains examens de base. Les indices recueillis guideront alors la prescription d'examens complémentaires judicieux. Dans le cas où ces indices n'apparaissent pas ou sont peu pertinents, le patient pourra faire l'objet, entre autres, d'un PET-scan dont l'intérêt dans cette indication est de plus en plus reconnu.

MOTS-CLÉS : *Fièvre - Fièvre d'origine indéterminée - Infections - Néoplasies - Maladies rhumatismales - Tomographie à émission de positons*

**HOW TO EXPLORE... A FEVER OF UNKNOWN ORIGIN
IN ADULT PATIENTS?**

SUMMARY : Fever of unknown origin (FUO), with more than 200 potential causes, can represent a real diagnostic challenge. For the work-up of FUO, the first step is to pay attention to each element revealed by a detailed history, a complete physical examination and by some basic diagnostic tests. These elements may constitute some clues that can guide the physician for the prescription of further appropriate diagnostic examinations and procedures. If there is no real specific clues, a PET-scan seems to be useful for the work-up of FUO.

KEYWORDS : *Fever - Fever of unknown origin - Infections - Neoplasms - Rheumatic-disease - Positron-emission tomography*

INTRODUCTION

Une FOI est définie aujourd'hui comme l'existence d'une fièvre supérieure à 38,3°C, persistant depuis 3 semaines et pour laquelle aucun diagnostic n'a pu être posé après trois jours d'exploration en milieu hospitalier ou après trois consultations de suivi externe (1, 2). Les FOI peuvent être classées en 4 catégories, à savoir les FOI «classiques», les FOI nosocomiales, les FOI des patients neutropéniques et, enfin, celles associées à l'infection par le VIH. Nous nous intéresserons ici aux FOI «classiques» seules. Cet article a pour objectif de pointer les différents éléments pouvant aider le praticien dans la prise en charge initiale des patients avec une fièvre traînante sans foyer évident. L'anamnèse, l'examen physique, et la répétition de ceux-ci tout au long de la prise en charge du patient sont des étapes importantes dans l'enquête étiologique. Ils permettent, en effet, de faire apparaître des «clés diagnostiques» qui sont souvent sous-estimées et en l'absence desquelles le diagnostic est rarement posé. L'étiologie d'une FOI reste souvent un véritable défi pour le médecin et le pourcentage de FOI dont la cause demeure inconnue varie entre 7 et 53% selon les études (3).

ETIOLOGIE

Il y a plus de 200 causes possibles de FOI, que l'on classe habituellement en quatre catégories : infections, cancers, pathologies inflammatoires non infectieuses et autres (tableau I).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

L'IMPORTANCE DE L'ANAMNÈSE

Dans l'approche de tout patient, mais plus encore chez celui qui présente une fièvre prolongée, l'anamnèse est capitale.

Dans un premier temps, il s'agira de déterminer les caractéristiques de la fièvre : son mode d'installation, son évolution et l'existence éventuelle d'un pattern caractéristique, l'utilité de ce dernier point restant cependant controversée (7) (tableau II). Un point important à relever concerne la périodicité de la fièvre. Il existe ainsi des fièvres dites récurrentes ou épisodiques, caractérisées par des intervalles libres d'au moins 2 semaines (2). Parmi celles-ci, on compte les syndromes héréditaires de fièvres récurrentes: la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), le syndrome de fièvre périodique et d'hyper-Ig D (HIDS), le syndrome périodique associé au récepteur 1 du TNF (TRAPS) et le syndrome de Muckle-Wells (9).

La recherche de signes associés sera la seconde étape de l'anamnèse : perte de poids, sueurs nocturnes, ... (10). Comme cela sera précisé pour l'examen physique, l'anamnèse doit

(1) Etudiante, Université de Liège.

(2) Assistante, (3) Chef de Service, Service d'Hématologie, CHU de Liège.

TABLEAU I. PRINCIPALES CAUSES DE FOI (2, 4, 5-8)

Cancers	Infections	Pathologies inflammatoires non infectieuses	Autres
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Néoplasies</u> hématologiques : <ul style="list-style-type: none"> - Lymphomes* - Leucémies - Syndromes myéloprolifératifs - Syndromes myélodysplasiques • <u>Tumeurs solides</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Hépatocarcinome - Métastases (notamment hépatiques) - Adénocarcinome colique* - Tumeurs primitives du SNC - Cancer du pancréas - Hypernéphrome - Cancer pulmonaire - Sarcome 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Abcès</u>* <ul style="list-style-type: none"> - Abcès intra-abdominaux, pelviens, dentaires • <u>Virus</u> <ul style="list-style-type: none"> - EBV - CMV - Parvovirus B19 - HHV8 - HIV • <u>Bactéries</u> <ul style="list-style-type: none"> - Borrélioses : Maladie de Lyme, Fièvre récurrente à tiques * - Mycobactéries - Fièvre typhoïde - Endocardite subaiguë - Maladie par griffade de chat (Bartonellose). - Erlichiose - Infection persistante à Yersinia - Prostatite* - Psittacose (<i>Chlamydia psittaci</i>) - Maladie de Whipple (<i>Tropheryma whipplei</i>) - Lymphogranulome vénérien - Sinusite chronique - Mastoïdite chronique* - Ostéomyélite* - Rickettsioses : Fièvre Q - Leptospirose - Brucellose - Fièvre par morsure de rat* (<i>Streptobacillus moniliformis</i>) - Tularémie • <u>Protozoaires</u> <ul style="list-style-type: none"> - Malaria* - Toxoplasmose - Leishmaniose viscérale (kala-azar) - Babesiose - Trypanosomiase* - Trichinose • <u>Champignons</u> <ul style="list-style-type: none"> - Infection à <i>Pneumocystis jiroveci</i> - Histoplasmose - Coccidioidomycose 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Fréquentes</u> <ul style="list-style-type: none"> - Artérite de Horton - Maladie de Still de l'adulte* - Pseudo- polyarthrite rhizomélisque - Périartérite noueuse - Maladie de Behçet* - Granulomatose de Wegener - Polyangéite microscopique - Cryoglobulinémies - Lupus érythémateux systémique • <u>Rares</u> <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Churg-Strauss - Artérite de Takayasu - Purpura d'Henoch- Schönlein - Polychondrite atrophique chronique* - Polyarthrite rhumatoïde (rare) - Spondylo-arthropathies - Polymyosites - Syndrome de Sjögren - Sarcoïdose - Goutte - Syndrome d'activation macrophagique* - Malacoplakie rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre d'origine médicamenteuse - Fièvre factice - Thyroïdite subaiguë - Dysfonction hypothalamique - Neutropénie cyclique - Embolie pulmonaire/thrombose veineuse profonde - Thrombose septique de veine jugulaire* - Anévrisme aortique infecté* - Prothèse vasculaire infectée* - Myxome de l'oreillette* - Maladie de Crohn* - RCUH - Hématome rétro-péritonéal ou abdominal - Syndrome d'hyper-IgD - Fièvre méditerranéenne familiale - Syndrome de Muckle-Wells - TRAPS - Dermatosose linéaire à IgA - Maladie de Castelman* - Maladie de Kikuchi-Fujimoto* - Maladie de Rosai-Dorfman* - Maladie d'Erdheim-Chester* - Syndrome de fatigue chronique - Syndrome de Schnitzler* - Alvéolite allergique extrinsèque* - Maladie de Gaucher* - Maladie de Fabry*
<p>*peuvent se présenter comme des fièvres récurrentes En italique, les causes rares.</p>			

TABLEAU II. EXEMPLES DE PATTERNS CARACTÉRISTIQUES (7)

Pics matinaux	Fièvre typhoïde, tuberculose, périartérite noueuse
Double pic journalier	Tuberculose miliaire, leishmaniose viscérale, malaria mixte, maladie de Still de l'adulte, endocardite gonococcique (9)
Périodes de fièvre séparées d'un intervalle d'une semaine	Leptospirose, brucellose, ehrlichiose

être complète et passer en revue tous les systèmes. Le tableau III souligne certaines manifestations rencontrées en cas de FOI et les pathologies pouvant y être associées.

La dernière étape de l'interrogatoire vise à déterminer le terrain, le mode de vie ainsi que les antécédents du patient :

- L'âge : chez les patients âgés, on note une prédominance des causes inflammatoires non infectieuses (artérite temporelle de Horton et

TABLEAU III. EXEMPLES DE MANIFESTATIONS RENCONTRÉES EN CAS DE FOI ET LES PATHOLOGIES POUVANT Y ÊTRE ASSOCIÉES (1,4 ,5 ,7 ,10).

Douleur ou sensibilité testiculaire	Orchi-épididymite (BK rénale, brucellose, leptospirose, blastomycose), TRAPS, fièvre méditerranéenne familiale, périartérite noueuse
Douleurs abdominales	Fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS, Hyper IgD, purpura d'Henoch-Schönlein, périartérite noueuse
Douleurs pharyngées	Maladie de Still de l'adulte, EBV, leptospirose, thyroïdite subaiguë, syndrome d'hyper-IgD
Douleurs au niveau du cou	Artérite de Horton (angle de la mâchoire), thyroïdite subaiguë, mastoïdite
Céphalées	Artérite de Horton, tumeur cérébrale, paludisme, brucellose, paludisme, fièvre de la morsure de rat, psittacose, fièvre Q, leptospirose
Toux	Artérite de Horton, granulomatoses de Wegener, tuberculose, fièvre Q, fièvre typhoïde, légionellose, psittacose, cancer pulmonaire
Sueurs nocturnes	Artérite de Horton, brucellose (odeur de paille mouillée), artérite de Takayasu lymphome, fièvre Q, leishmaniose, fièvre typhoïde
Manifestations oculaires	Uvéite : syndrome d'Heerfordt, maladie de Behcet, tuberculose, maladie de Still de l'adulte, lupus. Episclérite : polychondrite atrophique chronique, maladie de Crohn Conjonctivite : tuberculose, LED, périartérite noueuse, sarcoidose, maladie par griffade de chat, lupus, histoplasmose, syndrome de Muckle-Wells, syndrome périodique associé au TNFR-1 Œdème péri-orbitaire : TRAPS Sécheresse oculaire : syndrome de Sjogren, polyarthrite rhumatoïde, LED, périartérite noueuse
Arthralgies	Fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS, Syndrome de Muckle-Wells, maladie de Still de l'adulte, artérite de Takayasu, purpura d'Henoch-Schonlein, cryoglobulinémie, PR, polymyosite, syndrome de Löfgren, fièvre par morsure de rat, LED, maladie de Lyme, maladie de Whipple, brucellose, syndrome d'hyper-IgD
Douleurs osseuses	Syndrome de Schnitzler
Douleurs dorsales	Brucellose, endocardite subaiguë, myélome
Myalgies	Pseudopolyarthrite rhizomélisque, artérite de Takayasu, maladie de Still de l'adulte, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, trichinose, psittacose, fièvre Q, leptospirose, syndrome périodique associé au TNFR-1, fièvre méditerranéenne familiale.
Sensibilité linguale	Maladie de Horton, amyloïdose.
Signe de Faget : pouls lent comparativement à la fièvre	(non valable chez les enfants, en cas de fièvre < 38,9°C, en cas de prise de β-bloquants, de diltiazem, de vérapamil, en cas d'arythmies). Fièvre typhoïde, malaria, pathologies du SNC, certains lymphomes, fièvre iatrogène, leishmaniose, légionellose, psittacose, leptospirose, brucellose, maladie de Kikuchi.
Relative tachycardie	Embolie pulmonaire

pseudo-polyarthrite rhizomélisque : 60% des cas) tandis que, parmi les causes infectieuses, la tuberculose a une prévalence élevée (11).

- Le pays d'origine, les voyages effectués: localisation exacte du séjour, durée, activités effectuées et vaccinations préalables (12).
- La profession.
- Les activités de loisirs : chasse, exposition à de l'eau douce ...
- Les contacts avec des animaux.
- Les habitudes alimentaires.
- Les contages.
- Une toxicomanie.
- Les antécédents médicaux, chirurgicaux, psychologiques (fièvre factice).
- Les médicaments : certains médicaments peuvent causer de la fièvre (tableau IV). Il s'agira, donc, dans un premier temps d'arrêter toute thérapeutique non strictement nécessaire.
- Les antécédents familiaux de maladies particulières : notamment de fièvre récurrente.

TABLEAU IV. EXEMPLES DE MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE RESPONSABLES DE FOI (10)

<ul style="list-style-type: none"> - Pénicillines, carbapénèmes, céphalosporines, érythromycine, isoniazide, minocycline, nitrofurantoïne, rifampicine, sulfamides; - Hydralazine, procainamide, nifédipine, quinidine, méthyl dopa, captopril; - Anti-histaminiques; - Anticonvulsifs : barbituriques, phénytoïne, carbamazépine; - AINS : ibuprofène, sulindac; - Autres : allopurinol, cimétidine, ranitine, clofibrate, hydrochlorothiazide, héparine, mépéridine, dérivés iodés, salicylés, bléomycine, cytarabine.
--

L'EXAMEN PHYSIQUE

L'examen physique doit être particulièrement soigné et passer en revue tous les systèmes. En complément d'un examen clinique cardio-pulmonaire, abdominal et neurologique minutieux, il ne faut pas oublier (10) :

- l'examen des sinus;
- l'examen de la bouche : hygiène buccale (facteur de risque d'un abcès pulmonaire, d'une endocardite);

- l'examen des oreilles et du nez : sensibilité du cartilage (polychondrite atrophique chronique), lupus pernio (sarcoïdose), ulcération nasale (granulomatose de Wegener)...;
- l'examen des artères temporales;
- l'examen de la glande thyroïde;
- l'examen cutané complet : nodules d'Osler, lésions de Janeway (endocardite), hyperpigmentation (maladie de Whipple), urticaire, syndrome de Raynaud, érythème noueux, ...;
- l'examen des testicules : varicocèle d'apparition récente (carcinome rénal), orchite-épididymite (tuberculose miliaire,...) (14), nodule testiculaire (périartérite noueuse) (4);
- les aires ganglionnaires : recherche d'adénopathie(s) dont la localisation pourra être suggestive : lymphome, maladie par griffade de chat, tuberculose, HIV, toxoplasmose, lymphogranulome vénérien, infection à EBV, maladie de Kikuchi...(10);
- l'examen des yeux.

BIOLOGIE

Une prise de sang doit être le premier examen complémentaire à demander, avec les éléments suivants : numération sanguine, exploration des fonctions hépatiques et rénales, LDH, ferritine, VS, CRP, électrophorèse des protéines sériques, facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires (6) (Tableau V).

D'autres éléments pourront être demandés en fonction des indices déjà recueillis : tests thyroïdiens, différentes sérologies (HIV, EBV, CMV), ... (2).

AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les examens à prescrire de façon systématique sont : une analyse d'urines, une radiographie thoracique, une échographie abdominale et pelvienne, 3 hémocultures et un test à la tuberculine (8).

À ce moment de la démarche diagnostique, il faut reconsidérer l'ensemble des éléments recueillis par l'anamnèse, l'examen physique et ces examens de base. Les «indices diagnostiques» apparaissant alors doivent guider la prescription des examens ultérieurs. Ainsi, certains examens ne doivent pas être prescrits de façon systématique chez un patient avec une FOI en l'absence d'indices convergents, en raison de leur très faible rendement diagnostique (14, 15). A titre d'exemples :

- L'échographie transoesophagienne ou transthoracique : en raison de la haute spécificité des critères de Duke dans le cadre de FOI

TABEAU V. ANOMALIES POUVANT ÊTRE ASSOCIÉES À DIVERSES CAUSES DE FOI (1, 7, 9, 10, 13)

Lymphocytose	BK, toxoplasmose, EBV, CMV, lymphome
Leucopénie	Fièvre typhoïde, HIV, EBV, CMV, BK, LED
Lymphocytes atypiques	CMV, EBV, malaria, ehrlichiose, toxoplasmose, brucellose
Lymphopénie relative	CMV, malaria, ehrlichiose, toxoplasmose, brucellose, BK, HIV, maladie de Whipple, artérite de Horton, sarcoïdose, LED, lymphome
Hyperéosinophilie	Trichinose, PAN, sarcoïdose, syndromes myéloprolifératifs, lymphome, médicaments.
Hyperbasophilie	Syndromes myéloprolifératifs, cancers
Monocytose	Endocardite, tuberculose, histoplasmose, leishmaniose viscérale, brucellose, maladie de Crohn, sarcoïdose, cancers, syndromes myéloprolifératifs, SLE, artérite temporale de Horton, CMV
Thrombocytopénie	Leucémie, lymphome, malaria, ehrlichiose, leptospirose, fièvre récurrente à tiques, BK, histoplasmose, EBV, CMV, HIV
Thrombocytose	BK, ostéomyélite, abcès, endocardite, lymphome, carcinome, artérite de Horton, syndromes myéloprolifératifs
Electrophorèse des protéines sériques	<ul style="list-style-type: none"> • Pic monoclonal - Myélome multiple, syndrome d'hyper IgD, syndrome de Schnitzler (IgM) • Hypergammaglobulinémie polyclonale - HIV, malaria, lymphogranulome vénérien, sarcoïdose, syndromes myéloprolifératifs, myxome de l'oreille
VS (>100 mm/h)	• Abcès, endocardite, ostéomyélite, cancers, fièvre médicamenteuse.
Phosphatase alcaline ↑	• Artérite de Horton, histoplasmose, abcès hépatique, lymphome, périartérite noueuse, métastases hépatiques, maladie de Still de l'adulte, hypernéphrome, thyroïdite, tuberculose, syndrome de Schnitzler, maladie d'Erdheim-Chester
↑ TGO, TGP	• EBV, CMV, fièvre Q, brucellose, leptospirose, fièvre récurrente à tiques, malaria, babésiose, fièvre iatrogène, maladie de Still de l'adulte
↑ Gamma-GT	• Hypernéphrome
↑ LDH	• Malaria, babésiose, lymphome, leucémie, syndromes myéloprolifératifs
Hyperferritinémie	• Lymphomes, maladie de Still de l'adulte, LED, artérite temporale de Horton, syndrome d'activation macrophagique

(14), ces examens ne seront demandés qu'en cas de suspicion d'endocardite à culture négative (3 critères mineurs doivent donc être présents, ce qui montre l'importance d'un examen physique soigneux, à la recherche des manifestations périphériques de l'endocardite).

- La biopsie hépatique : en raison de la fréquente altération des tests hépatiques que l'on retrouve chez la population de patients considérés, elle n'est pas à faire d'emblée.

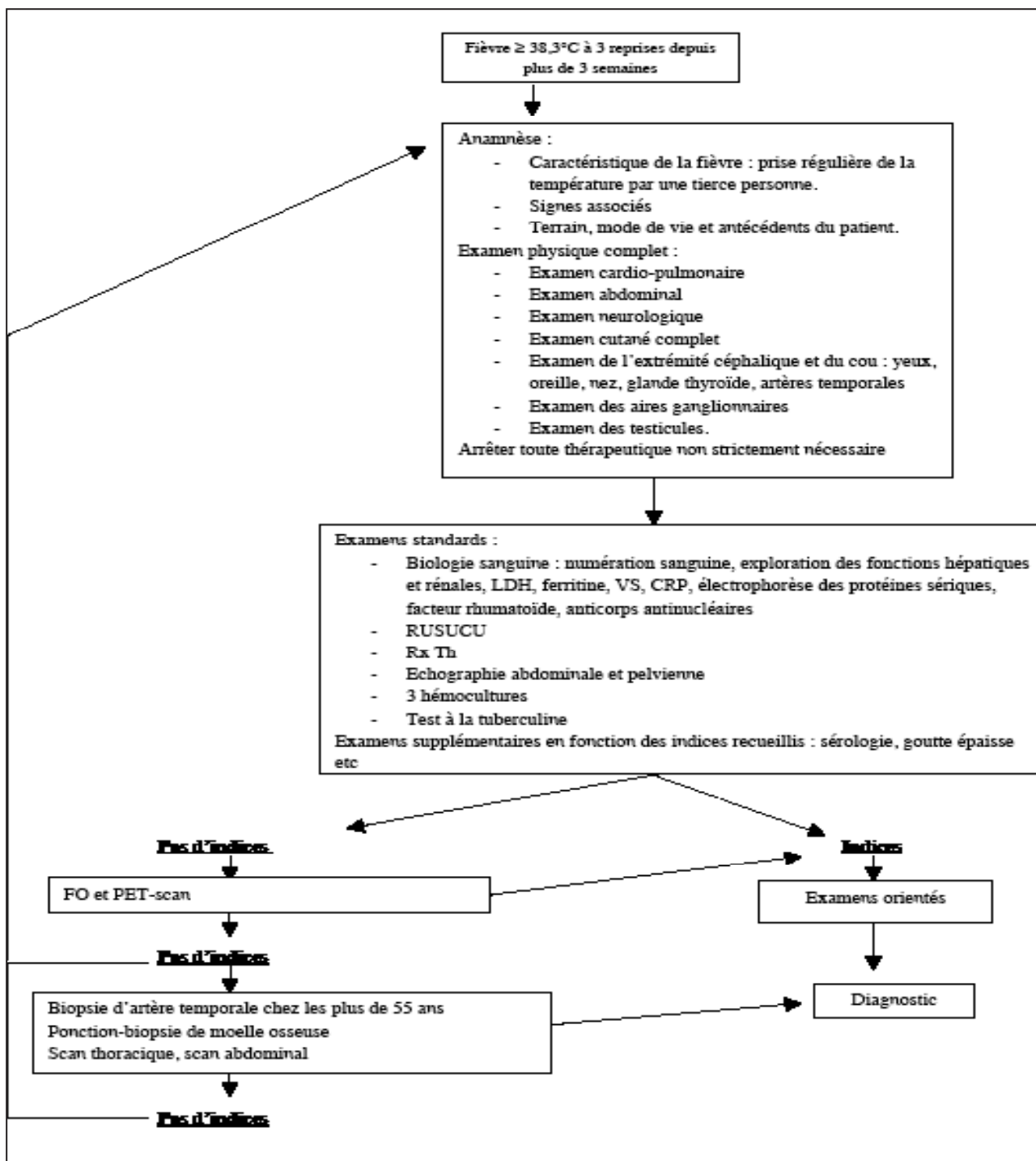


Figure 1. Organigramme décisionnel : démarche à suivre lors de l'exploration d'une FOI

- Les sérologies : elles ne sont contributives que si d'autres éléments évocateurs sont présents: par exemple, la présence de lymphocytes atypiques et l'infection par le virus d'Epstein-Barr.
- Les tests thyroïdiens : uniquement en cas d'antécédents de thyroïdite ou d'éléments suggestifs.

Si, à l'issue de l'examen clinique et des examens de base, aucun indice n'est mis en évidence, les patients peuvent être soumis aux examens suivants : un examen du fond d'œil et une tomographie par émission de positons (PET-scan).

Le fond d'œil peut permettre de détecter certaines lésions suggestives : taches de Roth, tuber-

cules de Bouchut, granulomes choroïdiens, ... pouvant orienter vers certaines causes de FOI: endocardite, tuberculose, LED, périartérite noueuse etc (1, 15).

En ce qui concerne la tomographie à émission de positons (PET-scan), son utilité dans l'exploration d'une FOI est de plus en plus suggérée (15-17). Cette technique a la capacité de mettre en évidence un processus aussi bien infectieux, néoplasique qu'inflammatoire et cela de manière précoce, avant la survenue des modifications anatomiques. Le PET-scan ne donnera pas un diagnostic immédiat dans tous les cas mais permettra la localisation du processus pathologique impliqué et guidera les examens supplémentaires, notamment les biopsies éventuelles.

Si ces deux examens de première ligne s'avèrent négatifs, les examens suivants ont montré leur rendement diagnostique : biopsie de l'artère temporale chez les patients de plus de 55 ans, biopsie de moelle (18), scanner abdominal et thoracique (3).

Rappelons que, lors des différentes étapes de la démarche diagnostique, il convient de répéter l'interrogatoire du patient, son examen physique ainsi que certains examens de base afin de mettre en évidence de nouveaux indices diagnostiques.

Enfin, dans le cas où tous les examens précités ne conduisent à aucun diagnostic, il est préférable d'attendre que de nouveaux éléments apparaissent plutôt que de se lancer dans une autre batterie d'examen complémentaires.

ÉPREUVES THÉRAPEUTIQUES

Dans l'approche diagnostique des FOI, de nombreux espoirs résidaient auparavant dans l'utilisation d'un AINS, le naproxène, en vue de différencier les fièvres traînantes de cause néoplasique et celles de cause infectieuse (19). Les faibles sensibilité (55%) et spécificité (62%) de cette approche ont été récemment démontrées (20).

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique du patient, les anti-pyrétiques, pour autant que la fièvre soit bien supportée, ne sont pas indiqués, car cela a pour effet de modifier les schémas de la fièvre (1). Un traitement empirique par corticoïdes, antibiotiques ou anti-tuberculeux n'est recommandé qu'en cas de dégradation de l'état du patient (19).

ORGANIGRAMME DÉCISIONNEL

La figure 1 reprend les démarches à suivre lors de la mise au point diagnostique d'une FOI.

CONCLUSION

Les fièvres d'origine indéterminée constituent un vaste, mais passionnant chapitre de la médecine interne. Du fait de l'énorme champ étiologique que cette manifestation recouvre et l'impossibilité d'une connaissance exhaustive de chacune des causes possibles, le praticien peut se retrouver démuné face à un patient chez qui les principaux diagnostics ont été évoqués en vain. L'objectif de cet article est de proposer certaines clés pour la démarche diagnostique d'une FOI ainsi qu'une méthode de raisonnement. Cette méthode se base initialement sur une anamnèse minutieuse, un examen physique soigneux et la réalisation de quelques examens facilement accessibles. L'ensemble des résultats alors obtenus doivent être ensuite intégrés, de manière à faire émerger quelques pistes. Seuls ces indices guideront la prescription d'examen complémentaires plus sophistiqués ou plus invasifs. Ce seront, par exemple, des examens de biologie plus spécifiques, des examens radiologiques ciblés, des biopsies, ... Dans le cas où aucun indice pertinent n'apparaît, le PET-scan apparaît de plus en plus comme un examen à haut rendement diagnostique dans cette indication. Pose cependant encore problème son accessibilité. Il pourra donner des renseignements sur la localisation du processus en cause et guider, encore une fois, des examens plus ciblés. Les tableaux présentés dans cet article ont la vocation de fournir quelques idées supplémentaires en fonction des constatations, notamment dans le cas de pathologies très rares. Le médecin pourra, une fois la pathologie évoquée, se renseigner davantage sur les autres caractéristiques de celle-ci.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cunha BA.— Fever of unknown origin : clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin North Am*, 2007, **21**, 867-915.
2. Knockaert D, Vanderschueren S, Blockmans D.— Fever of unknown origin in adults : 40 years on. *J Intern Med*, 2003, **253**, 263-275.
3. Bleeker-Rovers C, Vos F, de Klein E, et al.— A prospective multicenter study on fever of unknown origin, the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine*, 2007, **86**, 26-38.
4. Williams J, Bellamy R.— Fever of unknown origin. *Clin Med*, 2008, **8**, 526-530.
5. Zenone T.— Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin North Am*, 2007, **21**, 1115-1135.
6. Arnow P, Flaherty J.— Fever of unknown origin. *Lancet*, 1997, **350**, 575-580.

7. Cunha BA.— Fever of unknown origin : focused diagnosis approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am*, 2007, **21**, 1137-1187.
8. Roth A, Basello G.— Approach to the Adult Patient with Fever of unknown origin. *Am Fam Physician* 2003, **68**, 2223-2228.
9. Knockaert D.— Recurrent fever of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am*, 2007, **21**, 1189-1211.
10. Tolia J, Smith L.— Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis. *Infect Dis Clin North Am*, 2007, **21**, 917-936.
11. Tal S, Guller V, Gurevich A, et al — Fever of unknown origin in the elderly. *J Intern Med*, 2002, **252**, 295-304.
12. Speil C, Mushtaq A, Adamski A, et al.— Fever of Unknown Origin in the Returning Traveler. *Infect Dis Clin North Am*, 2007, **21**, 1091-1113.
13. Cunha BA.— Fever of unknown origin (FUO): Diagnostic importance of serum ferritin levels. *Scand J Infect Dis*, 2007, **39**, 651-652.
14. Jitendranath L, Slim J.— Work-up of fever of unknown origin in adult patients. *Hospital Physician*, 2005, **41**, 9-15.
15. De Kleijn E, van Lier J, Henk J, et al.— Fever of unknown origin (FUO): Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine*, 1997, **76**, 401-414.
16. Meller J, Sahlmann C, Gurocak O, et al.— FDG-PET in patients with fever of unknown origin : the importance of diagnosing large vessel vasculitis. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, **53**, 51-63.
17. Bleeker-Rovers C, van der Meer J, Oyen W.— Fever of Unknown Origin. *Sem Nucl Med*, 2009, **39**, 81-87.
18. Hot A, Jaisson I, Girard C, et al.— Yield of Bone Marrow Examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med*, 2009, **169**, 2018-2023.
19. Bryan C, Ahuja D.— Fever of unknown origin : is there a role for Empiric Therapy? *Infect Dis Clin North Am*, 2007, **21**, 1213-1220.
20. Vanderschueren S, Knockaert D, Peetermans W, et al.— Lack of value of the Naproxen Test in the Differential Diagnosis of Prolonged Febrile Illnesses. *Am J Med*, 2003, **115**, 572-575.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr Y. Beguin, Service d'Hématologie, CHU de Liège,
4000 Liège, Belgique
Email : yves.beguין@chu.ulg.ac.be