

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2008 - Thèse n°94



**LES FIEVRES D'ORIGINE A DETERMINER CHEZ LE CHIEN :
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET RETROSPECTIVE DES CAS
A L'ENVL ENTRE 2004 et 2007**

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 15 Décembre 2008

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Mariam Godde

Née le 08/03/83

à Chambéry



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2008- Thèse n°



**LES FIEVRES D'ORIGINE A DETERMINER CHEZ LE CHIEN :
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET RETROSPECTIVE DES CAS
A L'ENVL ENTRE 2004 et 2007**

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 15 Décembre 2008

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Mariam Godde

Née le 08/03/83

à Chambéry



DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ENVL

Mise à jour : 08/12/2008

Directeur : Stéphane MARTINOT

	PR EX	PR 1	PR 2	ISPV,MC, MC(HC)	Contractuel, Associé, IPAC	Praticiens hospitaliers
DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE						
Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. KODJO	V. GUERIN-FAUBLEE (HC) D. GREZEL		
Pathologie infectieuse		M. ARTOIS	A. LACHERETZ	J. VIALARD (HC)		
Parasitologie et Maladies Parasitaires		G. BOURDOISEAU		MP. CALLAIT-CARDINAL L. ZENNER G. BOURGOIN (stagiaire)		
Qualité et Sécurité des Aliments			P. DEMONT C. VERNOZY	A. GONTHIER S. COLARDELLE (ISPV) D. SERGENTET		
Législation et Jurisprudence			A. LACHERETZ			
Bio-informatique - Bio-statistique			ML. DELIGNETTE	P. SABATIER (HC)		
				K. CHALVET-MONFRAY		
DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE						
Anatomie			T. ROGER	S. SAWAYA	C. BOULOCHER	
Chirurgie et Anesthésiologie	J.P. GENEVOIS		D. FAU E.VIGUIER D. REMY	C.CAROZZO K. PORTIER (stagiaire) S. JUNOT (stagiaire)		
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie			C. FLEURY	T. MARCHAL (HC) D. PIN	P. BELLI D. WATRELOT-VIRIEUX	
Hématologie		C. FOURNEL				
Médecine interne		JL. CADORE	L. CHABANNE	F. PONCE M. HUGONNARD C.ESCRIOU	I. BUBLOT C. POUZOT (siamu)	
Imagerie Médicale						
DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES						
Zootéchnie, Ethologie et Economie Rurale		M. FRANCK		L. MOUNIER	L. COMMUN	
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER (HC) L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGRON		
Biologie et Pathologie de Reproduction			M. RACHAIL-BRETIN P. GUERIN	S. BUFF AC. LEFRANC (stagiaire)		
Pathologie Animaux de Production	P. BEZILLE	T. ALOGNINOJWA		R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND		G. LESOBRE C. COLIN P. DEBARNOT P. OTZ
DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES						
Physiologie/Thérapeutique			JM. BONNET-GARIN	J.J. THIEBAULT (HC) V. LOUZIER (stagiaire)		
Biophysique/Biochimie		E. BENOIT F. GARNIER		T. BURONFOSSE		
Génétique et Biologie moléculaire		G. KECK	F. GRAIN P. JAUSSAUD P. BERNY	V. LAMBERT C. PROUILLAC (stagiaire)		
Pharmacie/Toxicologie Législation du Médicament						
Langues						T. AVISON (IPAC) G. MARTIN (IPAC)
DEPARTEMENT HIPPIQUE						
Pathologie équine		JL. CADORE		A. BENAMOU-SMITH		
Clinique équine		O. LEPAGE	A. LEBLOND	M. GANGL		

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Dominique PEYRAMOND,
Professeur de la Faculté de Médecine de Lyon
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE,
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,
Pour m'avoir encadrée durant la réalisation de ce travail,
Pour sa gentillesse et sa disponibilité,
Qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements et de mon respect le plus sincère.

A Monsieur le Professeur Luc CHABANNE,
Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Lyon,
Pour avoir accepté de faire partie du jury et pour son aide dans ce travail,
Sincères remerciements.

Merci également à Monsieur le Professeur Gilles Bourdoiseau et au Docteur Marine Hugonnard pour leur aide dans ce travail, ainsi qu'au secrétariat du CHEV, et au département d'Hématologie et de Cytologie.

A la Clinique de l'Albion pour votre accueil toujours chaleureux, votre générosité et pour tout ce que vous m'avez appris, un grand merci.

A Sébastien et Eric, pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre gentillesse, merci.

A mes parents,
Vous m'avez toujours donné la chance de réaliser tous mes rêves,
A votre amour, votre générosité et votre soutien sans faille,
Et aussi à votre patience infinie pour mes lubies,
Merci d'être toujours là pour moi.

A toute ma famille...

A Paul, à ta persécution humoristique, ta générosité et ton sens de l'organisation militaire, et aux mouettes de la statue de la liberté qui n'étaient que le début d'une grande carrière...
A tous les aixois, Maëlle, Coline, Pierro, Nanar, Jéjé, Pierre, Yann, Ben, Kim, Oliv, Jérèm, Max et Lucile, à tous les moments fous passés ensemble et à notre amitié qui n'a pas fini de s'exprimer...

A Laurie, ton cynisme et ta désinvolture quotidienne vont me manquer
A Kiukiu, ça y est, on a réussi !
A Louis, qui m'a fait découvrir et aimer le monde rural, et tellement d'autres choses encore, tu as marqué ma vie
A Anne, ma voisine préférée et aux midis sur ton canapé,
A l'Amy Winehouse vosgienne, le Yannick Noah de l'Est, le méchant lymphome quebequois, Miss Maman 2008 et toute la Bayonne Team : Marie, Hélène, Joss
Au groupe 1, Aude, Emilie, Sibylle, à nos festins de nuit de Siamu et à la bonne ambiance du groupe,
Aux autres RHD : Slim, Snoopy, Myriam, Dibule...
Un grand merci pour tous ces moments passés, vous avez rempli ma vie étudiante de tant de bons souvenirs, sans compter ceux dont il est plus difficile de se rapeller !

A Sylvain, mon amoureux
A nos ratés et notre malchance habituelle
A nos actes irréfléchis qui nous mèneront au bout du monde
Au monde entier à qui
A tous nos rêves d'avenir, et aux projets qui se concrétisent...
La vie à tes côtés est merveilleuse,
Ce n'est que le commencement...

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	5
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES TABLEAUX	17
TABLE DES ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION	21

1^{ère} PARTIE: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.	Généralités sur la fièvre	23
A.	La fièvre dans l'histoire	23
1)	Étude de la fièvre dans l'histoire.....	23
2)	Le thermomètre et la mesure de la température corporelle	24
B.	La fièvre dans le règne animal	25
C.	Distinction entre fièvre et hyperthermie.....	28
1)	Température normale et thermorégulation	28
2)	Variations physiologiques de la température corporelle.....	38
3)	Variations pathologiques de la température corporelle.....	39
D.	Étiologie et pathogénie de la fièvre.....	44
1)	Les pyrogènes.....	44
2)	Leurs modes d'action	49
3)	L'autolimitation du phénomène fébrile par l'organisme.....	52
4)	Avancée des connaissances sur la physiopathologie de la fièvre	53
E.	Le syndrome fébrile	55
1)	Les différentes phases cliniques.....	55
2)	Effets bénéfiques versus effets néfastes de la fièvre	57
II.	Étiologie du syndrome fièvre chez le chien.....	61
A.	La fièvre, un syndrome courant.....	61
B.	Les différentes causes possibles de fièvre	63
1)	Les causes infectieuses et parasitaires.....	64
2)	Les causes inflammatoires et à médiation immune	73
3)	Les causes tumorales	77
4)	Les médicaments et toxiques à l'origine de fièvre	79
5)	Miscellanées.....	81
III.	Définition des fièvres d'origine indéterminée.....	82
A.	Historique en médecine humaine	82
1)	La définition historique de Petersdorf et Beeson (1961).....	82
2)	La révision de Durack et Street (1991).....	83
B.	Définition dans l'espèce canine.....	85
C.	Définitions dans les autres espèces.....	86
1)	Dans l'espèce féline.....	86
2)	Dans l'espèce équine.....	87
3)	Conclusion.....	88

IV. Bilan des différentes études menées sur les fièvres d'origine à déterminer	89
A. Synthèse des différentes études réalisées en médecine canine.....	89
1) Protocoles	89
2) Résultats	91
3) Discussion.....	96
B. Connaissances actuelles concernant les autres espèces	97
1) Bilan en médecine humaine	97
2) Bilan dans les autres espèces.....	103
C. Bilan global des études menées sur les fièvres d'origine à déterminer	106
V. Prise en charge.....	108
A. Démarche diagnostique	108
1) Principe	108
2) Mise en place d'un plan d'investigation	109
B. Thérapeutique	131
1) Principe	131
2) Mise en œuvre	134

2^{ème} PARTIE: ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS A L'ENVL ENTRE 2004 ET 2007

I. Introduction.....	141
II. Sujets, matériels et méthodes.....	141
A. Définition des cas	141
B. Données collectées	142
C. Catégorisation des cas	143
D. Examens complémentaires réalisés	144
1) Bilan hématologique	144
2) Bilan biochimique	144
3) Imagerie	145
4) Examens cytologiques.....	145
5) Tests sérologiques, recherches PCR et tests immunologiques	145
6) Autres examens complémentaires.....	146
7) Modalités de prise en charge.....	146
III. Résultats.....	147
A. Catégories diagnostiques	147
B. Analyse épidémiologique	148
1) Sexe	148
2) Age	149
3) Races concernées.....	150
4) Cas référés et temps de référence	151
5) Profils fébriles.....	152

6)	Autres symptômes non spécifiques rapportés	154
7)	Traitements avant référence	155
8)	Températures rectales d'admission.....	156
9)	Examens complémentaires réalisés lors de la prise en charge des animaux malades	156
10)	Temps pour atteindre un diagnostic	160
11)	Coût de la prise en charge des animaux malades.....	161
IV.	Discussion.....	161
A.	Catégories diagnostiques	161
B.	Etude épidémiologique.....	163
C.	Référence, particularités de commémoratifs et d'anamnèse.....	164
D.	Démarche diagnostique	165
V.	Conclusion de l'étude.....	167
CONCLUSION		169
ANNEXE.....		171
BIBLIOGRAPHIE.....		187

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Régulation thermique dans le règne animal, Randall et coll., 2002.....	26
Figure 2: Réponse d'un ectotherme à l'injection de bactéries pathogènes par la fièvre (d'après Randall et coll., 2002, modifié).....	27
Figure 3: Inégalités thermiques corporelles, d'après Cunningham, 2002.....	30
Figure 4: Mécanismes de thermorégulation, Sebbag, 1994.....	31
Figure 5: Vue sagittale de l'encéphale avec l'aire pré optique, Mackowiak, 1998.....	32
Figure 6: Balance thermique (Lunn, 2006).....	33
Figure 7: Lutte contre le froid, d'après Lunn, 2006, modifié.....	34
Figure 8: Lutte contre le chaud, d'après Lunn 2006, modifié.....	36
Figure 9: Echanges thermiques de l'organisme avec son milieu, Randall et coll., 2002, modifié.....	37
Figure 10: Balances thermiques lors de fièvre et d'hyperthermie, Lunn, 2006.....	40
Figure 11: Echelle de température sous différentes conditions dans l'article de Desjardins et Cadore, 2004.....	41
Figure 12: Mécanismes fébriles versus hyperthermie, MacMillan, 1985.....	41
Figure 13: Aspects de différentes courbes thermiques lors de fièvre, Sebbag, 1994.....	43
Figure 14: Mécanismes d'action hypothalamiques des cytokines endogènes, Mackowiak, 1997.....	49
Figure 15: Physiologie de la fièvre, Dalal et Zhukovski, 2006.....	50
Figure 16: Modèle hypothétique de la réponse fébrile, Mackowiak, 1998.....	53
Figure 17: Les différents stades de la fièvre et signes associés, Sebbag, 1994.....	56
Figure 18: Mécanisme d'induction de la fièvre par un processus tumoral, d'après Bennet, 1995, modifié.....	78
Figure 19: Bilan des différentes études menées sur les FOAD des années 60 aux années 90, Ilkuni et coll., 1994.....	100
Figure 20: Evolution des catégories de diagnostics de FOAD des années 50 aux années 90, Mourad et coll., 2003.....	101
Figure 21: Plan d'investigation proposé par Bennet, 1995.....	111
Figure 22: Plan d'investigation proposé par Couto, 2003 c., modifié.....	112
Figure 23: Démarche diagnostique face à une fièvre d'origine à déterminer chez le chien, d'après l'article de Merveille et coll., 2007.....	113
Figure 24: Morula et neutrophiles observés chez un chien infecté par Ehrlichia canis, Lunn, 2001..	122
Figure 25: Examen cytologique de liquide synovial d'un chien atteint de polyarthrite à médiation immune, Lunn, 2001.....	126
Figure 26: Conduite thérapeutique face à une FOAD chez le chien, Merveille et coll., 2007.....	134
Figure 27: Représentation de la répartition des cas en fonction du sexe.....	149
Figure 28: Représentation graphique des âges des malades (en mois).....	149
Figure 29: Représentation graphique des âges des animaux malades en fonctions de la catégorie de diagnostic final.....	150
Figure 30: Représentation graphique des temps de référence (indiqués en mois).....	151
Figure 31: Répartition des deux types de profils fébriles selon les groupes.....	152
Figure 32: Temps de référence des deux types de profils fébriles.....	153
Figure 34: Temps pour atteindre un diagnostic (en jours).....	160
Figure 35: Temps pour atteindre un diagnostic en fonction d'un traitement en cours lors de la première consultation.....	160

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Températures rectales des animaux domestiques, Cunningham, 2002.....	29
Tableau 2: Thermogénèse et thermolyse, Gogny, 2007	34
Tableau 3: Principales causes d'hyperthermie chez les Carnivores domestiques, Fanuel-Barret, 2007	42
Tableau 4: Pyrogènes les plus fréquents, d'après Blatteis, 2006.....	46
Tableau 5: Caractéristiques biologiques des principales cytokines pyrogènes, d'après Mackowiak, 1998, modifié	48
Tableau 6: Caractéristiques principales de la phase aiguë, Blatteis, 2006	51
Tableau 7: Syndrome fébrile, d'après Blatteis, 2006	55
Tableau 8: Effets bénéfiques de la réponse fébrile sur le système immunitaire, d'après Blatteis, 2006	58
Tableau 9: Effets néfastes d'une fièvre intense ou prolongée, d'après Blatteis, 2006	59
Tableau 10: Approche systémique des FOAD, d'après Lunn, 2006.....	62
Tableau 11: Etiologie du syndrome fébrile chez le chien, d'après Fanuel-Barret, 2007.....	63
Tableau 12: Maladies infectieuses et parasitaires responsables de FOAD, d'après Lunn, 2001.....	65
Tableau 13: Syndromes d'immunodéficience congénitale chez le chien, d'après Couto, 2003 a.	72
Tableau 14: Maladies inflammatoires et à médiation immune associées aux FOAD, Lunn, 2006	73
Tableau 15: Organes et tissus cibles lors de maladies à médiation immune, Couto, 2003 b.	74
Tableau 16: Médicaments responsables de fièvre chez l'Homme et les animaux domestiques, Cohn, 2006.....	80
Tableau 17: Répartition des cas selon le définition choisie, Vanderschueren et coll., 2003	84
Tableau 18: Bilan des différentes séries de cas de FOAD réalisées concernant l'espèce canine.....	1
Tableau 19: Synthèse de tous les cas de FOAD recensés par les études de Bennet, Dunn et Dunn, Lunn et Battersby	1
Tableau 20: Principales maladies à l'origine de FOAD et leur importance	94
Tableau 21: Catégories de diagnostics obtenues dans plusieurs études anciennes, Petersdorf et Beeson, 1961	98
Tableau 22: Résultats de l'étude de Mair et coll., 1989	104
Tableau 23: Comparaison des séries les plus récentes de cas de FOAD en médecine humaine et vétérinaire	106
Tableau 24: Indications des examens complémentaires, Merveille et coll., 2007	115
Tableau 25: Modifications de l'hématologie lors de FOAD, d'après Couto, 2003 c.	121
Tableau 26: Efficacité des examens complémentaires dans la démarche diagnostique, Battersby et coll., 2006	129
Tableau 27 : Les AINS antipyrétiques injectables, Gogny, 2007.....	136
Tableau 28: Effets secondaires dus à l'utilisation des AINS, d'après Plaisance et Mackowiak, 2000	138
Tableau 30: Effets secondaires spécifiques de quelques AINS, d'après Lunn 2006, modifié.....	139
Tableau 30: Les différentes catégories diagnostiques obtenues et leur importance	148
Tableau 31: Races représentées dans l'étude et nombres de cas concernés.....	151
Tableau 32: Autres symptômes non spécifiques rapportés dans l'anamnèse.....	154
Tableau 33: Molécules utilisées comme traitement avant la première consultation au CHEV.....	155
Tableau 34: Examens complémentaires réalisés et leur intérêt dans l'obtention d'un diagnostic	156
Tableau 35: Résultats des NF réalisées	158

TABLE DES ABREVIATIONS

<p>ACAN : Anticorps anti-nucléaire</p> <p>ACTH : Corticotrophine</p> <p>ADN: Acide désoxyribonucléique</p> <p>AINS: Anti inflammatoire non stéroïdien</p> <p>ALAT : Alanine amino transférase</p> <p>ATP : Adénosine triphosphate</p> <p>BU : Bandelette urinaire</p> <p>Ca : Calcium</p> <p>°C : Degrés Celsius</p> <p>CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée</p> <p>CRP : Protéine C réactive</p> <p>D : Droite</p> <p>ECBU : Examen cyto bactériologique urinaire</p> <p>EPS : Electrophorèse des protéines</p> <p>FOAD : Fièvre d'origine à déterminer</p> <p>FOI : Fièvre d'origine inconnue</p> <p>G : Gauche</p> <p>Hg : Hémoglobine</p> <p>IV : Intraveineuse</p> <p>IL : Interleukine</p> <p>kg : Kilogrammes</p> <p>LBA : Lavage broncho-alvéolaire</p> <p>LPS : Lipopolysaccharide</p> <p>MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin</p> <p>ml : Millilitres</p> <p>MSH : Melanocyte stimulating hormon</p> <p>ng : Nanogrammes</p>	<p>NF : Numération formule</p> <p>NL : Nœuds lymphatiques</p> <p>OVH : Ovariohystérectomie</p> <p>PAL : Phosphatases alcalines</p> <p>PCR : Polymerase chain reaction</p> <p>PNN : Polynucléaires neutrophiles</p> <p>PT : Protéines totales</p> <p>RX : Radiographie</p> <p>RPCU : Rapport protéines sur créatinine urinaires</p> <p>TAD : Temps pour atteindre le diagnostic</p> <p>TLI : Trypsine Like Immunoreactivity</p> <p>TNF : Tumor necrosis factor</p> <p>TSH : Thyréostimuline</p> <p>T3 : Triiodothyronine</p> <p>T4 : Tétraiodothyronine</p>
---	---

INTRODUCTION

La fièvre est un syndrome peu spécifique que l'on rencontre très fréquemment en médecine vétérinaire. Bien souvent, celle-ci est accompagnée par d'autres symptômes, qui orientent le clinicien vers une cause précise. Cependant, il arrive parfois que la fièvre demeure la seule manifestation clinique. Lorsqu'elle se prolonge, sans qu'aucune cause ne puisse être mise en évidence, on parle alors de fièvre d'origine indéterminée.

Cette dénomination d'usage courant correspond en fait à une entité précise que nous tâcherons de définir et d'étudier dans l'espèce canine. Celle-ci, largement étudiée en médecine humaine, a été plus discrètement abordée en médecine vétérinaire.

Après avoir replacé le syndrome fébrile dans son contexte historique, phylogénique et physiologique, nous nous intéresserons d'abord à l'étiologie de la fièvre en médecine canine pour comprendre ensuite la définition même d'une fièvre d'origine à déterminer. Après avoir dressé le bilan des études réalisées sur le sujet, tant en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine, nous nous pencherons sur la prise en charge de tels cas, et notamment sur la démarche diagnostique menant la réflexion d'une fièvre d'origine à déterminer, vers un diagnostic final, ou au contraire vers une véritable fièvre d'origine indéterminée.

Enfin, une étude des cas de fièvres d'origine à déterminer rencontrés à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon entre 2004 et 2007 a été réalisée, dans le but d'obtenir un spectre diagnostique, à replacer parmi les différentes études en médecine canine précédemment réalisées, et apprécier la démarche diagnostique mise en œuvre.

I. Généralités sur la fièvre

Afin de mieux comprendre ce que signifie le terme de fièvre d'origine à déterminer (FOAD), ainsi que celui de fièvre d'origine indéterminée (FOI), nous nous intéresserons d'abord à la fièvre, aux connaissances acquises au cours des siècles sur le syndrome fébrile, à sa place dans le règne animal, et à ce qu'il représente pour nous cliniciens, pour finalement se pencher plus précisément sur sa physiopathologie.

A. *La fièvre dans l'histoire*

Au cours de cette partie, nous suivrons dans un premier temps l'évolution de la fièvre au cours des siècles, pour finalement se pencher sur son corollaire: le thermomètre.

1) Étude de la fièvre dans l'histoire

La connaissance par l'Homme de la fièvre remonte loin dans l'histoire de l'humanité. En effet, la référence la plus ancienne à la fièvre est un écrit acadien cunéiforme datant du sixième siècle avant Jésus Christ, qui semble dérivé d'un pictogramme sumérien représentant un brasier, symbolisant la fièvre et le feu de l'inflammation. Elle est donc très tôt décrite, mais non expliquée.

Il faut en effet attendre plusieurs siècles pour que s'étoffent les théories sur le sujet: Hippocrate, dans sa tentative de compréhension du corps humain, avance l'hypothèse que l'équilibre du corps est maintenu par quatre entités : le sang, l'humeur noire, l'humeur jaune et le mucus. La fièvre aurait alors résulté d'un excès d'humeur jaune. Elle accompagne en effet les infections, qui semblaient à l'époque souvent aller de pair avec un ictère, d'où le terme « d'humeur jaune », comme le rapporte Mackowiak (1998). Sebbag mentionne qu'elle est considérée alors comme un feu sacré des dieux, capable d'éliminer la maladie, sous forme de sueur, vomissements et diarrhée (Sebbag, 1994).

Son rôle bénéfique l'accompagne au fil des siècles et c'est seulement au Moyen Âge qu'on lui associe une origine démoniaque. Un long combat contre la fièvre s'amorce alors.

Parallèlement, son étude se poursuit, et l'hyperthermie qu'elle entraîne est soulignée. Différentes théories sur son origine fusent.

Au 18^{ème} siècle, Harvey découvre le fonctionnement du système cardio-vasculaire et de la circulation sanguine, et l'hypothèse est alors formulée que la fièvre dériverait de l'échauffement provoqué par l'écoulement du sang dans les vaisseaux, ainsi que des fermentations et de la putréfaction du sang et du contenu intestinal (Mackowiak, 1998).

Au 19^{ème} siècle, Leibermeister observe que malgré toute tentative pour diminuer la température corporelle d'un malade souffrant de fièvre, sa température revient invariablement à une température centrale supérieure à la moyenne: l'hypothèse est alors avancée que la fièvre résulterait d'une modification du thermostat corporel. Ses observations le conduisent également à donner à une fièvre modérée des effets bénéfiques, autant que d'effets délétères à une fièvre excessive (Sebbag, 1994).

C'est à cette période également que la fièvre, considérée jusqu'alors comme une maladie à part entière revêt une nouvelle dimension, avec des nuances permettant de distinguer « des fièvres ». On associe alors la fièvre à différentes maladies et la démarche diagnostique lors de fièvre se met en place, comme le rapporte Petersdorf et Beeson (1961).

La fièvre est donc une entité connue et étudiée chez l'Homme depuis le sixième siècle avant JC. La notion de dérèglement du thermostat corporel est découverte au cours du 19^{ème} siècle.

La découverte de l'hyperthermie fébrile n'a pu se faire qu'avec l'invention du thermomètre. Penchons nous maintenant sur cet instrument, son origine et son utilisation en médecine.

2) Le thermomètre et la mesure de la température corporelle

L'origine de la mesure de la température corporelle comme indicateur lors de maladie n'est pas précisément connue. La première référence trouvée remonte au second siècle avant Jésus Christ, un tel procédé est alors décrit par Philo de Byzance et Hero d'Alexandrie. Il est en revanche connu de façon certaine, que Galilée conçut l'ancêtre du thermomètre, en 1592, alors qu'il occupait la chaire de mathématiques à Padoue (Mackowiak, 1998). Il faut

cependant attendre 1850 pour que Roger introduise l'usage du thermomètre en médecine humaine. Il est intéressant de noter que celui-ci était déjà utilisé en médecine vétérinaire, où l'on avait remarqué que l'hyperthermie précédait l'apparition des symptômes de la peste bovine (Sebbag, 1994).

Toutefois, l'usage du thermomètre en médecine ne se répand qu'à partir de 1868, avec la publication par Carl Reinhold August Wunderlich d'un ouvrage intitulé « Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten » (De la température dans les maladies). C'est dans cet ouvrage que la valeur de référence pour la température corporelle humaine de 37,0°C est posée. De plus, il décrit des variations physiologiques quotidiennes de la température corporelle, introduisant ainsi la notion d'une fourchette de températures normales plutôt que d'une valeur fixe. Il réalisa la plus grande étude jamais égalée sur le sujet, en effectuant plus d'un million de mesures de température corporelle sur environ 25000 personnes. Il fixe alors la valeur limite de température normale à 38,0°C, donnant ainsi la première définition quantitative de la fièvre.

Ces données, récoltées il y a plus d'un siècle, font toujours figure de référence en médecine. Pourtant, des études récentes réalisées avec le thermomètre de Wunderlich ont montré que ce dernier aurait été calibré de 1,4°C à 2,2 degrés de plus que nos instruments modernes, ce qui remet en question cette valeur de référence de 37°C (Mackowiak, 1998).

La première définition quantitative de la fièvre apparaît avec l'invention du thermomètre et son utilisation en médecine. La notion d'intervalle de températures corporelles normales est posée.

Le syndrome fébrile, s'il a été très étudié chez l'homme, n'en reste pas moins commun à de nombreuses espèces animales. C'est ce qui va nous intéresser dans cette nouvelle partie.

B. La fièvre dans le règne animal

La fièvre regroupe un ensemble de symptômes dont le principal est une élévation de la température corporelle au delà d'un certain seuil, propre à chaque espèce, et résultant de modifications de la thermorégulation.

Des études réalisées sur la fièvre dans la phylogénie ont montré que ce phénomène était répandu dans tout le règne animal (Mackowiak, 1998).

Ainsi, tout comme les relations hôtes-pathogènes évoluent depuis des millions d'années, la fièvre a parcouru l'arbre phylogénétique (Hart, 1985). Ce phénomène n'est pas l'apanage des mammifères mais concerne en effet de très nombreuses familles. Elle a, par exemple, pu être mise en évidence chez les reptiles, amphibiens, poissons et même chez des arthropodes (Ward, 1998 ;Mackowiak, 1998;).

Ainsi, la fièvre est restée présente au cours de l'évolution, malgré les changements importants survenus dans les modes de régulation de la température corporelle et notamment le passage de l'hétérothermie à l'homéothermie (Randall et coll., 2002). La Figure 1 nous rappelle les différents modes de régulation thermique dans le règne animal.

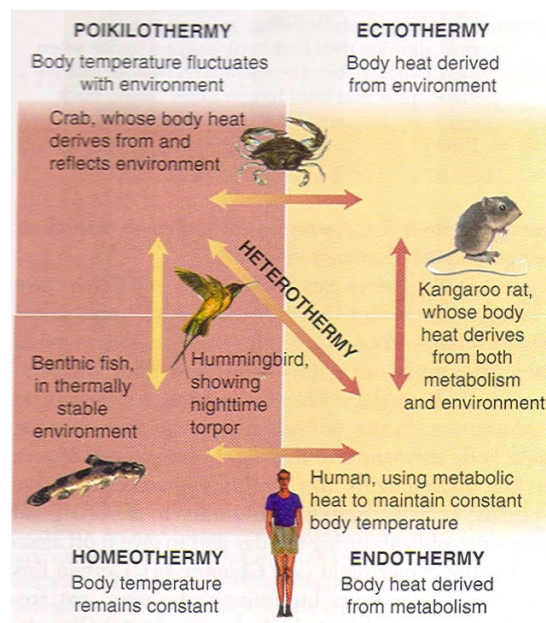


Figure 1: Régulation thermique dans le règne animal, Randall et coll., 2002

Chez les endothermes, la fièvre est perçue comme une réponse systémique aux invasions microbiennes essentiellement (Gilles, 2006). Des études sur les reptiles montrent que ce phénomène ne se limite pas aux mammifères. Kluger et ses collaborateurs réalisent en 1976 des expérimentations sur l'iguane vert *Dipsosaurus dorsalis* : après injections de bactéries pyrogènes (*Aeromonas hydrophila*), ils mettent en évidence un comportement de

recherche de chaleur aboutissant à une élévation de la température corporelle des iguanes. Une corrélation directe entre la température corporelle et la survie est établie. Ceux qui parviennent à élever leur température ont de meilleures chances de survie (Mackowiak, 1998; Gilles, 2006). La Figure 2 illustre ces expérimentations :

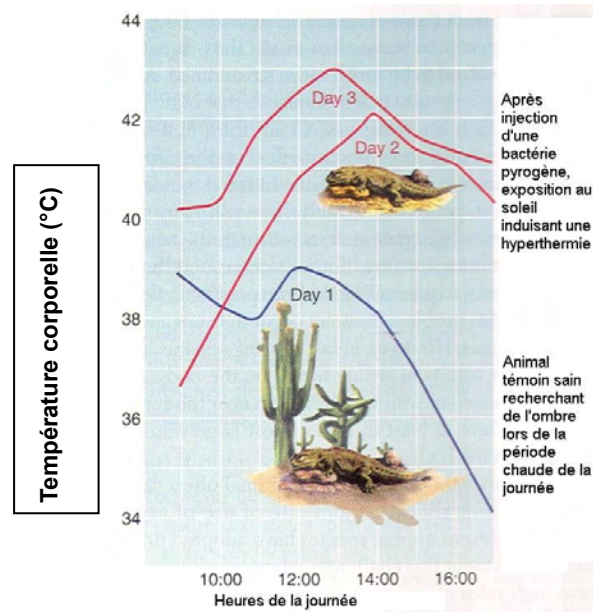


Figure 2: Réponse d'un ectotherme à l'injection de bactéries pathogènes par la fièvre (d'après Randall et coll., 2002, modifié)

La réponse fébrile s'observe donc même chez des animaux poïkilothermes, sous des formes différentes mais avec la même signification adaptative: en réponse à une infection, les animaux recherchent un environnement chaud, comme des eaux chaudes pour les poissons ou des aires ensoleillées pour les reptiles, ceci dans le but d'augmenter leur température corporelle, pour lutter contre l'infection (Gogny, 2007).

La réponse fébrile est donc présente dans tout le règne animal, et constitue une réaction de défense de l'organisme face à une agression, qui se traduit par une élévation de la température corporelle.

La fièvre se traduit ainsi par une élévation de la température corporelle, donc par une hyperthermie. Cependant, fièvre et hyperthermie sont deux entités à bien distinguer. C'est ce que nous allons voir maintenant.

C. Distinction entre fièvre et hyperthermie

Afin de comprendre la différence entre une fièvre et une simple hyperthermie, il convient d'abord de définir la notion fondamentale de température corporelle normale et ses mécanismes de régulation.

1) Température normale et thermorégulation

a. Mesure de la température rectale

Pour rechercher une hyperthermie, une mesure de la température rectale est effectuée. Il s'agit en effet d'un bon reflet de la température corporelle centrale, en suivant ses variations. Cette mesure peut être effectuée au moyen d'un thermomètre digital ou à mercure. Après avoir agité la colonne de mercure, dans le cas d'un thermomètre à mercure, et lubrifié l'extrémité du thermomètre, celle-ci doit être insérée délicatement dans le rectum et maintenue contre la muqueuse de la paroi rectale pendant environ deux minutes.

Une erreur par défaut peut être réalisée dans plusieurs cas :

- Si l'animal vient de déféquer
- Si le thermomètre est inséré de façon centrale, et se retrouve placé dans des matières fécales
- Si le thermomètre n'est pas laissé suffisamment longtemps dans le rectum

Il convient donc de bien expliquer la prise de température aux propriétaires lorsque la réalisation d'une courbe thermique à domicile leur est proposée, afin d'obtenir des valeurs fiables (Radostits et coll., 2000).

b. Valeur normale de la température corporelle

Chez les endothermes, la température corporelle est maintenue constante, indépendamment de celle du milieu extérieur. Chez les chiens, cette valeur est comprise entre 37,9 à 39,9°C, avec une moyenne de 38,9°C. Cette moyenne est variable en fonction des espèces (Cunningham, 2002). Le Tableau 1 résume les températures rectales des animaux domestiques ainsi que leurs intervalles de référence.

Tableau 1: Températures rectales des animaux domestiques, Cunningham, 2002

Espèce	Température moyenne	Intervalle de températures de référence
Chat	38,6	38,1- 39,2
Bovins allaitants	38,3	36,7-39,1
Bovins laitiers	38,6	38,0- 39,3
Chien	38,9	37,9-39,9
Ane	37,4	36,4-38,4
Chèvre	39,1	38,5-39,7
Cheval	37,7	37,2-38,2
Porc	39,2	38,7-39,8
Mouton	39,1	38,5-39,9

On remarque donc que selon les espèces, la température moyenne peut varier de plus d'un degré Celsius, il est donc important de connaître les spécificités de chaque espèce pour bien interpréter la mesure de la température rectale.

La température corporelle minimale définissant une hyperthermie ne fait toutefois pas l'unanimité. Ainsi, concernant l'espèce canine, Dunn considère un intervalle de température normale allant de 37,8°C à 39,3°C alors que Lunn envisage une hyperthermie à partir de 39,5°C (Lunn, 2001; Dunn, 1999).

Par ailleurs, il est important de noter que la température corporelle n'est pas uniforme. En effet, la température des organes internes, dite température centrale, est supérieure à celle de la peau, et celle de l'extrémité des membres. Cette variation est d'autant plus importante que la température extérieure est basse. Ces variations de la température corporelle sont illustrées par la Figure 3.

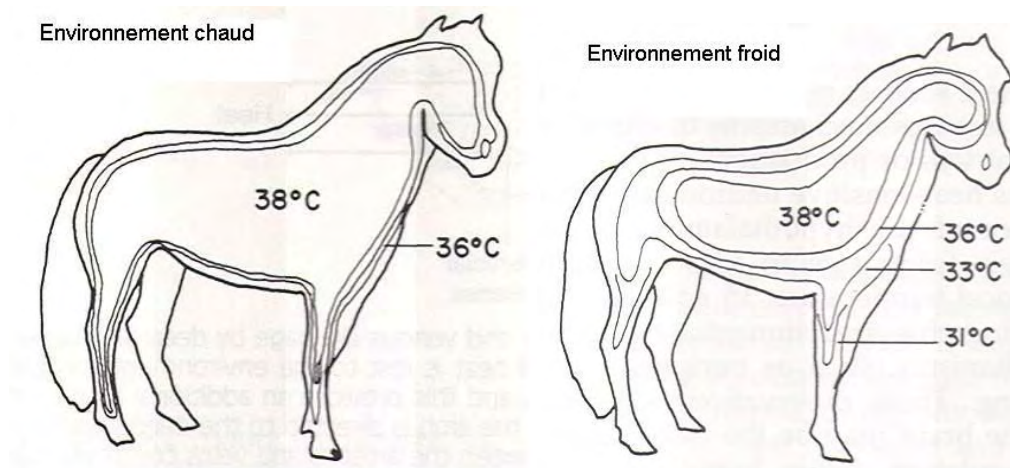


Figure 3: Inégalités thermiques corporelles, d'après Cunningham, 2002

Cependant, comme on l'a vu précédemment, la température rectale reste un bon indicateur, facile à mesurer, qui suit les variations de la température centrale.

Enfin, une nuance est à apporter à l'intervalle de températures normales donné. En effet, celui-ci s'applique à des animaux vivant en climat tempéré. En revanche, les mammifères vivant en milieu chaud et aride tolèrent un intervalle de températures corporelles beaucoup plus étendu: la température corporelle s'abaisse pendant la nuit, plus fraîche, et absorbe la chaleur durant la journée (Cunningham, 2002).

La température corporelle interne des endothermes est une constante, indépendante de la température externe, et dont la mesure de la température rectale en donne une appréciation valable. Chez le chien, elle est comprise entre 37,9 et 39,9°C.

Pour maintenir une température corporelle stable malgré les variations climatiques, l'organisme doit réguler ses échanges thermiques avec le milieu extérieur. Ceci implique de nombreux mécanismes de thermorégulation.

c. La thermorégulation et ses mécanismes

La température corporelle centrale est maintenue stable par une boucle de régulation organisée en trois pôles: les thermorécepteurs, un ou des centres comparant l'information perçue à une valeur de consigne, et des effecteurs permettant de normaliser le paramètre régulé (Gogny, 2007). La Figure 4 nous donne une vue d'ensemble des mécanismes de thermorégulation.

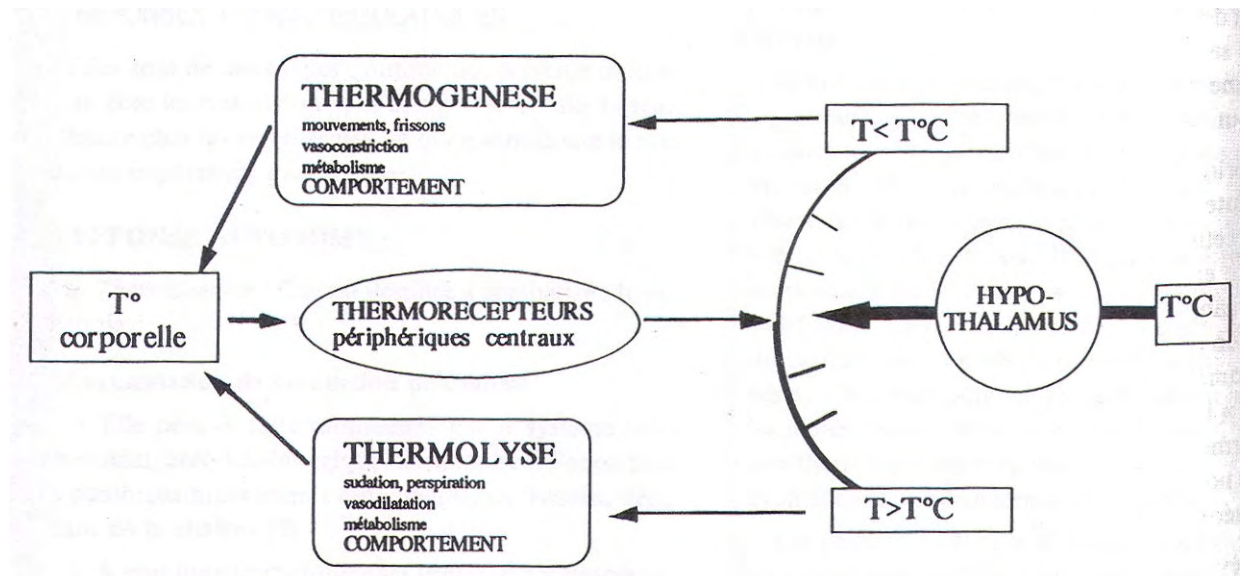


Figure 4: Mécanismes de thermorégulation, Sebbag, 1994

i. Les thermorécepteurs ou thermocepteurs

(Sebbag , 1994 ; Cunningham, 2002 ; Gogny, 2007)

Ce sont des neurones thermosensibles, localisés à la fois dans la peau mais aussi plus profondément dans l'organisme, dans le système nerveux central. Les physiologistes distinguent des récepteurs sensibles à la chaleur, et d'autres au froid. Il existe en fait trois types de neurones thermosensibles.

- Les thermocepteurs cutanés

Ils sont les plus nombreux. Leur densité est variable, et c'est sur la peau de la face qu'ils sont les plus nombreux, jusqu'à dix fois plus que sur le reste du corps pour les récepteurs au froid. Comme le pelage maintient une couche d'air isolante au contact de la peau, les parties les plus sensibles sont les zones glabres ou celles à poils ras. Ces récepteurs sont en première ligne pour détecter les variations de la température extérieure et permettre la mise en œuvre de mesures visant à éviter les variations de la température centrale.

Par ailleurs, l'activation des thermocepteurs dépend étroitement de la température cutanée initiale et de sa vitesse de changement. Ainsi, une variation de 5°C par minute entraîne une réponse beaucoup plus importante qu'une variation de 0,5°C par minute, qui n'est quasiment pas détectée. Ceci est encore plus marqué pour les récepteurs au froid.

- Les thermocepteurs profonds

On les trouve dans plusieurs organes internes comme le rein, le cœur et le tube digestif. Leur influence est moindre. On a pu les mettre en évidence par des expériences montrant que le réchauffement de la cavité abdominale d'une brebis donnait lieu à une réponse de thermolyse.

Ils détectent les variations thermiques d'origine endogène, comme celles produites par la digestion ou l'activité musculaire.

- Les neurones thermorégulateurs hypothalamiques

Ils sont directement sensibles à des variations de la température cérébrale. Des études chez le rat ont permis de les mettre en évidence: le refroidissement de la circulation hypothalamique induit un comportement de recherche de chaleur.

ii. Le thermostat hypothalamique: centre thermorégulateur

(Mackowiak, 1998)

Il n'existe en fait pas de véritable centre unique de la thermorégulation corporelle. Il s'agit plutôt d'un continuum de structures nerveuses s'étendant de l'hypothalamus et la formation réticulée, à la moelle épinière et aux ganglions sympathiques. Cependant, la région pré optique de l'hypothalamus semble jouer un rôle fondamental dans la thermorégulation. La Figure 5 permet de visualiser la situation anatomique de cette région pré optique.

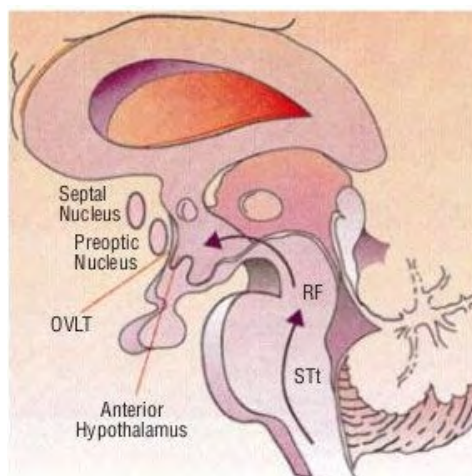


Figure 5: Vue sagittale de l'encéphale avec l'aire pré optique, Mackowiak, 1998

Un grand nombre d'études menées sur une soixantaine d'années ont montré que les neurones de cette région étaient thermosensibles et exerçaient au moins un contrôle partiel sur les réponses thermorégulatrices mises en jeu par l'organisme. La théorie la plus communément admise consiste en une valeur thermique de consigne pour cette région pré optique, maintenue par un système de rétrocontrôles négatifs. Ainsi, si la température du centre hypothalamique s'élève (par activité musculaire par exemple), l'organisme met en place des réponses permettant la dissipation de chaleur, jusqu'à ce que la température du centre hypothalamique soit revenue à la température de consigne. A l'inverse, si la température de ce centre diminue, des mécanismes de gain de chaleur sont mis en jeu jusqu'à ce que celle-ci atteigne à nouveau la valeur de consigne. On appelle ce centre le thermostat hypothalamique.

Toutefois, cette théorie du thermostat hypothalamique n'est pas approuvée par tous, certains étant plus orientés vers une valeur de consigne composée de l'intégration des températures de plusieurs zones thermosensibles.

iii. La réponse thermorégulatrice

La température de l'organisme résulte à chaque instant de l'équilibre entre la production et les pertes de chaleur. Par des modifications comportementales et végétatives, l'animal ajuste sa balance thermique en fonction des besoins (Gogny, 2007). La Figure 6 illustre cette balance thermique.

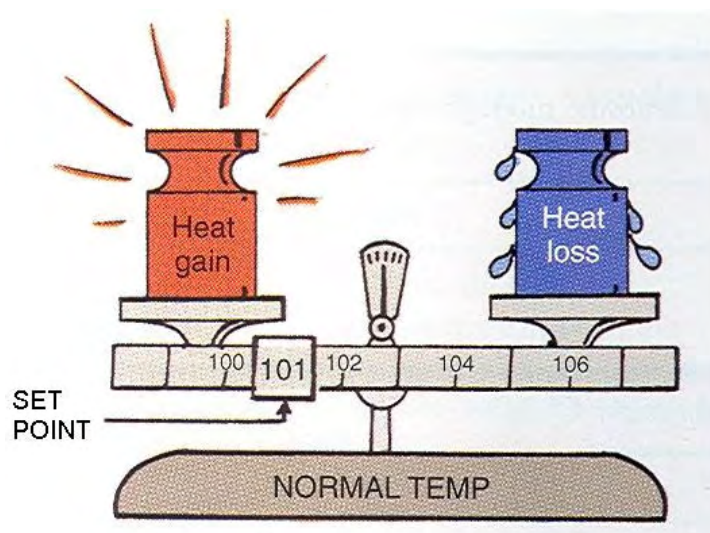


Figure 6: Balance thermique (Lunn, 2006)

La réponse thermorégulatrice est de deux types: autonome (uniquement chez les endothermes) et comportementale, la seule présente chez les ectothermes (Sebbag, 1994). Le Tableau 2 résume les mécanismes de thermorégulation.

Tableau 2: Thermogénèse et thermolyse, Gogny, 2007

Thermogénèse		Thermolyse	
Végétative	Comportementale	Végétative	Comportementale
Augmentation du métabolisme cellulaire Frisson thermique	Augmentation de l'activité motrice et de l'appétit	Polypnée thermique ou sudation	Diminution de l'activité motrice et de l'appétit Soif
Vasoconstriction cutanée Pilo érection Hémoconcentration Augmentation de la diurèse	Recherche de chaleur Posture ramassée	Vasodilatation cutanée Hémodilution Diminution de la diurèse	Recherche de fraîcheur Posture étalée

- **La lutte contre le froid**

(Sebbag, 1994 ; Mackowiak, 1998 ; Gogny, 2007)

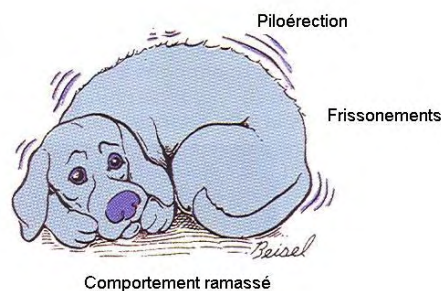


Figure 7: Lutte contre le froid, d'après Lunn, 2006, modifié

Pour lutter contre le froid, comme l'illustre la Figure 7, l'organisme déclenche une augmentation de la thermogénèse et une diminution de la thermolyse.

- La réponse autonome:

Augmentation de la production de chaleur

La chaleur est produite par les réactions chimiques se produisant dans toutes les cellules du vivant. Dans les mitochondries, l'énergie contenue dans les métabolites tels que le glucose est utilisée pour réaliser la conversion de l'adénosine di phosphate en adénosine triphosphate (ATP), par phosphorylation oxydative. En fait, plus de la moitié de la chaleur produite par l'organisme résulte de l'inefficace conversion de l'énergie d'origine alimentaire en ATP.

Chez l'adulte, le principal système de production rapide de chaleur est le frisson thermique: cette production peut se faire rapidement par le système extra pyramidal, acétylcholinergique, entraînant l'apparition de nombreux mouvements musculaires dégageant de la chaleur.

Chez les jeunes animaux, la graisse brune a un rôle majeur: ce tissu hautement spécialisé, localisé majoritairement vers les omoplates, le cou, les glandes surrénales et les gros vaisseaux sanguins, est caractérisé par sa teinte brune, une vascularisation très développée et une profusion de mitochondries. Il permet la production de chaleur par découplage des réactions métaboliques basales.

A plus long terme, une augmentation du métabolisme basal peut se mettre en place. Il y a mobilisation des réserves glucidiques et lipidiques. La consommation énergétique est évaluée à 7% du niveau basal pour augmenter la température corporelle d'un degré Celsius. Cette sollicitation du métabolisme cellulaire est sous la dépendance de nombreux facteurs neuro-hormonaux. Les principaux sont le système orthosympathique, avec les catécholamines agissant sur les récepteurs béta, et l'hormone thyroïdienne T3 dont la sécrétion est stimulée par le froid. Le glucagon, l'insuline et l'ACTH jouent également un rôle dans la thermogénèse.

La chaleur est donc produite dans des organes spécifiques, tels que les muscles ou le foie. Par ailleurs, la conduction thermique des tissus est mauvaise. En fait, la chaleur est distribuée dans le reste de l'organisme par la circulation sanguine. Ainsi, la chaleur peut être distribuée préférentiellement au cerveau et aux viscères principaux en cas de froid extrême.

Diminution des pertes calorifiques

Lors de température extérieure basse, les transferts de chaleur sont limités dans l'organisme. On observe une vasoconstriction périphérique et une hémococoncentration qui permettent d'éviter la dispersion thermique vers l'enveloppe cutanée, et donc vers le milieu extérieur.

- La réponse comportementale:

D'une manière générale, l'animal va chercher les environnements confortables sur le plan thermique. Lors de froid, il recherche donc des sources de chaleur.

On observe également des réflexes posturaux de repli sur soi, qui diminuent la surface d'échanges thermiques du corps avec l'extérieur.

- **La lutte contre le chaud**

(Sebbag, 1994 ; Mackowiak, 1998 ; Cunningham, 2002 ; Gogny, 2007)

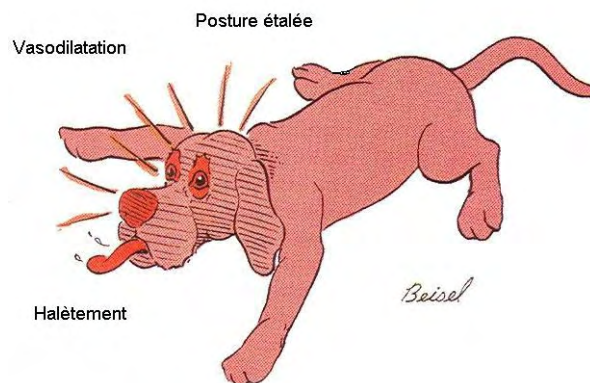


Figure 8: Lutte contre le chaud, d'après Lunn 2006, modifié

Elle consiste en l'augmentation de la thermolyse et la diminution de la thermogénèse, comme illustré sur la Figure 8.

L'organisme perd constamment de la chaleur, par quatre phénomènes, schématisés par la Figure 9.

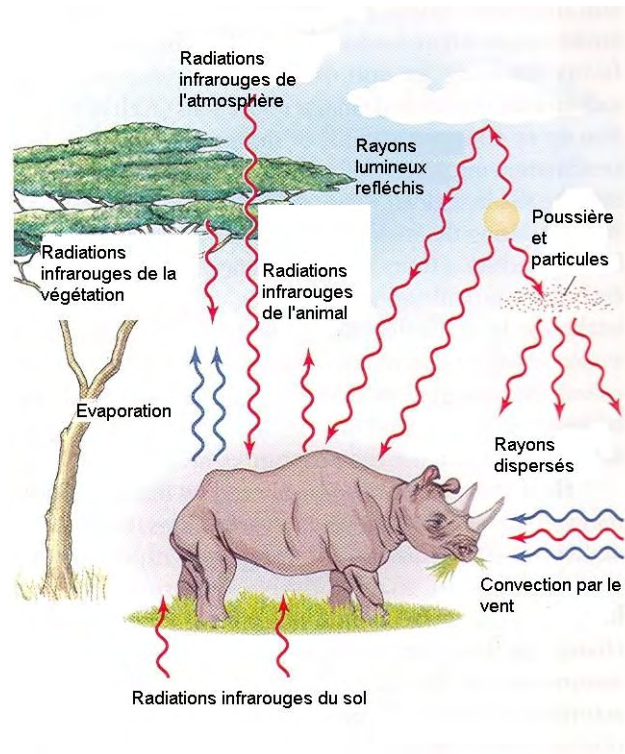


Figure 9: Echanges thermiques de l'organisme avec son milieu, Randall et coll., 2002, modifié

◆ Le rayonnement

Tout objet solide émet un rayonnement électromagnétique infrarouge. Les corps chauds émettent sur une longueur d'onde inférieure à celle émise par les corps froids. Quand ces rayonnements atteignent un nouveau corps, une partie est absorbée et transmet de la chaleur. Ainsi, une partie de la chaleur corporelle est dissipée par rayonnement, qui est peu intense.

◆ La conduction

Une conduction thermique se produit lorsque de la chaleur est transférée par contact entre deux corps. Ce transfert est d'autant plus important que le milieu est conducteur. Ainsi, la conduction de la chaleur corporelle au contact de l'air est faible car celui-ci est peu conducteur. Ceci est encore diminué du fait du pelage. En revanche, lorsque la peau est mouillée, la conduction est largement augmentée, d'environ 25 fois.

◆ La convection

La chaleur de l'animal réchauffe l'air environnant qui monte, et permet le renouvellement de la couche d'air au contact de la peau. La quantité de chaleur dissipée par convection dépend du gradient thermique entre la peau de l'animal et l'air. L'air réchauffé

monte car il est moins dense que l'air froid. Lors de courant d'air provoqué, les pertes calorifiques sont plus importantes que lors de convection naturelle.

◆ L'évaporation

L'évaporation d'un litre d'eau requiert 580 kilocalories. Si l'organisme fournit cet apport, l'évaporation constitue une forme majeure de dissipation de chaleur.

Les chiens, comme tous les carnivores, ont des glandes sudoripares situées dans la pulpe des coussinets, mais leur débit ne peut être augmenté. La transpiration joue donc un rôle mineur dans la dissipation de chaleur.

En revanche, l'appareil respiratoire représente la principale voie d'élimination active de chaleur. Une hyperventilation appelée polypnée thermique s'installe rapidement lors d'exposition au chaud. Lorsque l'air passe dans les voies respiratoires supérieures, il se charge en vapeur d'eau jusqu'à atteindre la tension de vapeur saturante. Comme le débit ventilatoire augmente, la quantité de chaleur dissipée augmente également.

L'évaporation concerne également la salive, qui contribue fortement à l'élimination de chaleur.

Lorsque la thermolyse est engagée, l'organisme développe également des modifications cardio vasculaires et rénales, qui favorisent les transferts de chaleur du noyau central vers la périphérie. On observe une vasodilatation périphérique qui peut multiplier par quatre la conductibilité thermique des tissus.

La composante comportementale consiste en une recherche d'environnement frais, et l'adoption d'une posture étalée qui augmente la surface de contact entre le corps et le sol frais, et favorise ainsi la dissipation de chaleur par conduction. Par ailleurs, la prise alimentaire est réduite et différée aux heures les plus fraîches de la journée.

2) Variations physiologiques de la température corporelle

(Sebbag, 1994 ; Desjardins et Cadore, 2004)

Nous avons vu que la température corporelle est une constante d'espèce. Cependant, elle est sujette à des variations physiologiques. Celles-ci sont liées à différents paramètres :

- L'âge: la température des jeunes individus est généralement plus élevée que celle de l'adulte. Celle-ci varie en revanche très rapidement lors de

modifications de température extérieure car le système de thermorégulation des jeunes est immature.

- Le cycle nycthéméral: l'étude de Wunderlich avait montré des variations thermiques du corps au cours de la journée. En effet, la température peut varier d'un degré au cours d'une journée. Ainsi chez l'Homme, la température interne est minimale vers quatre heures du matin et maximale vers 17 heures.
- Le cycle sexuel: la température interne subit des modifications au cours du cycle, avec par exemple une élévation de la température de 0,5°C à l'ovulation chez la femme, ou une baisse de 0,5 à 1°C avant le part chez la chienne et la vache.
- Le stress peut également entraîner une augmentation de température interne.
- L'exercice physique entraîne nécessairement une augmentation de la production de chaleur et par conséquent une augmentation de température interne.
- Le climat joue enfin un rôle dans les variations de températures internes, fonction de la température et du degré d'humidité.

La température corporelle est donc maintenue constante par un système de thermorégulation dont les structures de base sont les thermorécepteurs, le thermostat hypothalamique et les effecteurs. Lors d'une variation de la température interne détectée par les neurones thermorécepteurs hypothalamiques, de nombreux mécanismes de thermogenèse ou de thermolyse sont activés. La température interne connaît par ailleurs des variations modérées qui sont physiologiques, en fonction de multiples paramètres internes et externes à l'organisme.

Intéressons-nous maintenant aux variations pathologiques de la température corporelle.

3) Variations pathologiques de la température corporelle

a. Différence entre fièvre et hyperthermie: définitions

(McMillan, 1985 ; Mackowiak, 1998 ; Squires, 2001 ; Miller, 2005 ; Cohn, 2006 ; Blatteis, 2006)

La fièvre est définie par une élévation de la température de consigne hypothalamique,

qui fait souvent, mais pas nécessairement, partie de la réponse de l'organisme à l'agression par des pathogènes infectieux ou reconnus comme étrangers à l'organisme. Le syndrome fébrile, dont la fièvre est une composante, est une réaction physiologique complexe, impliquant une élévation de la température interne par l'activation de la voie des cytokines, et l'activation de nombreuses réponses physiologiques, endocrines et immunologiques. L'organisme active toutes les voies de thermogenèse pour augmenter sa température interne jusqu'à cette nouvelle valeur de consigne. Cette élévation de température est à distinguer de celle ayant lieu lors d'hyperthermie.

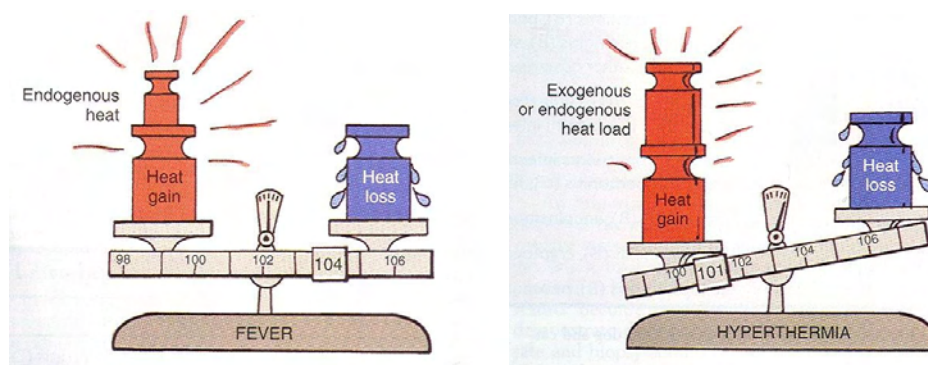


Figure 10: Balances thermiques lors de fièvre et d'hyperthermie, Lunn, 2006

Contrairement à la fièvre, l'hyperthermie est une élévation incontrôlée de la température interne, qui résulte d'un défaut du système de thermorégulation. La valeur de consigne du thermostat hypothalamique reste dans ce cas inchangée. C'est sous l'influence d'un apport massif de chaleur externe (canicule, enfermement dans un véhicule au soleil) ou suite à une production endogène excessive de chaleur (crise convulsive) que la température interne augmente, car les dispositifs de dissipation de chaleur sont saturés. La Figure 10 schématise la différence entre fièvre et hyperthermie.

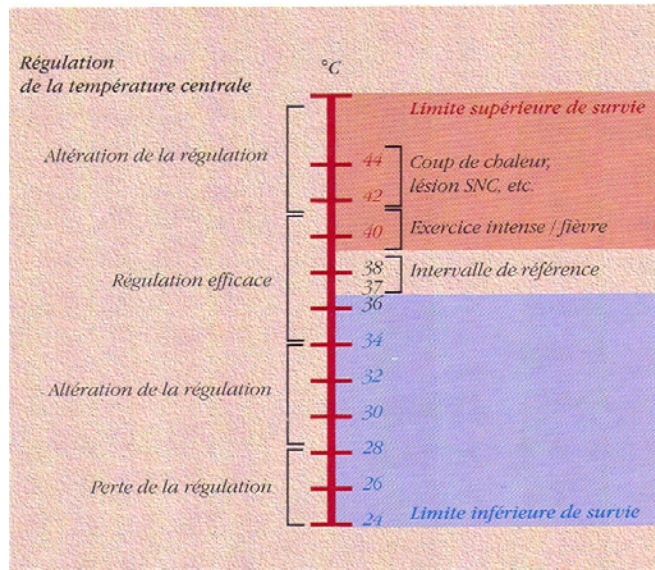


Figure 11: Echelle de température sous différentes conditions dans l'article de Desjardins et Cadore, 2004

Une des réponses comportementales mise en place permet de bien distinguer fièvre et hyperthermie: un sujet fébrile recherchera un environnement chaud pour conserver sa température corporelle haute alors qu'un sujet hyperthermique simple recherchera un environnement froid pour tenter de refroidir son organisme. La Figure 11 nous donne un aperçu de l'échelle de variations thermiques corporelles, alors que la Figure 12 offre une comparaison des mécanismes de la fièvre et de l'hyperthermie.

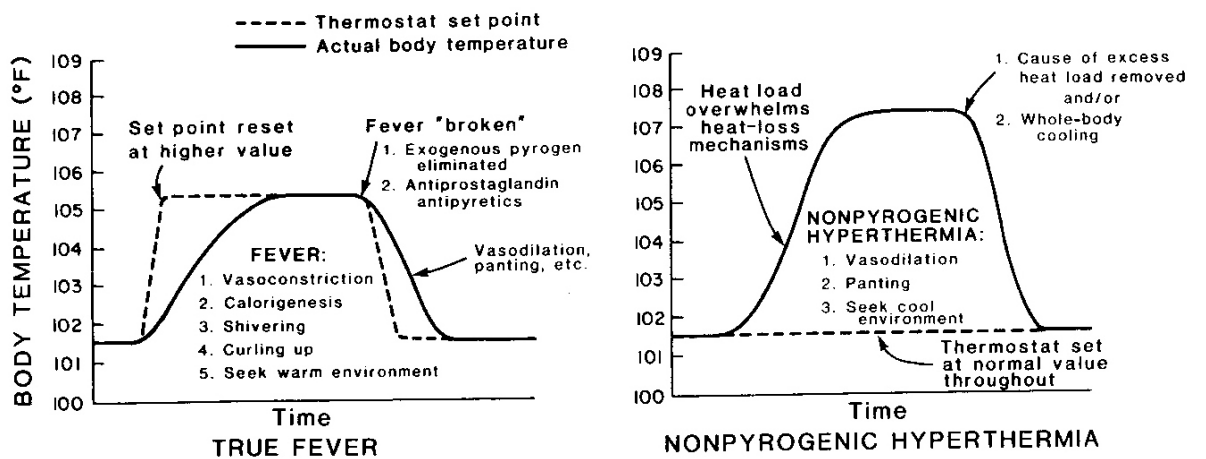


Figure 12: Mécanismes fébriles versus hyperthermie, MacMillan, 1985

On observe généralement une température plus élevée lors d'hyperthermie que lors

de fièvre. Ainsi, une fièvre entraîne généralement des températures de 39,5°C à 41,1°C, et les températures au dessus de 40,6°C sont rares lors de fièvre. Lorsque la température corporelle dépasse les 41, 1°C, il s'agit en général de causes d'hyperthermies non fébriles (Lunn, 2001).

En médecine vétérinaire, si certaines causes d'hyperthermie sont évidentes, comme les coups de chaleur, il faut dans d'autres cas se méfier de la confusion entre fièvre et hyperthermie. L'ambiguïté peut se produire par exemple chez les chats hyperthyroïdiens, chez lesquels on mesure généralement une hyperthermie modérée due à un métabolisme basal augmenté. Une hyperthermie est également observée lors de maladies métaboliques musculaires (Cohn, 2006). Les principales causes d'hyperthermie sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3: Principales causes d'hyperthermie chez les Carnivores domestiques, Fanuel-Barret, 2007

Syndrome fièvre - Production de pyrogènes endogènes
Déficit d'élimination de chaleur - Coup de chaleur
Hyperthermie liée à l'activité musculaire - Exercice normal ou intense - Éclampsie - Convulsions
Pathologie ou pharmacologie - Lésions de l'hypothalamus - Hyperthermie maligne - Dysendocrinies - Hyperthyroïdie - Phéochromocytome

b. Les différents profils de fièvre

(Dunn, 1999 ; Fanuel-Barret, 2007)

La fièvre peut se distinguer selon sa durée et sa périodicité.

-Les fièvres intermittentes, ou ondulantes

Elles sont caractérisées par des épisodes fébriles pouvant durer jusqu'à plusieurs jours, entrecoupés de phases normo thermes. C'est le cas lors de brucellose, ou de certaines tumeurs malignes.

- Les fièvres persistantes, ou continues

Elles durent typiquement des jours voire des semaines, avec très peu de variations

d'une mesure à l'autre. C'est le cas lors d'endocardite bactérienne, de tumeurs ou de lésions hypothalamiques.

- Les fièvres rémittentes

Elles sont généralement causées par des infections aiguës et comprennent des pics d'hyperthermie quotidiens interrompant des phases de température normale.

La Figure 13 donne un aperçu des différents profils fébriles.

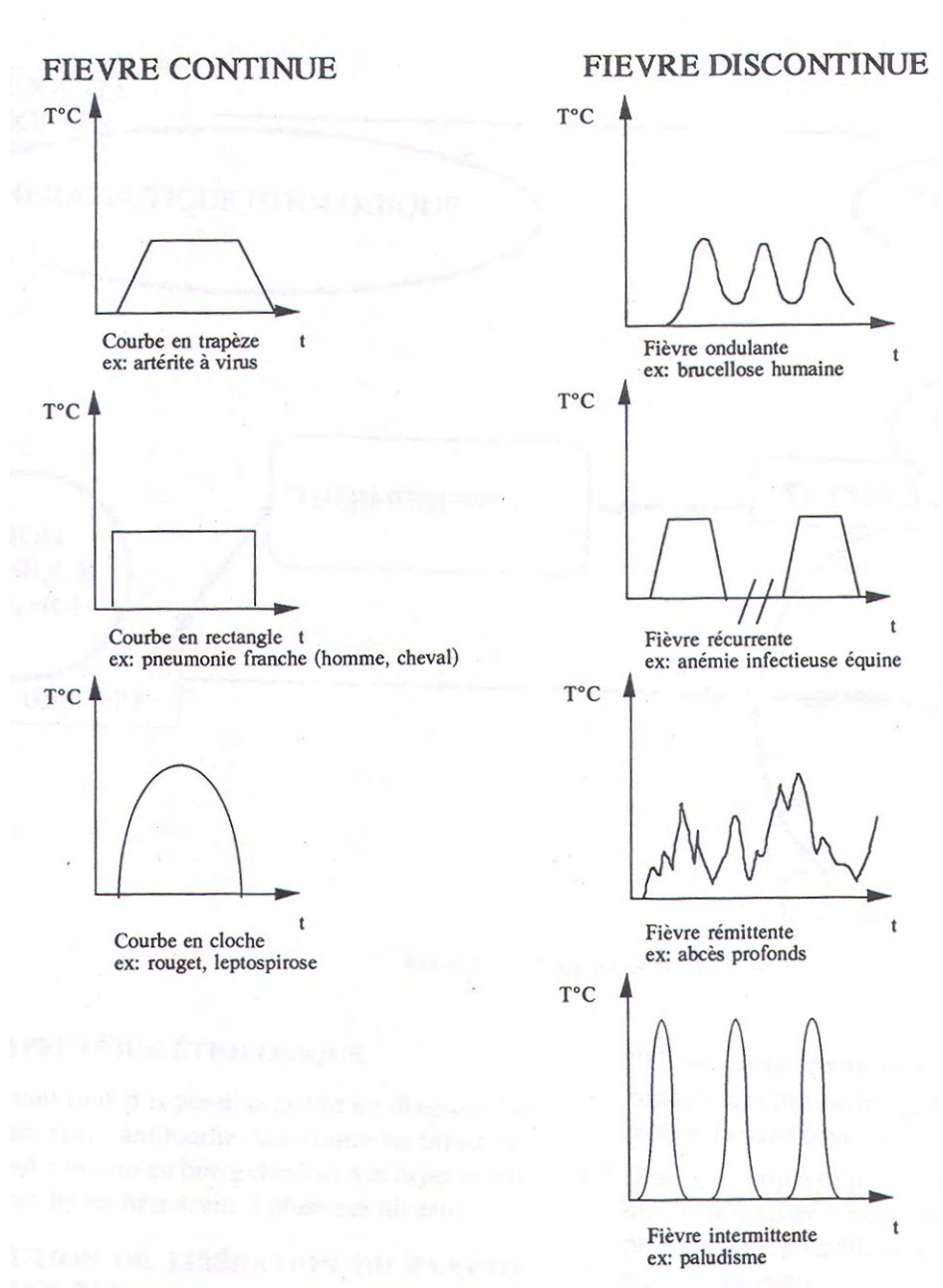


Figure 13: Aspects de différentes courbes thermiques lors de fièvre, Sebbag, 1994

La fièvre résulte donc d'un dérèglement du thermostat hypothalamique qui provoque la mise en jeu des mécanismes de thermogénèse pour atteindre cette valeur, alors que l'hyperthermie simple provient d'un débordement des capacités de thermolyse de l'organisme suite à une exposition à une chaleur trop intense.

La réalisation de courbes thermiques permet de distinguer plusieurs types de fièvre.

Comment le thermostat hypothalamique se dérègle-t-il? Nous allons maintenant nous pencher sur la physiologie de la fièvre.

D. Etiologie et pathogénie de la fièvre

La fièvre est une réaction de l'organisme face à l'invasion par des pathogènes infectieux ou par des molécules reconnues comme étrangères par l'organisme. Nous allons d'abord nous intéresser aux agents responsables de l'induction de la réponse fébrile, puis à leur mode d'action.

1) Les pyrogènes

Les agents pouvant induire une fièvre portent le nom de pyrogènes. On les distingue par leur origine, exogène ou endogène. Le Tableau 4 présente ces différents pyrogènes.

a. Les pyrogènes exogènes

La fièvre peut être déclenchée par de nombreux pyrogènes, comme les agents infectieux et leurs produits, les complexes immuns, l'inflammation tissulaire et la nécrose, ou encore certains médicaments. Leur capacité à stimuler directement le centre thermorégulateur semble minime, en revanche, ils entraînent la libération de pyrogènes endogènes par l'organisme (Mackowiak, 1998 ; Miller, 2005).

- Les bactéries:

L'injection dans l'organisme de bactéries entières ou certains de leur composants induit le plus souvent une fièvre.

Pour les bactéries Gram négatif, le pyrogène majeur est le lipopolysaccharide (LPS): c'est un des pyrogènes les plus efficaces actuellement connus. L'injection de 1 à 3 ng de LPS d'*Escherichia Coli* par kilogramme chez le lapin, induit une fièvre apparaissant en 15 à 30

minutes.

Pour les bactéries Gram positif, les pyrogènes majeurs sont les toxines telles que l'exotoxine staphylococcique ou la toxine erythrogyne des Streptocoques, et des composants de la paroi comme le peptidoglycane et son composant élémentaire le muramyl-dipeptide.

- Les champignons

Certains extraits fongiques, des polysaccharides extraits de la paroi des Cryptocoques sont de très bons pyrogènes.

- Les virus:

La plupart induisent une fièvre lors de leur passage dans la circulation sanguine lors de la phase de virémie. Certains de leurs composants comme les hémagglutinines des virus *Influenza* sont pyrogènes eux mêmes.

- Les parasites:

La libération de *Plasmodium* à partir des hématies entraîne par exemple une importante fièvre (Sebbag, 1994).

- Les autres antigènes:

- Les complexes immuns: ils nécessitent l'activation du complément pour susciter une réponse fébrile. C'est le cas lors d'hypersensibilité de type 3 et lors de maladies auto immunes, comme par exemple le lupus systémique érythémateux, et également lors d'allergie médicamenteuse ou d'incompatibilité post transfusionnelle.
- Les cellules tumorales: la fièvre peut alors avoir deux origines possibles: la synthèse de cytokines directement par les cellules tumorales, ou bien l'infection et l'état nécrotique qui peut intéresser la masse tumorale.
- Autres maladies: beaucoup de causes traumatiques peuvent induire une réponse fébrile: traumatisme étendu, chirurgie, nécrose tissulaire... Tout phénomène à l'origine de stress ou de mort cellulaire est pyrogène: thromboembolie, radiothérapie, toute inflammation importante.

- Substances diverses: les acides biliaires, et certains stéroïdes sont également pyrogènes (Sebbag, 1994).

Tableau 4: Pyrogènes les plus fréquents, d'après Blatteis, 2006

Origine microbienne	<p>Virus</p> <p>Bactéries:</p> <p>-Gram négative: bactérie entière, peptidoglycanes, lipopolysaccharides</p> <p>-Gram positive: peptidoglycanes, acide lipotechoïque, exotoxines, enterotoxines, toxine erythroène, polysaccharides de groupe B</p> <p>Mycobactéries: entière, peptidoglycanes, polysaccharides, lipoarabinomannan</p> <p>Champignons: entier, polysaccharides capsulaires, protéines</p>
Origine non microbienne	<p>Antigènes: lors de transfusion par exemple</p> <p>Agents inflammatoires: silica, turpentine</p> <p>Lectines végétales: phytohémagglutinines</p> <p>Médicaments: adjuvants synthétiques, certains agents anti tumoraux, certains opioïdes</p>
Dérivés de l'organisme	<p>Complexes antigènes-anticorps</p> <p>Certains métabolites dérivés des stéroïdes androgènes</p> <p>Cristaux d'urate</p> <p>Acides biliaires</p> <p>Composants du complexe activé</p> <p>Certains produits lymphocytaires</p>

b. Les pyrogènes endogènes

Il s'agit de cytokines produites par différentes cellules de l'organisme, qui constituent les médiateurs centraux de la réponse fébrile. Le rôle de chacune d'elles n'est pas aisément différentiable, car chacune influence l'expression des autres ainsi que de leurs récepteurs. Ainsi, les cytokines jouent un rôle dans un réseau de régulation complexe, dans lequel l'information est transmise par une combinaison séquentielle de cytokines et d'hormones. On peut comparer cela au langage humain, fait de mots s'organisant en phrases. Chaque cytokine est alors un mot.

Les cytokines actuellement reconnues comme ayant une activité pyrogène sont: l'interleukine 1 (IL-1), le tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), l'interleukine 6 (IL-6) et l'interféron gamma (Mackowiak, 1998). L'interleukine 1 est probablement la plus importante. Elle est capable de produire la fièvre à des doses infimes de l'ordre de 1ng/kg. Un récepteur commun, appelé gp 130 pourrait expliquer leur convergence d'action. Les cytokines sont produites par les macrophages et les lymphocytes dans tout l'organisme, mais en particulier dans les poumons, le foie et la rate (McMillan, 1985; Gogny, 2007). Le Tableau 5 résume les caractéristiques principales des cytokines pyrogènes.

La réponse fébrile est donc engendrée lors de la libération de cytokines pyrogènes, qui suit la reconnaissance par l'organisme de pyrogènes exogènes, qui peuvent être étrangers à l'organisme (bactéries, virus...) ou dérivés de celui-ci (cellules tumorales...).

Tableau 5: Caractéristiques biologiques des principales cytokines pyrogènes, d'après Mackowiak, 1998, modifié

Cytokines pyrogènes	Origine	Activités biologiques
IL-1	Astrocytes Cellules endothéliales Kératinocytes Monocytes Macrophages Dendrites Fibroblastes	Induction des IL-2 Stimulation des thymocytes Initie la phase de réaction aiguë Activation des lymphocytes T Co stimulation des lymphocytes B Accélère la cicatrisation
TNF alpha	Monocytes Macrophages Eosinophiles Neutrophiles Lymphocytes Astrocytes Cellules endothéliales Mastocytes Cellules de Küpfer Certaines tumeurs	Choc septique Favorise la phagocytose par les granulocytes Nécrose Cachexie Anorexie Activation des ostéoclastes Différenciation des lymphocytes B
IL-6	Monocytes Macrophages Lymphocytes Fibroblastes Cellules endothéliales Cellules épithéliales Kératinocytes Stroma de la moëlle osseuse Certaines tumeurs	Croissance, différenciation et synthèse des lymphocytes B Phase de réaction aiguë Co stimulation des thymocytes Faible activité antivirale Maturation mégacaryocytaire Différenciation neuronale
IFN gamma	Lymphocytes T Natural Killer	Activité antivirale Favorise l'activité du TNF Favorise l'activité des Natural Killer Différenciation des lymphocytes B et sécrétion d'immunoglobulines

2) Leurs modes d'action

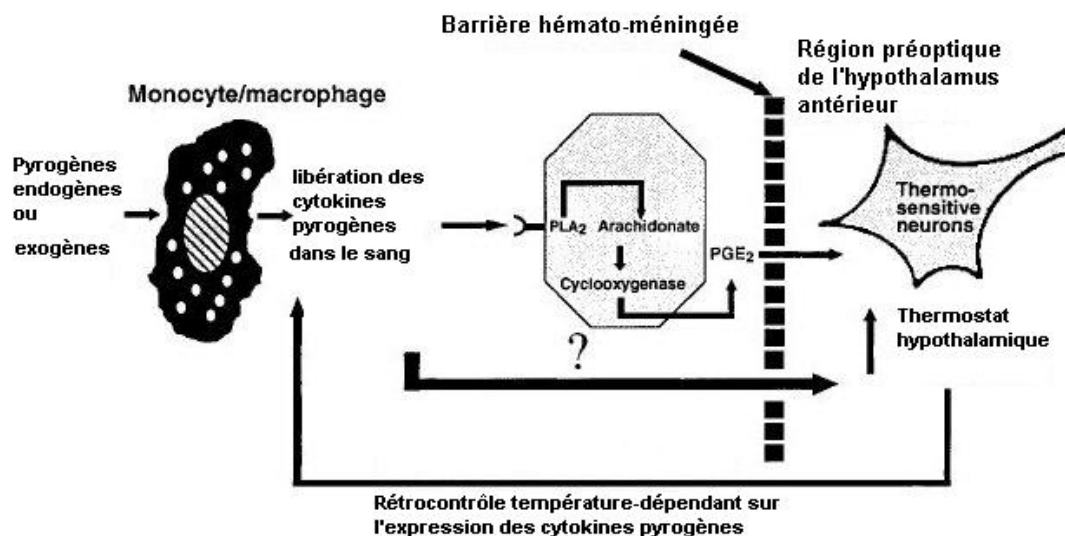
a. La cascade des cytokines pyrogènes

(Mackowiak et coll., 1997 ; Mackowiak, 1998 ; Gogny, 2007)

Nous avons donc vu que les pyrogènes exogènes induisaient la libération de cytokines endogènes.

Une fois libérées, leur demi-vie est courte. Elles sont pléiotropes et interagissent avec les récepteurs présents sur un grand nombre de cellules très diversifiées, ayant une action locale (autocrine et paracrine) et une action systémique (endocrine). Les cytokines pyrogènes sont par ailleurs des protéines de taille importante, et ne franchissent par conséquent pas bien la barrière hémato-méningée. Cependant, dans l'hypothalamus, l'organe vasculaire de la lame terminale constitue une région de discontinuité dans la barrière hémato-méningée. Les noyaux pré-optiques où se situent les centres thermorégulateurs, sont proches de cette région. La fixation des cytokines sur les récepteurs activerait la phospholipase A2, libérant l'acide arachidonique, substrat de la cyclooxygénase. Le catabolisme de l'acide arachidonique aboutit à la formation de prostaglandines, dont la prostaglandine PGE₂. Celle-ci diffuse rapidement jusqu'aux neurones voisins et notamment les neurones du centre thermorégulateur. Leur activation entraîne alors l'élévation de la température de consigne hypothalamique. Le rôle des cytokines endogènes est illustré par la Figure 14, alors que la Figure 15 le replace dans la cascade fébrile.

Figure 14: Mécanismes d'action hypothalamiques des cytokines endogènes, Mackowiak, 1997



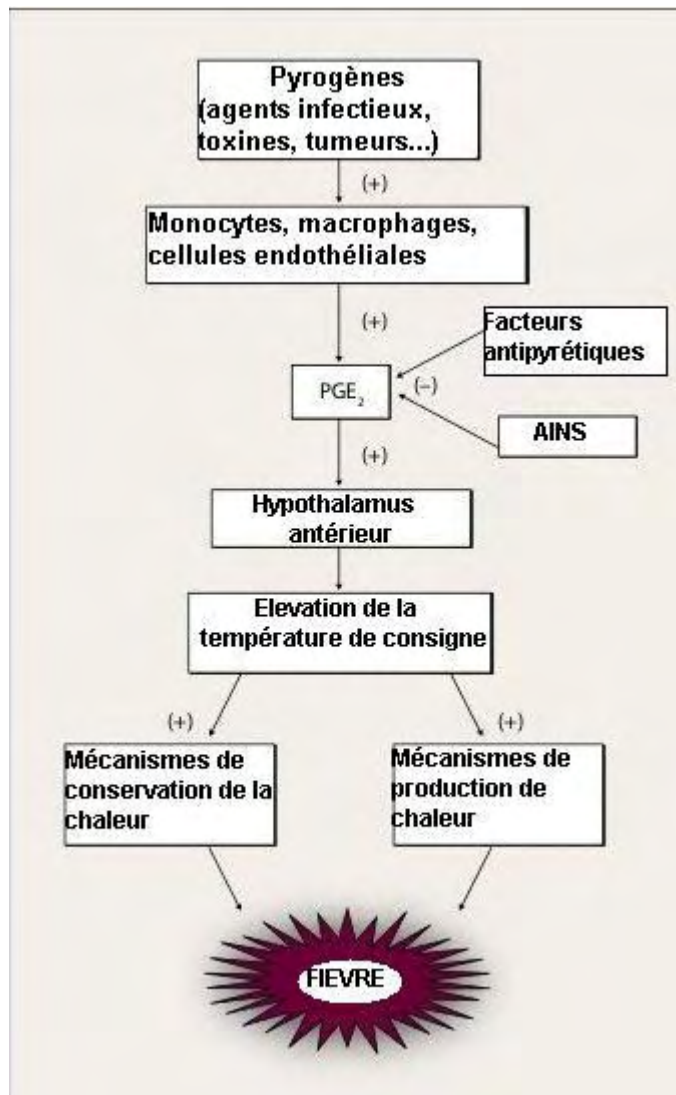


Figure 15: Physiologie de la fièvre, Dalal et Zhukovski, 2006

Cette élévation de la température centrale à médiation des cytokines est une des composantes de la réponse fébrile, mais il en existe d'autres, dont l'ensemble constitue la phase aiguë (Mackowiak, 1998).

b. La phase aiguë

Lors d'une infection ou d'une inflammation importante, la libération de débris cellulaires, dérivés bactériens, médiateurs de l'inflammation et leur passage dans la circulation induisent une réponse inflammatoire systémique appelée « Acute phase reaction ». Le Tableau 6 indique les caractéristiques principales de cette phase aiguë.

Tableau 6: Caractéristiques principales de la phase aiguë, Blatteis, 2006

Some characteristic acute-phase responses to infectious pathogens or their products (from Blatteis, in press)

• Tc↑		
• Pituitary hormones		
ACTH↑	PRL↑	TSH↓
GH↑	LH↓	β-Endorphin↑
AVP↑	αMSH↑	SRIF↑
• Plasma Fe↑, Zn↓, Cu↑		
• Erythropoiesis↓		
• Neutrophils↑		
• Sympathetic nervous activity↑		
• Acute-phase proteins		
C-reactive protein↑	Serum amyloid A↑	α ₂ -HS glycoprotein↓
Albumin↓	IGF-1↓	Transferrin↓
Haptoglobin ↓	Fibrinogen↑	Ceruloplasmin↑
Complement↑	α ₁ -Acid glycoprotein↑	α ₁ -Antichymotrypsin↑
PLA ₂ ↑	IL-1Ra↑	LPS binding protein↑
• Bone substance↓		
• Muscle proteolysis↑		
• Gluconeogenesis↓		
• Lipogenesis↑		
• Pancreatic insulin↑, glucagon↑		

La phase aiguë comporte plusieurs composantes: neuroendocrine, métabolique et comportementale. Elle constitue la première réponse non spécifique de l'organisme à une agression. Une de ses composantes majeures est la fièvre, mais on observe également une somnolence, une anorexie et des changements dans la synthèse des protéines plasmatiques. Les modifications hormonales impliquent la corticolibérine, le glucagon, l'insuline, l'hydrocortisone, les catécholamines, l'hormone de croissance, l'hormone thyroïdienne, la thyroxine, l'aldostérone et l'arginine vasopressine. On observe aussi une inhibition de l'ostéosynthèse, de la glycogénèse, et un métabolisme lipidique altéré. Les concentrations en zinc et en fer du sérum diminuent. Des modifications hématologiques sont enfin visibles: leucocytose, thrombocytose, et une anémie due à une diminution de l'érythropoïèse (Mackowiak et coll., 1997 ; Mackowiak, 1998).

Cette phase aiguë entraîne la production de plusieurs protéines, appelées protéines de phase aiguë. Il s'agit notamment de la céruloplasmine, l'haptoglobine, le facteur amyloïde, la protéine C réactive (CRP), l'alpha 1 anti trypsine, les facteurs du complément et le fibrinogène.

Leurs concentrations plasmatiques sont augmentées dans des proportions allant de cinq (pour l'haptoglobine) à mille (pour la CRP et l' amyloïde A) (Gogny, 2007).

Leurs rôles sont variés, modulant l'inflammation, et allant dans le sens de la réparation tissulaire. La protéine C réactive pourrait ainsi, en se fixant sur des microbes ou cellules nécrotiques de l'organisme, activer le complément et permettre l'adhésion des phagocytes sur ces déchets à éliminer (Mackowiak, 1998).

3) L'autolimitation du phénomène fébrile par l'organisme

L'augmentation de la valeur de consigne hypothalamique semble toutefois avoir une limite. Il n'est pas possible de définir une valeur maximale de la température interne entraînée lors d'un syndrome fébrile, du fait des variations considérables de la température en fonction des individus et autres paramètres physiologiques vus précédemment. Pourtant, on observe la mise en place de phénomènes de régulation de la température interne, pour la maintenir en deçà d'une valeur haute, qui en médecine humaine à été mesurée à 41,0°C. Les mécanismes mis en jeu dans cet autocontrôle ne sont pas encore tous bien connus. On observe d'une part une composante nerveuse avec des neurones thermorégulateurs incapables de donner des signaux thermorégulateurs à partir de 42,0°C (Mackowiak, 1998). D'autre part, des cytokines produites par les lymphocytes T et B inhibent la production des cytokines pyrogènes, comme indiqué dans l'article de Desjardins et Cadore (2004).

On peut également observer la libération par les cellules de l'aire septale ventrale de l'hypothalamus, de l'arginine vasopressine, qui joue un rôle de puissant agent antipyrétique. Il en va de même de l'alpha MSH (Mélanocyte stimulating Hormon) (Mackowiak, 1998).

Finalement, les cytokines pyrogènes elles-mêmes pourraient agir comme cryogènes à certaines concentrations, et dans un milieu physiologique particulier (entre 41 et 42°C) (Mackowiak, 1998).

Des études sont actuellement en cours pour identifier d'autres facteurs antipyrétiques endogènes. On a pu par exemple mettre en évidence l'existence d'un facteur antihyperpyrétique produit par la rate, lors de fièvre induite par le LPS des bactéries Gram

négatives (Blatteis, 2006).

La Figure 16 présente un modèle hypothétique de la réponse fébrile.

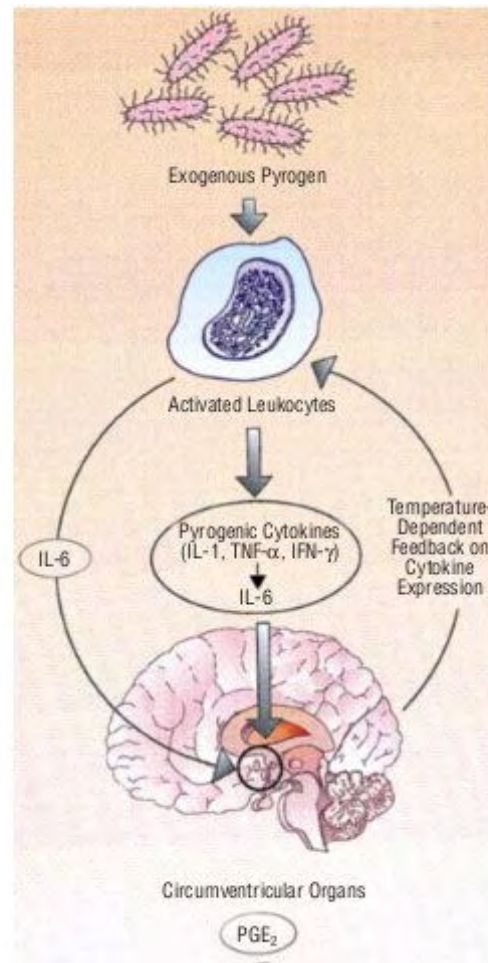


Figure 16: Modèle hypothétique de la réponse fébrile, Mackowiak, 1998

4) Avancée des connaissances sur la physiopathologie de la fièvre

(Blatteis, 2006)

En fait, des expériences ont montré que lors d'une injection intra veineuse de LPS chez un sujet, la fièvre était déclenchée avant l'apparition des cytokines pyrogènes dans le sang. En effet, le TNF, qui est la première cytokine mise en jeu dans la réponse fébrile induite par une injection de LPS chez un sujet, n'est détectable dans le sang que trente minutes après l'injection IV, alors que la fièvre apparaît en dix minutes. Ceci n'est pas surprenant car les cytokines doivent être transcrites, transportées et secrétées par les cellules lors d'un

stimulus pyrogène, ce qui confère une certaine inertie à leur libération dans le sang.

Le deuxième point surprenant concerne la PGE2 libérée dans la région pré optique de l'hypothalamus. En effet l'activation du catabolisme de l'acide arachidonique est réalisée par les cytokines pyrogènes, et ne devrait donc pas l'être en leur absence. C'est pourtant le cas lors de l'injection IV du LPS, cette cascade métabolique étant activée avant l'apparition des pyrogènes endogènes dans le sang. Ce problème de coordination temporelle entre l'apparition de PGE2 dans l'aire pré optique et l'augmentation du thermostat hypothalamique d'une part, et la libération des cytokines pyrogènes d'autre part, laisse penser qu'il existerait une voie d'activation plus rapide de la réponse fébrile. Il s'agirait d'une voie nerveuse.

L'hypothèse est que l'apparition locale de cytokines pyrogènes stimulerait des voies nerveuses envoyant alors un message jusqu'au centre thermorégulateur. Des expériences vont dans ce sens, en montrant l'excitation du nerf vague suite à une injection d'IL1 dans la veine porte. De même, une vagotomie inhibe la réponse fébrile chez le cobaye.

Par ailleurs, une autre hypothèse serait qu'il existe une libération de PGE2 par les macrophages hépatiques lors de leur reconnaissance du LPS. Ces PGE2 passeraient dans la circulation générale et traversant la barrière hémato méningée, gagneraient l'aire pré optique de l'hypothalamus pour transmettre une information directe aux neurones thermorégulateurs de cette aire.

Il reste donc encore de nombreuses voies à explorer concernant la mise en place de la réponse fébrile comme son autorégulation.

Les cytokines endogènes produites par l'organisme lors de la reconnaissance d'un agent pyrogène exogène entraînent la production de prostaglandines hypothalamiques qui modifient la valeur de consigne de température corporelle hypothalamique. On observe de façon concomitante la mise en place d'une phase aiguë, qui constitue la première réponse non spécifique de l'organisme à une agression.

Nous avons vu jusqu'à présent les mécanismes fébriles à l'échelle moléculaire. Intéressons nous maintenant à la manifestation de ceux ci tels que nous les rencontrons, c'est à dire cliniquement.

E. Le syndrome fébrile

Nous avons pu voir précédemment que la modification de la valeur de consigne hypothalamique n'était pas la seule manifestation de la fièvre, mais qu'il s'agit bien d'un ensemble de symptômes généraux associés.

1) Les différentes phases cliniques

(Sebbag, 1994)

Le Tableau 7 résume les symptômes observés lors de fièvre.

Tableau 7: Syndrome fébrile, d'après Blatteis, 2006

Symptômes
Fièvre
Hyperalgie
Léthargie
Somnolence
Anorexie, adipsie
Faiblesse
Activité motrice diminuée
Incapacité à la concentration
Perte d'intérêt pour les activités habituelles
Disparition des comportements de nettoyage

Les phases cliniques de la fièvre dépendent en fait de l'allure de la courbe thermique. Prenons l'exemple d'une courbe en trapèze. On observe alors trois phases successives:

a. Effervescence thermique

La température de consigne venant d'être augmentée, on observe l'apparition des

mécanismes de thermogénèse. Les symptômes sont alors frissons, mouvements musculaires et pâleur due à une vasoconstriction périphérique. A ceux-ci s'ajoutent les effets secondaires des médiateurs de l'inflammation, et des contractures musculaires: courbatures et douleurs articulaires.

b. Plateau thermique

Ces symptômes persistent pour maintenir une température centrale élevée. Ceci entraîne une importante consommation énergétique, qui aboutit à de l'abattement.

c. Défervescence

Elle correspond au réajustement de la valeur de consigne hypothalamique à une valeur normale. On a apparition des mécanismes de thermolyse, tels que sudation, tachypnée, congestions cutanée et muqueuse par vasodilatation. La Figure 17 représente les différents stades de la fièvre et les symptômes associés.

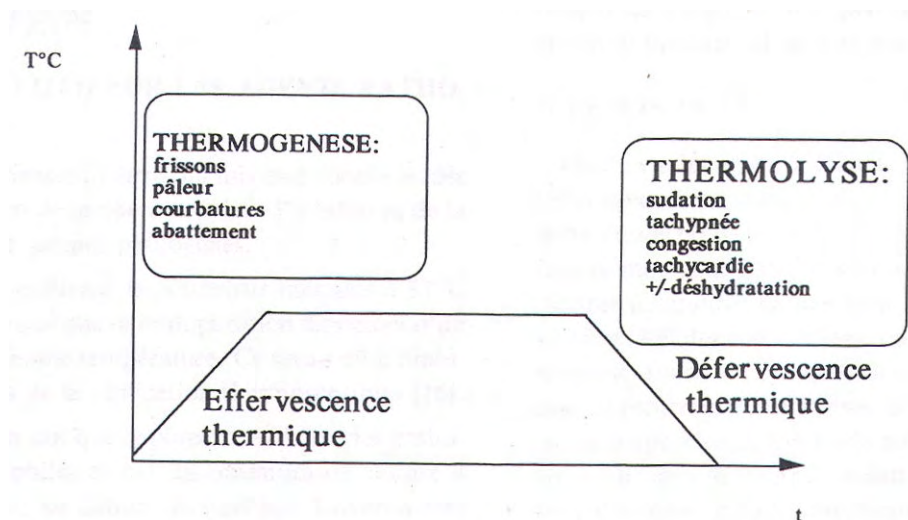


Figure 17: Les différents stades de la fièvre et signes associés, Sebbag, 1994

Cette description est en fait très théorique et dans la plupart des phénomènes fébriles tous ces symptômes se mêlent.

d. Autres effets

L'action de l'IL1 et du TNF notamment, induit une somnolence et une anorexie. Quand la fièvre est prolongée ou très intense, cela peut aboutir à une déshydratation, une hypotension et une tachycardie, ainsi qu'un déséquilibre ionique à l'origine de troubles

cardiaques, voire de convulsions ou de pertes de conscience. Une oligurie peut également être observée.

Le syndrome fébrile est caractérisé par de la fièvre, mais aussi par un abattement, une anorexie, et une faiblesse musculaire.

2) Effets bénéfiques versus effets néfastes de la fièvre

Si la fièvre intervient souvent lors de phénomène infectieux, ce n'est pas toujours le cas, et la durée et l'intensité de la réponse fébrile ne sont généralement pas corrélées à la sévérité de l'infection. Quelle place attribuer alors à cette fièvre? De nombreuses évaluations de la balance risques/bénéfices ont été réalisées, et les avis divergent (Blatteis, 2006).

a. Les effets bénéfiques de la fièvre

L'effet bénéfique de la fièvre sur la maladie n'est pas clair et alimente de nombreux débats (Gilles, 2006).

Sa conservation dans la phylogénie semble mettre en évidence un intérêt de la fièvre pour l'animal. Elle entraîne en effet une grande consommation énergétique qui n'aurait pas persisté au cours de l'évolution si elle n'avait aucune utilité (Mackowiak, 1998).

En effet, la fièvre semble d'une part potentialiser la réponse inflammatoire de défense de l'organisme face à un pathogène. On observe par exemple de nombreux effets positifs sur le système immunitaire. Ceux-ci sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8: Effets bénéfiques de la réponse fébrile sur le système immunitaire, d'après Blatteis, 2006

Stimulation de la motilité et de la migration des neutrophiles et monocytes
Stimulation de la phagocytose et de la pinocytose
Augmentation de la production de radicaux oxygénés par les phagocytes
Augmentation de la production d'interférons
Potentialisation de l'effet anti anaphylaxique des interférons
Stimulation de l'expression des récepteurs Fc
Stimulation de l'activation, de l'expression, du recrutement, et de l'activité cytotoxique des lymphocytes T helper
Augmentation de la production d'anticorps
Stimulation de la réponse proliférative des cellules T
Augmentation de la destruction bactérienne intracellulaire
Augmentation de l'activité bactéricide des agents antimicrobiens
Induction de la synthèse de la Heat Shock protéine, cytoprotectrice dans les cellules du soi

La fièvre, en stimulant le système immunitaire, semble donc bien jouer un rôle bénéfique dans la lutte contre les infections, comme rapporté dans les articles de Gogny (2007), Blatteis (2006), Dunn (1999) et Mackowiak (1998). Mackowiak (1998), Desjardins et Cadore (2004) indiquent de plus que de nombreuses études ont été menées, mettant en évidence une corrélation positive entre la température maximale mesurée dans la journée et la survie, ceci chez de nombreuses espèces ainsi que chez l'Homme.

En outre, la diminution de la concentration plasmatique en fer joue un rôle important dans l'inhibition de la multiplication bactérienne et la réplication de certains virus pour lesquels le fer est un élément indispensable comme le rapporte Dunn (1999).

La fièvre ne serait donc pas intrinsèquement dangereuse pour l'organisme agressé. Il est cependant difficile d'isoler ses effets bénéfiques car ceux ci sont étroitement liés à la mise en place de la phase aigüe (Blatteis, 2006).

La multiplication et la croissance des bactéries, virus et champignons sont limitées par

l'élévation de la température corporelle (Blatteis, 2006; Gogny, 2007). Ceci est à modérer, des expérimentations montrant en effet que concernant les bactéries, seules quelques unes thermosensibles sont inhibées à 41°C (Tréponèmes, Méningocoques). La plupart des germes courants tels que les Staphylocoques, Streptocoques et Pasteurelles ne sont que modérément incommodés par une augmentation de température de 2 à 3°C (Sebbag, 1994).

Par ailleurs, une élévation de température permet de limiter la multiplication de cellules tumorales, et à cela s'ajoutent les effets anti tumoraux des médiateurs de la fièvre, notamment le TNF alpha (Sebbag, 1994).

Ainsi, c'est surtout en potentialisant la réponse immunitaire et en aidant à la compartimentation de la phase aiguë au site d'infection que la fièvre est bénéfique pour l'organisme. Dans ce contexte, la fièvre permettrait la création d'un environnement thermique optimal pour l'expression de la cascade des différents facteurs constituant la réponse défensive de l'organisme face à une agression (Blatteis, 2006).

Toutefois, la fièvre peut, dans bien des cas, avoir des conséquences néfastes.

b. Les effets néfastes de la fièvre

Comme nous l'avons vu précédemment, le syndrome fébrile a des conséquences qui peuvent être dangereuses pour l'organisme, si la fièvre est prolongée ou très intense. Ces effets néfastes sont résumés dans le Tableau 9.

Tableau 9: Effets néfastes d'une fièvre intense ou prolongée, d'après Blatteis, 2006

Effets délétères	Facteurs prédisposant
Déshydratation	Malnutrition, mauvais état général
Lésions organiques (foie, cerveau)	Déséquilibre hydrique
Convulsions	Maladie cardiorespiratoire
Troubles cardio-pulmonaires	Atteinte cérébrale traumatique, ou due à une maladie
Déséquilibres métaboliques	Lésions suite à l'épilepsie
Conséquences tératogènes	Gestation
	Immunodépression

Le syndrome fébrile s'accompagne notamment de processus catalytiques, qui entraînent une fonte musculaire, qui, doublés d'anorexie, engendrent une faiblesse généralisée. Sebbag (1994), Desjardins et Cadore (2004) rappellent également le risque de troubles cardiaques, de convulsions, notamment chez des animaux très jeunes ou débilisés.

En fait, il arrive parfois un emballement du système, la température centrale dépasse alors les 41°C. Cela entraîne une dépression du système immunitaire. Pour une température corporelle dépassant les 42°C, l'action directe de la chaleur entraîne une dénaturation des protéines. La fièvre devient alors fortement délétère, voire mortelle (Gogny, 2007).

A l'échelle moléculaire, des études récentes sur le rôle des cytokines pyrogènes dans les processus infectieux et les anomalies physiologiques engendrées par celles-ci ont conduit à émettre l'hypothèse d'un effet délétère de ces médiateurs lors de certains processus infectieux, comme lors de sepsis à Gram négative (Mackowiak, 1998).

Le syndrome fébrile comporte donc des effets bénéfiques de stimulation de l'immunité mais en cas de fièvre prolongée ou trop intense, des effets délétères peuvent rapidement apparaître.

II. Étiologie du syndrome fièvre chez le chien

Nous allons maintenant nous intéresser aux maladies pouvant être à l'origine d'une FOAD.

A. *La fièvre, un syndrome courant*

La fièvre est causée par tout processus impliquant la libération de pyrogènes, exogènes ou endogènes (Cohn, 2006). Elle apparaît la plupart du temps accompagnée d'autres symptômes qui conduisent à l'identification de la pathologie responsable, après quelques examens complémentaires de base.

Dans d'autres cas, la fièvre demeure d'origine inconnue, mais se résout spontanément ou répond à un traitement empirique, souvent une antibiothérapie.

Enfin, dans un petit nombre de cas, la fièvre demeure inexpliquée et persistante, sans réponse à une antibiothérapie. Ce sont alors de véritables cas de FOAD, qui présentent un véritable défi diagnostique (Lunn, 2006).

Lorsque la fièvre demeure le seul symptôme présent, les causes peuvent être nombreuses. Toutefois, la plupart du temps, il s'agit de l'expression inhabituelle d'une maladie banale (Dunn et Gorman, 1987; Lunn, 2001; Vanderschueren et coll., 2003).

Chez les chevaux, les systèmes majoritairement touchés lors de FOAD, sont les systèmes respiratoire et digestifs (Amory, 2004). Dans l'espèce canine, il n'a pas été reconnu de dominante d'un système dans le diagnostic des FOAD. En effet, on observe l'atteinte de systèmes variés, à l'origine de fièvre. Le Tableau 10 illustre une approche systémique des FOAD.

Tableau 10: Approche systémique des FOAD, d'après Lunn, 2006

Organes ou systèmes	Exemples
Sang et organes hématopoïétiques	Leucémie, Myélome, Bactériémie, Médicaments, Ehrlichiose, Granulocytopathie, Syndrome hyperéosinophilique, Mycoplasmosé hémotrophique, Métastases
Système lymphoïde	Lymphadénite, Lymphangite
Système cardiovasculaire	Endocardite, Péricardite, Vascularite
Système respiratoire	Corps étranger bronchique, Pneumonie bactérienne ou fongique, Néoplasie, Embolie pulmonaire
Système nerveux	Toxoplasmose, Maladie fongique, Méningite cortico-sensible
Système musculo-squelettique	Polyarthrite à médiation immune, Myosite, Panostéite, Discospondylite
Système digestif	Tumeurs ou abcès du tube digestif, Pancréatite, MICI, Shunt porto-systémique, Hépatite, Gastrite
Système urogénital	Prostatite, Pyomètre, Pyélonéphrite, Orchite
Système endocrine	Hyperthyroïdisme
Cavités pleurale et péritonéale	Pyothorax, Péritonite, Tumeurs
Peau	Abcès, Dermatite fongique, Panniculite nodulaire, Vascularite, Actinomyose

B. Les différentes causes possibles de fièvre

Nous avons précédemment abordé les maladies potentiellement responsables de FOAD par systèmes. Nous allons étudier dans cette partie ces maladies en fonction de leur nature. On distingue trois grands groupes de maladies à l'origine de FOAD: les maladies infectieuses et parasitaires, les maladies inflammatoires et à médiation immune et les maladies tumorales. Nous verrons également que certains médicaments peuvent être à l'origine de FOAD. Les maladies n'appartenant à aucun des quatre groupes précédemment cités seront classées dans un cinquième groupe dit « miscellanées ». Le Tableau 11 présente l'étiologie du syndrome fébrile chez le chien.

Tableau 11: Etiologie du syndrome fébrile chez le chien, d'après Fanuel-Barret, 2007

Maladies infectieuses et parasitaires	
Systémiques	
	Endocardite bactérienne Leptospirose Toxoplasmose Brucellose Borréliose Ehrlichiose Babésiose Tuberculose
Localisées	
	Appareil urogénital: pyélonéphrite, abcès prostatique, pyomètre Poumon: abcès, pneumonie, pyothorax Foie: cholangite, abcès Péritoine: péritonite, abcès Pancréas: pancréatite, abcès Squelette: spondylodiscite, ostéomyélite
Maladies inflammatoires et à médiation immune	
	Lupus érythémateux systémique Polyarthrite chronique Anémie hémolytique à médiation immune Thrombopénie à médiation immune

Maladies tumorales	<ul style="list-style-type: none"> Lymphome malin Myélome Tumeurs hépatiques Tumeurs cérébrales
Miscellanées	<ul style="list-style-type: none"> Médicaments Thrombo embolie pulmonaire Colite granulomateuse Ostéodystrophie hypertrophique Panostéite Traumatismes

1) Les causes infectieuses et parasitaires

La majorité des chiens présentant une FOAD souffrent d'une infection (Dunn et Dunn, 1998). La prévalence de l'agent infectieux dépend du lieu de vie de l'animal, et des voyages qu'il a pu réaliser. Toutefois, si les infections bactériennes sont la cause la plus probable de FOAD chez le chien, les mycoses systémiques et autres maladies parasitaires ont aussi un rôle dans le tableau des diagnostics de FOAD, et sont directement liées à la zone géographique considérée (Miller, 2005). Le groupe des maladies infectieuses n'est donc pas seulement représenté par les infections d'origine bactérienne mais également virales, fongiques, et les protozooses, qui ne répondront pas à la plupart des antibiothérapies empiriques (Cohn, 2006). Le Tableau 12 présente les différentes maladies infectieuses et parasitaires responsables de FOAD.

Tableau 12: Maladies infectieuses et parasitaires responsables de FOAD, d'après Lunn, 2001

Type d'infection	Exemples
Bactérienne systémique	Endocardite bactérienne, Bactériémie
Bactérienne, focale	Endocardite bactérienne, Pyélonéphrite, Prostatite, Pyomètre, Pyothorax, Pneumonie, Pancréatite, Abscès hépatique, Cholangiohépatite, Péritonite, Méningite septique, Arthrite septique, Ostéomyélite, Discospondylite, Abscès dentaires...
Bactérienne, spécifique	Leptospirose, Maladie de Lyme, Brucellose, Infection à Mycobactéries
Virale	Maladie de Carré
Rickettsiose et Mycoplasmoses	Ehrlichiose, Mycoplasmoses hémotrophique
Fongique	Blastomycose, Cryptococcose, Histoplasmoses, Coccidiomycose
Protozoaire	Toxoplasmose, Néosporose, Hépatozoonose, Babésiose, Leishmaniose

Les infections pouvant entraîner une FOAD sont donc nombreuses, et touchent divers organes et systèmes.

a. Les maladies infectieuses et parasitaires systémiques

i. Les maladies bactériennes spécifiques

○ **L'endocardite bactérienne**

L'endocardite bactérienne est une des causes les plus fréquentes de FOAD (Dunn, 1999 ; Bennet, 1995). Elle apparaît plus fréquemment chez les chiens de grandes races, le risque augmentant avec l'âge. Le tableau clinique est protéiforme: des signes cardiaques dus à la congestion du cœur droit et une arythmie peuvent être présents. En outre, ces signes

peuvent être masqués par des signes généraux non spécifiques tels que léthargie, perte de poids, anorexie, fièvre récurrente et faiblesse. Enfin, on peut également observer divers signes cliniques dus à des infarctus, des foyers infectieux secondaires ou des lésions dues à des phénomènes à médiation immune.

Il s'agit en effet d'une infection des valves du cœur et de l'endocardie, suite à une bactériémie dont l'origine est diverse: détartrage, cathétérisme urétral, ou infections chroniques de la cavité buccale, de la prostate, de la peau ou encore du tractus urinaire. Les germes majoritairement responsables sont, entre autres, les Streptocoques, les Staphylocoques et *Escherichia coli*. Des embolies septiques se détachent et sont responsables de symptômes divers tels qu'arthrite septique, spondylodiscite ou infections urinaires. Des complexes immuns circulants sont aussi à l'origine de polyarthrite stérile ou de glomérulonéphrite.

Le diagnostic définitif ante mortem n'est pas aisé. Une forte présomption est formulée lorsque l'on obtient deux cultures sanguines positives accompagnées de:

- signes échographiques de souffrance valvulaire ou
- l'apparition récente d'un souffle de régurgitation valvulaire

Le traitement comporte une antibiothérapie agressive et des traitements symptomatiques. Lorsque le diagnostic d'endocardite bactérienne est posé, le pronostic à long terme est réservé à mauvais (Ware, 2005).

○ La leptospirose

La leptospirose est une maladie zoonotique mondialement répandue, causée par les Leptospires, dont on distingue de nombreux sérovars. Les plus souvent incriminés sont *L.canicola*, *icterhaemorrhagiae*, *grippotyphosa*, *pomona* et *bratislava*. Les vaccins actuels protègent seulement contre les sérovars *canicola* et *icterhaemorrhagiae*. Les signes cliniques observés lors de l'infection varient avec l'âge de l'animal, son statut immunitaire, et la virulence de la souche. Les chiens adultes de plus de quinze kilos, vivant en extérieur, sont les plus fréquemment touchés. Les infections aiguës entraînent une fièvre entre 39,5 et 40°C, mais s'accompagnent rapidement d'autres symptômes, tels que vomissements,

déshydratation et collapsus vasculaire. C'est lors d'infection chronique que la leptospirose entre dans le diagnostic des FOAD. En effet, la majorité des infections à Leptospiroses sont subcliniques ou chroniques. On observe alors généralement une fièvre, une anorexie, des vomissements, une déshydratation et un abattement.

Le diagnostic repose principalement sur des tests sérologiques et la culture, l'isolement et l'identification bactérienne (Bennet, 1995; Greene et coll., 2006).

○ **La borreliose**

C'est une maladie vectorielle très répandue, touchant de nombreuses espèces dont l'homme et le chien. Elle est présente en Europe, en Amérique du Nord et en Asie. Il existe de plusieurs espèces de *Borrelia* différentes, ayant chacune une répartition géographique propre. Le vecteur est la tique *Ixodes*. En France, 10 à 30% des chiens sont infectés, avec une variation selon les régions. 5% d'entre eux développent des symptômes (Halos, 2005).

L'infection par *Borrelia* entraîne une fièvre entre 39,5 et 40,5°C, et entre donc dans le diagnostic différentiel des FOAD. Surviennent généralement d'autres symptômes: boiteries, gonflement articulaire, lymphadénomégalie, anorexie. Lors d'infection chronique, une polyarthrite chronique non érosive peut se développer. On observe de plus dans certains cas une glomérulopathie conduisant à une insuffisance rénale.

Le diagnostic repose sur les signes cliniques, l'exposition aux tiques, et des tests sérologiques. La culture bactérienne reste difficile (Greene et Straubinger, 2006).

○ **Les infections à Mycobacterium**

Il existe de nombreuses Mycobactéries susceptibles d'infecter le chien. Les formes les plus fréquentes sont causées par *M. tuberculosis*, par contamination par l'homme, et *M. bovis*.

La tuberculose canine est souvent de forme subclinique. La forme respiratoire est la plus fréquente, avec un tableau clinique traduisant la localisation des granulomes tuberculeux. On peut rencontrer une bronchopneumonie, des formations nodulaires pulmonaires, une lymphadénite des nœuds lymphatiques péri hilaires, ainsi que des

symptômes non spécifiques tels que fièvre, anorexie, perte de poids, toux et dyspnée. Les signes cliniques évoluent avec la dissémination des lésions dans tout l'organisme.

Des radiographies thoraciques sont utiles au diagnostic, mais le moyen diagnostique le plus largement répandu reste la cytologie. Une tuberculination peut également aider au diagnostic, ainsi qu'une culture bactérienne suivie d'isolement (Bennet, 1995; Greene et Gunn-Moore, 2006).

○ La brucellose

La brucellose canine peut induire une fièvre, bien que ce soit un symptôme peu fréquent dans cette pathologie. En effet, l'infection par *Brucella canis* chez le chien passe généralement inaperçue, ou se manifeste par des symptômes discrets tels qu'un pelage terne, une faiblesse, et une intolérance à l'exercice. Le mâle peut toutefois présenter une scrotite importante. Chez les femelles non gravides, le seul symptôme observé est généralement une lymphadénomégalie. L'agent peut être *Brucella canis* ou plus rarement *Brucella abortus* ou *Brucella suis*, les chiens se contaminant alors la plupart du temps en mangeant un placenta infecté. Chez les reproducteurs, on observe avortements et baisse de fertilité. La brucellose doit être suspectée lors de tout avortement deux semaines avant terme.

Le diagnostic repose principalement sur des tests sérologiques (Bennet, 1995 ; Greene et Carmichael, 2006)

ii. Une rickettsiose: l'Ehrlichiose

L'Ehrlichiose est une maladie vectorielle à répartition mondiale, causée par un parasite du genre *Ehrlichia*. Il existe de nombreuses espèces d'*Ehrlichia*, dont la principale infectant le chien est *Ehrlichia canis*. Le vecteur est la tique brune *Rhipicephalus sanguineus*. Les symptômes sont de type multi systémiques, comprenant fièvre, dépression, léthargie, perte de poids modérée, anorexie. Ce tableau clinique peu spécifique explique que l'Ehrlichiose entre dans le diagnostic des FOAD. Il est souvent complété par des symptômes plus spécifiques, qui sont des signes oculaires avec une uvéite antérieure et une atteinte rétinienne, des saignements, et des signes neuromusculaires dus à une méningite ou aux saignements. Une polyarthrite peut également apparaître. Le diagnostic de l'Ehrlichiose

repose sur les signes cliniques, les anomalies trouvées à l'hématologie, et la sérologie.

Les résultats de l'hématologie sont significatifs, avec une anémie non régénérative, une thrombopénie et une leucopénie (Neer et Harrus, 2006).

iii. Les mycoses systémiques

Les mycoses systémiques sont généralement chroniques et persistantes, entraînant une fièvre intermittente, accompagnée de faiblesse, perte de poids et dépérissement chronique. Dans les formes typiques, les lésions observées sont diverses, dépendant des organes primitivement atteints. On peut donc observer des lésions cutanées, oculaires, une ostéomyélite, et des atteintes granulomateuses sur les viscères et particulièrement les poumons (Dunn, 1999).

Les mycoses les plus souvent rencontrées lors de FOAD sont: blastomycoses, cryptococcoses, histoplasmoses et coccidiomycoses. Evidemment, ces mycoses ne répondent pas à une antibiothérapie, et leur diagnostic est difficile. La sérologie est utile, ainsi que des cultures de matériel prélevé par biopsie (Bennet, 1995).

iv. Les protozooses

○ Toxoplasmose canine et néosporose

Elles ont des manifestations cliniques très proches. Elles sont parfois de symptomatologie discrète avec une seule fièvre remarquable. Cependant, les formes classiques comportent une atteinte nerveuse, ou localisée à un système: respiratoire, neuromusculaire ou intestinal. Chez les jeunes individus, la forme généralisée est rencontrée, caractérisée par une fièvre, une dyspnée, une diarrhée, et des vomissements. L'examen du fond d'œil peut révéler une chorioretinite. Le diagnostic repose principalement sur des tests sérologiques (Bennet, 1995 ; Dubey et Lappin, 2006).

○ La leishmaniose

La leishmaniose est une maladie zoonosique à répartition mondiale causée par un protozoaire du genre *Leishmania*. Le vecteur est un moustique du genre *Phlebotomus*. Les données cliniques rapportent une température corporelle fluctuante, pouvant être subfébrile. Une hyperthermie est présente dans 36% des cas. Les autres symptômes sont

perte de poids, perte d'endurance, somnolence ou encore anorexie. L'examen clinique peut révéler une lymphadénomégalie, des troubles cutanés, une cachexie et des troubles de la locomotion.

Les signes cliniques sont généralement évidents et permettent une forte suspicion. Le diagnostic peut être complété par des tests sérologiques et l'identification du parasite en cytologie ou histologie (Slappendel et Ferrer, 1998).

○ **La babésiose**

La babésiose est une maladie d'importance mondiale causée par un protozoaire sanguin du genre *Babesia*, transmis par morsure de tique. Des signes cliniques sont observés tels que fièvre, léthargie, abattement, anorexie et perte de poids. D'autres signes plus spécifiques apparaissent généralement, tel qu'une anémie hémolytique, un ictère, une splénomégalie, une lymphadénomégalie et des vomissements. Le diagnostic est orienté par l'hématologie et confirmé par la mise en évidence du parasite dans les hématies (Taboada, 1998).

○ **L'hépatozoonose**

Il s'agit d'une maladie vectorielle dont le vecteur est la tique, trouvée principalement en Afrique, en Europe, et en Asie. Les symptômes les plus fréquents sont une fièvre entre 39,3 à 40,9°C, accompagnée de cachexie, dépression et hyperesthésie. La maladie est souvent chronique, avec des périodes de rémission apparente, entrecoupées de phases fébriles et douloureuses. Le diagnostic est orienté par une leucocytose révélée à l'hématologie, des radiographies osseuses révélant parfois des lésions spectaculaires, et est confirmé par l'identification du parasite dans le sang (Craig, 1998).

v. Les infections virales

Les maladies virales telles que la maladie de Carré ou la parvovirose sont plus souvent responsables de fièvres aiguës que de fièvre prolongées. On observe cependant parfois des formes atypiques qui peuvent entrer dans le diagnostic différentiel des FOAD (Bennet, 1995; Dunn, 1999).

Les infections systémiques spécifiques sont à envisager lors de l'investigation d'une FOAD. Il s'agit souvent de manifestation atypique de ces maladies. La suspicion doit être réalisée en accord avec les signes cliniques et la probabilité d'exposition à l'agent pathogène.

b. Les infections localisées

i. Infections localisées

Ces infections focales peuvent être variées, impliquant un organe ou système particulier. Les signes cliniques découlent directement de la localisation de l'infection, et la fièvre est le dénominateur commun.

ii. Infections récurrentes

Lors de fièvre prolongée, intermittente, on peut suspecter une infection récurrente. Celle-ci peut affecter en particulier des animaux souffrant d'immunodéficience (Bennet, 1995; Dunn, 1995). L'immunodéficience peut être congénitale ou acquise.

o Les syndromes d'immunodéficience d'origine congénitale

Ils peuvent affecter le système humoral, cellulaire, phagocytaire, seul ou en association.

L'immunodéficience humorale entraîne souvent des infections récurrentes de l'arbre respiratoire, des dermatoses ou des entérites.

L'immunodéficience cellulaire est plus rare. Les symptômes varient en fonction du type cellulaire atteint, spécifique à chaque race. Les Braques de Weimar sont par exemple sujets à une maladie, le nanisme pituitaire, du à une anomalie des cellules T, provoquant chez les chiots des retards de croissance ainsi que des infections récurrentes des sphères digestives et respiratoires (Couto, 2003 a.)

Le Tableau 13 répertorie les différents syndromes d'immunodéficience congénitale dans les différentes races.

Tableau 13: Syndromes d'immunodéficience congénitale chez le chien, d'après Couto, 2003 a.

Type d'immunodéficience		Races concernées
Humorale	Déficience des IgA	Beagle, Sharpei, Berger Allemand
	Déficience des IgM Déficience de la fraction C3 du complément	Pinscher Epagneul breton
Cellulaire	Hypotrichose, atrophie thymique, acrodermatite	Braque de Weimar, Bull Terrier, Dachshunds
Système phagocytaire	Hématopoïèse cyclique	Colley
	Déficience d'adhésion des neutrophiles Capacités bactéricides déficiente	Setter Irlandais Pinscher
Autres	Immunodéficience sévère combinée	Basset Hound, Welsh Corgi Cardigan

○ **L'immunodéficience acquise**

Celle-ci peut avoir diverses origines: maladie de Carré, parvovirus, ehrlichiose, démodécie généralisée (Couto, 2003 a.). Au delà des agents infectieux, elle peut également être induite par des médicaments, toxines, facteurs nutritionnels, par un stress physique, des dysendocrinies, ou la vieillesse (Bennet, 1995).

L'immunodéficience devrait être suspectée chez tout animal présentant des symptômes de fièvre, retard de croissance ou perte de poids, accompagnés d'infections récurrentes des tractus digestif, respiratoire ou de la peau (Bennet, 1995).

Une FOAD peut avoir pour origine une infection focale non encore détectée.
En cas d'infections récurrentes, l'hypothèse d'immunodéficience est à explorer.

2) Les causes inflammatoires et à médiation immune

Le Tableau 14 répertorie les maladies inflammatoires et à médiation immune rencontrées lors de FOAD.

Tableau 14: Maladies inflammatoires et à médiation immune associées aux FOAD, Lunn, 2006

Type de maladies	Exemples
À médiation immune	Lupus érythémateux systémique Polyarthrite idiopathique à médiation immune Arthrite rhumatoïde Poly myosite Méningite corticosensible Vascularite
Inflammatoires	Panniculite nodulaire Lymphadénite Stéatose MICI Granulomatose Syndrome hyperéosinophilique

a. Les maladies inflammatoires

Les maladies infectieuses entraînent une inflammation, mais il existe également de nombreuses causes d'inflammation d'origine non infectieuse.

L'inflammation tissulaire et la libération de pyrogènes qu'elle entraîne peuvent être à l'origine de fièvre. Par exemple, un traumatisme induisant une atteinte sévère des tissus entraîne une inflammation et peut conduire à de la fièvre. Cette fièvre sera généralement modérée, entre 39,6 et 40°C. Elle peut par exemple suivre, pendant un ou deux jours, une chirurgie impliquant des masses musculaires (Miller, 2005). Une inflammation stérile accompagne les pancréatites. On peut l'observer par ailleurs lors de péritonite stérile, résultant d'une effraction du système biliaire ou du tractus urinaire. Une fièvre est alors observée. Enfin, les inflammations granulomateuses comme la bronchite granulomateuse éosinophilique ou la méningo-encéphalite granulomateuse peuvent entraîner de la fièvre (Cohn, 2006).

Les inflammations aseptiques sont donc des cas de FOAD à ne pas oublier, tout comme les maladies à médiation immunes, qui peuvent être considérée comme un sous type de maladies inflammatoires.

b. Les maladies à médiation immune

Ce sont des attaques de l'organisme par son propre système immunitaire. Le complexe antigène anticorps active le complément qui entraîne l'activation des médiateurs de l'inflammation. Les polynucléaires et autres cellules sont alors attirés pour éliminer les complexes immuns et permettent la libération de pyrogènes endogènes (Bennet, 1995). La fièvre est donc un symptôme fréquent lors de maladie à médiation immune.

La plupart des maladies à médiation immune sont idiopathiques, mais certaines peuvent être secondaires à une infection. Moins fréquemment, elles se développent lors de la prise d'un médicament ou après une vaccination.

La symptomatologie est variée, comme la cible de la réaction immunitaire est variable: un organe isolé ou un tissu, ou plusieurs organes ou tissus (Couto, 2003 b.).

Les complexes immuns sont de puissants stimulateurs de la libération de pyrogènes, et provoquent souvent des températures élevées, autour de 40,5 à 41°C. La population la plus touchée est les jeunes adultes (Miller, 2005). Le Tableau 15 est une classification de ces maladies en fonction des organes et tissus affectés.

Tableau 15: Organes et tissus cibles lors de maladies à médiation immune, Couto, 2003 b.

Organes et tissus affectés	Maladies
Hématies	Anémie hémolytique à médiation immune, Aplasie de la lignée rouge
Thrombocytes	Thrombocytopénie à médiation immune
Granulocytes	Neutropénie à médiation immune
Moelle osseuse	Pancytopenie à médiation immune
Synovies	Polyarthrite
Tubules et glomérules	Glomérulonéphrite
Peau	Dermatite
Muscle	Poly myosite, Polynévrite, Myasthénie grave

i. La polyarthrite idiopathique à médiation immune

La cause la plus répandue de FOAD à médiation immune est la polyarthrite idiopathique (Dunn, 1999 ; Cohn, 2006). Bien que cette polyarthrite à médiation immune ne s'accompagne pas systématiquement de fièvre, ce syndrome reste toutefois fréquent, avec une fièvre modérée à sévère (Cohn, 2006). C'est la polyarthrite la plus fréquente chez le chien, affectant généralement des sujets de 2,5 à 4,5 ans, de grande race. Le tableau clinique classique regroupe une fièvre cyclique, une faiblesse et des boiteries, ne répondant pas à une antibiothérapie. Les symptômes sont souvent discrets et le diagnostic est difficile, d'autant qu'on observe peu de symptômes locaux au niveau articulaire. Les symptômes les plus fréquemment décrits sont une perte d'appétit et une fièvre récurrente.

Le diagnostic est réalisé par l'analyse du liquide synovial, des radiographies, et l'exclusion de causes infectieuses ou de lupus érythémateux systémique. Les radiographies ne permettent pas de mettre en évidence d'anomalie, hormis un gonflement péri articulaire, ce qui permet d'exclure les polyarthrites érosives (Taylor, 2005 a.).

ii. Les méningites corticosensibles

Les méningites corticosensibles résultent d'une inflammation du système nerveux central, entraînant de la fièvre. Elles touchent préférentiellement les jeunes chiens de grande race.

Elles pourraient résulter d'un mécanisme à médiation immune (Cohn, 2006). Les signes cliniques sont une raideur de la nuque et une douleur à la manipulation de celle-ci, des douleurs vertébrales, et bien sûr de la fièvre. Le diagnostic repose sur une numération formule qui révèle une neutrophilie, et l'analyse du liquide céphalo-rachidien qui montre une augmentation des protéines et une pléiocytose neutrophilique sévère. La concentration en IgA est augmentée dans le liquide céphalo-rachidien comme dans le sang (Taylor, 2005 b.).

iii. Les anémies hémolytiques et thrombopénies à médiation immune

On rencontre également une fièvre modérée lors d'anémie hémolytique et de thrombopénie à médiation immune.

L'anémie hémolytique auto-immune est la plus fréquente des hémolyses chez le

chien. Elle est souvent d'origine idiopathique, bien que l'administration de médicaments et les vaccinations puissent l'engendrer. Les symptômes classiquement observés regroupent dépression, intolérance à l'effort, muqueuses pâles ou ictériques, parfois accompagnées par des vomissements ou une douleur abdominale. L'examen clinique peut révéler des pétéchies et ecchymoses, une splénomégalie et un souffle cardiaque. La numération formule montre une anémie régénérative, une leucocytose, une augmentation des érythroblastes, et des sphérocytes en grand nombre.

Le diagnostic repose donc principalement sur la numération formule et la lecture du frottis, le test de Coomb's n'étant pas nécessaire (Couto, 2005 a.).

La thrombopénie à médiation immune est la cause la plus fréquente de saignements spontanés chez le chien. Les chiennes adultes d'âge moyen sont préférentiellement atteintes. Les signes cliniques observés sont ceux reliés à un déficit primaire de coagulation. Si la thrombopénie est modérée, elle entraîne des symptômes très discrets souvent inaperçus, bien que des vomissements puissent être rapportés. La numération formule révèle une thrombopénie à moins de 25000 plaquettes par microlitre. Elle peut ou non, être accompagnée d'anémie. Une leucocytose peut être observée. Toutefois, la plupart du temps, seule la thrombopénie est remarquée (Couto, 2005 a.).

iv. Le lupus érythémateux systémique

Il s'agit d'une maladie systémique, chronique, à médiation immune, dans laquelle l'organisme dirige sa réponse immunitaire contre un large éventail de composants tissulaires. Le mode de transmission pourrait être héréditaire ou par contamination. Le lupus entraîne une variété de symptômes mimant un syndrome inflammatoire chronique, ou encore des troubles infectieux ou néoplasiques. Les symptômes les plus fréquents sont: des boiteries, des bulles ou un érythème cutané, des pétéchies et ecchymoses, un ictère, de l'œdème et de l'ascite, et bien sûr de la fièvre. La numération formule révèle une anémie hémolytique, une thrombopénie, et une neutropénie. Une hypo protéinémie peut être observée en cas de glomérulonéphrite sévère.

Le diagnostic repose sur un examen clinique minutieux et une bonne interprétation des examens complémentaires: radiographies, ponction articulaire, test de Coomb's direct, ponction de moelle osseuse, ponction de nœuds lymphatiques ou encore biopsie cutanée.

Un chien présentant deux des symptômes suivants, ou plus, peut être considéré comme atteint de lupus érythémateux systémique: cytopénie, arthrite, glomérulonéphrite, troubles nerveux centraux, dermatite, polymyosite, myasthénie grave, vascularite, résultat du test de Coomb's direct supérieur à 1/10 (Couto, 2005 a., Stone, 2005).

Les traumatismes, comme les maladies inflammatoires, peuvent entraîner une fièvre. Parmi celles-ci, les maladies auto-immunes sont à retenir : elles sont souvent responsables de fièvre, avec parfois une symptomatologie très discrète par ailleurs, et concernent surtout les jeunes adultes.

3) Les causes tumorales

Ce type d'affections est à envisager lors de FOAD, notamment chez les animaux âgés (Miller, 2005). Les processus néoplasiques peuvent induire une fièvre par différents mécanismes.

Elle peut résulter d'une part d'une cause infectieuse due à une baisse d'immunité liée au processus tumoral. Les molécules utilisées en chimiothérapie sont par ailleurs généralement immunosuppressives, augmentant ainsi le risque d'infection. Il convient donc toujours d'éliminer une cause infectieuse avant de conclure à une fièvre d'origine tumorale.

Cependant, certains processus néoplasiques peuvent induire une fièvre qui fait alors partie d'un syndrome paranéoplasique, en l'absence de toute infection. C'est le cas de certaines tumeurs localisées, comme par exemple les tumeurs hépatiques, entraînant un syndrome paranéoplasique comprenant très fréquemment une fièvre (Bennet, 1995 ; Cohn, 2006). Les tumeurs évoluant vers la nécrose induisent également une fièvre via la réponse inflammatoire induite par la nécrose.

Toutefois, les processus néoplasiques les plus susceptibles de déclencher une fièvre sont ceux dont les cellules produisent des cytokines pyrogènes. Ainsi, les lymphomes, leucémies et myélomes multiples affectent des types cellulaires capables de produire de grandes quantités d'IL-1, IL-6 et TNF alpha. Ce sont les cancers les plus fréquemment responsables de fièvre. L'anamnèse de ces affections comprend généralement une fièvre intermittente, qui révèle une anomalie de l'immunité humorale ou cellulaire, ou un dysfonctionnement des neutrophiles, avec une prédisposition à des épisodes de

bactériémies (Dunn, 1999).

Dans de nombreux cas, la fièvre apparaît bien avant que l'on puisse détecter le processus tumoral, elle constitue alors un signe d'appel pour une exploration approfondie du cas (Bennet, 1995; Dunn, 1999). La Figure 18 illustre les mécanismes d'induction de la fièvre par un processus tumoral.

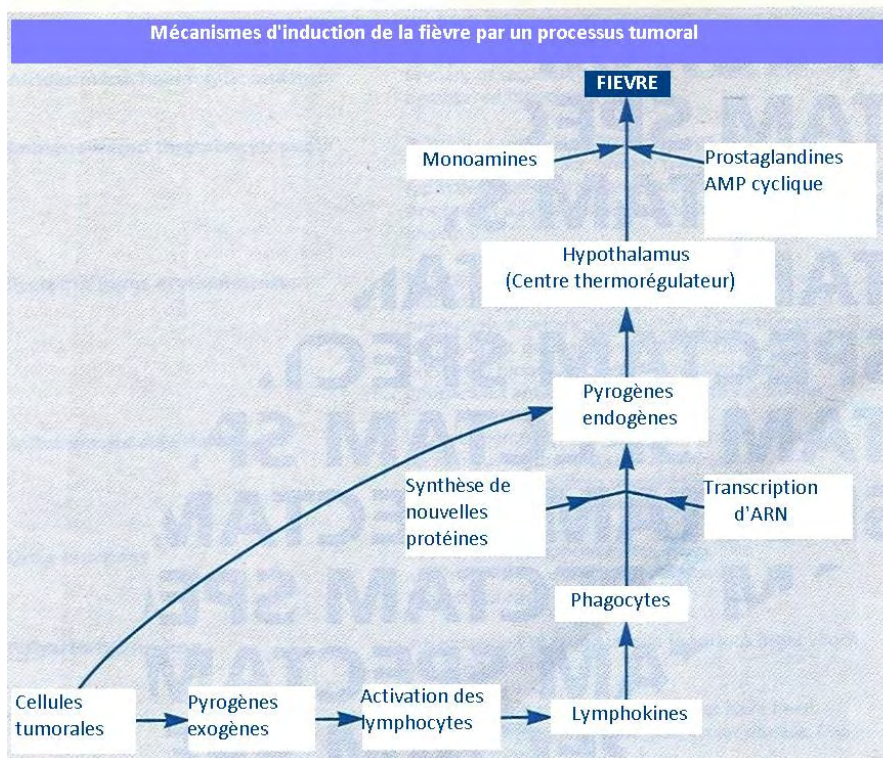


Figure 18: Mécanisme d'induction de la fièvre par un processus tumoral, d'après Bennet, 1995, modifié

La fièvre constitue le signe d'appel de certains processus néoplasiques. Toutefois, avant d'attribuer à la fièvre une origine tumorale, il convient d'éliminer les causes infectieuses.

4) Les médicaments et toxiques à l'origine de fièvre

(Cohn, 2006)

Un grand nombre de médicaments peuvent entraîner une élévation de la température corporelle. Pour certains, le mécanisme d'élévation de la température s'apparente plus à de l'hyperthermie qu'à de la fièvre. C'est par exemple le cas lors d'intoxication au méthaldéhyde: une trémulation musculaire apparaît et induit une élévation de la température corporelle, malgré un thermostat hypothalamique bien réglé. La kétamine est également un agent responsable d'hyperthermie.

En revanche, de nombreuses autres molécules induisent une élévation de la température corporelle qui ressemble en tout point à de la fièvre. Plusieurs mécanismes distincts peuvent intervenir: certains médicaments activent l'immunité cellulaire et entraînent la libération de cytokines, la production de prostaglandines dans le système nerveux central ou agissent directement comme des neuromédiateurs. Ainsi, les organophosphorés peuvent entraîner une élévation différée de la température corporelle. On observe également avec certains médicaments des réactions idiosyncratiques, non dose dépendantes. En outre, d'autres molécules sont responsables de fièvre par une réaction d'hypersensibilité, par l'altération des mécanismes de thermorégulation, ou encore par l'action pharmacologique directe du médicament. La plupart du temps, la fièvre induite par un médicament apparaît lors du traitement, dans un délai variable. Il ne faut cependant pas l'exclure si le traitement est antérieur à la fièvre, car la fièvre peut apparaître dans un délai relativement long.

Il est étonnant de constater que des médicaments très couramment utilisés sont responsables de fièvre. Le Tableau 16 donne une liste des principales molécules impliquées.

Tableau 16: Médicaments responsables de fièvre chez l'Homme et les animaux domestiques, Cohn,

2006

Antibiotiques	Amphotéricine B Erythromycine Gentamycine Itraconazole Nitrofurantoïne Pénicilline Sulfamides Tétracycline Céphalosporines
Médicaments du système cardiovasculaire	Atropine Captopril Hydralazine Procaïnamide Quinidine
Autres	Allopurinol Aspirine Cimétidine Diphenhydramine Héparine Phénobarbital

Chez un animal présentant une fièvre, il est donc nécessaire de bien interroger le propriétaire sur un éventuel traitement antérieur ou concomitant. D'autre part, lors de l'apparition de fièvre pendant un traitement, sans autre cause pouvant l'expliquer, il semble nécessaire de le stopper, pour autant qu'il ne soit pas vital.

De nombreux médicaments peuvent induire une fièvre, dont certains d'usage courant. Il est donc indispensable de bien se renseigner sur un éventuel traitement en cours ou antérieur lors de l'investigation d'une FOAD.

5) Miscellanées

De nombreuses maladies non encore citées sont responsables de fièvre. Ce groupe est vaste et la liste ne saurait être exhaustive. On citera par exemple les maladies osseuses tels que la panostéite, ou encore certaines affections du foie, telles que le shunt porto systémique ou l'hépatite nécrosante.

Les corps étrangers migrants représentent également une cause possible de FOAD, dont les symptômes peuvent être très variés, selon le trajet migratoire (Dunn et Dunn, 1998).

Enfin, une fièvre peut en général être observée lors d'embolie pulmonaire, ou encore lors d'hypervitaminose A et D (Dunn, 1999).

III. Définition des fièvres d'origine indéterminée

Nous avons donc pu voir que la fièvre est une manifestation très commune et non spécifique de nombreuses maladies. Il est très souvent possible d'en déterminer la cause avec l'apparition d'autres symptômes plus spécifiques. En revanche, dans certains cas, la fièvre reste le seul symptôme présent, et persiste pendant des semaines, sans qu'on en trouve l'origine. Il s'agit alors de fièvre prolongée de cause incertaine, on parle de fièvre d'origine inexplicquée (Petersdorf et Beeson, 1961).

Toutefois, le terme de fièvre d'origine indéterminée ou inexplicquée, ou fièvre d'origine inconnue ou fièvre prolongée d'origine indéterminée, ne s'applique pas à tous les malades présentant une fièvre, mais correspond à une entité bien précise. Il est apparu la nécessité, dans les années 1960, de définir de façon précise ce qu'était une fièvre d'origine à déterminer, afin de pouvoir comparer les résultats des études réalisées sur le sujet et ainsi mieux connaître cette pathologie.

Nous nous intéresserons d'abord à la définition première de cette pathologie en médecine humaine, pour suivre son évolution au cours des décennies. Nous verrons ensuite son adaptation à la médecine vétérinaire, et notamment dans l'espèce canine.

A. *Historique en médecine humaine*

1) La définition historique de Petersdorf et Beeson (1961)

Lors de la réalisation de leur étude portant sur 100 cas à l'Université de Yale dans le Connecticut, Peterdorf et Beeson donnent pour la première fois une définition précise des fièvres d'origine à déterminer, connues dans la littérature antérieure comme « prolonged febrile illness ». Cette définition comporte trois points:

- une maladie évoluant depuis plus de trois semaines: ce critère permet d'exclure les fièvres dues à un processus infectieux aigu se résolvant de lui même.
- une fièvre entraînant une température corporelle supérieure à 101°F, soit 38,3°C, à plusieurs reprises, ce critère excluant les hyperthermies ponctuelles.

- un diagnostic toujours incertain après une semaine d'investigations en milieu hospitalier, laps de temps permettant habituellement de réaliser les examens complémentaires de routine tels que des analyses bactériologiques et sérologiques, ainsi que des radiographies.

Cette définition tient lieu de référence dans l'histoire de la médecine. Elle sera par la suite de multiples fois utilisée dans des études ultérieures. Ce n'est que trente ans plus tard qu'une révision valable est formulée par Durack et Street.

2) La révision de Durack et Street (1991)

(Durack et Street, 1991)

La modernisation des systèmes de santé ainsi que l'augmentation des coûts de prise en charge médicale ont largement diminué le nombre de cas satisfaisant à la définition de 1961, c'est pourquoi des révisions de la définition originale ont été proposées. Parmi ces dernières, celle de Durack et Street, publiée en 1991, s'est imposée, et a été validée par les auteurs de la définition initiale eux même (Ergonül et coll., 2005). En effet, la modernisation des systèmes de santé a accru le nombre de « outpatient » c'est-à-dire de malades non hospitalisés mais examinés et suivis ponctuellement en visite, catégorie de malades exclue des FOAD par la définition de Petersdorf et Beeson. Par ailleurs, la vitesse de réalisation de la batterie d'examens complémentaires permettant d'atteindre un diagnostic a largement augmenté, ce qui ne justifie plus la limite d'une semaine d'hospitalisation établie précédemment (Arnou et Flaherty, 1997 ; Mourad et coll., 2003; Vanderschueren et coll., 2003).

Cette révision apporte donc une modification du dernier des trois critères classiques: il est proposé de définir comme FOAD les cas satisfaisant les deux premiers critères de durée et de modification de la température corporelle précédemment cités, et présentant un diagnostic toujours incertain après trois jours d'hospitalisation ou trois visites pour les malades non hospitalisés (Vanderschueren et coll., 2003).

Cette définition a été validée en 2004 par l'étude de Vanderschueren et de ses collaborateurs réalisée en Belgique à l'Hôpital Universitaire de Leuven: une étude du spectre de répartition des diagnostics finaux a été réalisée, à la fois en sélectionnant les cas selon les

critères de Petersdorf et Beeson (1961) puis selon ceux de la révision de Durack (1991). La conclusion était alors qu'il n'existe pas de différence significative entre les proportions des différentes catégories diagnostiques finales (Vanderschueren et coll., 2003). Le Tableau 17 donne les résultats de l'étude en fonction des définitions.

Tableau 17: Répartition des cas selon la définition choisie, Vanderschueren et coll., 2003

Case-mix	FUO Definition	
	Petersdorf and Beeson ¹	Durack and Street ²
No. of patients	185	223
No diagnosis	98 (53.0)	98 (43.9)
Diagnosis	87 (47.0)	125 (56.1)
Diagnostic categories of diagnosed cases		
Infections	20 (23.0)	32 (25.6)
Neoplasms	18 (20.7)	24 (19.2)
NIID	34 (39.1)	46 (36.8)
Miscellaneous	15 (17.2)	23 (18.4)

Abbreviations: FUO, fever of unknown origin; NIID, noninfectious inflammatory diseases.
*Data are number (percentage) unless otherwise specified.

Les critères de Durack et Street ont ainsi permis un recrutement plus large des cas.

On peut donc maintenant bien distinguer une fièvre prolongée d'une FOAD selon les critères de Petersdorf et Beeson ou selon ceux plus récents et mieux adaptés à la médecine actuelle de Durack et Street.

En outre, la révision de Durack et Street proposait également la division des FOAD en quatre groupes, définis par:

- FOAD classique
- FOAD de nature nosocomiale
- FOAD avec immunodéficience
- FOAD chez des malades atteints du HIV

Ces groupes ont été proposés, comme on observe de grandes variations du spectre de répartition des diagnostics en fonction de chacun. Ce découpage n'a pas fait l'unanimité et reste toujours très controversé (Bryan, 2003).

Les FOAD font l'objet en médecine humaine d'une définition très précise, qui a évolué au cours du siècle, et qui est sujette à polémiques.

B. Définition dans l'espèce canine

La fièvre d'origine indéterminée est une entité également connue en médecine vétérinaire. Les premières publications à ce sujet apparaissent dans les années 80, avec notamment la parution d'un article de Feldman (1980) comportant les résultats d'une étude menée à l'Université de Californie. On s'intéresse alors aux fièvres au long cours sans autres symptômes sauf d'autres non spécifiques tels que malaise, fatigue ou perte de poids (Feldman, 1980). Comme en médecine humaine, il apparaît important de bien définir ce qu'est une fièvre d'origine à déterminer. Parmi les définitions proposées, certaines s'inspirent étroitement de la médecine humaine, en tenant compte des particularités de la pratique vétérinaire (Feldman, 1980 ; Bennet, 1995;).

La définition retenue par Feldman pour réaliser son étude est proche de celle de Petersdorf et Beeson (1961), comprenant 3 critères:

- une maladie évoluant depuis au moins 2 semaines
- une température corporelle excédant de 1,5° la température normale, en plusieurs occasions
- une absence de diagnostic après une semaine d'investigations de routine

Cependant, une approche plus large est également proposée: on considérerait alors comme FOAD toute fièvre ne se résolvant pas spontanément après un temps classique compatible avec une infection, et dont la cause demeure incertaine malgré des investigations correctement menées. Deux points sont soulignés:

- une fièvre d'une durée excluant les affections simples se résolvant spontanément ou aboutissant à un processus pathologique connu (affection virale, abcès, fièvre post chirurgicale)
- la réalisation de tests de routine ne permet pas l'obtention d'un diagnostic, et on note souvent l'échec d'un traitement antibiotique (Lunn, 2006).

Enfin, Squires (2001) nous met en garde contre l'utilisation abusive du terme FOAD en médecine vétérinaire.

Finalement, la définition donnée récemment par Nelson et Couto (2005) dans leur Manuel de Médecine Interne des Carnivores est très concise: il s'agit d'une fièvre ne répondant pas à un traitement antibiotique et pour laquelle aucun diagnostic n'est obtenu après des examens complémentaires de base.

Il n'existe donc pas de consensus sur la définition d'une FOAD dans l'espèce canine, certains auteurs utilisant une définition classique proche de celle utilisée en médecine humaine, d'autres une définition plus large, plus facilement adaptable à la pratique courante.

C. Définitions dans les autres espèces

1) Dans l'espèce féline

a. La fièvre chez le chat

Les chats étant particulièrement sensibles au stress lors de consultation, on considère une température supérieure à 39,5-40°C comme fièvre (Gruffydd-Jones, 1995). La plupart des fièvres se résolvent en quelques jours mais lorsque celle ci persiste, elle devient une fièvre d'origine à déterminer.

b. Les FOAD chez le chat

La définition varie selon les auteurs: M. Cotard la définit en 1990 comme répondant aux trois critères classiques:

- une durée d'au minimum 3 semaines

- une élévation de la température corporelle d'au moins 1,5°C par rapport à la température normale

- l'absence de diagnostic après une semaine d'investigation consistant en une observation minutieuse et des examens de routine, c'est à dire sans qu'aucune autre cause n'ait pu être mise en évidence (Cotard, 1990).

En 1993, Wolf élargit un peu la définition par une durée plus courte c'est à dire après deux semaines passées avec une température au dessus de 40°C (Wolf, 1993). Cette

définition est reprise par Gruffydd-Jones en 1995 (Gruffydd-Jones, 1995) et par Cadore en 1997 (Cadore, 1997), alors que Moraillon abaisse le seuil à 39,5°C (Moraillon, 1997).

On a donc une relation étroite entre la définition classique de Petersdorf et Beeson et les définitions proposées dans les publications de médecine féline.

2) Dans l'espèce équine

a. La fièvre chez les équidés

L'intervalle de température de référence chez le cheval adulte est de 37°C à 38,5°C, alors que chez le poulain, la limite supérieure est un peu plus élevée, jusqu'à 38,9°C (Desjardins et Cadore, 2004). Au delà de ces seuils, l'animal présente une hyperthermie.

b. Les FOAD dans l'espèce équine

La fièvre d'origine à déterminée est décrite comme un syndrome caractérisé par une fièvre prolongée inexpliquée, accompagnée de symptômes non spécifiques tels que léthargie, anorexie et perte de poids (Mair et coll., 1989). Plus précisément, les critères retenus pour définir les cas cliniques sont inspirés de ceux de Petersdorf et Beeson (1961) tout en s'adaptant aux spécificités des équins et de la médecine équine. Les trois critères retenus dans l'étude de Mair, Taylor et Pinsent (1989) sont les suivants:

- une maladie évoluant depuis plus de 3 semaines et présentant des symptômes non spécifiques de léthargie, anorexie, perte de poids, œdème déclive, douleur abdominale ou thoracique discrète

- une température corporelle atteignant au moins 38,6°C en plusieurs occasions

- une absence de diagnostic après un bilan initial comportant un profil biochimique et hématologique

La définition des FOAD chez le cheval ressemble à celle utilisée en médecine des Carnivores domestiques.

3) Conclusion

Le terme Fièvre d'Origine à Déterminer doit donc s'employer dans des cas bien définis et ne correspond pas à toutes les fièvres prolongées. Nous avons vu qu'une définition très précise existe en médecine humaine et a connu une évolution au cours des années, avec les changements qui se sont produits dans le domaine de la santé. Nous avons également compris qu'il existait une certaine liberté en médecine vétérinaire, même si de nombreux auteurs s'en tiennent à une définition très proche de la définition classique de Petersdorf et Beeson (1961).

La polémique en médecine humaine, sur l'utilisation correcte des termes FOAD et FOI bat son plein, avec des propositions de nouvelles dénominations plus explicites comme par exemple Fièvre d'Origine Inconnue Prolongée d'une durée supérieure à trois semaines (Bryan, 2003).

Nous allons maintenant nous intéresser aux différentes études réalisées en médecine vétérinaire sur les FOAD afin de comprendre l'importance des différents diagnostics finaux.

IV. Bilan des différentes études menées sur les fièvres d'origine à déterminer

Nous nous intéresserons tout d'abord aux études sur les FOAD publiées en médecine vétérinaire concernant l'espèce canine pour ensuite replacer celles-ci dans le contexte général de la médecine humaine et vétérinaire.

A. Synthèse des différentes études réalisées en médecine canine

Peu d'études ont été publiées dans ce domaine. En 1980, Feldman avance des résultats obtenus au Veterinary Medical Teaching Hospital of the University of California, sans donner le détail de l'étude (Feldman, 1980). On en compte plus récemment quatre, dont trois réalisées au Royaume Uni et une aux États Unis. En 1995, Bennet publie les résultats d'une étude menée sur 45 cas à l'Université de Liverpool (Bennet, 1995). En 1998, Dunn et Dunn publient à leur tour une étude menée sur 101 chiens à l'Université de Cambridge (Dunn et Dunn, 1998). C'est l'étude comportant l'effectif le plus important. Ont suivi les études de Lunn sur 24 cas, réalisée à l'Université du Wisconsin en 2001 (Lunn, 2001) et de Battersby, Murphy et leurs collaborateurs en 2006, portant sur 66 chiens vus à l'Université de Bristol (Battersby et coll., 2006). Nous allons comparer ici les méthodes utilisées et leurs résultats.

1) Protocoles

a. Modus operandi

Les quatre études trouvées dans la littérature sont des études rétrospectives. Celle de Dunn et Dunn s'étale sur sept ans alors que celles de Lunn et de Battersby et ses collaborateurs portent sur environ trois ans. Enfin, Bennet ne précise pas la durée de recueil des données.

b. Critères de sélection des cas

i. Espèces concernées

L'étude de Bennet inclue chiens et chats sans distinction, alors que les études de Dunn et Dunn et Battersby se limitent aux seuls chiens. La série de Lunn comporte un seul chat parmi les 24 malades (Lunn, 2004).

ii. Critères d'inclusion dans l'étude

Bennet a choisi comme critères de sélection la stricte définition des fièvres d'origine à déterminer, en incluant les animaux présentant une fièvre évoluant depuis trois semaines minimum, sans autre symptôme, avec une température supérieure d'au minimum 1.5°C par rapport à la température normale, et dont le diagnostic n'a pu être obtenu après une semaine d'investigation comprenant au minimum les tests de base (Bennet, 1995).

Les auteurs des autres études ont ensuite choisi des critères de sélection plus souples. Pour Dunn et Dunn, entraient dans l'étude les chiens dont le symptôme majeur était la fièvre, et présentant soit une fièvre prolongée depuis plus de sept jours, soit des épisodes de fièvre intermittente. Était considérée comme fièvre une température rectale supérieure à 40°C (Dunn et Dunn, 1998). Lunn choisit une définition encore plus large des cas, en incluant les cas de fièvre non résolue spontanément après un temps concordant avec une infection simple, et dont le diagnostic ne peut être établi après une investigation poussée (Lunn, 2004). Il en va de même pour Battersby et ses collaborateurs qui incluent dans leur étude tous les chiens référés pour fièvre, c'est à dire ayant une température rectale supérieure à 39,7°C (Battersby et coll., 2006).

c. Points d'investigation

i. Schéma commun

Pour chaque cas, des commémoratifs précis sont relevés, l'anamnèse est prise le plus précisément possible et un examen clinique détaillé est réalisé.

Des examens de base sont systématiquement réalisés: bilans hématologique, biochimique, analyse d'urine.

Différents examens complémentaires plus spécifiques sont ensuite réalisés, à

l'initiative des cliniciens: examens échographique, cytologique, sérologiques, cultures bactériennes sanguine ou urinaire, biopsie, bronchoscopie...

ii. Spécificités de chaque étude

L'étude de Battersby s'intéresse particulièrement à la présence d'un éventuel traitement préalable, et son influence sur la durée de l'investigation; les traitements antérieurs sont donc systématiquement très détaillés.

Des radiographies de profil de l'abdomen et du thorax sont réalisées de façon systématique dans l'étude de Dunn et Dunn.

Dans l'étude de Battersby, des ponctions articulaires sont réalisées, même en l'absence d'inflammation détectable des articulations, compte tenu de la forte prévalence des polyarthrites à médiation immunitaire observée dans les études antérieures.

2) Résultats

Le Tableau 18 présente les différentes séries de cas réalisées concernant l'espèce canine.

Tableau 18: Bilan des différentes séries de cas de FOAD réalisées concernant l'espèce canine

	Bennet	Dunn et Dunn	Lunn	Batterby et coll.	Nombres Totaux	Pourcentages
Maladies infectieuses	21	14	10	17	62	26,3
Maladies inflammatoires	18	25	6	22	71	30,1
Maladies tumorales	4	24	4	5	37	15,7
Miscellanées	2	19	2	6	29	12,3
Total	45	82	22	50	199	
Cas non résolus	0	19	2	16	37	15,7
Total	45	101	24	66	236	

a. Catégories diagnostiques et contenu

Parmi les maladies infectieuses, on trouve des infections systémiques spécifiques ou non, et des infections focales: endocardites bactériennes, discospondylites, abcès, bronchopneumonies, blastomycoses, toxoplasmoses.

Les maladies inflammatoires regroupent des maladies variées, inflammatoires : inflammation pyogranulomateuse idiopathique multi systémique, méningites, panniculite

nodulaire ou myosite des masticateurs, et à médiation immune: polyarthrite, maladies systémiques.

Les néoplasies comprennent notamment les leucémies, lymphomes, granulocytopathies ou des tumeurs localisées telles que des tumeurs gastrique, pulmonaire ou splénique.

Enfin, dans le groupe des miscellanées, on trouve par exemple des corps étrangers pulmonaires, des ostéopathies métaphysaires, ou des lymphadénites généralisées.

Maladies infectieuses	Maladies inflammatoires		Néoplasies	Miscellanées	
Endocardite bactérienne	5 Polyarthrite à médiation immune		48 Leucémie	12 Ostéopathie métaphysaire	7
Dispondylite	8 Maladies systémiques à médiation immune		3 Granulocytopathie	3 Shunt porto-systémique	3
Bactériémie	3 Méningites		13 Lymphome	6 Lésions des disques intervertébraux	1
Pythorax	4 inflammation pyogranulomateuse idiopatique multisystémique		1 Histiocytose maligne	1 Lymphadénite	4
Pyomètre	2 Aplasie de la lignée rouge		1 Ostéopathie hypertrophique	1 Panostéite	1
Bronchopneumonie	5 Thrombocytopénie		1 Métastatic disease	2 Myeloxyplasie	10
Pyélonéphrite	1 Myosite des masticateurs		1 Tumeur gastrique	1 Alvéolite fibrosante	1
Prostatite	1 Polyarthrite myocardite et glomérulonéphrite		1 Tumeur pulmonaire	1 Perforation duodénale	1
Ostéomyélite	4 Panniculite nodulaire		2 Hémangiosarcome splénique	1 Corps étranger pulmonaire	2
Péritonite	1		Fibromé splénique	1	
Abcès internes	7		Tumeur vertébrale	1	
Sepsis	3		Myeloproliférative disease	7	
Parvovirose	1				
PIF	3				
Ehrlichiose	1				
Leishmaniose	1				
Borreliose	1				
Anaplasmosé	1				
Toxoplasmosé	3				
Blastomycose	6				
Totaux	61	71	37		30
	Nombre total de cas diagnostiqués	199			
	Nombre de cas non résolus	37			
	Nombre total de cas étudiés	236			

Tableau 19: Synthèse de tous les cas de FOAD recensés par les études de Bennet, Dunn et Dunn, Lunn et Battersby

b. Répartition des diagnostics finaux

Les différences de classement des maladies entre les quatre études ne permettant pas de les comparer, un tableau récapitulatif de tous les cas a été réalisé (Tableau 19), avec un classement identique des maladies pour toutes les études. De même, un tableau d'effectifs en fonction des catégories a été dressé, en tenant compte du reclassement de certaines maladies, afin de pouvoir comparer l'importance de chaque catégorie.

On observe tout d'abord que les deux catégories diagnostiques les plus représentées sont les maladies inflammatoires (30,1%) et les infections (26,3%), sauf dans l'étude de Dunn et Dunn. En effet, dans celle-ci, la part la plus importante des fièvres s'est avérée être d'origine néoplasique. On peut toutefois constater que les maladies inflammatoires et les infections arrivent juste derrière.

Par ailleurs, les polyarthrites à médiation immune sont largement dominantes, représentant 24 % des diagnostics finaux totaux des cas ayant permis l'établissement d'un diagnostic. Le Tableau 20 donne les principales maladies à l'origine de FOAD et leur importance.

Tableau 20: Principales maladies à l'origine de FOAD et leur importance

Pathologies les plus diagnostiquées	Pourcentages relatifs au nombre total de cas résolus
Polyarthrite à médiation immun	24%
Méningites	6,5%
Leucémie	6%
Myélodysplasie	5%
Discospondylite	4%
Abcès internes	3,5%
Maladies myéloprolifératives	3,5%
Ostéopathies métaphysaires	3,5%

Les maladies inflammatoires représentent donc plus de 30% des diagnostics finaux avec les polyarthrites à médiation immune et les méningites.

c. Importance des véritables FOI

Il paraît ensuite intéressant de se pencher sur les pourcentages de fièvres non résolues. Ceux ci varient selon les études. Ces véritables FOI représentent 15,7% des cas totaux. On remarque que c'est dans l'étude la plus récente, celle de Battersby qu'on trouve le plus fort pourcentage de cas n'aboutissant pas à un diagnostic (24%). Ceci est assez étonnant si l'on considère les progrès de la médecine, tant dans la réalisation d'examen complémentaires que dans les moyens mis en jeu. De plus, on peut se demander si l'absence de cas non résolu dans l'étude de Bennet ne cacherait pas un biais de recrutement rétrospectif.

d. Renseignements supplémentaires apportés par ces études

Premièrement, l'âge moyen des malades est d'environ quatre ans (Dunn et Dunn, 1998; Battersby, 2006), avec une répartition mâle/femelle uniforme (Dunn et Dunn, 1998). Les races les plus représentées sont les Colleys et les Springers Spaniel (Dunn et Dunn, 1998; Battersby, 2006).

L'étude de Dunn et Dunn s'intéresse ensuite à la durée des symptômes, qui est en moyenne de 14,8 semaines avec un maximum de 20.1 semaines pour le groupe des néoplasies et un minimum de 11.4 semaines pour les infections.

Par ailleurs, Battersby et ses collaborateurs abordent un point important: le temps nécessaire à l'établissement du diagnostic (TAD), en fonction notamment des traitements réalisés avant la prise en charge du malade: ainsi, un traitement précédant de 24 heures la première consultation dans le centre de référence augmente significativement le TAD.

Il est intéressant également de se pencher sur l'espérance de vie, qui est en moyenne de 47 semaines, avec un maximum de 107 semaines pour le groupe des miscellanées, et un minimum de 19 semaines pour les chiens atteints de néoplasies. Ainsi, le taux de survie le plus élevé concerne les chiens atteints d'infections et d'affections classées comme miscellanées avec 70% de survie après un an dans les deux groupes. En revanche, le taux de survie le plus faible concerne les chiens atteints de néoplasies et de maladies primitives de la moelle osseuse avec une survie à un an de 10% (Dunn et Dunn, 1998).

L'étude de Battersby nous apporte enfin des renseignements supplémentaires intéressants, tels que le coût moyen de la prise en charge des malades qui s'élève à 1786 euros.

3) Discussion

On peut donc conclure à la forte prévalence des maladies inflammatoires, et en particulier des maladies à médiation immune, avec la polyarthrite à médiation immune, et des infections dans le diagnostic final des fièvres d'origine à déterminer dans l'espèce canine.

On observe toutefois des différences de résultats d'une étude à l'autre. Pour tenter de l'interpréter, il convient de se pencher d'abord sur l'importance du lieu où se déroule l'étude. Ainsi, dans l'étude de Lunn, il faut considérer le fait que le centre vétérinaire est situé dans le Wisconsin, où l'incidence des blastomycoses est élevée. Ceci se reflète dans les résultats obtenus, avec 25% de blastomycoses parmi les diagnostics finaux, arrivant en tête et à égalité avec les polyarthrites à médiation immune (25%). En revanche, cette mycose est rare au Royaume Uni, ce qui est visible dans les résultats de Dunn et Bennet.

De plus, il est intéressant de constater l'influence de la spécialité du clinicien ayant réalisé l'étude, sur l'importance des catégories de diagnostics finaux: ainsi on peut observer que dans l'étude de Bennet, qui dirige le groupe de recherche sur les arthrites à l'université de Liverpool (Bennet, 1995) et plus particulièrement les polyarthrites à médiation immune, on observe que les maladies à médiation immune arrivent en deuxième position, avec 40% des cas. En revanche, l'étude de Dunn et Dunn a été menée dans un centre hospitalier possédant une unité de référence en oncologie, ce qui semble se lire dans leurs résultats, avec 32% des cas de fièvres expliqués par un processus néoplasique, plaçant cette catégorie en tête, devant les maladies à médiation immune et les infections (Dunn et Dunn, 1998). Ainsi, on s'aperçoit que les cliniciens semblent avoir orienté leurs examens complémentaires en fonction de leurs habitudes de travail, ce qui se répercute sur les résultats, avec un meilleur dépistage de certaines affections en fonction de chacun.

Finalement, Dunn et Dunn avancent que la cause majeure des FOAD dans l'espèce canine est sans aucun doute les infections, même si les études réalisées en centre hospitalier ne vont pas tout à fait dans ce sens, ce qui peut s'expliquer par le fait qu'un certain nombre de cas d'infections est certainement diagnostiqué et traité avec succès en pratique courante,

sans avoir besoin d'être référé dans un centre hospitalier. On peut enfin ajouter que le pronostic est fortement variable, de très sombre à très bon, et que les cas de fièvre non résolues ont souvent un taux de survie élevé (Dunn et Dunn, 1998).

Les polyarthrites à médiation immune semblent donc être la première maladie responsable de FOAD. Suivent ensuite les maladies infectieuses. Toutefois, les diagnostics finaux varient selon la spécialité du centre universitaire et sa localisation géographique.

Les véritables FOI sont actuellement en augmentation.

B. Connaissances actuelles concernant les autres espèces

1) Bilan en médecine humaine

a. L'étude de référence de Petersdorf et Beeson

L'étude de référence en médecine humaine date de 1961 et constitue la première étude prospective, portant sur 100 cas de fièvres d'origine à déterminer (Petersdorf et Beeson, 1961). C'est lors de cette étude qu'est donnée précisément la première définition d'une fièvre d'origine à déterminer.

Des études avaient été réalisées auparavant: Petersdorf et Beeson recensent cinq études de 1936 à 1960. Concernant le diagnostic final, il en ressort une large prédominance des infections : entre 24 et 65%, suivies par les néoplasies, entre 23 et 30%. Les maladies inflammatoires occupent la troisième place. Le Tableau 21 présente les études réalisées avant les années soixante.

Tableau 21: Catégories diagnostiques obtenues dans plusieurs études anciennes, Petersdorf et Beeson, 1961

<i>Diagnostic Categories in Various Case Series</i>					
Authors	Hamman, Wainwright	Keefer	Bottiger	Geraci <i>et al</i>	Petersdorf, Beeson
Year	1936	1939	1953	1959	1960
Number of cases	54	75	34	70	100
Percentage of:					
Infections	59	65	46	24	36
Tuberculosis	17	11	17	7	11
Pyogenic	20	49	20	13	22
Other	22	5	9	4	3
Neoplastic diseases	23	20	30	30	19
Carcinoma	15	13	24	16	11
Lymphoma	7	7	6	14	8
Collagen disorders	0	11	12	8	15
Miscellaneous	0	4	12	24	23
No diagnosis made	19	0*	0*	14	7

* Not included in analysis

Cette tendance se retrouve dans l'étude de Petersdorf et Beeson, avec une prédominance des infections à 36 %, avec presque un tiers de celles-ci représenté par la tuberculose. Viennent ensuite les processus néoplasiques (19%) et les maladies inflammatoires (15%). 7% des cas s'avèrent finalement être de véritables fièvres d'origine indéterminée. Il est intéressant de noter la présence dans cette étude de trois cas de fièvre simulée, catégorie inexistante en médecine vétérinaire.

On peut s'intéresser au pronostic en fonction des catégories de FOAD: 32 personnes sur 100 sont décédées des suites de la maladie responsable de la fièvre, avec une distribution différente selon les catégories, et notamment une majorité des malades atteints par un processus néoplasique. Parmi les véritables FOI, le pronostic est bon, avec six personnes sur sept apparemment guéries après deux mois (Petersdorf et Beeson, 1961).

On observe donc un spectre stable des cas de FOAD des années 1930 aux années 1960, avec une prédominance des infections, et parmi elles une place importante pour la tuberculose.

De nombreuses études ont été réalisées par la suite.

b. Avancée des connaissances sur les FOAD depuis 1961 à nos jours

L'étude prospective de Vanderschueren et ses collaborateurs réalisée à l'Hôpital Universitaire de Leuven entre les années 1991 et 1999 constitue une base de données récente sur les fièvres d'origine inconnue en Europe. Un point intéressant de cette étude réside dans la distinction réalisée dans le temps nécessaire à l'établissement du diagnostic, avec les infections représentant en majorité les diagnostics précoces, et les processus néoplasiques les diagnostics tardifs. On conclut donc à la difficulté diagnostic que représente ce type d'affection.

Entre l'étude de Petersdorf et Beeson et celle de Vanderschueren et ses collaborateurs, de très nombreuses études ont été réalisées.

Une étude japonaise publiée en 1994 réalise une comparaison détaillée des résultats obtenus par les différentes investigations menées entre les années 1960 aux années 1990 (Iikuni et coll., 1994). Ceux-ci sont représentés par la Figure 19.

Plus récemment, Mourad effectue une évaluation et une synthèse des études portant sur les fièvres d'origine à déterminer disponibles dans la littérature, entre Janvier 1996 et Décembre 2000 (Mourad et coll., 2003).

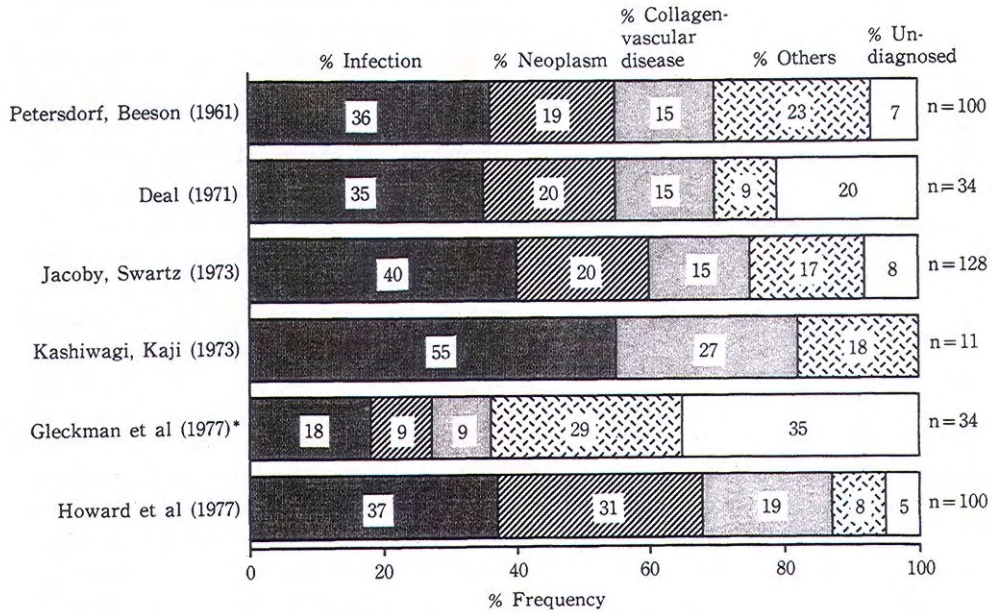


Fig. 1. A comparison of diagnostic categories of fever of unknown origin reports in the 60's and 70's.
*Community hospital.

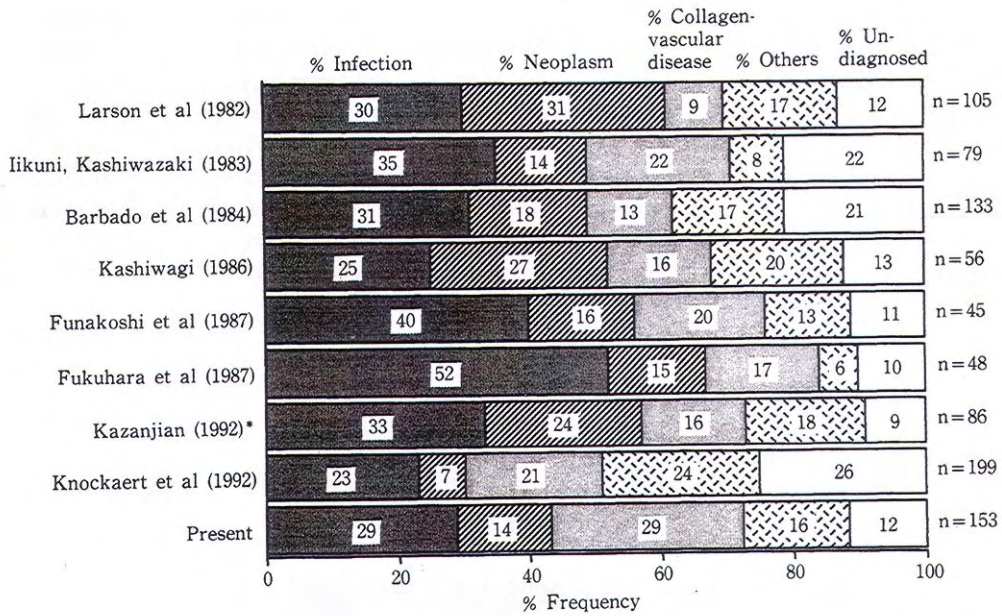


Figure 19: Bilan des différentes études menées sur les FOAD des années 60 aux années 90, Iikuni et coll., 1994

La prévalence des FOAD a été peu étudiée, mais semble faible. Elle est estimée à 2.9%, avec 153 cas sur un total de 5245 personnes sur une période de dix ans dans un service de médecine interne d'un centre hospitalier universitaire. En groupant toutes les personnes atteintes de FOAD entre 1952 et 1994, on trouve un spectre de répartition de 28% d'infections, 21% de troubles inflammatoires, 17% de processus néoplasiques, 19% des cas restant sans diagnostic (Madaule et coll., 2008). Il est cependant plus intéressant d'observer l'évolution de ce spectre au cours des décennies, comme représenté sur la Figure 20.

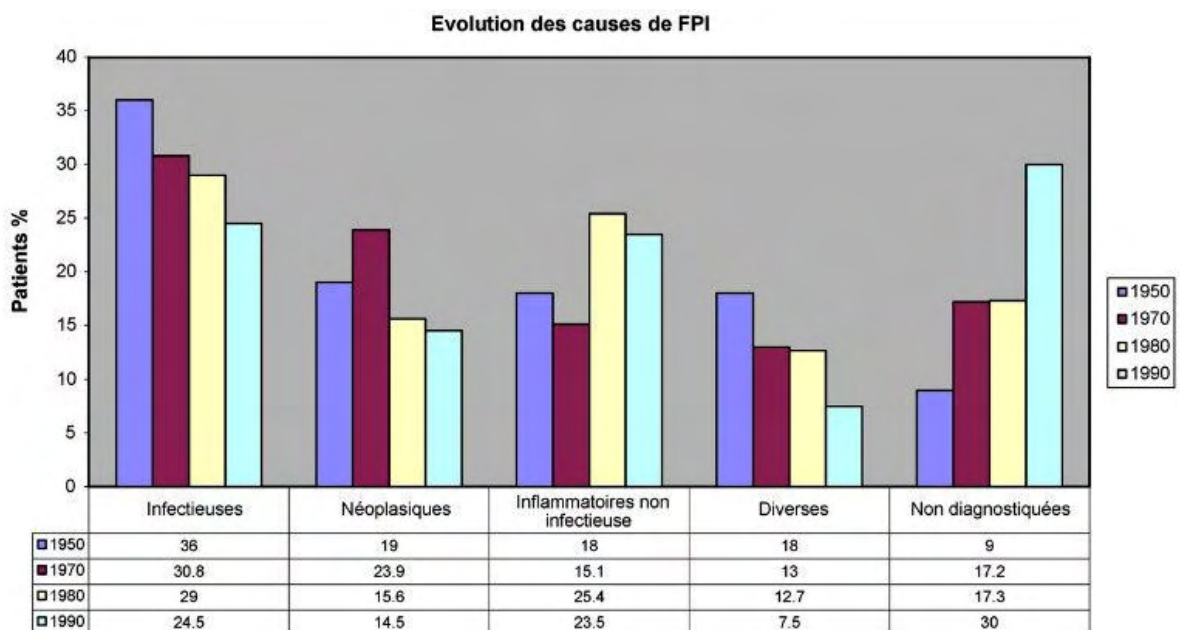


Fig. 1. Évolution des causes de FPI sur 40 ans (d'après [11]).

Fig. 1. Evolution of the causes of FUO over 40 years [11].

Figure 20: Evolution des catégories de diagnostics de FOAD des années 50 aux années 90, Mourad et coll., 2003

Au cours des quarante dernières années, le taux d'infections et de processus néoplasiques a considérablement diminué. Cela peut s'attribuer d'abord au progrès de l'imagerie médicale (échographie et tomodensitométrie) permettant la détection de néoplasies avant qu'elles ne satisfassent aux critères de FOAD. La diminution du taux d'infections pourrait s'expliquer par une meilleure détection de celles-ci, notamment par sérologie et microbiologie.

En outre, Petersdorf concluait en 1992, 30 ans après la publication de son étude réalisée avec Beeson, que 90 % des fièvres d'origine à déterminer permettaient un diagnostic

final et que dans les 10% restant, les personnes guérissaient (Petersdorf, 1992).

En fait, le nombre de cas de véritables FOI a proportionnellement augmenté au fil des décennies (plus de 50% des cas dans l'étude de Vanderschueren), en partie grâce à une meilleure détection des infections et des processus néoplasiques, les excluant donc des cas traditionnels de FOAD (Madaule et coll., 2008). Par ailleurs, certains auteurs évoquent entre autre la sévérité de catégorisation du diagnostic final: les maladies telles que l'hépatite granulomateuse ou encore le syndrome d'activation des macrophages sont considérées comme d'étiologie insuffisante pour entrer dans une des catégories définies et sont donc comptées parmi les cas non résolus, ce qui augmente leur nombre (Vanderschueren et coll., 2003).

Finalement, les études les plus récentes montrent une prédominance actuelle du groupe des maladies inflammatoires non infectieuses, devançant les infections (Bryan, 2003; Vanderschueren et coll., 2003).

c. Variations des spectres diagnostiques en fonction des classes de population et des pays

On peut distinguer en médecine humaine des variations du spectre de répartition des causes possibles de FOAD en fonction des classes de population, avec par exemple, une prédominance des processus néoplasiques (28%) devançant les infections (25,8%) chez les personnes âgées (Iikuni et coll., 1994).

Il est également intéressant de se pencher sur les différences de résultats obtenus en fonction des pays. Ainsi, on note un taux d'infections de 50% en Inde (Kejariwal et coll., 2001) alors qu'il est de 27% en Europe. Le pourcentage des infections dans le diagnostic des FOAD varierait donc de 20 à 60% de nos jours en fonction des pays (Ergonül et coll., 2004). Les voyageurs internationaux sont donc une catégorie de population à risque (Madaule et coll., 2008).

L'évolution du spectre de répartition des fièvres d'origine à déterminer, en particulier dans les pays développés, pourrait s'expliquer par les progrès réalisés dans les techniques d'investigation, les progrès de la pharmacologie, ainsi que par des changements de mode de vie et en particulier en raison d'une plus grande médicalisation des personnes, ceci restant

toutefois très variable selon les pays (Iikuni et coll., 1994).

Les séries de cas de FOAD en médecine humaine sont très nombreuses. On observe des variations dans leurs résultats en fonction du temps, du pays concerné et de la catégorie de personnes malades étudiée. La tendance globale est à une diminution des maladies infectieuses et des maladies tumorales dans le diagnostic final des FOAD, et à l'augmentation des véritables FOI.

2) Bilan dans les autres espèces

On trouve dans la littérature quelques données concernant les chats et les chevaux.

a. Dans l'espèce féline

Les fièvres d'origine à déterminer semblent être une affection fréquente chez le chat, mais nécessitent une médicalisation importante pour être détectées, il est donc difficile d'avoir une idée exacte de leur fréquence (Cadore, 1997).

Les auteurs s'accordent pour placer comme cause principale des FOAD les infections, avec une prépondérance des infections virales à FeLV, FIV et FIPV. Les foyers infectieux bactériens ayant pour origine des morsures ou autres blessures dues à des bagarres interviennent également. Enfin, des infestations parasitaires telles que la toxoplasmose sont à prendre en compte. Viennent ensuite les processus néoplasiques et les maladies à médiation immune (Wolf, 1993; Gruffydd Jones, 1995; Cadore, 1997; Moraillon, 1997; Lappin, 2000; Gallay et coll., 2007)

Les fièvres d'origine indéterminée véritables comptent pour plus de 20% des FOAD dans la clientèle de Gruffydd-Jones.

Concernant les études disponibles, Moraillon et Cotard se réfèrent au travail de Feldman réalisé à l'Université de Davis en Californie, avec une cause infectieuse dans 40% des cas, suivie par une cause tumorale dans 20% des cas, à égalité avec une cause inflammatoire. Suivent ensuite la catégorie des miscellanées avec 10% des cas, autant que de véritables FOI (Cotard, 1990; Moraillon, 1997). Il convient de noter l'importance dans les

miscellanées, des troubles liés à l'alimentation rapportés par Gruffydd-Jones (Gruffydd-Jones, 1995). Ces derniers ont certainement régressé avec le développement de la nourriture de type industriel.

Les données expérimentales sur les FOAD sont rares dans l'espèce féline. On observe une prédominance des infections dans leur spectre diagnostique final.

b. Dans l'espèce équine

Dans cette espèce, les fièvres d'origine à déterminer tiennent une place importante en médecine considérant le défi diagnostique qu'elles représentent, et en regard des moyens mis en jeu pour les élucider.

Une étude rétrospective publiée en 1989 porte sur 63 chevaux présentant une fièvre d'origine à déterminer pris en charge à l'Université de Bristol entre les années 1968 et 1986 (Mair et coll., 1989) . Les résultats ont été reportés dans le Tableau 22.

Tableau 22: Résultats de l'étude de Mair et coll., 1989

Catégories en fonction du diagnostic final	Pourcentages
Infections	43
Processus néoplasiques	22
Affections à médiation immune	6,5
Miscellanées	19
Origine inconnue	9,5

On observe donc une large part majoritaire des infections suivies par les processus néoplasiques dans le diagnostic final des FOAD.

Parmi les infections, une distinction est faite entre les infections systémiques (endocardites, brucellose, tuberculose et septicémies) et les infections localisées (péritonite, abcès abdominaux, pneumonie, pleurésie, cholangite, pyélonéphrite et cellulite), avec une prédominance des infections localisées avec 20 cas contre 7 cas pour les infections systémiques.

La catégorie des miscellanées regroupe des maladies variées avec notamment le parasitisme (2 cas), des hépatites d'origine toxique (5 cas), des entérites granulomateuses (2 cas).

Cette étude permet de conclure à l'importance des infections chroniques des cavités abdominale (9 cas) et pleurale (5 cas) dans le diagnostic des FOAD dans l'espèce équine dans cette région de l'Angleterre. Il convient également de souligner les lymphosarcomes comme cause majeure de FOAD (10 cas).

Comme dans les études précédemment abordées, les véritables cas de fièvre d'origine inconnue sont de bon pronostic: les 6 malades de cette étude ont reçu un traitement symptomatique et tous ont connu une guérison après 4 à 9 semaines.

Dans d'autres régions du monde, des causes infectieuses non évoquées dans cette étude doivent également être prises en compte, telles que l'anémie infectieuse équine, l'erlichiose et la piroplasmose (Mair, Taylor et Pinsent, 1989).

<p>On a donc dans l'espèce équine comme dans l'espèce féline, une prédominance des infections comme cause possible de fièvre d'origine à déterminer.</p>
--

C. *Bilan global des études menées sur les fièvres d'origine à déterminer*

Les résultats des études les plus récentes en médecine humaine et vétérinaire ont été reportés dans le Tableau 23.

Tableau 23: Comparaison des séries les plus récentes de cas de FOAD en médecine humaine et vétérinaire

Espèce	Homme	Chien	Chevaux
Références	1	2	3
Nombre total de cas	185	66	63
Cas non résolus	98 (53%)	15 (23%)	6 (9,5%)
Cas ayant abouti à un diagnostic	87 (47%)	51 (77%)	57 (90,5%)
<i>Catégories diagnostiques en pourcentage des cas résolus</i>			
Infections	23	33,3	47,4
Processus néoplasiques	20,7	9,8	24,6
Affections à médiation immune	39,1	45,1	7
Miscellanées	17,2	11,8	21

1: Vanderschueren et coll., 2003

2: Battersby, et coll., 2006

3: Mair et coll., 1989

Ce tableau compare les études les plus récentes dans chaque espèce, l'espèce féline n'apparaissant pas en raison du manque de données disponibles. Il est regrettable de ne pas disposer de données plus récentes concernant les équins.

On observe donc des différences de spectre de répartition des catégories de diagnostics: les affections à médiation immune représentent la catégorie la plus importante en médecine humaine et en médecine canine, alors qu'elle est très minoritaire chez les chevaux. Les infections représentent une catégorie importante en médecine vétérinaire, avec

environ la moitié des cas de FOAD résolus en équine et un tiers en canine.

Finalement, les différentes études montrent que les véritables cas de fièvre d'origine inconnue sont globalement de bon pronostic avec une guérison atteinte en un temps variable (Mair et coll., 1989 ; Vanderschueren et coll., 2003; Battersby et coll., 2006;)

V. Prise en charge

A. Démarche diagnostique

1) Principe

a. Objectifs de la démarche diagnostique

L'objectif de la recherche diagnostique d'une FOAD est de transformer une fièvre dont l'origine est à déterminer en un diagnostic définitif, ceci en minimisant les dépenses et en limitant au maximum les examens complémentaires invasifs, c'est à dire en assurant le bien-être du malade (Lunn, 2001; Fanuel-Barret, 2007).

Il n'existe pour l'instant pas de schéma diagnostique ou algorithme décisionnel ayant fait l'objet d'un consensus.

Les démarches diagnostiques proposées au cours de la dernière décennie reposent principalement sur l'expérience personnelle de l'auteur et sa spécialité (Fanuel-Barret, 2007).

En outre, les causes de FOAD, comme on l'a vu précédemment, sont souvent la manifestation atypique de maladies banales. Le diagnostic peut souvent être atteint grâce à la prise d'une anamnèse et de commémoratifs très précis, et la répétition d'examens cliniques et d'examens complémentaires de base. Si, à l'issue du recueil de l'anamnèse, des commémoratifs et de l'examen clinique, la cause de la fièvre demeure obscure, trois possibilités se présentent:

- garder l'animal malade en observation pour surveiller une éventuelle résolution spontanée
- entamer un plan d'investigation raisonné afin d'obtenir un diagnostic définitif
- faire un essai thérapeutique empirique généralement constitué d'une antibiothérapie large spectre (Squires, 2001)

Nous allons dans cette partie nous intéresser au plan d'investigation raisonné.

b. Communication avec le propriétaire

Un des aspects à ne pas négliger dans l'exploration d'une FOAD est la communication avec le client. En effet, la prise en charge d'un animal présentant une FOAD requiert patience et flexibilité. Par définition, cet animal aura déjà subi des examens complémentaires de base, et aura éventuellement déjà reçu une antibiothérapie. Le propriétaire pourra donc être frustré par l'échec diagnostique et par la persistance des symptômes. Une bonne communication avec le client est donc primordiale pour mener à bien une démarche diagnostique. Il est important de faire connaître au propriétaire, dès le début, le coût présumé des examens engagés et la longueur de la démarche. Pour le convaincre, un argument de poids reste que la grande majorité des cas de FOAD permettent finalement l'établissement d'un diagnostic et que de nombreuses causes de FOAD sont curables (Lunn 2001 ; Lunn, 2006).

Nous allons maintenant tenter de réaliser une synthèse des plans d'investigation proposés.

2) Mise en place d'un plan d'investigation

a. Les différents schémas proposés

Le plan d'investigation que l'on va mettre en œuvre doit suivre un développement logique et rester flexible. L'utilisation d'un schéma diagnostique peut paraître scolaire mais semble conférer une certaine efficacité (Fanuel-Barret, 2007).

Un plan typique comportera d'abord des tests simples, non invasifs, peu coûteux et faciles à interpréter. Plusieurs auteurs nous proposent d'organiser le plan d'investigation en étapes, trois pour la plupart, qui constituent un guide de sélection des examens complémentaires à réaliser.

La première étape est composée de tests simples, peu coûteux, permettant d'avoir un bilan de données cliniques de base, et de recueillir des indices diagnostiques (Lunn, 2004). Elle tente de mettre en évidence un foyer septique, inflammatoire ou néoplasique (Dunn, 1999). Si elle n'aboutit pas au diagnostic, elle permettra néanmoins de déterminer quels

examens choisir pour la seconde étape.

La seconde étape comporte une part importante de répétition des examens réalisés à l'étape 1, et la réalisation de nouveaux examens tels que l'imagerie et d'autres plus invasifs. Le choix de ces derniers doit se baser sur les anomalies détectées lors de l'étape 1.

La phase 3, comme la phase 2, comporte d'abord la répétition des examens simples, sûrs et peu coûteux de l'étape 1, afin de détecter d'éventuels changements. Des examens plus invasifs sont ensuite envisagés en fonction des indices récoltés jusque là.

L'important est de ne pas se fixer un cadre rigide à l'avance mais de construire le plan au fur et à mesure des nouvelles données récoltées (Lunn 2001, 2006).

Plusieurs modèles de démarches en étapes ont été proposés, différenciables selon les affinités pour certains domaines médicaux des cliniciens, de la situation géographique, de l'implication des clients, et si les cas sont référés ou non.

Voici les principaux, illustrés par les Figures 21, 22 et 23.

Il n'existe donc pas de démarche diagnostique unique concernant les FOAD. La mise en place d'un plan d'investigation doit permettre d'atteindre un diagnostic en respectant le bien être du malade, à moindre coût et avec le consentement éclairé du propriétaire.

Plan diagnostique pour les cas de fièvres d'origine à déterminer

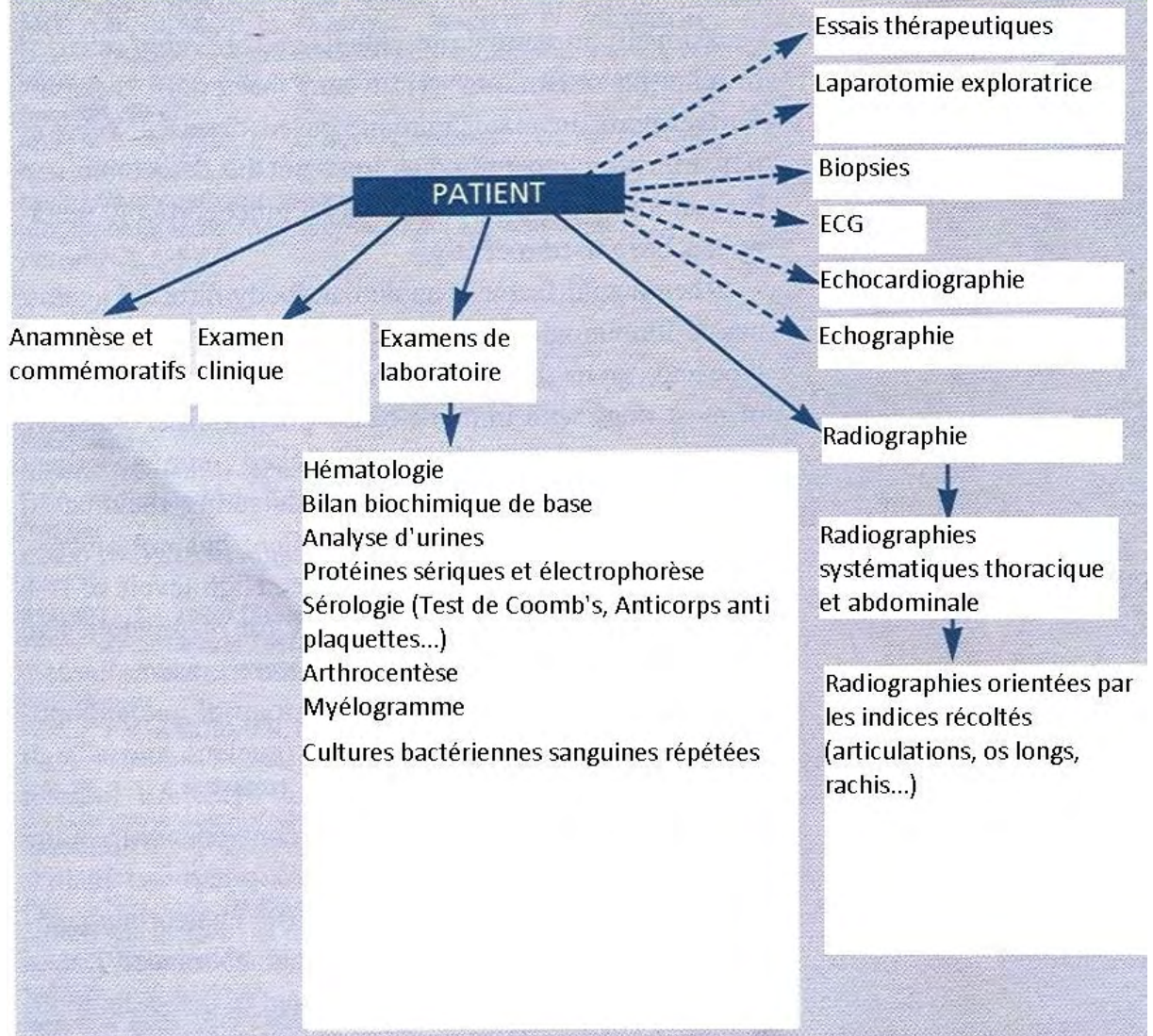


Figure 21: Plan d'investigation proposé par Bennet, 1995

<p>Etape 1</p> <p>Numération formule Profil biochimique Analyse d'urine et culture Ponctions à l'aiguille fine de masses, organes ou tuméfactions</p>
<p>Etape 2</p> <p>Radiographies thoracique et abdominale Echographie abdominale Echocardiographie Cultures sanguines Tests immunologiques Tests sérologiques Protéines sériques et électrophorèse Arthrocentèses Biopsies Myélogramme Ponction de LCR Laparotomie exploratrice</p>
<p>3^{ème} étape</p> <p>Essai thérapeutique</p>

Figure 22: Plan d'investigation proposé par Couto, 2003 c., modifié

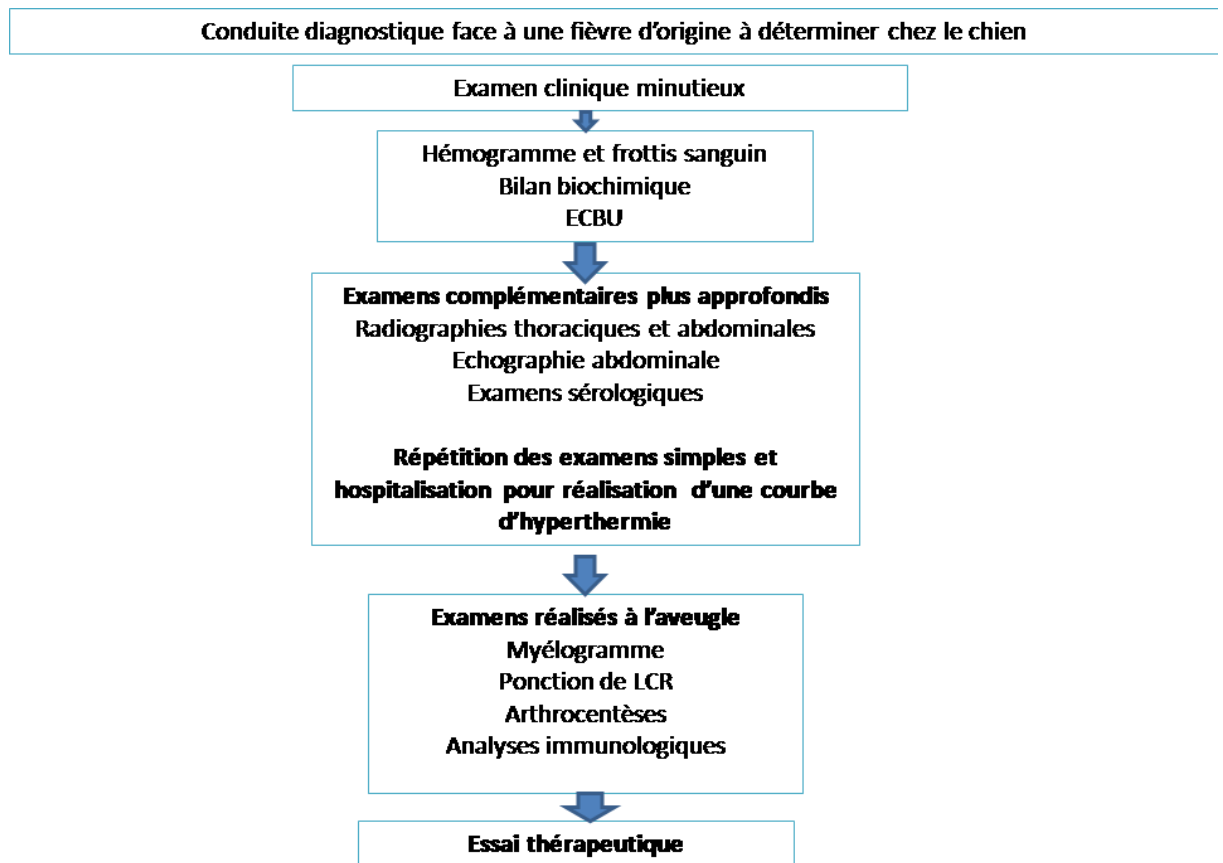


Figure 23: Démarche diagnostique face à une fièvre d'origine à déterminer chez le chien, d'après l'article de Merveille et coll., 2007

b. Synthèse de tous ces modèles

i. La première étape

Elle comporte dans tous les modèles proposés:

- la prise des commémoratifs et de l'anamnèse de façon détaillée
- l'examen clinique très complet de l'animal
- l'obtention de données biologiques de base: numération formule et lecture du frottis sanguin, profil biochimique sanguin.
- l'analyse des urines avec ECBU

Certains modèles complètent ce premier bilan par :

- l'établissement d'une courbe thermique avec mesures effectuées toutes les 6 heures (Fanuel-Barret, 2007)
- des radiographies thoraciques et abdominales (Dunn, 1999; Lunn 2001)
- le dosage des protéines plasmatiques totales et fibrinogénémie (Dunn, 1999)
- la cytoponction de structures douteuses tels que nœuds lymphatiques indurés ou de taille augmentée (Couto, 2005 b.)

ii. La seconde étape

Elle consiste à réaliser les examens complémentaires les plus adaptés selon le cas et les données récoltées à la première étape. La Tableau 24 réalise une synthèse des indications des divers examens complémentaires.

Si aucune anomalie n'a été détectée à la première étape, les examens complémentaires recommandés sont:

-L'imagerie: radiographies abdominales et thoraciques, exploration échographique abdominale, échocardiographie, avec éventuellement radiographies de la dentition et IRM ou scanner (Johannes et Cohn, 2000); radiographies des os longs et articulations (Lunn, 2001))

-Cultures: sanguines, synoviales, fécales

-Electrophorèse des protéines (Couto, 2005 b.)

-Examens cytologiques: masse ou tuméfaction, collection, liquide synovial, liquide céphalorachidien, nœuds lymphatiques, myélogramme (Johannes et Cohn, 2000)

-Tests sérologiques et d'immunodiagnostic: recherche d'un phénomène infectieux ou auto immun

Tableau 24: Indications des examens complémentaires, Merveille et coll., 2007

Signes cliniques	Examen
<ul style="list-style-type: none"> - Souffle cardiaque - Neutropénie ou neutrophilie - Boiterie changeante - Douleur articulaire, osseuse ou au niveau de la colonne vertébrale 	Hémoculture
<ul style="list-style-type: none"> - Modification de la numération formule sanguine : anémie, thrombopénie + ou – neutropénie ; leucocytose / suspicion de leucémie 	Myélogramme
<ul style="list-style-type: none"> - Boiterie changeante avec douleur articulaire ou vertébrale et gonflement périarticulaire - Neutrophilie + ou - hyperfibrinogénémié 	Ponctions articulaires
<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance cardiaque congestive, spécialement s’il y a des dysrythmies (myocardite) 	Électrocardiographie
<ul style="list-style-type: none"> - Souffle cardiaque + ou - dysrythmies 	Échocardiographie
<ul style="list-style-type: none"> - Masse abdominale - Splénomégalie - Hépatomégalie - Douleur abdominale non expliquée 	Laparotomie exploratrice
Tests d’immunodiagnosics	
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Idem</i> culture sanguine et ponctions articulaires 	Facteur rhumatoïde
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Idem</i> culture sanguine et ponctions articulaires - Lésions ulcératives ou vésiculaires sur la peau ou dans la cavité buccale - Protéinurie persistante 	Anticorps antinucléaire
<ul style="list-style-type: none"> - Anémie hémolytique - Thrombopénie 	Test de coombs et anticorps anti-plaquettes
<ul style="list-style-type: none"> - Protéines totales sériques anormales - Hypergammaglobulinémie - Suspicion d’un syndrome d’immunodéficiéce 	Électrophorèse des protéines sériques
<ul style="list-style-type: none"> - Lésion du fond d’œil et/ou uvéite (toxoplasmose) - Discospondylite (<i>Brucella canis</i>) - Polyarthropathie (maladie de Lyme, leishmaniose) - Augmentation des protéines totales (ehrlichiose, leishmaniose) 	Tests sérologiques

Si les précédents examens complémentaires n’ont décelé aucune anomalie, ceux ci peuvent être poursuivis par une laparotomie exploratrice ou laparoscopie avec biopsies multiples.

iii. L'étape finale

Si les deux premières étapes n'ont pas permis d'aboutir à un diagnostic, cette étape s'impose alors. Elle consiste en différents essais thérapeutiques (Johannes et Cohn, 2000; Couto, 2005 b.):

- Traitement antibiotique: généralement, un essai d'antibiothérapie a déjà été réalisé précédemment. S'il n'y a pas d'amélioration après 72 heures de traitement, il faut reconsidérer le choix de l'antibiotique. Il est nécessaire de choisir un antibiotique à spectre large.

- Traitement antifongique: nous avons vu précédemment qu'une des causes infectieuses possibles de FOAD était les affections fongiques. Un traitement en aveugle est cependant cher, et comporte des risques d'effets secondaires. Les molécules utilisables sont par exemple le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole.

- Traitement immunosuppresseur: la corticothérapie doit être réalisée avec précaution, et les propriétaires prévenus des risques potentiels dus à l'utilisation de corticoïdes. Ils peuvent en effet compliquer une infection ou masquer les signes d'un processus néoplasique sous jacent. Enfin, une réponse initiale à une corticothérapie n'est pas nécessairement un indicateur favorable concernant le pronostic.

La démarche diagnostique suit donc habituellement trois étapes, la première consistant à établir un bilan de base, la seconde à réaliser des examens plus poussés selon les indices trouvés précédemment et la troisième à tenter un test thérapeutique en cas d'échec des deux premières étapes.

Nous allons maintenant nous intéresser plus précisément à chaque étape du plan d'investigation.

c. Anamnèse et commémoratifs

La prise de ces renseignements doit être réalisée avec une grande précision (Bennet, 1995; Dunn, 1999; Squires, 2001; Lunn, 2006 ; Fanuel-Barret, 2007).

Bennet nous propose une liste des renseignements à recueillir:

- race, sexe, âge
- statut vaccinal
- lieu de résidence
- voyages réalisés dans le passé
- antécédents pathologiques: maladies, exposition à des agents infectieux, intervention chirurgicale
- passage dans des zones à tiques
- régime alimentaire
- exercice sous surveillance ou libre
- traitement en cours ou passé
- traumatisme connu ou suspecté
- éventuels signes respiratoires ou gastro-intestinaux, signes douloureux
- dysurie
- faiblesse, abattement
- durée d'évolution des signes cliniques
- symptômes intermittents ou continus
- apparition d'une intolérance à l'effort
- réponse à un essai thérapeutique (corticothérapie ou antibiothérapie)

L'âge de l'animal est important dans l'orientation du diagnostic, avec une plus grande probabilité de maladie à médiation immune chez les jeunes adultes et de maladies tumorales chez les animaux âgés (Fanuel-Barret, 2007).

Les causes infectieuses entrant fréquemment dans le diagnostic final des FOAD, il est important de cerner l'environnement du chien et ses contacts éventuels avec des congénères, et l'état de santé de ces derniers, ou l'exposition à des agents infectieux ou parasitaires présents dans le milieu naturel (leptospirose, piroplasmose...). Le statut vaccinal est à connaître, ainsi que la date de dernière vaccination. L'exploration des causes infectieuses s'attache enfin à l'historique des déplacements du chien, et d'éventuels voyages à l'étranger. En effet, nous avons vu que les mycoses systémiques sont une des causes

possibles de FOAD, et que celles-ci sont souvent endémiques (Johannes et Cohn, 2000 ; Squires, 2001).

Concernant les déficits immunitaires, nous avons vu que nombre d'entre eux étaient héréditaires. La race oriente bien sûr vers un type pathologique (Squires, 2001).

Enfin, Johannes souligne la nécessité de répéter les questions au propriétaire, les réponses pouvant bien souvent changer d'une fois sur l'autre (Johannes et Cohn, 2000).

La prise de commémoratifs extrêmement détaillés et d'une anamnèse complète est donc très importante, et permet souvent de trouver des indices orientant la démarche diagnostique.

d. Examen Clinique

L'examen clinique est une étape fondamentale dans la démarche diagnostique, car il va permettre de recueillir des indices pour orienter le diagnostic. Il doit être attentif et méthodique, pour relever toutes les anomalies (Fanuel-Barret, 2007).

La première étape consiste d'abord à confirmer la présence d'une fièvre. Ceci est en général assez aisé (Squires, 2001). Rappelons les symptômes induits par le syndrome fébrile: augmentation de la température corporelle, des fréquences cardiaque et respiratoire, abattement, anorexie et perte de poids (Fanuel-Barret, 2007).

Ensuite, tous les systèmes et organes qu'il est possible d'explorer doivent être contrôlés (Lunn, 2001, 2006).

Une attention particulière doit être portée à (Dunn, 1999; Fanuel-Barret, 2007):

- la palpation des nœuds lymphatiques révélant par exemple une lymphadénopathie
- la palpation du foie, de la rate et des reins
- l'examen de la cavité orale et la palpation de l'oropharynx doivent être

minutieux, à la recherche de stigmates de pharyngite, stomatite ou abcès dentaire (Couto, 2005 b.).

- la présence de pétéchies ou ecchymoses sur la peau, les muqueuses ou la rétine, et plus généralement un examen détaillé de la peau et du pelage pour détecter toute dépilation, ulcère ou croûte. Les muqueuses doivent être examinées avec attention pour déceler une congestion, une pâleur ou un ictère.
- l'auscultation cardiaque et respiratoire à la recherche d'un souffle, d'une arythmie, de bruits surajoutés
- une douleur localisée ou changeante: du rachis, de la nuque, abdominale
- une douleur articulaire, tuméfaction articulaire: une palpation et une mobilisation de toutes les articulations doivent être réalisées. La palpation des os longs doit être réalisée avec minutie notamment chez les jeunes chiens pour lesquels le risque de maladie métabolique des os est augmenté (Couto, 2003c.).
- une prostatomégalie est à rechercher
- l'examen oculaire: hémorragie, uvéite, décollement de la rétine
- l'examen neurologique à la recherche de troubles de la vigilance, de la vision, d'anomalies des nerfs crâniens
- l'analyse des urines fait également partie de l'examen clinique, avec une mesure de la densité, une bandelette urinaire et l'examen microscopique du culot
- le recueil et l'analyse des liquides d'épanchement sont à réaliser également en première intention

L'important est de répéter les examens cliniques, à la recherche de l'apparition de nouveaux symptômes (Johannes et Cohn, 2000; Lunn 2001, 2006). En effet, l'apparition d'un souffle cardiaque peut par exemple nous orienter vers une endocardite bactérienne (Squires, 2001). Une mycose systémique peut par ailleurs entraîner l'apparition de nodules cutanés contenant le parasite au cours de l'investigation de la FOAD (Johannes et Cohn, 2000). Pour les animaux hospitalisés, répéter l'examen au minimum deux fois par jour est conseillé. Pour ceux non hospitalisés, un examen clinique doit être bien évidemment réalisé à chaque visite,

et le propriétaire informé qu'au moindre changement d'état de l'animal, un rendez-vous doit être pris (Lunn, 2001).

La réalisation d'un examen clinique complet est indispensable, ainsi que sa répétition systématique, afin de déceler toute apparition de symptômes nouveaux.

e. Examens complémentaires

Les examens complémentaires évoqués dans cette étape sont réalisés en fonction des indications collectées à l'anamnèse et à l'examen clinique.

i. Examen hématologique

C'est le premier examen à effectuer. Il peut confirmer la composante inflammatoire du syndrome fébrile avec une leucocytose et une neutrophilie (Fanuel-Barret, 2007).

Toutefois, la présence d'une leucocytose neutrophilique est peu informative. En effet, cela n'est pas spécifique et peut accompagner une infection ou encore un phénomène tumoral, une anémie hémolytique à médiation immune ou encore une pancréatite aiguë (Bennet, 1995 ; Squires, 2001).

Une neutropénie n'est pas plus spécifique : le contingent neutrophile peut être bas du fait d'une migration rapide dans les tissus vers un foyer inflammatoire, par exemple lors d'abcès pancréatique, ou résultat d'une production altérée, comme c'est souvent le cas après une chimiothérapie, ou lors d'infiltration de la moelle osseuse par des cellules tumorales (Squires, 2001).

En revanche, une thrombopénie sévère indique souvent une affection à médiation immune (Bennet, 1995).

Le Tableau 25 indique les principales modifications de l'examen hématologique lors de FOAD.

Tableau 25: Modifications de l'hématologie lors de FOAD, d'après Couto, 2003 c.

Modifications de l'hémogramme	Compatibles avec
Anémie régénérative	Maladies à médiation immune, hémoparasitose, médicaments
Anémie arégénérative Neutrophilie	Infection, maladie à médiation immune, nécrose tissulaire, néoplasie, endocardite
Neutropénie	Leucémie, maladie à médiation immune, infection pyogène, myélopathie, médicaments
Monocytose	Infection, maladie à médiation immune, nécrose tissulaire, lymphome, endocardite, histiocytose
Lymphocytose	Ehrlichiose, maladie de Chagas, leishmaniose, leucémie lymphoïde chronique
Eosinophilie	Syndrome hyperéosinophilique, inflammation éosinophilique, lymphome
Thrombopénie	Rickettsiose, leucémie, lymphome, médicaments, maladie à médiation immune
Thrombocytose	Infections chroniques, maladies à médiation immune

Si l'apport de l'hématologie conduit rarement à un diagnostic, elle peut éventuellement orienter celui-ci, avec par exemple une étiologie parasitaire lors d'éosinophilie (Lunn 2001, Fanuel-Barret, 2007; Merveille et coll., 2007).

Elle doit toujours être accompagnée par une lecture du frottis sanguin. Ceci dans le but de détecter des anomalies morphologiques des cellules sanguines, ou des parasites, comme illustré par la Figure 24 (Lunn, 2001, 2006, Merveille et coll., 2007).



Figure 24: Morula et neutrophiles observés chez un chien infecté par Ehrlichia canis, Lunn, 2001

ii. Biochimie

Le profil biochimique n'est que très peu spécifique et conduit rarement à un diagnostic. Cependant, il est nécessaire et permet de corroborer les hypothèses qui vont être formulées lors de la démarche diagnostique (Squires, 2001). Il faut s'intéresser d'abord aux paramètres hépatiques et rénaux (Fanuel-Barret, 2007), ce qui permet dans un premier temps d'évaluer les grandes fonctions de l'organisme (Merveille et coll., 2007).

iii. Dosage des protéines et dosages hormonaux

L'électrophorèse des protéines sériques est indiquée lors de protéines totales sériques anormales, ou lors de suspicion d'un syndrome d'immunodéficience (Merveille et coll., 2007).

On associe généralement le dosage des protéines totales à la mesure de la calcémie, notamment lors de suspicion d'une origine paranéoplasique (Fanuel-Barret, 2007).

Chez les animaux fébriles chroniques, une hyperglobulinémie est souvent observée, ainsi qu'une hypoalbuminémie modérée (Squires, 2001). Par ailleurs, une élévation polyclonale des gammaglobulines est souvent associée à une maladie virale, une infection bactérienne chronique, un parasitisme comme l'ehrlichiose ou la leishmaniose, ou une maladie à médiation immune. Un pic de gamma globulines monoclonal est plus fréquemment retrouvé lors de myélome, de lymphome et parfois lors d'infection. Une diminution des gammaglobulines est au contraire habituellement présent, en association avec une diminution des autres fractions protéiques sériques, lors de lymphome ou autre

tumeur maligne (Bennet, 1995; Dunn, 1999).

Les dosages hormonaux sont à réalisés à la lumière des indications récoltées à la première étape, dans un contexte de suspicion précis (Fanuel-Barret, 2007).

iv. Cultures urinaire et sanguine

Une des causes de FOAD regroupe les infections de l'appareil urinaire (prostatite, pyélonéphrite). L'analyse d'urine et l'examen cytot bactériologique sont donc indiqués dans la démarche diagnostique. La collecte d'urine est réalisée par cystocentèse (Lunn 2006, Bennet 1995).

L'hémoculture est indiquée chez tous les animaux présentant une FOAD et en particulier chez ceux présentant un souffle cardiaque, des douleurs articulaires avec boiterie changeante, des douleurs du dos ou des os longs, ou encore une neutrophilie ou une neutropénie (Lunn, 2006 ; Merveille et coll., 2007).

L'hémoculture permet de mettre en évidence une bactériémie, associée à un foyer infectieux localisé. Cependant, les résultats sont rarement positifs. Les hémocultures doivent être réalisées dans les meilleures conditions pour un résultat significatif (Bennet, 1995).

Il est conseillé de suivre quelques principes de réalisation (Bennet, 1995 ; Lunn, 2004 ; Fanuel-Barret, 2007) :

- Interrompre toute antibiothérapie au moins deux jours avant l'examen
- Respecter une asepsie rigoureuse
- Réaliser les prélèvements sanguins de préférence au cours d'un épisode fébrile en plusieurs sites distincts, dans l'idéal quatre fois en une journée
- Prélever chaque fois un volume suffisant : 5ml sur les petits chiens et 10 ml sur les plus grands
- Utiliser la moitié du volume pour la culture en aérobiose, l'autre pour la culture en anaérobiose

Des cultures sanguines et urinaires positives, accompagnées d'un souffle cardiaque conduisent à une suspicion d'endocardite bactérienne (Bennet, 1995).

v. Imagerie médicale

- Radiographies

Nous avons vu qu'en l'absence d'hypothèse diagnostique après la réalisation de la première étape du plan d'investigation, des radiographies thoraciques et abdominales sont proposées systématiquement. Elles permettent de détecter des foyers infectieux pulmonaires ou génito-urinaires, ou un processus tumoral, et sont simples à réaliser. Ensuite, selon les indications collectées précédemment, peuvent être indiquées des radiographies du rachis, en particulier lors de suspicion de discospondylite, des dents, des os longs et des articulations, ou encore des radiographies avec produits de contraste (Bennet, 1995 ; Lunn, 2001 ; Lunn, 2006; Fanuel-Barret, 2007).

- Echographies

L'examen échographique abdominal peut être systématiquement proposé. Il permet d'explorer l'aspect du foie, de la rate, du pancréas, des nœuds lymphatiques, du tractus gastro-intestinal, du tractus urinaire, du tractus génital, des glandes surrénales, ce qui permet de réaliser un bilan complet.

Une échocardiographie est effectuée si les données de l'auscultation sont compatibles avec l'hypothèse d'endocardite, en présence d'un souffle cardiaque accompagné ou non d'une dysrythmie. Elle permet l'examen du péricarde, de l'endocarde, des valves et des gros vaisseaux. Finalement, les résultats obtenus à l'échocardiographie doivent être interprétés avec précaution, à la lumière des symptômes cliniques, de la durée d'apparition du souffle cardiaque et des résultats des cultures sanguines.

L'échographie thoracique peut également permettre la mise en évidence d'une effusion pleurale, ou la présence d'une masse.

Toute région du corps présentant une tuméfaction peut enfin être échographiée, ainsi que la région rétro orbitaire.

L'intérêt de l'échographie réside dans sa grande innocuité et la possibilité qu'elle offre de réaliser des cytoponctions (Lunn, 2001; Lunn, 2006 ; Fanuel-Barret, 2007; Merveille et coll., 2007).

- **Scanner et IRM**

Le recours à des techniques d'imagerie plus perfectionnées est maintenant possible dans de nombreux centres de référence. Cela ne peut être envisagé que lors d'une suspicion d'affection localisée à une région anatomique, et s'impose dans quelques cas précis. L'IRM est très intéressante notamment en cancérologie, lors de tumeur cérébrale par exemple. Le scanner est intéressant pour détecter certaines lésions pulmonaires, et pour explorer les cavités nasales, les bulles tympaniques ou le pharynx (Lunn, 2006 ; Fanuel-Barret, 2007).

En médecine humaine, la médecine nucléaire est utilisée dans l'investigation des FOAD. Elle permet de visualiser des foyers infectieux ou inflammatoires. Une technique de scintigraphie pour localiser des abcès a été décrite chez le chien, mais n'est pas encore utilisée en pratique (Lunn, 2001; Lunn, 2006).

- **Endoscopie**

Elle est notamment utile dans la recherche de foyers inflammatoires ou tumoraux dans le tractus digestif (Fanuel-Barret, 2007).

vi. Ponctions, biopsies

La cytologie est un outil essentiel dans l'investigation d'une FOAD. Elle permet de révéler la présence de cellules anormales ou d'agents pathogènes (Lunn, 2001).

- **Les cytoponctions**

Les ponctions à l'aiguille fine sont faciles à réaliser et sûres. L'examen cytologique des échantillons collectés est peu coûteux, et peut, selon les compétences du clinicien, éventuellement être réalisé sur place. Les cytoponctions peuvent être réalisées sur les nœuds lymphatiques, les collections liquidiennes, les masses, et tout organe comportant une anomalie détectée à l'examen échographique. On peut également ponctionner le liquide pleural, péricardique, les épanchements péritonéaux, le liquide céphalorachidien, le liquide synovial, la bile, pour les soumettre à examen cyto bactériologique. La cytoponction des nœuds lymphatiques, même lors de palpation normale est recommandée en seconde

intention, lorsque l'on n'a toujours pas d'orientation diagnostique.

Des techniques plus spécialisées permettent également l'analyse des liquides obtenus, après lavage broncho alvéolaire, trachéal ou prostatique (Lunn, 2006).

Les arthrocentèses sont intéressantes, comme nous avons pu voir que les polyarthrites à médiation immune sont majoritaires dans le diagnostic final des FOAD. De plus, la boiterie, le gonflement et la douleur péri articulaire peuvent être inexistantes lors de polyarthrite à médiation immune. Les arthrocentèses, même en l'absence de signes de polyarthrite à médiation immune. Les arthrocentèses, même en l'absence de signes de polyarthrite, devraient donc être réalisées systématiquement en seconde intention. Une autre des indications des ponctions articulaires est une neutrophilie accompagnée ou non d'hyperfibrinogénémie. Par ailleurs, l'arthrocentèse est également recommandée dans les cas de suspicion de méningite artérite corticosensible. On peut en effet observer chez les chiens atteints de FOAD manifestant une douleur vertébrale, la coexistence d'une méningite corticosensible et d'une polyarthrite. Des prélèvements sont à réaliser dans les articulations des carpes, torses et grassetts. L'examen de l'échantillon s'intéresse alors à l'aspect du fluide avec sa couleur, sa densité et sa viscosité. Un examen cytologique et bactériologique est souvent demandé, avec notamment la recherche de mycoplasmes, si le volume d'échantillon collecté le permet (Lunn, 2001; Lunn, 2006; Merveille et coll., 2007). La Figure 25 montre l'aspect cytologique du liquide synovial d'un chien souffrant de polyarthrite à médiation immune.



Figure 25: Examen cytologique de liquide synovial d'un chien atteint de polyarthrite à médiation immune, Lunn, 2001

- **Les biopsies**

Elles sont indiquées lors d'adénomégalie, de lésions cutanées de type tumoral, de pyodermite, ou de dermatose ulcéralive. Des biopsies organiques sont indiquées lors d'anomalie clinique, biochimique ou échographique hépatique ou rénale (Fanuel-Barret, 2007).

- **Myélogramme**

Les affections de la moelle osseuse sont une des causes fréquentes de FOAD. Cet examen est indiqué dans le cas de modifications de la numération formule sanguine, dans le sens d'une cytopénie (anémie, neutropénie, ou thrombopénie) ou une leucocytose (neutrophilie, lymphocytose, ou contingent de cellules anormales dans la circulation sanguine), et également en cas d'hypergammaglobulinémie. Une pancytopénie nécessite un examen cytologique d'une ponction de moelle osseuse ainsi qu'un examen histopathologique de biopsie osseuse. En revanche, cet examen est à réserver en dernière intention du plan d'investigation lors d'absence de diagnostic dans les étapes préalables (Bennet, 1995; Dunn, 1999; Lunn 2006 ; Merveille et coll., 2007).

vii. Analyses immunologiques

Il s'agit chez le chien des tests de Coomb's, de recherche d'anticorps antinucléaires, du facteur rhumatoïde, d'anticorps anti thrombocytes, des examens sérologiques (Leptospiroses, Maladie de Lyme...). Les résultats obtenus à ces tests devront toujours être lus à la lumière des signes cliniques observés et autres indices collectés.

Le facteur rhumatoïde est un auto anticorps reconnaissant les IgG. Ce test est indiqué lors de boiterie changeante, de souffle cardiaque, de neutropénie ou neutrophilie, de douleur articulaire, osseuse, ou de gonflement péri articulaire. Ce test permet notamment de mettre en évidence une arthrite rhumatoïde, bien qu'il soit peu sensible ni spécifique.

Les anticorps antinucléaires sont dirigés contre des constituants du noyau cellulaire et de son enveloppe. L'indication de ce test est identique à celui du facteur rhumatoïde. De plus, il est également indiqué lors de lésions ulcéralives ou vésiculaires de la peau ou dans la cavité buccale, et en cas de protéinurie persistante. Cette recherche permet notamment de diagnostiquer un lupus érythémateux systémique.

Le test de Coomb's direct permet la détection d'auto anticorps ou d'éléments du complément fixés sur les hématies. Il est utile dans le cadre d'une suspicion d'anémie

hémolytique à médiation immune.

On dispose de tests directs et indirects d'immunofluorescence mettant en évidence des anticorps antiplaquettaires, et également d'un test ELISA. Ils sont indiqués dans l'investigation d'une thrombopénie à médiation immune.

Les tests sérologiques disponibles pour le diagnostic des maladies infectieuses sont la recherche d'antigènes ou d'anticorps spécifiques, ainsi que des tests moléculaires: Western Blot, PCR. On dispose actuellement de tests pour la toxoplasmose, néosporose, brucellose, borreliose, et autres maladies virales ou fongiques. La recherche d'un agent infectieux particulier ou de son passage dans l'organisme doit se faire en accord avec les signes cliniques observés, et l'exposition potentiel de l'animal à l'agent pathogène (Bennet, 1995 ; Dunn, 1999; Johannes, 2000; Lunn, 2006 ; Fanuel-Barret, 2007; Merveille et coll., 2007).

viii. Laparotomie exploratrice

Elle n'est justifiée que dans le cadre d'une suspicion d'anomalie concernant un organe abdominal. On peut donc la réaliser lors de la détection d'une masse abdominale, d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie, de la présence d'un exsudat ou encore de douleur abdominale non expliquée (Bennet, 1995 ; Fanuel-Barret, 2007; Merveille et coll., 2007).

Nous nous sommes donc intéressés à la large batterie d'examens complémentaires disponibles, ainsi que leurs indications. Penchons-nous maintenant sur leur efficacité dans le plan d'investigation d'une FOAD, en regard des études cliniques récemment réalisées.

f. Intérêt des différents examens complémentaires et efficacité dans la démarche diagnostique d'une FOAD

L'utilité de chaque examen complémentaire a été étudiée dans l'étude de Battersby et moins récemment dans celle de Dunn et Dunn. Les résultats ont été reportés dans le Tableau 26.

Tableau 26: Efficacité des examens complémentaires dans la démarche diagnostique, Battersby et coll., 2006

Imaging	Enabled a diagnosis	Assisted a diagnosis	No assistance, diagnosis reached by another procedure	No assistance, no final diagnosis made
Radiography (63)	6	14	33	10
Ultrasonography (47)	0	11	28	8
Echocardiography (15)	2	1	8	4
Cytology and histopathology	Enabled a diagnosis	Assisted a diagnosis	No assistance, diagnosis reached by another procedure	No assistance, no final diagnosis made
Cytology (47), all samples	21	8	8	10
CSF tap (25)	10	0	10	5
Joint tap (24)	5	0	12	7
Bone marrow (6)	5	0	1	0
Histopathology (17)	15	0	0	2
PCR, serology, SPE	Positive result: assisted a diagnosis	Negative result: no assistance		
PCR for arthropod-borne disease (42)	1	41		
Serology for Toxoplasma (30)	2	28		
Serology for Neospora (30)	0	30		
Rheumatoid factor (7)	0	7		
ANA (7)	0	7		
SPE (9)	2	7		
Coombs' test (4)	1	3		
Bacterial and fungal cultures	Positive result: enabled a diagnosis	Negative result: assisted a diagnosis	Negative result: no assistance, diagnosis reached by another procedure	Negative result: no assistance, no final diagnosis made
Urine (43) †	4	0	26	13
Blood (31) †	1	0	25	5
Tissue (9)	2	3	2	2
Fluid (30) †*	6	11	9	4
Other diagnostic procedures	Enabled a diagnosis	Assisted a diagnosis	No assistance, diagnosis reached by another procedure	No assistance, no final diagnosis made
Bronchoscopy (7)	4	0	2	1
Gastroduodenoscopy (5)	0	1	1	3
Scintigraphy (1)	0	0	0	1
MRI (2)	0	2	0	0

CSF Cerebrospinal fluid, MRI Magnetic resonance imaging
 *Fluid include bile, bronchoalveolar lavage, synovial fluid and CSF
 †Number of dogs receiving antibiotics within 96 hours of samples taken: urine, 18 of 43; blood, 15 of 31; fluid, 14 of 30

i. Apport de la biochimie clinique et de l'hématologie

Ainsi, dans l'étude de Dunn et Dunn, l'hématologie et la biochimie n'ont permis d'atteindre un diagnostic dans aucun cas. Cependant, ces examens se révèlent nécessaires pour orienter les examens suivants. On note chez la grande majorité des malades des Phosphatases Alcalines augmentées, ce qui résulte soit d'un traitement aux glucocorticoïdes soit de la sécrétion de cortisol endogène augmentée suite au stress généré par la maladie.

Le dosage du fibrinogène semble intéressant: la fibrinogénémie est fréquemment augmentée en cas de fièvre et une augmentation marquée semble plus fréquente lors de maladie à médiation immune.

ii. Apport de l'imagerie

La radiologie a permis un diagnostic dans 22% des cas dans l'étude de Dunn et Dunn, et a fourni un diagnostic ou aidé à celui-ci dans environ 20% des cas de l'étude de Battersby. Les radiographies thoraciques et abdominales systématiques semblent indispensables dans la

démarche diagnostique d'une FOAD, même si plus tard dans l'investigation, il y a nécessité de réaliser des examens d'imagerie plus spécifiques. Les anomalies radiographiques détectées étaient dans la plupart des cas évidentes. Toutefois, l'apport de la radiographie reste bien entendu étroitement lié à la qualité des radiographies réalisées et à l'aptitude du clinicien à les lire.

iii. Apport de la cytologie

La cytologie, principalement sur le liquide synovial, et moins fréquemment sur les nœuds lymphatiques, semble être un examen de choix hautement efficace dans la démarche diagnostique. Elle a conduit à un tiers des diagnostics finaux dans l'étude de Dunn et Dunn, et a apporté le diagnostic final ou a aidé à son obtention dans environ 30% des cas de l'étude de Battersby.

Le myélogramme est ainsi très efficace, conduisant à un diagnostic dans 46% des cas pour lesquels il avait été réalisé pour Dunn et Dunn, et dans cinq cas sur six pour lesquels une ponction de moelle osseuse avait été réalisée dans l'étude de Battersby. Ainsi, réalisé avec de bonnes indications, cet examen est hautement informatif.

iv. Apport des tests immunologiques

Les tests immunologiques de recherche d'auto anticorps semblent en revanche peu utiles dans notre démarche diagnostique. Sur les 129 tests immunologiques pratiqués dans l'étude de Battersby, seuls six d'entre eux ont apportés un diagnostic définitif. En effet, les faux positifs et négatifs sont légion. Les tests sérologiques sont donc à réaliser avec précaution, et surtout leurs résultats sont à lire à la lumière de la performance du test et de la prévalence de la maladie. Lunn rappelle effectivement qu'un test ayant 95% de spécificité et de sensibilité a une valeur prédictive positive inférieure à 50% lorsque la maladie a une faible prévalence (5%) (Lunn, 2004).

Enfin, en aucun cas le diagnostic définitif ne peut être basé sur le seul résultat positif à un de ces tests (Lunn, 2004).

v. Apport des cultures bactériennes et fongiques

Les cultures bactériennes et fongiques donnent des résultats mitigés, et restent globalement peu intéressantes dans la démarche diagnostique. L'hémoculture est

particulièrement décevante, avec un seul diagnostic obtenu par cet examen, pour 31 hémocultures réalisées dans l'étude de Battersby. Une des explications possibles à cet échec est que la plupart des chiens entrant dans l'investigation avaient déjà reçu un traitement antibiotique (Bennet, 1995 ; Dunn et Dunn, 1998; Battersby et coll., 2006; Lunn, 2006).

Ainsi, la fréquence très basse de résultats positifs obtenus par les tests spécifiques tels que le panel de recherche immunologique, laisse penser qu'ils constituent une perte de temps et d'argent dans les premiers temps de l'investigation d'une FOAD.

Au contraire, les examens les plus informatifs semblent être l'imagerie et la cytologie.

D. Fanuel-Barret nous rappelle que la répétition des examens cliniques est essentielle, avec plus de la moitié des diagnostics établis lors de FOAD reposant sur l'apparition nouvelle d'un signe clinique.

Par ailleurs, les examens complémentaires doivent être réalisés pendant les périodes les plus symptomatiques du syndrome fébrile, et les batteries de test sont à éviter, avec une sélection successive des examens complémentaires en fonction des données récoltées préférable (Dunn et Dunn, 1998 ; Lunn, 2001; Fanuel-Barret, 2007).

Dunn conclue son étude avec une citation de Vickery et Quinnell (1977): « Le temps est souvent plus utile que la mise en œuvre de procédures diagnostiques sophistiquées dans l'investigation d'une FOAD ».

Nous allons maintenant nous intéresser aux traitements réalisables lors de FOAD, que le diagnostic final ait été atteint ou non.

B. Thérapeutique

1) Principe

a. Les essais thérapeutiques

Dans certains cas de FOAD, la démarche diagnostique ne peut être menée à terme en raison par exemple du coût, ou d'un manque de motivation des propriétaires. Dans d'autres cas, le plan d'investigation est mené à bien, mais ne permet pas l'obtention d'un diagnostic

final. Dans ces cas là, le test thérapeutique devient le seul recours (Lunn, 2001). Ainsi, un test thérapeutique ne doit être mis en place seulement lorsque le diagnostic n'a pas été atteint après les deux premières étapes du plan d'investigation (Dunn, 1999; Couto, 2005). Cependant, certains auteurs mettent en place un essai d'antibiothérapie dès la première étape du plan, en prenant soin de congeler du sérum en vue d'analyses ultérieures (Johannes et Cohn, 2000).

Le but d'un test thérapeutique devrait être de confirmer indirectement un diagnostic présumé, en contrôlant ou en traitant la maladie sous jacente à la fièvre, et ainsi résoudre les signes cliniques, sans induire d'effets secondaires ou sans exacerber une affection non diagnostiquée (Lunn, 2006). En effet, les tests thérapeutiques peuvent entraîner une aggravation de la maladie sous jacente, interférer avec le diagnostic ou le traitement futur, ou induire des effets secondaires néfastes.

Par ailleurs, le coût n'est pas négligeable. La mise en place de tels essais doit donc se faire avec le consentement éclairé du propriétaire, et nécessite d'être planifié comme le reste du plan d'investigation. Il est indispensable de garder en vue le diagnostic final, et de choisir un traitement assurant une relative innocuité. Un plan de surveillance est mis en place, et il paraît judicieux d'utiliser des critères préalablement définis pour évaluer l'efficacité du traitement.

Enfin, la durée du traitement doit être suffisante pour permettre à la fois la détection de l'absence ou de la présence d'une réponse, en gardant en tête que la fièvre peut connaître des variations indépendantes du traitement (Lunn, 2006 ; Merveille et coll., 2007).

<p>Le test thérapeutique est à réserver aux cas dont le diagnostic reste inconnu après les deux premières étapes du plan d'investigation. Il doit être planifié et sa réalisation nécessite une surveillance.</p>

Lors de fièvre au long cours, la question se pose de traiter la fièvre indépendamment de sa cause, c'est ce que nous allons développer maintenant.

b. Les traitements antipyrétiques

Nous avons vu précédemment les effets bénéfiques de la fièvre sur l'immunité. Il n'est donc pas recommandé de traiter systématiquement toute fièvre. Cependant, nous avons également pu voir qu'une fièvre prolongée ou trop sévère avait des conséquences néfastes. La question se pose donc de savoir quand traiter la fièvre. Une température supérieure à 41,1°C entraîne des risques de lésions organiques irréversibles, et peut induire une coagulation intra vasculaire disséminée, des troubles électrolytiques et acido-basiques. Cependant, les températures mesurées lors de syndrome fébrile dépassent rarement les 40,3°C, et n'entraînent que peu d'effets néfastes. Ainsi, il est préconisé de ne pas traiter la fièvre tant que la température corporelle ne dépasse pas 40,3°C, étant donné les effets négatifs potentiels des antipyrétiques sur le système immunitaire, et leur toxicité.

De plus, leur utilisation comporte des risques d'interférence avec l'évaluation clinique de l'animal malade, et peut retarder l'avancée de la démarche diagnostique.

Toutefois, lorsque le syndrome fébrile entraîne un inconfort trop marqué, avec une déshydratation trop importante, et une léthargie, on peut utiliser une thérapie non spécifique pour améliorer le bien être du malade. En effet, il peut devenir nécessaire de traiter la fièvre, en particulier chez les animaux souffrant d'une baisse de capacité à dissiper leur chaleur corporelle, par exemple lors de cardiopathie, d'hypertension, ou d'obésité lors du déroulement du plan d'investigation (Dunn, 1999 ; Lunn, 2006).

Lunn préconise par exemple la mise en place d'une fluidothérapie à 1,5 à 2 fois le volume d'entretien pour des températures dépassant les 39,8°C (Johannes, 2000; Lunn, 2001; Miller, 2005). Un panel de molécules antipyrétiques est également disponible.

Bien que la fièvre stimule l'immunité, il est donc parfois nécessaire de la traiter. Ceci est à évaluer au cas par cas.

2) Mise en œuvre

a. Les tests thérapeutiques

i. Réalisation

Dans le cas d'une antibiothérapie, le choix de l'antibiotique doit être raisonné, en accord avec les agents pathogènes les plus probables. On utilisera par exemple la doxycycline dans le cadre d'une suspicion d'ehrlichiose, les fluoroquinolones en cas de prostatite, le métronidazole ou la clindamycine en cas de suspicion d'infection à anaérobies (Lunn, 2001). La Figure 26 propose un schéma de conduite thérapeutique face à une FOAD :

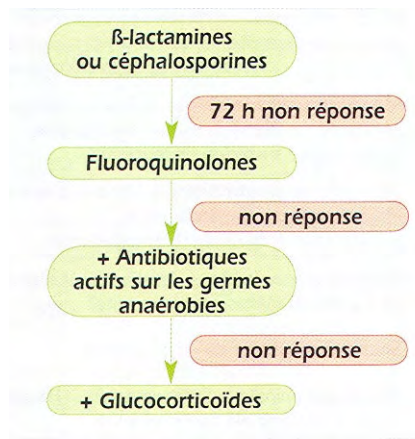


Figure 26: Conduite thérapeutique face à une FOAD chez le chien, Merveille et coll., 2007

Classiquement, en l'absence d'orientation diagnostique vers un germe donné, une antibiothérapie à base de bêta-lactamines ou de céphalosporines est réalisée en première intention. Si aucune amélioration n'est observée après un délai de 72 heures, il convient de changer de principe actif, et privilégier l'utilisation de fluoroquinolones. Si aucune amélioration n'est toujours observée, on modifiera le spectre de couverture jusqu'aux pathogènes anaérobies. Enfin, si après cela, aucune réponse n'est obtenue, l'utilisation de glucocorticoïdes est à envisager (Merveille et coll., 2007).

ii. Les risques associés aux essais thérapeutiques

Appliquer une antibiothérapie ou une corticothérapie lors de pathologie non connue n'est pas sans risque. Les causes inflammatoires et maladies à médiation immune représentent une part importante dans le diagnostic final des FOAD. Ainsi, une

corticothérapie est souvent mise en place chez les animaux présentant une FOAD, sans diagnostic préalable. Ce comportement peut s'avérer dangereux si l'hypothèse infectieuse n'a pas été écartée préalablement, avec une exacerbation de l'infection possible. Dans le cas d'une néoplasie sous-jacente, les glucocorticoïdes peuvent améliorer temporairement l'état du malade, mais masquer le phénomène tumoral, et donc retarder le diagnostic.

Par ailleurs, les tests thérapeutiques, s'ils échouent, peuvent conduire à des lésions organiques irréversibles en cas de maladie grave non diagnostiquée et donc non traitée de façon appropriée.

Les effets secondaires tels que polyurie, polydipsie, polyphagie peuvent apparaître, pour les corticoïdes par exemple, et compromettre le confort du malade et de son propriétaire, et éventuellement affecter la motivation du propriétaire dans la démarche diagnostique.

Enfin, les antibiothérapies réalisées en aveugle risquent de favoriser l'apparition d'antibiorésistance (Lunn, 2001; 2006).

Les tests thérapeutiques sont donc à réaliser en dernier recours. Leur réalisation comporte des risques et entraîne des dépenses, il est donc indispensable d'obtenir le consentement éclairé du propriétaire. Leur mise en œuvre suit un plan prédéfini, et les animaux malades doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux.

b. Les antipyrétiques

i. Un peu d'histoire

Les agents antipyrétiques sont utilisés depuis de nombreuses années, voire même plusieurs millénaires. En effet, les médecins Syriens, Egyptiens et Grecs connaissaient tous les vertus de *Salix alba* pour faire tomber la fièvre. Cependant, ce n'est qu'en 1763 que le Révérend Edward Stone fait la description scientifique des effets antipyrétiques du saule blanc à la Royal Society of London. Quatre-vingt ans plus tard, on maîtrise alors la préparation en laboratoire de l'acide salicylique à partir de la salicine, extraite du saule blanc.

En 1852, l'acide salicylique de synthèse est fabriqué par Gerland, huit ans avant Kolbe et Lautemann, à qui cette synthèse est pourtant fréquemment attribuée. En 1899, la compagnie pharmaceutique Bayer commercialise pour la première fois l'aspirine, le premier antipyrétique du marché pharmaceutique. Un peu plus d'un siècle plus tard, le marché des antipyrétiques a explosé, avec de nombreuses molécules disponibles (Plaisance et Mackowiak, 2000).

ii. Les antipyrétiques utilisables

▪ Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Le traitement non spécifique de la fièvre véritable implique l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (Miller, 2005). Les AINS sont aujourd'hui le traitement de choix de la fièvre. Ces molécules bloquent la synthèse des prostaglandines et s'opposent donc à la libération de la PGE2 dans l'hypothalamus, et donc à l'élévation du thermostat hypothalamique.

Les molécules disponibles sont: le paracétamol, l'aspirine, la dipyronne, l'acide tolfénamique, le carprofène, le kétoprofène, le méloxicam ou encore la flunixin.

Voici un tableau récapitulatif des AINS antipyrétiques injectables disponibles en médecine vétérinaire (Tableau 27).

Principe actif	Nom déposé	Dose
• Dipyronne	- Dipyralgine® - Calmagine®	S.C., I.M., I.V. 1 fois par jour - 40 mg/kg (chien)
• Acide tolfénamique	- Tolfédin®e 4% Solution injectable	- 4 mg/kg (chien, chat)
• Carprofène	- Rimadyl® injectable	- 4 mg/kg (chien, chat)
• Kétoprofène	- Ketofen® 1%	- 2 mg/kg (chien, chat)
• Meloxicam	- Metacam® 5mg/mL injectable	- 0,2 mg/kg (chien) - 0,3 mg/kg (chat)
• Flunixin	- Finadyne® P.A. injectable	- 1 mg/kg (chien)

Tableau 27 : Les AINS antipyrétiques injectables, Gogny, 2007

Toutefois, tous les AINS n'ont pas le même pouvoir antipyrétique. Il dépend en effet de leur aptitude à passer la barrière hémato méningée, et à inhiber les iso-cyclooxygénases hypothalamiques. Ces cyclooxygénases sont de type COX-1 et COX-2. Pour qu'un effet

antipyrétique apparaisse, il faut que 80% des COX soient bloquées, il n'est donc pas dose-dépendant. Les auteurs préconisent ainsi l'utilisation des antipyrétiques aux doses habituelles recommandées par les laboratoires. Les plus puissants sont le paracétamol et la dipyrone, puis l'acide tolfénamique, le kétofène et le carprofène. Leur durée d'action est de quelques heures.

Une action antipyrétique périphérique est également possible. Les AINS acides qui ne passent que mal la barrière hémato-méningée, ont une action inhibitrice sur les COX-2 présentes dans les leucocytes, et empêchent ainsi la libération des cytokines pyrogènes. Cet effet est toutefois moindre comparé à celui des AINS à action centrale (Gogny et Puyt, 1992 ; Gogny, 2007).

Cependant, l'utilisation des AINS comporte des risques, des effets secondaires apparaissant surtout lors d'utilisation prolongée. Le Tableau 28 donne les effets secondaires dus à l'utilisation des AINS.

Tableau 28: Effets secondaires dus à l'utilisation des AINS, d'après Plaisance et Mackowiak, 2000

Organes ou systèmes affectés	Effets secondaires
Système digestif	Ulcères, Œsophagite et Striction œsophagienne, Erosions intestinales
Reins	Insuffisance rénale aiguë Déséquilibre électrolytique Insuffisance rénale chronique Néphrite interstitielle Syndrome néphrotoxique
Système cardiovasculaire	Exacerbation de l'hypertension Exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive
Foie	Élévation des transaminases sanguines Hépatite fulgurante (rare)
Système nerveux central	Céphalées, Somnolence, Troubles du comportement, Méningite aseptique
Sang	Thrombocytopénie Anémie hémolytique Agranulocytose et anémie arégénérative

Les effets secondaires spécifiques de chaque antipyrétique sont également observés, en voici quelques exemples donnés dans le Tableau 30.

Tableau 29: Effets secondaires spécifiques de quelques AINS, d'après Lunn 2006, modifié

Molécules	Effets secondaires
Acétaminafène (paracétamol)	Peu employé en médecine vétérinaire, contre indiqué chez le chat. Risque d'hépatotoxicité en cas de surdosage.
Acide acétylsalicylique (aspirine)	Irritations intestinales, saignements, à bannir en cas d'ulcères gastriques Réduction de l'agrégation plaquettaire A utiliser avec précaution lors de pathologies hépatique ou rénale sévères
Carprofène	Irritations intestinales modérées A éviter en cas de troubles de la coagulation Hépatotoxicité idiosyncratique reportée chez le chien
Kétoprofène	Irritations intestinales, saignements, à éviter en cas d'ulcères gastriques Réduction de l'agrégation plaquettaire Hépatotoxicité et néphrotoxicité potentielles

Ainsi, les AINS sont à utiliser avec précaution, notamment chez les sujets âgés ou débilisés (Lunn, 2006).

▪ Les corticoïdes

Les corticoïdes ont un effet antipyrétique connu de longue date. Leur action s'exerce par une inhibition des gènes codant pour nombre de cytokines, entraînant donc une diminution de la fièvre. Ils auraient également une action inhibitrice de la COX 2 directement dans l'hypothalamus. Les glucocorticoïdes endogènes font donc partie des antipyrétiques endogènes, jouant un rôle dans les mécanismes de rétrocontrôle positif de la fièvre (Gogny, 2007). Cependant, leur rôle anti-inflammatoire et déprimeur de l'immunité est dangereux

lors de FOAD, car ils peuvent exacerber une pathologie infectieuse sous-jacente. Ils ne devraient donc jamais être utilisés en premier choix lors de FOAD, et leur utilisation doit se limiter au traitement d'une cause définie de FOAD (Johannes et Cohn, 2000).

- **Les techniques de refroidissement externes**

Le refroidissement externe est utilisé depuis l'antiquité comme méthode de lutte contre la fièvre. Cependant, s'il est très efficace lors d'hyperthermie, son utilisation doit être raisonnée lors de fièvre. En effet, lors de fièvre, c'est la température de consigne hypothalamique qui est modifiée, les mécanismes de thermorégulation sont donc mis en jeu pour augmenter la température corporelle. Ainsi, toute tentative de refroidissement du corps (bain froid, alcool) va à l'encontre des mécanismes de thermorégulation de l'organisme, qui va tout faire pour augmenter sa température corporelle, en épuisant ses réserves énergétiques. Ces techniques sont donc à utiliser en complément d'un traitement antipyrétique chimique qui diminuera la température de consigne hypothalamique, évitant ainsi à l'organisme de s'épuiser (Plaisance et Mackowiak, 2000 ; Lunn, 2006;).

Lors de la démarche diagnostique, les traitements non spécifiques doivent donc être mis en œuvre en dernier recours, si l'état de l'animal le permet, ce qui évitera de masquer l'apparition de nouveaux symptômes, et de retarder le diagnostic final. Ils sont à réaliser avec précaution, de façon raisonnée et les animaux traités doivent faire l'objet d'une surveillance accrue.

2^{ème} partie : Etude des cas de FOAD dans l'espèce canine à l'ENVL de 2004 à 2007

I. Introduction

Nous avons vu dans une première partie les données actuelles en médecine vétérinaire concernant les FOAD. Les quelques études réalisées nous ont donné un spectre diagnostique intéressant concernant cette entité : il semble en effet qu'un diagnostic puisse être atteint dans souvent moins de 90% des cas, avec une prédominance de maladies à médiation immune, puis de maladies infectieuses.

Nous allons, dans cette étude, nous intéresser aux cas de FOAD pris en charge au Centre Hospitalier d'Enseignement Vétérinaire de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, des années 2004 à 2007.

Nous tenterons de définir, à partir de ces cas, quelles sont les catégories diagnostiques rencontrées et quelle est leur importance relative. Nous nous pencherons ensuite plus précisément sur la démarche diagnostique adoptée et l'on tentera d'évaluer par des paramètres concrets son efficacité.

II. Sujets, matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective dont la base de données est constituée par les cas enregistrés au Centre Hospitalier d'Enseignement Vétérinaire de Lyon (CHEV) entre le 01/01/04 et le 31/12/07.

A. Définition des cas

Ont été inclus dans l'étude les cas satisfaisant à la définition :

- Chien présentant un syndrome fébrile évoluant depuis plus d'une semaine de façon continue ou intermittente, pour lequel aucun diagnostic n'a été obtenu après la réalisation d'examens complémentaires de base.
- La température rectale limite considérée comme fièvre était : 39,9°C (Cunningham, 2002).

- Seuls les chiens présentant un ou plusieurs symptômes induits par le syndrome fébrile ont été inclus. Ceci comprenait une température rectale augmentée de façon continue ou intermittente, une dépression, une anorexie, un état algique avec possible boiterie inconstante, sans autre symptôme inexpliqué. En effet, certains chiens présentaient des symptômes relatifs à une maladie intercurrente, ceux-ci sont entrés dans l'étude et ces symptômes ont été relevés.

B. Données collectées

Pour chacun des cas, ont été systématiquement relevés :

- L'âge, le sexe, la race
- Le statut de référé ou non, ainsi que le temps de référence (calculé comme l'intervalle entre la première consultation chez le vétérinaire traitant motivée par le syndrome fébrile et la première consultation à l'ENVL en rapport avec ce syndrome).
- Anamnèse : le type de profil fébrile (fièvre continue ou intermittente), sa durée d'évolution, la réponse aux éventuels traitements ont été relevés. Les examens complémentaires réalisés par les vétérinaires consultés n'ont pas été notés, sauf en cas d'anomalies notables des résultats.
- Commémoratifs : le statut vaccinal (seul le fait de ne pas être vacciné a été signalé), les voyages éventuels dans le sud de la France ou à l'étranger, ainsi que les maladies intercurrentes et symptômes associés (ainsi que les traitements de celles-ci) ont été renseignés.
- Les traitements antérieurs reçus et les traitements en cours ont été rapportés (seuls les traitements spécifiques de l'épisode fébrile ont été relevés, en les hiérarchisant de façon chronologique.) Seules les molécules ont été données.
- La température rectale d'admission (hyperthermie ou non) a été mesurée. Seul le statut hyperthermique ou non a été noté lorsque la température n'était pas disponible. Les mesures de températures rectales lors de l'hospitalisation ont été rapportées lorsqu'elles présentaient une particularité.
- Les anomalies relevées lors de l'examen clinique (comprenant une bandelette urinaire et lecture de densité au réfractomètre, reportées lors d'anomalie).

- Les examens complémentaires réalisés, hiérarchisés chronologiquement (étape 1 ; 2 ; 3)
- Le diagnostic final (noté 0 quand il n'a pas été possible de l'établir)
- Le temps pour atteindre le diagnostic, à partir de la première consultation à l'ENVL (TAD)
- Les examens complémentaires déterminant pour le diagnostic final
- L'évolution (guérison, rechute, décès lié à la FOAD). Les propriétaires ont été contactés afin de connaître l'évolution des symptômes de leur animal, la base de données étant très souvent incomplète. Cependant, tous n'ont pas pu être joints. Le devenir de certains cas reste donc en suspens.
- Le coût de la prise en charge, de la première consultation à l'ENVL à la date d'établissement du diagnostic, ou de la dernière consultation lors de véritables FOI.

C. Catégorisation des cas

Des catégories de diagnostics finaux ont été réalisées :

- ✓ Groupe 1 : maladies infectieuses
- ✓ Groupe 2 : maladies inflammatoires incluant les maladies à médiation immune
- ✓ Groupe 3 : maladies tumorales
- ✓ Groupe 4 : miscellanées
- ✓ Groupe 5 : véritables FOI

Le groupe 5 a été divisé en deux, en fonction du motif de non diagnostic : en effet, certains propriétaires ayant refusé la poursuite de l'investigation, celle-ci a donc été interrompue avant qu'un diagnostic n'ait pu être atteint. Cette sous-catégorie a été appelée : « investigation non achevée ». Les autres cas du groupe 5 sont appelés « véritables FOI ».

D. Examens complémentaires réalisés

1) Bilan hématologique

Au minimum une numération formule (NF) a été réalisée dans chacun des cas. Dans la plupart des cas, la répétition de celle-ci a été effectuée. Une lecture du frottis accompagnait chaque NF.

Dans le cas de troubles de la coagulation rapportés dans l'anamnèse, ou dont les signes ont été détectés à l'examen clinique, un bilan d'hémostase a été demandé.

La mesure des vitesses de sédimentation a été demandée dans quelques cas.

Ces examens ont été effectués par le laboratoire d'Hématologie, Cytologie et Immunologie de l'ENVL.

2) Bilan biochimique

Celui-ci n'a été réalisé que lors d'anomalies de certains paramètres rapportées dans l'anamnèse ou lors de suspicion de maladies pouvant entraîner des modifications du profil biochimique. Le bilan de base comprend les dosages de l'urée, la créatinine, les phosphatases alcalines (Pal) et alanine aminotransférases (AIAT). La mesure du trypsinogène par la méthode des TLI, les folates, B12 et amylase ont été demandé dans le cadre de l'exploration d'une malassimilation. La mesure des TLI a également été réalisée lors d'une suspicion de pancréatite. Un bilan thyroïdien a également été réalisé comprenant le dosage des T4, TSH, triglycérides et cholestérol, selon les indices récoltés lors de la démarche diagnostique. D'autres paramètres ont ponctuellement été mesurés, comme la ferritinémie, la calcémie (Ca), la progestéronémie, selon les indices précédemment récoltés.

La mesure de protéines totales et l'électrophorèse de celles-ci ont été réalisées dans la majorité des cas.

Ces dosages ont été réalisés au Laboratoire d'analyses biochimiques médicales de l'ENVL.

3) Imagerie

Une radiographie thoracique et une échographie abdominale ont été réalisées dans la majorité des cas lors de la première étape d'investigation, dans le service d'imagerie de l'ENVL.

Des examens plus spécifiques ont parfois été réalisés en fonction des indices récoltés lors de la démarche diagnostique (radiographies du rachis, échocardiographie, bronchoscopie, pharyngoscopie). Un scanner a également été prescrit, et réalisé dans un service équipé indépendant du CHEV.

4) Examens cytologiques

L'examen du culot urinaire a été réalisé en routine.

Des arthrocentèses ont été effectuées lors de la détection d'inflammation de certaines articulations, avec examen cytologique du liquide synovial.

Des cytoponctions ont été effectuées sur les masses cutanées et nœuds lymphatiques anormaux. Lors de la découverte d'une masse abdominale à l'échographie, celle-ci a fait l'objet d'une ponction échoguidée.

L'examen cytologique du LCR a également été réalisé, notamment lors de cervicalgie.

Des lésions cutanées inexplicables ont fait l'objet de biopsies.

Un myélogramme a été réalisé lors d'anomalies de la numération formule (moelle prélevée à la jonction chondro-costale ou sur une crête iliaque).

Des colorations spécifiques ont été réalisées lors de suspicion d'infestation parasitaire.

Les lames obtenues ont été soumises au Laboratoire d'Hématologie, de Cytologie et d'Immunologie de l'ENVL.

5) Tests sérologiques, recherches PCR et tests immunologiques

Les examens sérologiques pour rechercher des maladies infectieuses telles que l'Ehrlichiose, la Leishmaniose, la Brucellose, la Néosporose, la Borreliose, une Rickettsiose et

la Maladie de Carré ont été réalisées au Laboratoire Départemental Vétérinaire du Rhône ainsi que certaines recherches PCR pour ces maladies. D'autres recherches PCR ont été réalisées par le laboratoire Scanelis, ainsi que certaines sérologies, à la discrétion des cliniciens.

Si ces examens avaient déjà été réalisés à l'initiative des praticiens, avant la prise en charge par le CHEV, ils ont été refaits, dans l'hypothèse d'une cinétique de réaction immunitaire, et également selon la difficulté d'interprétation des résultats semi-quantitatifs fournis par certains laboratoires.

Les tests immunologiques comme le dosage des anticorps anti-nucléaires (ACAN), les tests de Coomb's direct et indirect et le dosage des anticorps anti-plaquettes ont été réalisés par le laboratoire d'Hématologie, d'Immunologie et de Cytologie de l'ENVL.

6) Autres examens complémentaires

Les cultures urinaires, de liquide issu de lavage broncho-alvéolaire, ou à partir de matériel issu de biopsie ont été réalisées par le Laboratoire Vétérinaire Départemental du Rhône.

Certains cas ont fait l'objet de recherches coproscopiques, selon les indications fournies par l'anamnèse et les données cliniques, notamment lors de suspicion d'angiostrongylose ou d'antécédents de diarrhée signalés.

Ces recherches ont été traitées par le Laboratoire de Parasitologie de l'ENVL.

7) Modalités de prise en charge

Lors de la présentation d'un animal référé pour une FOAD mais non en crise lors de la consultation, il a été proposé aux propriétaires d'attendre une nouvelle crise (si l'état de l'animal le permettait), afin de réaliser des examens complémentaires plus informatifs. De même, si l'animal était sous traitement, il a été proposé aux propriétaires de revenir pour une exploration après l'arrêt du traitement.

III. Résultats

Un tableau résumant tous les cas est consultable en annexe.

A. Catégories diagnostiques

Intéressons nous d'abord aux catégories diagnostiques, leurs natures et leurs importances. Il semble que trois catégories distinctes se dégagent. Il s'agit des maladies infectieuses, des maladies inflammatoires et des véritables FOI. Nous avons donc modifié les catégories diagnostiques prévues, avec le groupe 1 pour les maladies infectieuses, le groupe 2 pour les maladies inflammatoires, comprenant les maladies à médiation immune, le groupe 3 pour les cas non diagnostiqués.

Voici la répartition des 22 cas de notre étude dans ces groupes :

Les maladies infectieuses représentaient 4 cas sur 22, avec deux cas d'Ehrlichiose, un abcès sous lombaire et une pyélonéphrite.

Les maladies inflammatoires et à médiation immune représentaient la majorité des cas pour lesquels un diagnostic final a pu être obtenu, avec 8 cas sur 12. Parmi cette catégorie, on retrouve les méningo-encéphalomyélites aseptiques suppurées (3 cas sur 8), une polyarthrite à médiation immune, une thrombopénie et neutropénie à médiation immune, un syndrome lupique, ainsi qu'une panniculite profonde idiopathique compliquée d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* accompagnée d'un syndrome néphrotique compatible avec une glomérulonéphrite, et enfin plus rare, une panniculite nodulaire stérile et panstéatite du Braque de Weimar.

Enfin, la catégorie des cas non diagnostiqués représentait presque la moitié des cas de l'étude (10 cas sur 22). Nous avons distingué les cas d'investigations non terminées (3 cas) des véritables FOI (7 cas). Parmi les cas de véritables FOI, nous comptons :

- un chien ayant présenté une guérison (plus de signes clinique depuis 10 mois, sans traitement)
- deux chiens sous contrôle avec traitement
- deux chiens euthanasiés des suites de la FOI
- deux chiens perdus de vue

Le Tableau 30 résume les différents cas étudiés et leur répartition en trois groupes.

Tableau 30: Les différentes catégories diagnostiques obtenues et leur importance

Groupe 1 : Maladies infectieuses	Groupe 2 : Maladies inflammatoires et à médiation immune	Groupe 3 : absence de diagnostic		Total
		Investigations interrompues	Véritables FOI	
Ehrlichioses : 2 Abscessus sous-lombaire : 1 Pyélonéphrite : 1	Méningo-encéphalomyélite aseptique suppurée : 3 Polyarthrite à médiation immune : 1 Thrombopénie et neutropénie à médiation immune : 1 Syndrome lupique: 1 Panniculite profonde idiopathique et syndrome néphrotique : 1 Panniculite nodulaire stérile et panstéatite du Braque de Weimar : 1	3	7	
4	8	3	7	22

B. Analyse épidémiologique

1) Sexe

Concernant le sexe des animaux ayant participé à l'étude, nous avons obtenu une majorité de femelles avec 15 cas, soit 68% de l'effectif total. La Figure 27 représente cette répartition des cas en fonction du sexe des malades.

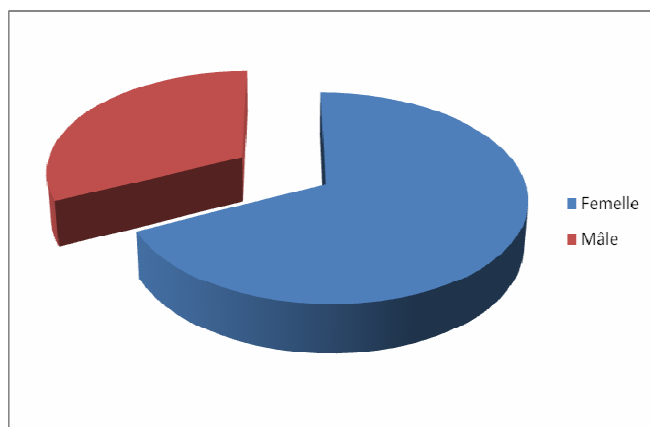


Figure 27: Représentation de la répartition des cas en fonction du sexe

Un test du Khi2 d'ajustement ne permet pas de conclure à l'existence d'une différence significative entre cette distribution des sexes et une distribution de ratio 1 :1 ($p=0,088$).

2) Age

L'âge moyen des animaux malades était de 3,2 ans. Nous pouvons observer cette distribution sur la Figure 28, qui donne une représentation des âges des malades (en mois).

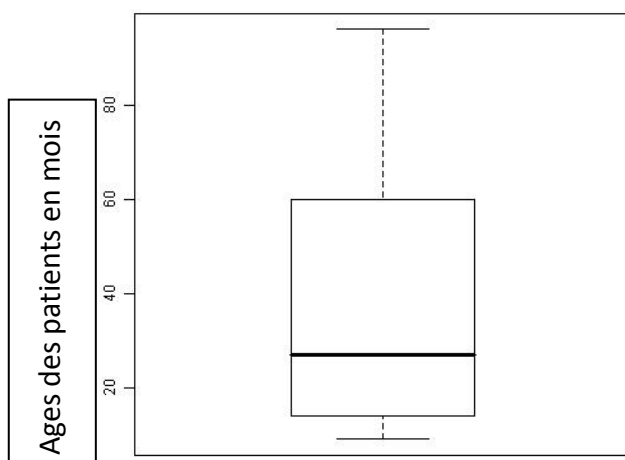


Figure 28: Représentation graphique des âges des malades (en mois)

Nous pouvons donc observer que 50% des chiens avaient moins de 24 mois, et que 75% des animaux étaient âgés de moins de 60 mois, soit 5 ans.

Au-delà de la moyenne d'âge générale des malades, il semblait intéressant de savoir s'il existait une différence d'âge entre les catégories diagnostiques. Nous avons donc comparé celles-ci. Voici la représentation graphique des distributions des âges des animaux

selon les catégories diagnostiques (Figure 29).

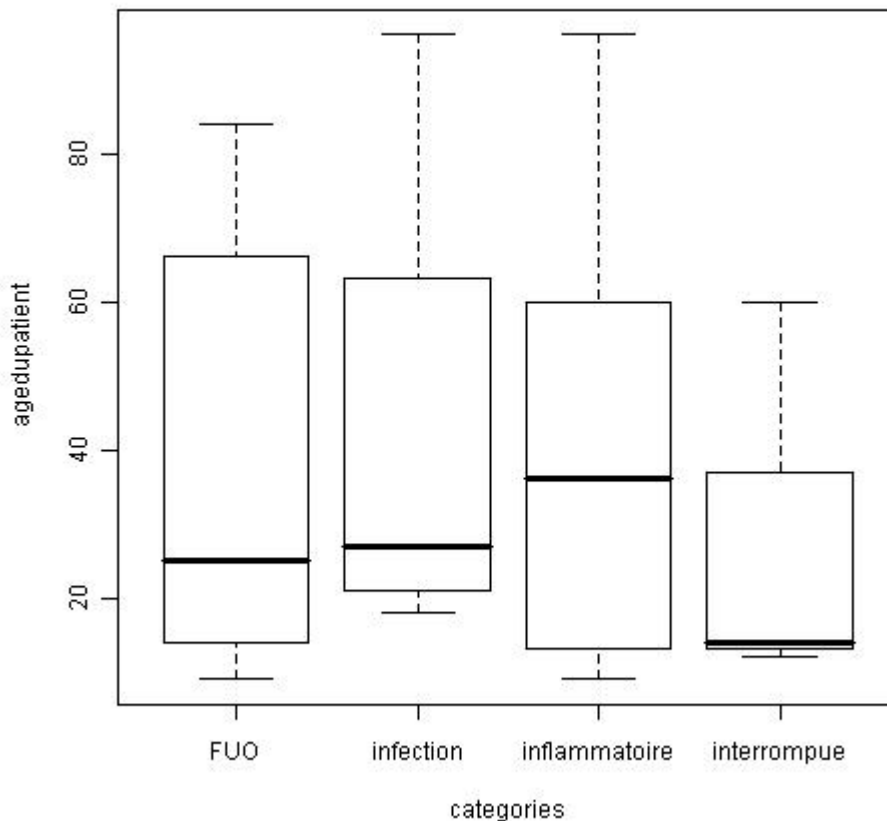


Figure 29: Représentation graphique des âges des animaux malades en fonctions de la catégorie de diagnostic final

La comparaison des moyennes d'âge en fonction des catégories diagnostiques par un test non paramétrique de Kruskal-Wallis a montré qu'il n'existait pas de différence significative entre ces valeurs ($p > 0,05$).

3) Races concernées

Parmi les races les plus représentées, nous avons répertorié trois Labradors, deux Bouviers Bernois et deux Rottweilers.

Les autres races rencontrées étaient, pour les races de petite taille : Jack Russel, Bichon maltais, Yorkshire Terrier et Shi Tzu.

Les autres chiens de moyenne et grande tailles étaient de races : Berger des Pyrénées, Springer Spaniel, Border Collie, Boxer, Golden Retriever, Setter Anglais et Braque de Weimar. L'étude comportait par ailleurs 4 chiens croisés. Le Tableau 31 résume toutes les races

rencontrées dans cette étude et leur importance.

Tableau 31: Races représentées dans l'étude et nombres de cas concernés

Races de moyenne et grande tailles	Labradors (3), Bouviers Bernois (2), Rottweilers (2), Setter Anglais (1), Braque de Weimar (1), Golden Retriever (1), Boxer (1), Border Collie (1), Berger des Pyrénées (1), Springer Spaniel (1), Croisés (4)
Races de petite taille	Shi tzu (1), Yorkshire Terrier (1), Bichon Maltais (1), Jack Russel (1)

4) Cas référés et temps de référence

La majorité des cas vus au CHEV étaient des cas référés (19 cas sur 22). Le temps de référence moyen était de 5,2 mois. Observons la représentation graphique de ces temps sur la Figure 30 .

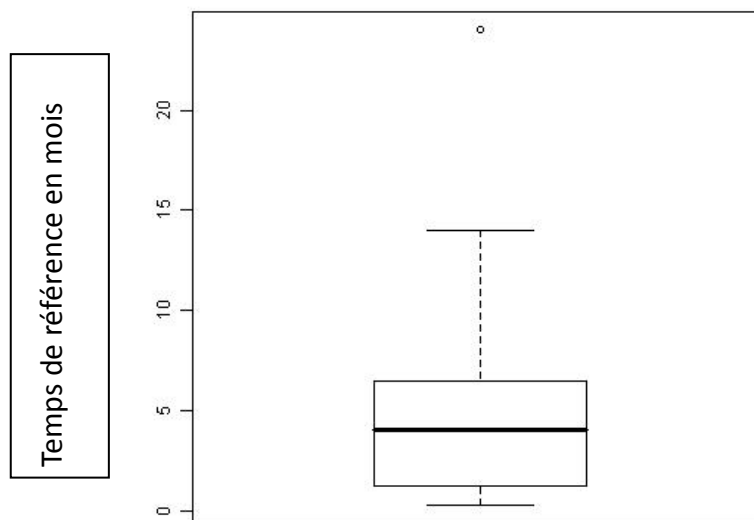


Figure 30: Représentation graphique des temps de référence (indiqués en mois)

La répartition de ces temps de référence est donc homogène, sauf pour la valeur

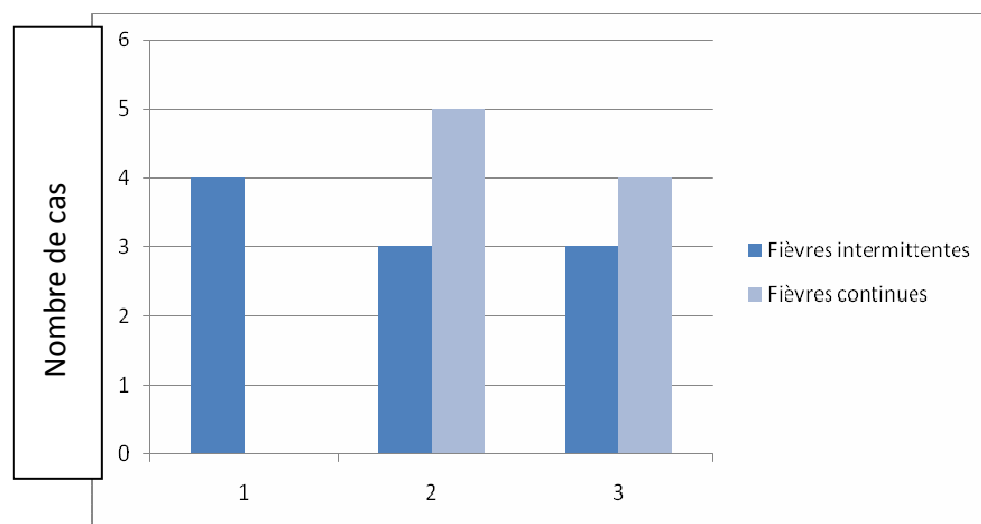
maximale qui est très supérieure aux autres. Ainsi, 50% des temps de référence sont inférieurs à 5 mois.

5) Profils fébriles

Une distinction entre les différents profils fébriles a été réalisée : nous pouvons en effet distinguer les chiens ayant présenté plusieurs épisodes fébriles intermittents de ceux ayant présenté une fièvre continue avec rémission lors du traitement et rechute dès son arrêt, ou insensibles au traitement.

Il y avait ainsi 12 cas de fièvres intermittentes et 10 cas de fièvres continues.

La question d'une relation entre le profil fébrile et la catégorie diagnostique finale s'est posée. Observons la répartition des profils fébriles entre les groupes (Figure 31) :



Groupe 1 : maladies infectieuses Groupe 2 : maladies inflammatoires
Groupe 3 : véritables FOI

Figure 31: Répartition des deux types de profils fébriles selon les groupes

En regard de ces distributions, la question d'une corrélation entre le groupe des maladies infectieuses et les fièvres intermittentes s'est posée. Cependant, un test de la médiane n'a pas permis de conclure à une différence significative entre les cas de fièvres intermittentes et continues pour le groupe 1 ($p=0,125$). Nous n'avons donc pas pu conclure à un profil fébrile particulier pour les maladies infectieuses. De même, il n'a pas été possible de conclure à la prédominance d'un type fébrile pour les deux autres groupes.

Nous avons ensuite étudié l'influence du profil fébrile sur le temps de référence.

Le temps moyen de référence pour les cas de fièvres continues était de 1,8 mois alors que celui des cas de fièvre épisodique était de 7,6 mois, comme le montre la Figure 32.

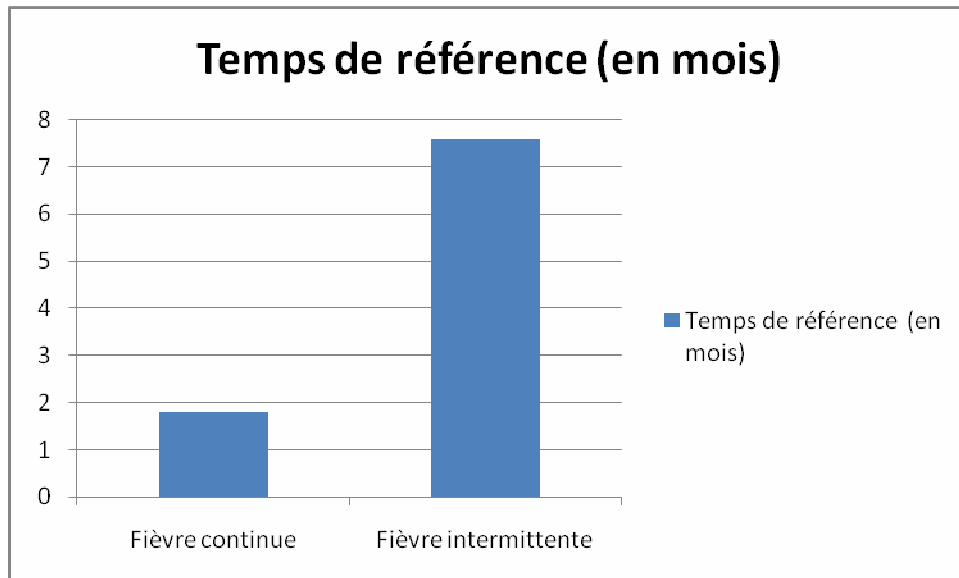


Figure 32: Temps de référence des deux types de profils fébriles

La comparaison de ces moyennes par un test non paramétrique de Wilcoxon permet de conclure à une différence significative entre les temps de référence des cas de fièvres continues et des cas de fièvres épisodiques ($p=0,018$). Le temps de référence des cas de fièvres épisodiques était donc significativement plus élevé que celui des cas de fièvres continues.

6) Autres symptômes non spécifiques rapportés

Par ailleurs, les symptômes les plus fréquemment rapportés dans l'anamnèse étaient, outre l'hyperthermie présente dans tous les cas : l'abattement dans 91% des cas, l'anorexie dans 73% des cas et un état algique dans 50% des cas. Le Tableau 32 résume les symptômes autres que l'hyperthermie rapportés dans les anamnèses des cas de l'étude.

Tableau 32: Autres symptômes non spécifiques rapportés dans l'anamnèse

Symptômes rapportés dans l'anamnèse autre que l'hyperthermie	Nombre de cas
Abattement	20
Anorexie	16
Etat algique	11
Amaigrissement	3
Diarrhée transitoire	2
Vomissements transitoires	1
Pâleur des muqueuses	1
Essoufflement	1
Œdème des membres antérieurs	1
Toux émétisante épisodique	1
Apparition de masses	1
Polydipsie	1
Adypsie	1
Chute de poils	1

D'autres symptômes peu spécifiques ont donc été rapportés, tels qu'une diarrhée passagère ou encore un amaigrissement.

7) Traitements avant référence

Tous les animaux malades avaient reçus un traitement avant leur présentation à l'ENVL. En effet, tous sauf un avaient reçu une antibiothérapie. En outre, 19 chiens sur 22 avaient également reçu un traitement anti-inflammatoire. Le Tableau 33 résume tous les traitements administrés aux animaux malades avant la première consultation à l'ENVL.

Tableau 33: Molécules utilisées comme traitement avant la première consultation au CHEV

Classes de médicaments	Molécules utilisées et nombres de cas concernés
Antibiotiques	Pénicillines (Amoxicilline, Pénicilline): 14 Tétracyclines (Tétracycline, Doxycycline) :12 Quinolones (enrofloxacin, marbofloxacin) : 11 Macrolides (clindamycine, lincomycine) : 6 Céphalosporine (céfalexine) : 3 Sulfamide (cotrimoxazole) : 2 Nitro-imidazole (métronidazole) : 2
Anti-inflammatoires	Corticoïdes (prednisolone, dexaméthasone) : 16 AINS (firocoxib, meloxicam, carprofène): 11
Autres	Imidocarbe : 6

Les pénicillines, tétracyclines et quinolones représentaient donc les trois quarts des traitements antibiotiques reçus.

Par ailleurs, les corticoïdes représentaient 60 % des traitements anti-inflammatoires reçus.

Enfin, 63% des chiens étaient sous traitement lors de la première consultation à l'ENVL.

8) Températures rectales d'admission

Seuls 5 chiens présentaient une hyperthermie lors de la première consultation à l'ENVL, avec pour seuil la valeur de 39,9°C (un chien présentait une mesure de 39,8°C, celui-ci a été compris dans le groupe des chiens hyperthermiques, compte tenu de l'incertitude due à l'opérateur et à la précision du thermomètre). 2 de ces chiens étaient sous traitement lors de la consultation et 3 avaient stoppés leur traitement plusieurs jours avant.

9) Examens complémentaires réalisés lors de la prise en charge des animaux malades

Tous les examens complémentaires réalisés dans cette étude ont été reportés dans le Tableau 34, avec pour chacun, le nombre réalisé, et la participation apportée au diagnostic.

Tableau 34: Examens complémentaires réalisés et leur intérêt dans l'obtention d'un diagnostic

Examens complémentaires réalisés	Nombre total	Ayant aidé au diagnostic	Ayant permis le diagnostic
Hématologie			
-Numération formule	42	6	
-Bilan d'hémostase	2		
-Vitesse de sédimentation	3	1	
Biochimie	51		
-Protéines sériques totales et électrophorèse des protéines	17	3	1
- bilan de base (urée, créatinine, PAL, ALAT)	11		
-autres (TLI, folates, B12, Amylase, Cholestérol, Fer, Calcium, RPCU, T4, TSH, TG, Bilirubine, Glycémie, Ionogramme, Lactates)	23		3

Imagerie	46		
-radiographies	21		
-échographies	19	1	1
-autres (endoscopies, scanner)	6		
Cytologie	57		
-culots urinaires	14		
-adénogrammes, cytoponctions de masses, biopsies cutanées	14	1	5
-myélogrammes	10	2	2
-liquide synovial	5		
-autres (LCR, LBA)	14		4
Immunodiagnostic et recherches PCR	40		
-sérologies (Leishmaniose, Ehrlichiose, Brucellose, Maladie de Carré)	13		1
-Tests de Coomb's, Acan, anticorps anti-plaquettes	16	1	1
-recherches PCR	11		
Cultures bactériennes et fongiques	15		2
Autres (coproscopie, LBA)	18		

Nous pouvons donc remarquer le grand nombre de numérations formules effectuées (42), soit un peu moins de deux par animal. Les résultats obtenus ont particulièrement aidé au diagnostic dans six cas (notamment lors de suspicion d'Ehrlichiose avec une anémie arégénérative et une thrombopénie).

En effet, voici les résultats des numérations formules obtenus, résumés dans le Tableau 35.

Tableau 35: Résultats des NF réalisées

Anomalies observés à la numération formule	Nombres d'analyses concernées	Pourcentage par rapport au nombre total de NF effectuées (42)
Leucocytose neutrophilique	21	50%
Anémie	18	43%
Thrombopénie	9	21,5%
Neutropénie	5	12%
Absence d'anomalie	9	21,5%

Les anomalies de la numération formule les plus fréquemment observées sont donc une leucocytose neutrophilique et une anémie.

Par ailleurs, 3 mesures de la vitesse de sédimentation ont été réalisées, dont une a relativement aidé au diagnostic en révélant un état inflammatoire. Les deux bilans d'hémostase effectués n'ont pas révélés d'anomalie.

De plus, 51 analyses biochimiques ont été réalisées : la mesure des protéines totales sériques et l'électrophorèse des protéines ont été réalisées dans plus des trois quart des cas. Cet examen a particulièrement aidé au diagnostic dans 3 cas (par exemple avec l'hyperglobulinémie dans un cas d'Ehrlichiose) et a permis l'établissement du diagnostic dans un cas (hypoalbuminémie, hypogammaglobulinémie et pic monoclonal en alpha2globulines très important, compatible avec un phénomène inflammatoire aigue, en accord avec un RPCU élevé ont permis de conclure à une glomérulonéphrite).

Les bilans biochimiques de base ont été réalisés pour environ un cas sur deux, mais n'ont permis l'établissement d'aucun diagnostic.

Les examens cytologiques ont été les examens les plus demandés, avec une totalité de 57 examens effectués. Parmi les examens complémentaires ayant permis l'établissement d'un diagnostic, la majorité était composée des examens cytologiques. L'examen du culot urinaire a été réalisé 14 fois, soit dans 63% des cas, mais n'a permis l'obtention d'aucun diagnostic.

14 examens cytologiques de nœuds lymphatiques et masses ponctionnées ou ayant fait l'objet d'une biopsie ont été réalisés, et ont aidé à un diagnostic et permis l'établissement de 5 diagnostics.

10 myélogrammes ont été effectués, avec deux ayant aidé au diagnostic (Ehrlichiose à *E. canis* cas n°12 et syndrome lupique cas n°14) et deux ayant permis un diagnostic (neutropénie et thrombopénie à médiation immunitaire, cas n°17 et Ehrlichiose, cas n°22)

Quant à l'imagerie, 46 examens ont été réalisés, et représentant environ une radiographie et une échographie par cas. Ces examens ont aidé à un diagnostic (échographie de la région lombaire pour l'abcès sous lombaire, cas n°1) et permis l'établissement d'un diagnostic également (pyélonéphrite, cas n°3).

Concernant les tests d'immunodiagnostic et recherches PCR, 40 examens ont été effectués : 13 sérologies ont été demandées mais une seule s'est révélée positive et a permis l'obtention d'un diagnostic (Ehrlichiose à *E. canis*, cas n°12). Sur les 16 tests immunologiques, aucun n'a permis l'établissement d'un diagnostic, et un seul a aidé au diagnostic (dosage des Acan pour le diagnostic d'Ehrlichiose, cas n°22). 11 recherches PCR ont été réalisées, aucune n'a permis l'obtention d'un diagnostic.

15 cultures bactériennes et fongiques ont été demandées sur divers matériel (ponctions, LBA), seules 2 ont permis l'obtention d'un diagnostic (la pyélonéphrite cas n°3 et la panniculite surinfectée, cas n°8).

Enfin, les autres examens demandés ont été peu informatifs, c'est le cas par exemple des LBA qui n'ont permis l'obtention d'aucun diagnostic

10) Temps pour atteindre un diagnostic

Le temps moyen pour atteindre un diagnostic était de 27 jours. Voyons la représentation graphique des différents TAD sur la Figure 34.

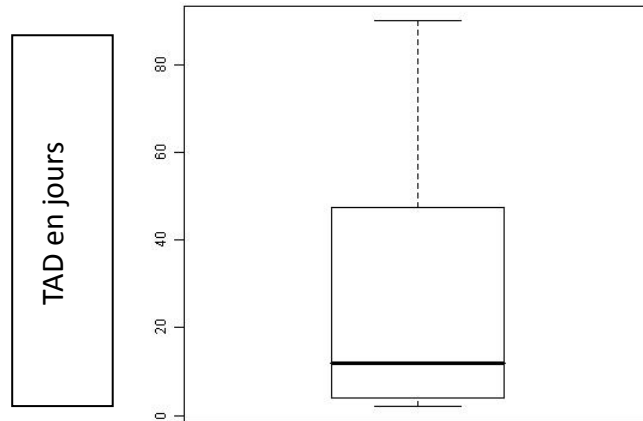


Figure 33: Temps pour atteindre un diagnostic (en jours)

Nous pouvons donc observer que 50% des diagnostics ont été atteints en moins de 12 jours, et que 75% des diagnostics ont été atteints en moins de 35 jours.

Il paraissait ensuite intéressant de se pencher sur l'influence d'un traitement en cours lors de la première consultation au CHEV, sur le temps pour atteindre un diagnostic. La Figure 35 illustre ces TAD en fonction d'un traitement en cours ou non lors de la première consultation à l'ENVL.

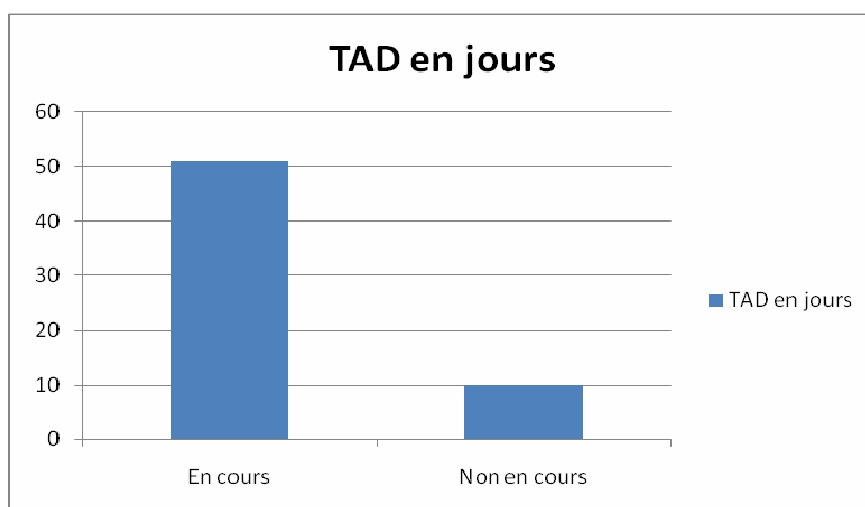


Figure 34: Temps pour atteindre un diagnostic en fonction d'un traitement en cours lors de la première consultation

Il semble donc que le temps pour atteindre un diagnostic ait été augmenté lorsque l'animal était sous traitement lors de la première consultation à l'ENVL. En effet, la réalisation d'un test non paramétrique de Wilcoxon a permis de conclure à une différence significative entre les moyennes des TAD, selon si un traitement était en cours ou non ($p=0,018$). Ainsi, le temps pour atteindre un diagnostic a été significativement plus long lorsque le malade était sous traitement lors de sa première visite.

11) Coût de la prise en charge des animaux malades

Le coût moyen de la prise en charge a été de 555 euros.

IV. Discussion

A. Catégories diagnostiques

Concernant les catégories diagnostiques obtenues, le groupe des maladies inflammatoires et à médiation immune est le principal, avec 8 cas sur 22 soit 36% des cas totaux ou 67% des cas ayant permis un diagnostic. Il s'agit donc de la catégorie diagnostique largement majoritaire.

Viennent ensuite les maladies infectieuses avec 4 cas sur 22 ou 18% des cas totaux, ou encore 33% des cas ayant permis un diagnostic.

Ainsi, nos deux catégories diagnostiques sont concordantes avec les données de la littérature, qui placent les maladies inflammatoires comme catégorie majeure avec 30% de tous les cas étudiés dans les différentes études, puis les maladies infectieuses avec 26%.

Parmi les maladies à médiation immune, nous remarquons que notre étude ne compte qu'une seule polyarthrite à médiation immune alors que cette maladie est la première cause de FOAD canine selon la littérature (Dunn et Dunn 1998, Lunn 2004, Battersby et coll., 2006). Ceci peut éventuellement s'expliquer par le recrutement strict des cas présentant uniquement un syndrome fébrile, contrairement par exemple à l'étude de Battersby et coll., dans laquelle tous les cas comportant, dans la lettre de référence, le symptôme fièvre, ont été étudiés. Ainsi, certains cas satisfaisant à cette définition ont été

écartés de notre étude, lorsqu'un symptôme était manifeste à la première consultation, comme une inflammation articulaire par exemple.

Enfin, il est étonnant de noter que notre étude comporte 2 cas sur 22 de panniculites, qui est une maladie rare dans l'espèce canine, et qui n'avait été rapportée que deux fois sur les 236 cas étudiés dans la littérature.

D'autre part, le groupe des maladies infectieuses est composé de maladies qui avaient déjà été rapportées dans les études précédentes : ehrlichioses, abcès et pyélonéphrite.

Concernant la catégorie des non diagnostics, elle représente dans notre étude 11 cas sur 22. Cependant, les véritables FOI ne comptent que 7 cas, soit 32% des cas totaux. On a donc environ un tiers des cas qui demeure des fièvres d'origine indéterminée, ce qui est considérablement plus que les 16% de moyenne sur tous les cas de la littérature (Dunn et Dunn, 1998 ; Lunn, 2004 ; Battersby et coll., 2006). Cependant, nous pouvons remarquer que cette catégorie diagnostique est en progression au fil des ans, avec 23% des cas pour l'étude la plus récente en médecine vétérinaire canine (Battersby et coll., 2006). Ce phénomène est également observé en médecine humaine, avec plus de 50% de véritables FOI dans l'étude de Vanderschueren et coll. (Vanderschueren et coll., 2003)

D'autre part, on remarque que le coût moyen de la prise en charge des cas de FOAD à l'ENVL est de 555 euros, ce qui est largement en dessous de la seule donnée disponible en médecine vétérinaire fournie par l'étude de Battersby qui est de 1786 euros. La question se pose donc de l'influence des moyens mis en jeu pour atteindre le diagnostic, et l'importance de la catégorie des fièvres non résolues.

Par ailleurs, nous pouvons remarquer l'absence de cas de maladies tumorales dans notre étude, contrairement aux données fournies par la littérature dans lesquelles elles représentent 16% des cas totaux. Nous pouvons dès lors nous interroger sur un biais de recrutement rétrospectif. En effet, la recherche des cas s'est faite d'abord par mot-clés puis par une revue des motifs et conclusions de toutes les consultations de médecine interne

dans la période considérée, ce qui exclue les cas pour lesquels la fièvre n'a pas été renseignée dans ces catégories.

B. Etude épidémiologique

Il semblerait intéressant de savoir si un profil type du chien atteint de FOAD se dégage de l'étude.

Concernant d'abord le sexe des animaux malades, notre étude comporte une majorité de femelles (68%) mais ceci n'est pas significatif, il ne semble donc pas se dégager de prédisposition sexuelle concernant les FOAD.

La moyenne d'âge des chiens est de 3,2 ans, avec les trois quarts des chiens âgés de moins de 5 ans. Nous pouvons donc préciser le profil du chien atteint de FOAD comme un jeune adulte ou adulte. Cette âge moyen est inférieur à celui rapporté dans les études de Dunn et Dunn et Battersby qui était de 4,6 ans (Dunn et Dunn, 1998 ; Battersby et coll., 2006). De plus, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les moyennes d'âge des différentes catégories, ce qui était également le cas dans l'étude de Battersby et coll. (2006), contrairement à l'étude de Dunn et Dunn (1998) qui concluait à une moyenne d'âge supérieure pour le groupe des néoplasies et inférieure pour le groupe des miscellanées. Ces deux groupes étant absents de notre étude, la comparaison n'est donc pas permise.

Parmi les races concernées par l'étude, les plus représentées sont les Labradors, Bouviers Bernois et Rottweilers. Il s'agit sans doute également de races très représentées dans la clientèle, il semble donc difficile de parler de prédisposition raciale. Par ailleurs, il est intéressant de noter que les chiens croisés sont très minoritaires dans cette étude. La question peut alors se poser d'une sensibilité moindre de ces chiens croisés à manifester une FOAD. Ou peut-être s'agit-il seulement d'une sous représentation de ces chiens dans la clientèle du CHEV.

C. Référence, particularités de commémoratifs et d'anamnèse

La moyenne des temps de référence est de 5,2 mois, qui est un intervalle de temps relativement long quand il s'agit de maladies. Cependant, ce temps est à relier avec le profil fébrile : le temps de référence des fièvres continues est significativement plus court avec 1,8 mois en moyenne, que celui des fièvres épisodiques qui est de 7,6 mois. Ceci est parfaitement compréhensible, les fièvres épisodiques comprenant par définition des périodes asymptomatiques pouvant durer plusieurs mois, qui augmentent considérablement l'intervalle de temps avant lequel le vétérinaire traitant décide de référer le cas.

Ce temps moyen de référence relativement long peut également être rapproché des traitements effectués avant la première consultation à l'ENVL. En effet, nous avons pu observer que la totalité des chiens avaient reçu un traitement avant référence, avec souvent de nombreux essais thérapeutiques antibiotiques et également une corticothérapie dans une grande majorité des cas.

De plus, 63% des chiens étaient encore sous traitement lors de leur première visite à l'ENVL, et un allongement significatif du temps nécessaire pour atteindre un diagnostic a été observé pour ces chiens, avec un temps moyen de 51 jours, contre 10 jours pour les autres. Ceci avait également été observé dans l'étude de Battersby et coll. (2006). De plus, une étude de la présence de fièvre lors de l'admission et le temps pour atteindre un diagnostic avait été réalisé, montrant une différence significative entre les chiens hyperthermiques et les autres (Battersby et coll.). Dans notre étude, seuls 5 chiens avaient une température rectale supérieure ou égale à 39,9°C lors de la première consultation. Un diagnostic a été permis pour 3 d'entre eux. Il nous paraissait donc peu intéressant de comparer le TAD entre les chiens fébriles et normothermes lors de la première consultation à l'ENVL étant donné le très petit effectif concerné, et le manque de significativité des résultats qui auraient alors été obtenus.

Concernant les symptômes autres que l'hyperthermie rapportés par les propriétaires, l'abattement et l'anorexie sont les plus fréquemment retrouvés (respectivement à 91 et 73%). Ceci paraît logique, comme ils sont très souvent induits par la fièvre. En revanche, un état algique, qui se manifeste par des boiteries changeantes ou encore des difficultés locomotrices est retrouvé dans 50% des cas. Ceci peut être troublant pour le praticien, et

l'orienter vers de fausses pistes, notamment de troubles musculo-squelettiques. En effet, cet état algique semble en fait toucher les chiens sans distinction de catégories diagnostiques finales, avec pour notre étude, 5 chiens atteints de maladies inflammatoires ou à médiation immune, 5 chiens présentant une véritable FOI et un chien souffrant d'Ehrlichiose.

D. Démarche diagnostique

Nous allons maintenant essayer d'évaluer la pertinence des examens complémentaires effectués lors de la prise en charge de ces cas de FOAD.

On observe tout d'abord qu'un total de 42 numérations formules a été réalisé dans cette étude, soit une moyenne de 2 numérations formules par cas. En effet, il s'agit de l'examen de base réalisé systématiquement en première intention, et très fréquemment renouvelé, afin d'observer une éventuelle évolution. La moitié de ces numérations ont révélé une leucocytose neutrophilique, qui est peu spécifique, mais reste toutefois informative. De plus, 43% de ces numérations ont permis de déceler une anémie, qui est une modification de l'hémogramme qui peut orienter facilement vers de nouveaux examens complémentaires. Finalement, les numérations formules ont permis de relever des anomalies dans 78,5% de toutes les NF réalisées, ce qui permet donc d'obtenir des premiers indices en vue d'orienter le plan d'investigation. Ainsi, si toutes les numérations formules réalisées n'ont véritablement contribué à l'obtention d'un diagnostic que dans 6 cas, elles restent un examen complémentaire de choix en première intention pour la récolte d'indices en vue de l'élaboration du plan d'investigation.

Concernant les analyses biochimiques, un total de 51 analyses a été réalisé. En outre, la mesure des protéines totales sériques et l'électrophorèse des protéines ont été effectuées pour les trois quart des cas. Si ces analyses n'ont été déterminantes pour le diagnostic que dans 4 cas, les informations qu'elles apportent sont toujours intéressantes, en vue de distinguer un phénomène inflammatoire aiguë d'un phénomène inflammatoire chronique, ou encore déceler un éventuel profil évocateur d'Ehrlichiose ou de Leishmaniose par exemple.

L'imagerie médicale a, pour sa part, contribué à l'obtention d'un diagnostic dans deux cas. Pourtant, 46 examens d'imagerie avaient été réalisés, avec une radiographie du thorax et une échographie abdominale effectuées pour la quasi-totalité des cas, soit en première intention, soit suite à une indication particulière. Il est intéressant de noter que bon nombre de radiographies du thorax ont révélé des anomalies, et ont motivé la réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire, qui ont tous été infructueux. Nous pouvons alors nous poser la question du danger de l'interprétation d'anomalies radiographiques pulmonaires sans signes cliniques associés.

Concernant les tests immunologiques, 40 tests ont été effectués, selon les indications récoltées dans les premières étapes de l'investigation. Parmi eux, 11 recherches PCR ont été effectuées et n'ont pas donné de résultats positifs, sauf une, qui, en accord avec les données cliniques et autres examens complémentaires, a été considérée comme faux positif. Sur les 13 sérologies effectuées, un seul résultat positif a été obtenu, et a permis l'obtention d'un diagnostic. Enfin, sur les 16 tests d'immunodiagnostic effectués, 2 dosages des anticorps antinucléaires ont participé à l'obtention d'un diagnostic. Finalement, ces tests immunologiques, sérologiques et de recherches PCR ont donné peu de résultats, malgré leur réalisation uniquement lors d'indications particulières. Il semble donc judicieux de ne pas conseiller leur réalisation en première intention ou en aveugle.

Les examens bactériologiques ont peu été demandés, avec seulement 15 cultures bactériennes et fongiques réalisées, dont 2 ayant permis l'obtention d'un diagnostic. Ainsi, ces examens apparaissent alors proportionnellement informatifs.

Enfin, les examens cytologiques sont les examens quantitativement les plus demandés, avec 57 examens cytologiques effectués. De plus, 14 d'entre eux ont été déterminants pour l'obtention d'un diagnostic. Ce sont donc de loin les examens les plus informatifs. Dans les études précédemment réalisées en médecine vétérinaire canine, 26% des examens cytologiques de l'étude de Dunn et Dunn (1998) avaient permis un diagnostic, puis 45% dans l'étude de Battersby et coll. (2006), ces examens se plaçaient dès lors comme

examen le plus informatif de la démarche diagnostique. Dans notre étude, parmi les examens cytologiques issus des ponctions à aiguilles fines comprenant les myélogrammes, 41,7% ont permis ou participé à l'obtention d'un diagnostic, ce qui s'accorde avec les données des autres études.

Enfin, un diagnostic a pu être obtenu dans 12 cas sur 22 soit à peine la moitié de l'effectif total. Ceci est à explorer également à la lumière de l'évolution des cas à l'ENVL. En effet, nombre de chiens ont été perdus de vue. Certains propriétaires ont refusé de poursuivre les investigations, pour raisons financières principalement, et enfin d'autres ont poursuivi l'investigation dans d'autres cliniques. Nous pouvons donc nous interroger sur l'influence du manque de moyens financiers et de l'absence de fidélisation de la clientèle dans la réussite des plans d'investigation menés au CHEV quant aux FOAD.

V. Conclusion de l'étude

Les résultats obtenus lors de cette étude vont globalement dans le sens des données disponibles dans la littérature concernant la médecine vétérinaire canine. Nous pouvons ainsi observer une prépondérance des maladies inflammatoires et à médiation immune, suivies par les maladies infectieuses. En revanche, les précédentes études pointaient les polyarthrites à médiation immune comme la maladie la plus fréquemment responsable de fièvre d'origine indéterminée, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Ceci peut éventuellement s'expliquer par une différence de protocoles opératoires entre les études précédentes et la notre. En effet, Battersby et ses collaborateurs avaient par exemple choisi de réaliser de façon systématique un examen cytologique des liquides synoviaux (Battersby et coll., 2006), ce qui n'a pas été le cas dans notre étude, avec une réalisation de cet examen uniquement lors d'indications notables.

Par ailleurs, ce sont les méningo-encéphalomyélites aseptiques suppurées qui sont majoritaires dans notre étude, concernant les maladies à médiation immune et inflammatoire.

Les véritables FOI occupent également une grande partie du spectre de répartition finale des cas, comme on a pu l'observer également dans les études les plus récentes parues dans la littérature.

Concernant le temps pour atteindre un diagnostic, rappelons qu'il est fortement augmenté lorsque l'animal présenté pour la première fois à l'ENVL est sous traitement. En effet, une corticothérapie peut entraîner des modifications des symptômes et également des résultats d'analyses nécessaires à l'établissement d'un diagnostic. Un conseil pratique issu de cette étude serait donc de bien avertir les propriétaires d'arrêter tout traitement en cours lors de la prise d'un rendez-vous ayant pour motif une FOAD.

Enfin, point non significatif dans cette étude, il semblerait intéressant de se pencher de nouveau sur la relation entre certaines catégories diagnostiques et un profil fébrile particulier. En effet, si nous n'avons pu mettre en relation ces deux paramètres, il serait intéressant de renouveler cet examen sur des effectifs plus importants, afin de mettre en évidence une éventuelle corrélation.

CONCLUSION

Si la fièvre est un syndrome extrêmement courant, les cas de fièvres d'origine à déterminer représentent pour autant un défi diagnostique pour le clinicien. Leur prise en charge nécessite le développement d'une démarche diagnostique raisonnée, progressive et évolutive. Il semble primordial de surveiller l'animal malade et de recueillir tout nouveau symptôme susceptible d'apparaître au cours de l'investigation.

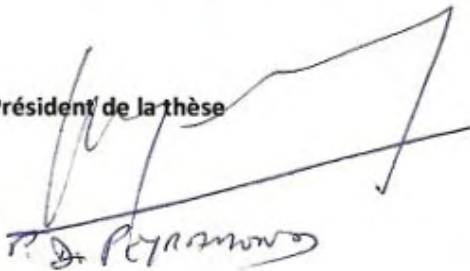
Les fièvres d'origine à déterminer constituent une entité polymorphe, tant d'un point de vue temporel qu'étiologique. Elles sont en effet parfois difficiles à cerner lors d'une première consultation : ainsi, il paraît difficile de différencier un animal en crise pour la première fois, d'une fièvre continue. Des symptômes précédemment observés ne pourraient-ils pas constituer la manifestation de crises antérieures ? La communication avec le propriétaire est alors primordiale lors de la prise en charge de tels cas.

D'un point de vue étiologique, les études menées en médecine vétérinaire permettent d'orienter la démarche diagnostique : un spectre diagnostique se dégage, avec une prédominance des maladies à médiation immune comme cause de fièvre.

Enfin, les véritables cas de fièvres d'origine indéterminée, qui demeurent mystérieux malgré des investigations nombreuses et poussées, représentent une minorité, et l'expérience montre que leur pronostic est généralement bon.

Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Professeur Jean-Luc Cadore
Département des Animaux de Compagnie
~~Medicine Interne~~
Dipl. E.C.V.I.M. (C.A.)

Le Président de la thèse



Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

LE DIRECTEUR

Stéphane MARTINOT

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **24 NOV. 2008**

Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F.N GILLY



Annexe

Le tableau résumant les cas de l'étude étant de taille conséquente, une partition de celui-ci en trois a été réalisée. La première partie comporte les détails des commémoratifs et de l'anamnèse, la seconde l'examen clinique d'admission ainsi que la majorité des examens complémentaires réalisés, puis viennent en troisième partie la suite des examens complémentaires, le diagnostic final, la durée de l'investigation, son coût et le devenir des animaux malades.

Numéro	Race	Sexe	Age	Référé, temps de référence	Evolution de la fièvre (durée, courbe thermique)	Particularités commémoratives et Anamnèse	Traitements
1	Labrador	Femelle	2 ans	oui (7 mois)	Fièvre intermittente (4 épisodes en 6 mois) avec abattement et anorexie évoluant depuis 6 mois, avec rémission lors des traitements puis rechutes	Corps étranger dans la paroi costale; Rupture tendon; Hypopion et insuffisance lacrymale	1: doxycycline et meloxicam; 2: doxycycline et prednisolone; 3: prednisolone; 4: amoxicilline et prednisolone; aucun en cours
2	Labrador	Femelle	9 mois	Oui (1,5mois)	Fièvre rétrocedant aux traitements corticoïdes, accompagnée de crises algiques et d'abattement	NF: leucocytose neutrophilique	1:marbofloxacin et carprofène; 2: prednisolone (en cours)
3	Jack Russel	Mâle	2ans et demi	oui (2ans)	Episodes fébriles avec abattement et anorexie, chutes des poils et prise de boisson augmentée, tous les 2 mois ou plus rapprochés depuis 2 ans	2 piroplasmoses et 1 mycose déjà traitées; 1 ITU; 1 voyage en Corse; Leucocytose neutrophilique rapportée par le vétérinaire traitant	Plusieurs essais antibiotiques et anti inflammatoires (molécules non connues); aucun en cours
4	Braque de Weimar	Femelle	5 ans	oui (4mois)	Episodes fébriles tous les mois depuis 4 mois; avec hyperthermie, abattement, difficultés locomotrices sur les membres postérieurs, perte de poids, œdème des antérieurs	Apparition intermittente de nodules cutanés (disparition en quelques jours)(non signalé lors de la première consultation); NF répétées par le vétérinaire traitant: légère anémie arégénérative et leucocytose neutrophilique modérée	1:enrofloxacin et prednisolone; 2: mégasolone (en cours)
5	Bichon Maltais	Femelle	20 mois	oui (10mois)	Episodes fébriles avec anorexie, adypsie, abattement, chaque mois depuis 10 mois, améliorés par une antibiothérapie	Insuffisance cardiaque diagnostiquée par son vétérinaire et traitée par du bénazépril	1 : enrofloxacin, doxycycline, lincomycine; 2 : doxycycline en cours

6	Labrador	Femelle	14 mois	oui (4mois)	Episodes fébriles avec abattement et anorexie, toux émétisante et périodes d'essoufflement depuis 4 mois	Ovh suite à un pyomètre après les 1ères chaleurs; lors d'un épisode fébrile, une hémoculture permet l'isolement d'un Staphylocoque intermedium, résistant à l'amoxicilline, aux pénicillines et à la doxycycline	1 : pénicilline, enrofloxacin 2 : lincomycine, clindamycine, cotrimoxazole (en cours)
7	Rottweiler	Mâle	1 an et demi	oui (1s)	Syndrome fébrile avec abattement, anorexie et difficultés locomotrices depuis 1 semaine, fonte musculaire de la face, selles molles	Pyalisme, fonte musculaire de la face, selles molles. Echographie abdominale: Corps étranger de densité osseuse dans l'estomac.	1 : Amoxicilline et acide clavulanique, métronidazole, cotrimoxazole, une injection de méthylprednisolone (en cours)
8	Croisé	Mâle	8 ans	oui (6 mois)	Episodes fébriles avec abattement, anorexie et pâleur des muqueuses depuis 6 mois, apparition de masses mandibulaires	Vit en partie aux îles Canaries, nombreux voyages dans pays méditerranéens. flacidité trachéale, problèmes cutanés: DAPP, otites. apparition masses mandibulaires. PUPD depuis traitement corticoïdes; leucocytose neutrophilique mise en évidence par le vétérinaire traitant; sérologie Rickettsia rickettsia positive 1/800	nombreux traitements à la doxycycline, amoxicilline et prednisolone (en cours)
9	Yorkshire Terrier	Femelle	1 an	oui (1s)	Fièvre continue depuis 1 semaine avec abattement et un épisode de vomissements	1 épisode de diarrhée et vomissements	céfalexine, marbofloxacin, acide acétylsalicylique, imidocarbe dont céfalexine et marbofloxacin en cours
10	Bouvier Bernois	Femelle	7 ans	oui (1 mois)	3 épisodes fébriles avec abattement, anorexie et perte de poids en un mois, un épisode de diarrhée	Hypokaliémie remarquée par le vétérinaire traitant; 2 mois avant épillets retirés dans la cuisse et le thorax; depuis 1 semaine, diarrhée hémorragique	carprofène
11	Springer Spaniel	Mâle	11 mois	oui (4mois)	Un épisode fébrile avec abattement, anorexie ayant rétrogradé à un traitement antibiotique et corticoïde (non connu) mais rechute à l'arrêt de la corticothérapie, avec à nouveaux les mêmes symptômes	Lors du 1er épisode, échographie abdominale: corps étranger métallique gastrique; NF: leucopénie avec lymphopénie sévère	1: imidocarbe, acide tolfénamique, amoxicilline et acide clavulanique; 2: prednisolone + doxycycline; 3: prednisolone (arrêt 3 jours avant consultation ENVL)

12	Setter Anglais	Femelle	1 an et demi	oui (10mois)	Episodes fébriles par crises: 1 crise tous les 2 mois depuis 10 mois: dysorexie puis hyperthermie et abattement. La dernière crise s'est accompagnée de difficultés locomotrices postérieures	Plusieurs séjours dans le midi. Lors de la crise d'Aout, toux et amygdalite rapportées, Lors de la crise d'Avril, troubles locomoteurs des postérieurs observés; NF: leucocytose neutrophilique	1: prednisolone, doxycycline, clindamycine, amoxicilline; 2: doxycycline, acide tolfénamique, prednisolone; 3: doxycycline, acide tolfénamique, prednisolone; 4: amoxicilline, prednisolone, spiramycine et métronidazole
13	Golden Retriever	Femelle	5 ans	oui (1 mois)	Episodes fébriles depuis 1 mois; lors de la première consultation ENVL, pas en crise, puis reprise de l'hyperthermie avec 4 pics espacés de 15 jours (jusqu'à 40,3°C), améliorés en 3 jours avec de l'acide tolfénamique.	Vit dans le midi. Lors de la 1ère crise: diarrhée; au début de la 2ème crise: abcès interdigité découvert par le vétérinaire	1: amoxicilline, acide tolfénamique, S-Adénosyl méthionine; 2: céfalexine, doxycycline, imidocarbe, acide tolfénamique
14	Shi Tzu	Femelle	4 ans	oui (14 mois)	Episodes fébriles accompagnés d'anorexie et d'un état algique ayant débuté un peu plus d'un an auparavant, avec une rémission de six mois, puis réapparition des crises entrecoupées de brèves rémissions sous traitement antibiotique et anti inflammatoire non stéroïdien	Kératoconjonctivite sèche; NF successives du vétérinaire: anémie arégénérative d'installation progressive	1: marbofloxacine; 2: corticoïde en injection unique (non connu) et amoxicilline et acide clavulanique; 3: firocoxib; 4: Marbofloxacine (en cours)
15	Border collie	Femelle	5 ans	oui (1,5 mois)	1ère crise d'hyperthermie avec abattement, anorexie et boiterie intermittente rétrocedant à un traitement antibiotique et corticoïde puis rechute à la fin du traitement	Une semaine après la mise en place du 1er traitement: vomissements et anorexie; NF: leucocytose sévère	1: imidocarbe; 2: pénicilline et méthylprednisolone; 3: amoxicilline et acide clavulanique et méthylprednisolone; 4: marbofloxacine et méthylprednisolone en cours: doxycycline et méthylprednisolone
16	Bovier bernois	Mâle	10 mois	oui (4mois et demi)	Syndrome fébrile avec dysorexie, abattement, hyperthermie, et polyarthralgie apparue il y a 4 mois et demi et rétrocedant aux traitements antibiotique et corticoïde mais rechute dès l'arrêt des traitements	Ablation chirurgicale des ergots; traitement chirurgical d'une hernie ombilicale. NF réalisées par le vétérinaire traitant: discrète leucocytose	Multiplés traitements corticoïdes: Dexaméthasone, Prednisolone et antibiotiques: amoxicilline, acide clavulanique, enrofloxacin, doxycycline. En cours, prednisolone et doxycycline

17	Rottweiler	Femelle	3 ans	non	Syndrome fébrile avec abattement, anorexie, hyperthermie et état algique accompagné d'une neutropénie apparue il y a 4 mois, amélioré par traitements antibiotique et corticoïde mais rechute dès l'arrêt du traitement	2 mois avant l'apparition du syndrome fébrile, masse à l'encolure, abcès du membre antérieur G et l'adénogramme préscapulaire G révélait une adénite pyogranulomateuse sévère	1: imidocarbe, enrofloxacin, dexaméthasone; 2: enrofloxacin, amoxicilline et acide clavulanique et prednisolone; 3: doxycycline; 4: acide tolfénamique
18	Croisé	Mâle	9 mois	non	Syndrome fébrile avec abattement, dysorexie, difficultés locomotrices depuis 5 mois, rétrocedant aux traitements antibiotique et corticoïde mais rechute dès l'arrêt de celui-ci	Non vacciné, NF réalisés par les vétérinaires vus révélant une leucocytose neutrophilique	1: doxycycline et acide tolfénamique; 2: clindamycine et prednisolone
19	Croisé	Femelle	7 ans	non	Episodes fébriles avec abattement, hyperthermie, anémie et leucocytose depuis 5 mois	A vécu dans le sud de la France; OVH suite suspicion pyomètre 2 mois avant	1: doxycycline; 2: amoxicilline et acide clavulanique et corticoïde (non connu); 3: amoxicilline et acide clavulanique en cours
20	Berger des pyrénées	Femelle	15 mois	oui (3 semaines)	Syndrome fébrile avec abattement, anorexie, hyperthermie, cervicalgie et dorsalgie apparue il y a 1 mois, rétrocedant à un traitement antibiotique et corticoïde mais rechute dès l'arrêt de ce traitement	Opéré d'une persistance du canal artériel 2 mois avant le début des symptômes; Vomissements occasionnels depuis la mise en place du traitement	1: imidocarbe, marbofloxacin, amoxicilline et acide clavulanique, prednisolone en injections, puis relais oral d'amoxicilline et acide clavulanique, marbofloxacin. 2: amoxicilline et acide clavulanique, marbofloxacin et prednisolone
21	Boxer	Mâle	2 ans et demi	oui (2 mois)	Episodes algiques avec abattement et hyperthermie ayant débuté 2 mois auparavant, améliorés par un traitement corticoïde	Piroplasmose 3 mois avant le début des symptômes fébriles; Prostatite traitée également 3 mois auparavant	1: céfalexine; 2: prednisolone et céfalexine, en cours
22	Croisé	Femelle	8 ans	oui (3 mois)	Abattement, hyperthermie fluctuante et anorexie depuis 3 mois, partiellement amélioré par un traitement antibiotique, évolution vers la cachexie	Non vaccinée, vit dans le Sud, mais a vécu en Guadeloupe il y a 5 ans. Après le début des symptômes, leucocytose et thrombopénie décelées à la NF; une sérologie Ehrlichiose positive (seuil de positivité non connu)	1: doxycycline et prednisolone; 2: marbofloxacin, amoxicilline; 3: doxycycline et prednisolone; 4: carprofène ayant entraîné des vomissements; 5: Après suspicion bartonellose, azithromycine qui entraîne une amélioration. 6: fluidothérapie, marbofloxacin double dose

Numéro	Température rectale à l'admission	Examen clinique	Hématologie	Biochimie	Imagerie	Tests immunodiagnostiques	Cytologie/histologie
1	39,0°C	discrète augmentation des bruits inspiratoires dans champs pulmonaires D; hépatomégalie	(1)NF	(1)PT plasmatiques augmentées (90g/L)	(1)Échographie abdominale (foie de surcharge); (1)RX thorax: opacification pulmonaire bronchointerstitielle, cardiomégalie D; (2)RX région lombaire; (2)échographie région lombaire; échocardiographie	0	(1)culot urinaire (2)Ponction masse dépressible sous lombaire: liquide purulent
2	pas d'hyperthermie	douleur abdominale caudale dorsale; douleur à l'hyperextension hanche; embonpoint; polyphagie-polydipsie	(1)NF: thrombopénie modérée	(1)PT et EPP: pic en alpha2globulines; (2) LCR	(1)RX thorax: opacification broncho-interstitielle; (1) échographie abdominale	0	(2)LCR; (2) LBA
3	pas d'hyperthermie	RAS	(1)NF: thrombopénie modérée	(1)PT et EPP: discrète hypoalbuminémie avec diminution légère du rapport alb/glob, pic modéré en alpha2 et légère stimulation polyclonale des bêtaglobulines, compatibles avec une inflammation aigue; (2)bilan de base	(1)RX thorax; (1)échographie abdominale: pyélectasie	(1)sérologie Ehrlichiose	(1)culot urinaire (2)cytologie sur pyélocentèse
4	pas d'hyperthermie (38,9)	NL indurés	(1)NF: anémie normochrome normocytaire légère (11,7g/dL) (2) NF: très discrète anémie normochrome normocytaire arégénérative (11,9g/dL) et lymphopénie; (3) NF: anémie arégénérative et lymphopénie toujours présente	(1)PT augmentées, EPP: discrète diminution du rapport alb/glob, pic en alpha2globulines; (3) bilan de base; (3) TLI, folates, B12, amylase	(1) échographie abdominale: kyste ovarien D; (2)RX rachis; (3)RX thorax; (3)coelioscopie	(3)Sérologie Leishmaniose	(1)cystocentèse et culot urinaire (1)cytoponction NL: adénite granulomateuse histiocytaire; (2)frottis vaginal; (3)myélogramme; (3) biopsies cutanées; (3)cytoponctions nodules cutanés: panniculite pyogranulomateuse diffuse sévère, adénite sébacée pyogranulomateuse; (3)arthrocentèse: polyarthrite à médiation immunitaire; (3)histologie sur kyste: kyste

									paraovarien et salpingite pyogranulomateuse
5	40,1°C		abattement; toux déclenchable; sifflements tracheaux	(1)NF:leucocytose neutrophilique	0		(1)RX thorax: bronchopneumopathie; (2)Pharyngoscopie	0	(2)cytologie LBA
6	39,4°C		légère dyspnée expiratoire; légère toux déclenchable; discrète augmentation des bruits inspiratoires; légère douleur manipulation cervicale	(1)NF: leucocytose neutrophilique	0		(1)RX thorax: opacification compatible avec pneumonie, hypertrophie NL sternal et trachéobronchique	0	0
7	38,7		NL préscapulaire induré; amyotrophie de la face; BU: 2+ sang, 2+ bilirubine	(1)NF	0		(1)RX thorax: discrète opacification bronchique et scissures interlobaires visibles en accord avec un léger épanchement pleural; (2)trachéoscopie		(1) culot urinaire (2)cytologie LBA
8	39,2		abattement; cachexie; pâleur des muqueuses; masses rétromandibulaires dures non douloureuses, masses péniennes; palpation d'un testicule douloureux; plaques érythémateuses sur un membre antérieur	(1)NF:leucocytose neutrophilique; (2) leucocytose neutrophilique aggravée		(1)bilan de base: Pal et Alat augmentées (1) hypercholestérolémie; (1)PT et EPP: hypoalbuminémie (16,2 g/L), hypogammaglobulinémie (6,6 g/L) et pic monoclonal en alpha2globulines très important, compatible avec un phénomène inflammatoire aigu;(1)RPCU élevé: 6,25; (2)TLI	(1)échographie abdominale	(2)sérologie Brucella canis et Leishmanies; (2)test de Coomb's direct; (2)ACAN; (2) anticorps anti-plaquettes sériques	(1)ponction masses cutanées et adénogrammes: affection pyogranulomateuse à caractère extensif sans mise en évidence d'agent causal;(2)myélogramme: stimulation intense de la lignée granuleuse, mégacaryocytose associée à une dysplasie mégacaryocytaire; (2)biopsies cutanées faciales: panniculite septale pyogranulomateuse, colorations et immunomarquages ne mettent pas en évidence d'agent infectieux

9	39,9	Abattement; palpation abdominale douloureuse; muqueuses pâles	(1)NF: anémie normochrome normocytaire aréogénérative, leucocytose neutrophilique majeure, légère thrombopénie;(1)bilan d'hémostase (2)NF: taux Hg revenu à la normale, formule blanche N, thrombopénie toujours présente; (3)NF: anémie normochrome normocytaire aréogénérative légère, leucocytose neutrophilique, thrombopénie moins marquée	(1)bilan de base (élévation des PAU);(1)lipase, amylase, TLI folates, B12: augmentée	(1)échographie abdominale: signes d'épanchement ou péritonite discrète, adénomégalie hypogastrique, adénomégalie pancréatique	(2) sérologie Ehrlichia canis	(1)culot urinaire
10	pas d'hyperthermie: 38,6	Abattement. Douleur à la manipulation des hanches; hématurie; protéinurie; diarrhée; puis lors de l'hospitalisation: polyarthralgie; hyperthermie fluctuante (jusqu'à 39,9°C); épiphora avec chassiss mucopurulent	(1)NF: leucocytose neutrophilique majeure et anémie normochrome normocytaire modérée; (2)NF: anémie aréogénérative confirmée; leucocytose neutrophilique; (3)NF: anémie s'aggrave, leucocytose toujours présente; (2) vitesse de sédimentation augmentée	(1)bilan de base; (1)ionogramme; (3) PT, EPP: hypoprotéïnémie modérée; hypoalbuminémie, pic alpha2globulines et bloc bêta1bêta2: processus inflammatoire chronique; (3)Ca	(1)RX thorax: opacification bronchique; (1)échographie abdominale: adénomégalie mésentérique, hyperéchogénéicité du péritoine, compatible avec une entérite; (2)RX jonction lombosacrée et grasset: signes d'arthrose	(3)ACAN	(1)culot urinaire; (2)adénoogramme préscapulaire (3) myélogramme: contingent lymphomateux anormal; (3)adénoogramme préscapulaire: compatible avec lupus systémique, pas de formation concordante avec un lymphome; (3)cytologie des liquides synoviaux des carpe et tarse: violente arthrite neutrophilique, concordante avec une polyarthrite d'origine immunitaire
11	40,5	Abattement; palpation abdominale tendue	(1)NF:neutrophilie; (2)NF:thrombopénie; neutrophilie, lymphopénie	(1)PT, EPP: hyperalbuminémie; léger pic alpha2globulines; (2) bilan de base	(1)RX thorax: foyer opacité alvéolaire; (1) échographie abdominale; (2)RX jonction lombosacrée et thoracolombaire; (2)bronchoscopie	(2)ACAN	(1)culot urinaire; (2) LCR: inflammatoire à PNN; (2)cytologie LBA; (2)Myélogramme
12	39,8	Abattement; muqueuses pâles; augmentation des bruits inspiratoires; BU: 1+ protéines, 2+ bilirubine, 1+ sang	(1)NF: anémie normochrome normocytaire aréogénérative, thrombopénie modérée; (2)NF: anémie régénérative (réticulocytes*15)thrombopénie résolue (2)vitesse de sédimentation	(1) PT et EPP: légère élévation des alpha2 globulines	(1)RX thorax: cardiomégalie D, opacification focale bronchointerstitielle, suspicion ectasie pulmonaire;(2)échocardiographie	(2)ACAN; (2) sérologie Ehrlichiose (E. canis);positive au 1/1600	(1)culot urinaire; (2)myélogramme: dysplasie sévère de la lignée érythroïde et mégacaryocytaire

13	pas d'hyperthermie	troubles cutanés: séborrhée, squames; souffle systolique; BU: 1+ protéines, 1+ bilirubine	(1)NF: lors 1ère visite, pas en crise; (2) lors 2ème visite, en crise: NF	(1) bilan de base: (1)Ca; (1)PT et EPP (lors 1ère visite non en crise): pic modéré en alpha2globulines(2)bilan thyroïdien: T4, TSH, cholestérol, triglycérides	(1)échocardiographie: endocardiose mitrale débutante; (2)RX thorax: discrète opacification bronchique (animal âgé), adénomégalie sternale; (2)échographie abdominale: foie légèrement hypoéchogène compatible avec une hépatite	(2)Sérologie Ehrlichiose (E. canis)	(2)adéno gramme préscapulaire: réactionnel avec hyperplasie plasmocytaire et adénite neutrophilique et éosinophilique; (2)myélogramme: blocage lignée granulomateuse (compatible avec une Ehrlichiose ou moins probablement une myélodysplasie)
14	pas d'hyperthermie	Bon état général. Adénomégalie mandibulaire et poplitée avec induration; souffle systolique grade II/VI	(1)NF: anémie modérée arégénérative; (2)NF: anémie arégénérative toujours présente; (1) bilan d'hémostase; (3)NF: anémie arégénérative toujours présente	(1)PT et EPP: hypoalbuminémie; (2) bilan de base; (2) Fer ; (3) bilirubine: augmentée	(1)échographie abdominale: masse splénique isolée; (2) RX thorax: dilatation modérée des vaisseaux	(1)ACAN indosables très positif (réalisé chez le vétérinaire traitant; (1) tests Coomb's direct (1) sérologie Leishmaniose ; (2) ACAN: positif, HR au 1/4096	(1) culot urinaire; (1) cytologie masse splénique: hyperplasie tissu lymphoïde; (2) culot urinaire; (2) myélogramme: hyperplasie érythroïde associée à une dysplasie érythroïde tardive à médiation immune
15	39	muqueuses pâles, douleur à la manipulation des carpes, cervicalgie modérée, masse adhérente au plan musculaire sous lombaire à D; BU: 3+ protéines, 4+ sang, 1+ bilirubine	(1)NF: leucocytose neutrophilique; (1) vitesse de sédimentation augmentée compatible avec état inflammatoire; (2)NF: leucocytose neutrophilique; (3)NF: leucocytose neutrophilique	(1) bilan de base: PAL et Alat légèrement augmentés; (1)PT et EPP: hypoalbuminémie et pic en alpha 2globulines	(1)échographie abdominale: hépatomégalie modérée avec parenchyme homogène hypoéchogène compatible avec une surcharge; épaississement discret de la paroi biliaire; (1)RX thorax: opacification interstitielle diffuse marquée; (1) bronchoscopie	(4)ACAN	(1) culot urinaire: nombreuses hématies; (1) LCR; (1) liquides synoviaux: polyarthrite sévère sur jarret D et carpe G, modérée sur jarret G, origine immune prioritaire; (1) liquide issu LBA: discrète inflammation neutrophilique non septique; (3) cytoponction masse cutanée: lipome ou liposarcome
16	38,5	essoufflement, tachypnée, zones de douleur et chaleur à la palpation des articulations; BU sur urines récoltées par cystocentèse: 3+ protéines; 3+ sang; puis au cours de l'hospitalisation, lors d'une anesthésie générale: syndrome inflammation généralisé motivant le transfert aux urgences. Puis lors de sa sortie, essoufflement et fatigabilité toujours présents	(1)NF; (2) NF;	(1)PT et EPP: pic en alpha 2globulines, compatible avec un pneumoème inflammatoire aigu ; (2) RPCU: 2.5; (2) LCR: protéinorachie: à 0,21g/L	(1)RX thorax: opacification alvéolaire lobe D et bronchique et interstitielle généralisée compatible avec une pneumonie; (2)échographie abdominale; (2) RX humerus	0	(1) culot urinaire; (2) LCR: (2) LCR: 28 cellules hématies/mm3: pléiocytose modérée à dominante cellules mononucléées; (2) liquide synovial: très discrète infiltration neutrophilique; (2) cytologie LBA

17	39,9	suspicion cervicalgie/polyarthrite difficilement interprétable car animal très craintif, après 1ere consultation à l'ENVL, pics d'hyperthermie à 40,5°C sous céfalexine; lors réadmission pour complémentaires, la température est de 41,6°C	(1)NF: neutropénie sévère et thrombopénie discrète; (2) NF: neutropénie modérée et thrombopénie	(2) bilan de base: (2) Ca et glycémie; (2) PT et EPP	(1) scanner région cervicale; (2)RX thorax; (2) échographie abdominale: discrète hypoéchogénicité hépatique, discrète splénomégalie, polyadénomégalie modérée	(2) sérologies Ehrlichiose et Leishmaniose; (2) dosage des anticorps antiplaquettes; (2) Test de Coomb's direct à chaud et à froid	(2)culot urinaire; (2)cytologie liquide synovial; (2)LCR; (2) myélogramme: déplétion PN médullaires, dysplasie érythroïde, compatibles avec une cytopénie à médiation immune
18	38,2	polypnée, abatement, cervicalgie à la flexion, testicules dyssymétriques	(1) NF: leucocytose neutrophilique	0	(1) RX cervicale	(1) Sérologie maladie de Carré	(1) examen LCR: protéinorachie: 0,32g/L, pléiocytose à dominante polynucléaires neutrophiles
19	39,5	palpation abdominale tendue, légère hypertrophie et induration NL périphériques, douleur à la palpation des vertèbres thoraciques, réticence à flexion du cou, hernie ombilicale réductible; BU: 3+protéines, 1+ sang, densité>1,050	(1)NF: légère anémie normochrome normocytaire arégénérative, leucocytose neutrophilique discrète; (2) NF: anémie stable, aggravation neutrophilie	(1) bilan de base: discrète élévation des paramètres hépatiques; (1) bilirubine, ionogramme; (1) PT et EPP: hypoalbuminémie modérée (22 g/L) et hyperglobulinémie, diminution du rapport alb/glob, avec un pic en alpha2 et un bloc beta-gamma; (1) test de Heller positif, RPCU: 1,4; protéinurie rénale; (2) PT et EPP confirmant hypoalbuminémie, hyperglobulinémie avec un pic en alpha 2 globulines et un bloc beta-gamma important, compatible avec un phénomène inflammatoire chronique	(3)échographie abdominale: hyperéchogénicité hépatique compatible avec une surcharge	(2) sérologie Leishmaniose, Ehrlichiose; (2) test de Coomb's direct et indirect; (3) ACAN	(2) adéno gramme: hyperplasie plasmocytaire et composante inflammatoire neutrophilique et éosinophilique; (2) myélogramme
20	39,1	Sans anomalie	(1)NF: (2) NF: leucocytose neutrophilique modérée	(2) PT et EPS; (2) LCR: protéinorachie à 0,31g/L	0	0	(2)LCR: 242 cellules nucléées et 64 hématies/mm3; 57% neutrophiles, 43% macrophages

21	38,6 à la 1ère consultation puis 39,7 après l'arrêt de la corticothérapie et de l'antibiothérapie	après l'arrêt du traitement antibiotique et corticoïde: douleur à flexion cou et à la pression de la jonction thoracolumbaire	(1) NF	(1)PT et EPP: discrète augmentation des PT (74g/L), pic alpha2globulines compatible avec un phénomène inflammatoire aiguë	0	0	0
22	39,1	deshydratation à 8%, jetage séreux léger, amyotrophie, muqueuses pâles	NF: répétées: anémie normocytaire normochrome arégénérative moyenne, rémission de la thrombopénie au cours de l'hospitalisation (84000 à 200000) et présences de macrothrombocytes sur frottis, persistance d'une leucocytose neutrophilique	(1) élévation des paramètres hépatiques et rénaux; (1) PT et EPP: hyperprotéinémie avec hypoalbuminémie et hyperglobulinémie; (1) lactates répétées; (1)ionogrammes répétés;(2)test de Heller et RPCU	(1)échographie abdominale: foie de taille augmentée et hypochogénicité, boue biliaire; hypertrophie corticale compatible avec une néphrite	ACAN positif au 1/64	(1)culot urinaire; (1) myélogramme: aplasie érythroïde, processus inflammatoire avec sécrétion d'immunoglobulines, compatible avec Ehrlichiose; (3) myélogramme: hyperplasie myéloïde et processus inflammatoire non spécifique avec sécrétion d'immunoglobulines, thrombopénie et anémie d'origine périphérique

Numéro	Cultures	Autres examens complémentaires	Essai thérapeutique	Diagnostic final	TTD	Examens déterminants	Coût de la prise en charge (en euros)	Suivi
1	(2)bactérioscopie liquide purulent: Streptococcus bovis	0	0	abcès sous lombaire	4j	échographie sous lombaire et cytoponction de la masse sous lombaire	1418,67	recollection de l'abcès 2 mois plus tard, laparotomie exploratrice à la recherche d'un corps étranger: échec; nouvelle laparotomie exploratrice chez le vétérinaire traitant, retrait d'un épillet, depuis pas de nouveaux symptômes
2	(2)bactérioscopie LBA=levures	0	0	0 (Bronchopneumopathie éosinophilique asymptomatique n'explique pas l'hyperthermie)			183,66	sous contrôle avec Tramadol
3	(1)ECBU stérile; (2)ponction pyélique: staphylocoque coagulase négative; (2)culture sur écouvillon amygdale	0	0	pyélonéphrite avec atteinte du parenchyme profond	12j	échographie abdominale; pyélocentèse et bactérioscopie ont permis diagnostic ; EPP a aidé	478,29	crises de plus en plus rapprochées puis euthanasie
4	(3) bactérioscopie sur contenu kyste ovarien	(2)dosage progestérone; (3)laparotomie et exérèse kyste ovarien; (3)PCR Leishmaniose sur moelle osseuse et NL: présence d'ADN de Leishmanies	corticothérapie: réponse systématique en 12h	Panniculite nodulaire stérile et panstéatite du Braque de Weimar	1mois et 4j	biopsie cutanée a permis le diagnostic	947,11	maladie sous contrôle avec 0,3 mg/kg une fois par semaine

5	(2)bactérioscopie LBA: Pasteurelles après enrichissement	(2)coproscopie; (2)LBA	0	0	0	0	pas d'amélioration, euthanasie 3 mois plus tard chez son vétérinaire	337,85	
6	0	LBA proposé, réalisé chez le vétérinaire traitant	0	0	0	0	refus de poursuivre l'investigation à l'école	86,99	
7	(2)bactérioscopie LBA	(1)coproscopie positive Giardia; (1)test de Schirmer; (2)LBA	0	0	0	0	perdu de vue	352,86	
8	(1)bactérioscopie sur biopsies masses cutanées: isolement Pseudomonas aeruginosa	(2)coproscopie; (2)recherche PCR Leishmanies sur moelle osseuse et frottis conjonctivaux;(2)recherche PCR rickettsies sur sang total	0	0	0	12j	Panniculite nodulaire idiopathique complication d'une infection à Pseudomonas aeruginosa accompagnée d'un syndrome néphrotique compatible avec une glomérulonéphrite	691,47	cytoponctions masses cutanées ont aidé; biopsies cutanées et culture ont permis le diagnostic; RPCU, PT, électrophorèse et cholestérol ont permis le diagnostic
9	0	0	0	0	0	0	consultation chez un nouveau vétérinaire, diagnostic de processus infectieux occulte traité par antibiothérapie: guérison	394,89	

10	0	(3) test de Schirmer: déficit lacrymal D et test à la néosynéphrine	Amoxicilline et acide clavulanique, prednisolone (arrêt lors de suspicion lymphome puis reprise après échec diagnostic)	0 (lupus systémique infirmé par ACAN -; Lymphome malin non confirmé)			732,66	perdu de vue
11	(1) ECBU	(2) Test de Schirmer		Méningite aseptique suppurée	2j	examen cytologique du LCR a permis le diagnostic	614,74	récidive 4 mois plus tard, traitée avec succès
12	0	(2) coproscopie	Doxycycline; Méthylprednisolone	Ehrlichiose à E. canis	4j	sérologie a permis diagnostic, myélogramme a aidé, NF a aidé	408,39	guérison
13	0	0	devant suspicion Ehrlichiose (en attente résultats), essai thérapeutique à la doxycycline	0			569,04	nouveaux épisodes fébriles tous les 10 jours pendant le traitement (2 mois et demi de doxycycline) puis après la fin du traitement. Refus de poursuivre investigations.
14	(1) bactérioscopie urinaire	(3) PCR Leishmaniose et Ehrlichiose sur moelle osseuse	Essai doxycycline et prednisolone puis uniquement corticothérapie	syndrome lupique	2 mois	L'essai thérapeutique a fait le diagnostic, NF a aidé, myélogramme a aidé	572,84	une récurrence 4 mois plus tard puis bon contrôle sous corticothérapie (0,5 mg/kg tous les 2 jours actuellement)
15	(1) bactérioscopie urinaire; (1) bactérioscopie LBA	(3) coproscopie; (1) LBA	(3) essai doxycycline prednisolone en attente résultats puis corticothérapie à dose immunosuppressive	polyarthrite à médiation immune	3 mois	vitesse de sédimentation a aidé, cytologie a permis diagnostic, électrophorèse a aidé	1332,02	perdu de vue

16	(1) ECBU; (2) bactérioscopie LBA: isolement d'un Staphylocoque coagulase négative et d'une Pasteurella multocida	(2) coproscopie; (2) mesure de la pression artérielle	(3) Prednisolone et amoxicilline et acide clavulanique en attente résultats	0 (syndrome encéphalite/polyarthrite et foyer infectieux pulmonaire)			749,32	dès l'arrêt complet du traitement, rechute de la polyarthrite=> euthanasie chez le vétérinaire traitant
17	0	(2) PCR Babesia	(1) céfalexine et rendue à ses proprio; (3) prednisone à dose immunosuppressive, antiacide et cefalexine	neutropénie et thrombopénie à médiation immune	8 j	Myélogramme permis diagnostic, NF a aidé	754,87	perte de vue
18	0	(1) PCR sur LCR: recherche de Maladie de Carré, Toxoplasmose, Néosporose	(2) clindamycine et prednisolone puis arrêt de l'antibiothérapie et corticothérapie à dose immunosuppressive dégressive	Méningo-encéphalomyélite aseptique supprimée	3j	LCR a permis diagnostic	245,7	perte de vue
19	0	(2) recherche PCR E. canis et Anaplasma sur moelle osseuse	(3) doxycycline et prednisolone en attente des résultats	0			515,94	bonne réponse au traitement
20	0	(2) examen du fond d'œil	arrêt de tout traitement en vue ponction LCR; tolfédine au besoin	Méningite aseptique supprimée	35j	LCR a permis diagnostic	218,5	guérison

21	0	0	0	0 (attente d'une nouvelle crise pour poursuite examens complémentaires)			80,37	guérison
22	0	(2) test de Heller et RPCU	au cours de l'hospitalisation: fluidothérapie, azythromycine; amoxicilline et acide clavulanique, mégasolone et patch de fentanyl; puis lors de la sortie et l'attente des résultats, poursuite de l'antibiothérapie et corticothérapie	Ehrlichiose	2 mois	myélogramme permis diagnostic, EPP et ACAN ont aidé, NF a aidé	523,12	perte de vue

Bibliographie

AMORY, H. (2004).

Fièvre chez le cheval adulte: approche diagnostique et clinique, Prat. Vet. Eq., **36**(142): 13-16

ARNOW, P. M. et J. P. FLAHERTY (1997).

Fever of unknown origin, Lancet. **350**: 575-580

BATTERSBY, I. A., K. F. MURPHY, S. TASKER et K. PAPASOULIOTIS (2006).

Retrospective study of fever in dogs: laboratory testing, diagnoses and influence of prior treatment, J. small anim. Pract.. **47**(7): 370-376

BENNET, D. (1995).

Diagnosis of pyrexia of unknown origin. In Pract.. **17**(10): 470-481

BLATTEIS, C. M. (2006).

Endotoxic fever: New concepts of its regulation suggest new approach to its management, Pharmacology & Therapeutics. **111**: 194-223

BRYAN, C. S. (2003).

Fever of unknown origin the evolving definition, Arch Intern Med. **163**: 1003-1004

CADORE, J.-L. (1997).

Fièvre isolée et pneumopathie, In: Congrès annuel CNVSPA-AFVAC 1997, Paris, 21-23 Novembre 1997. C.N.V.S.P.A., Paris: 45-46

COHN, L. A. (2006).

Noninfectious causes of fever, In: NAVC Proceedings 2006, North American Veterinary Conference (Eds). www.ivis.org

COTARD, J.-P. (1990).

Les fièvres d'origine inconnue chez le chat, Recueil de Médecine Vétérinaire Spécial Chat. **166** (6/7): 619-623

COUTO, C. G. (2003) a.

Recurrent infections, In: Nelson R. W. et Couto C. G. (ed), Small animal internal medicine, 3rd edition. Mosby Inc, St Louis: 1226-1227

COUTO, C. G. (2003) b.

Immune-mediated diseases: overview and diagnosis, In: Nelson R. W. et Couto C. G. (ed), Small animal internal medicine. 3rd edition. Mosby Inc., St Louis: 1212-1215

COUTO, C. G. (2003) c.

Fever of Undetermined Origin, In: Nelson R. W. et Couto C. G. (ed), Small animal internal medicine. 3rd edition. Mosby Inc., St Louis: 1222-1224

COUTO, C. G. (2005) a.

Hematology and immunology, In: Nelson R. W. et Couto C. G. (ed), Manual of small animal internal medicine, 2nd edition, Mosby Inc, St Louis: 762-819

COUTO, C. G. (2005) b.

Fever of undetermined origin, In: Nelson R. W. et Couto C. G. (ed), Manual of small animal internal medicine, 2nd edition, Mosby Inc, St Louis: 812-814

CRAIG, T. M. (1998).

Hepatozoonosis, In: Greene C. E. (ed), Infectious diseases of the dog and cat, 2nd edition, W.B. Saunders Cie, St Louis: 458-464

CUNNINGHAM, J. G. (2002).

Thermoregulation, In: Cunningham J.G. (ed). Textbook of Veterinary Physiology, 3rd edition. W.B. Saunders Cie, Philadelphia: 533-544

DALAL, S. et D. S. ZHUKOVSKY (2006).

Pathophysiology and management of fever, J. Support. Oncol. **4**(1): 9-16

DESJARDINS, I., J.-L. CADORE (2004).

Etiologie et pathogénie de l'altération de la température corporelle chez le cheval, Prat. Vet. Eq. **36**(142): 7-12

DUBEY J. P. et M. R. LAPPIN (2006).

Toxoplasmosis and Neosporosis, In: Greene C. E (ed), Infectious diseases of the dog and cat. 3rd edition. Elsevier Inc., St Louis: 754-774

DUNN, J. K. et N. T. GORMAN (1987).

Fever of unknown origin in dogs and cats, J. small anim. Pract. **28**: 167-181

DUNN, J. K. (1999).

Fever and hypothermia, In: Textbook of Small Animal Medicine, Harcourt Brace and Company, Londres: 28-38

DUNN, K. J. et J. K. DUNN (1998).

Investigation in 101 dogs with Pyrexia of Unknown Origin, J. small anim. Pract. **39**: 574-580

DURACK, D. T. et A. C. STREET (1991).

Fever of unknown origin- reexamined and redefined, Curr. Clin. Top. Infect. Dis. **11**: 35-51

ERGONÜL, O., A. WILLKE, A. AZAP et E. TEKELI (2005)

Revised definition of « fever of unknown origin »: limitations and opportunities, J. Infect. **50**(1): 1-5

FANUEL-BARRET, D. (2007).

Conduite diagnostique lors de fièvre d'origine indéterminée chez le chien et le chat, Nouv. Prat. Vét canine féline. **15**: 15-19

FELDMAN, B. F. (1980).

Fever of undetermined origin, Comp. Contin. Educ. Pract. Vet. **2**: 970-976

GALLAY, J., J. DERNIS et coll. (2007).

Démarche diagnostique face à une fièvre d'origine indéterminée chez le chat, Nouv. Prat. Vét canine féline. **32**: 31-36

GILLES, R. (2006).

Température, In: Physiologie Animale. De Boeck, Bruxelles: 643

GOGNY, M. (2007).

Comprendre la physiopathologie de la fièvre et l'usage des antipyrétiques, Nouv. Prat. Vét canine féline. **32**: 7-12

GOGNY, M. et J.-D. PUYT (1992).

Activité thérapeutique des anti-inflammatoires non-stéroïdiens, Rec. Med. Vet., **168**(8/9) : 603-608

GREENE, C. E. et L. E. CARMICHAEL (2006).

Canine brucellosis, In: Greene C. E. (ed), Infectious diseases of the dog and cat. 3rd edition. Elsevier Inc., St Louis: 369-380

GREENE, C. E. et D. A. GUNN-MOORE (2006).

Mycobacterial infections, In: Greene C. E (ed), Infectious diseases of the dog and cat. 3rd edition. Elsevier Inc., St Louis: 462- 477

GREENE, C. E. et R. K. STRAUBINGER (2006).

Borreliosis, In: Greene C. E. (ed), Infectious diseases of the dog and cat. 3rd edition. Elsevier Inc., St Louis: 417-435

GREENE, C. E., et J. E. SYKES (2006).

Leptospirosis, In: Greene C. E. (ed), Infectious diseases of the dog and cat, 3rd edition. Elsevier Inc., St Louis: 402-416

GRUFFYDD-JONES, T. J. (1995).

Pyrexia, In: Howey (ed). Refresher course for veterinarians/University of Sydney, The Feline practice, Sydney, 13-17 February 1995. Post Graduate Foundation in Veterinary Science, Sydney. **243**:181-186

HALOS, L. (2005).

La borréliose de Lyme chez le chien et le chat, Point Vet. **253** : 48-53

HART, B. J. (1985).

Animal behavior and the fever response: theoretical considerations, J. Am. Vet. Med. Assoc. **187**(10): 998-1001

IIKUNI, Y, J. OKADA, H. KONDO et S. KASHIWAZAKI (1994).

Current Fever of Unknown Origin 1982-1992, Intern. Med. **33**(2): 67-73

JOHANNES, C. M. et L. A. COHN (2000)

A clinical approach to patients with fever of unknown origin, Vet. Med. **95**(8). 633-642

KEJAWIRAL, D., N. SARKAR et coll. (2001).

Pyrexia of Unknown Origin: A prospective Study of 100 Cases, J. Postgrad. Med. **47**: 104-107

LAPPIN, M. R. (2000)

Fever in cats, In: Proceedings of the 18th annual ACVIM Forum, Seattle, 22-25 May 2000. American College of Veterinary Internal Medicine, Lakewood: 18-22

LUNN, K. F. (2001).

Fever of Unknown Origin: A systematic approach to diagnosis, Comp. Contin. Educ. Pract. Vet. **23**(11): 976-992

LUNN, K. F. (2006).

Fever, In: Greene C. E. (ed). Infectious diseases of the dog and cat, 3rd edition. W. B. Saunders Co, Philadelphia: 1028-1037

MACKOWIAK, P. A., J. G. BARLETT, E. C. BORDEN, S. E. GOLDBLUM, J. D. HADSAY, R. S. MUNFORD et coll. (1997).

Concepts of fever: recent advances and lingering dogma, Clin. Infect. Dis. **25**: 119-138

- MACKOWIAK, P. A. (1998).
Concepts of fever, Arch. Intern. Med.. **158**: 1870-1881
- MADAULE, S., K. DELAVIGNE et I. CHARLAT (2008).
Le paradoxe des fièvres prolongées inexplicées, Méd. Nucl.. **32**: 161-172
- MacMILLAN, F. D. (1985).
Fever: pathophysiology and rational therapy, Comp. Contin. Educ. Pract. Vet.. **7**(10): 845-855
- MAIR, T. S., F. R. G. TAYLOR et P. J. N. PINSENT (1989).
Fever of unknown origin in the horse: a review of 63 cases, Equine Vet. J.. **21**: 260-265
- MERVEILLE, A. C., J. DERNIS et L. CHABANNE (2007).
Démarche diagnostique face à une fièvre d'origine indéterminée chez le chien, Nouv. Prat. Vét canine féline. **32**: 21-24
- MILLER, J. B. (2005).
Hyperthermia and fever of unknown origin, In: Ettinger S. J. et Feldman E. C. (ed), Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the dog and cat, 6ème édition, Elsevier Inc., St Louis: 9-13
- MORAILLON, R. (1997)
La fièvre isolée chez le chat: état des connaissances, In: Congrès annuel CNVSPA-AFVAC 1997, Paris, 21-23 Novembre 1997. C.N.V.S.P.A., Paris: 28-31
- MOURAD, O., V. PALDA et A. S. DETSKY (2003).
A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin, Arch. Intern. Med.. **163**: 545-551
- NEER, T. M. et S. HARRUS (2006).
Canine monocytotropic ehrlichiosis and neorickettsiosis, In: Greene C. E. (ed), Infectious diseases of the dog and cat. 3rd édition. Elsevier Inc., St Louis: 203-216
- PETERSDORF, R. G., P. B. BEESON (1961).
Fever of unexplained origin: report on 100 cases, Med.. **40**: 1-30
- PETERSDORF, R. G. (1992).
Fever of Unknown Origin An old friend revisited, Arch. Intern. Med.. **152**: 21-22
- PLAISANCE, K. I. et P. A. MACKOWIAK (2000).
Antipyretic therapy, Arch. Intern. Med.. **160**. www.archinternmed.com

- RADOSTITS, O. M., I. G. MAYHEW et D. M. HOUSTON (2000).
Clinical examination of dogs and cats, Veterinary Clinical Examination and Diagnosis, WB Saunders, Harcourt Publishers Limited: 129
- RANDALL, D., W. BURGGREN et K. FRENCH (2002).
Energetic costs of meeting environmental challenges, Eckert Animal Physiology: Mechanisms and adaptations, 5th edition, W. H. Freeman and Company, New York: 704-733
- SEBBAG, H. (1994).
Physiopathologie de la fièvre, Rev. Med. Vét. **145** (6): 433-447
- SLAPPENDEL, R. J. et L. FERRER (1998).
Leishmaniasis, In: Greene C. E. (ed), Infectious diseases of the dog and cat, 2nd edition, W.B. Saunders Company, St Louis: 450-457
- SQUIRES, R. A. (2001).
Facing up to fever of unknown origin, In: Howey (ed). Refresher course for veterinarians/University of Sydney, Case challenge in small animal medicine, Sydney, 5-7 April 2001. Post Graduate Foundation in Veterinary Science, Sydney, **339**: 57-64
- STONE, M. (2005)
Systemic Lupus Erythematosus, In: Ettinger S. J. et Feldman E. C. (ed), Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the dog and cat, 6^{ème} edition, Elsevier Inc., St Louis: 1952-1957
- TABOADA, J. (1998).
Babesiosis, In: Greene C. E. (ed), Infectious diseases of the dog and cat, 2nd edition, W.B. Saunders Company, St Louis: 473-481
- TAYLOR, S. M. (2005). a.
Noninfectious inflammatory (immune-mediated) joint diseases-Nonerosive, In: Nelson R. W. et Couto C. G. (ed), Manual of small animal internal medicine, 2nd edition, Mosby Inc, St Louis: 1085-1089
- TAYLOR, S. M. (2005). b.
Encephalitis, myelitis, meningitis, In: Nelson R. W. et Couto C. G. (ed), Manual of small animal internal medicine, 2nd edition, Mosby Inc, St Louis: 1010-1019
- VANDERSCHUEREN, S., D. KNOCKAERT, T. ADRIAENSSENS, W. DEMEY, A. DURNEZ, D. BLOCKMANS et H. BOBBAERS (2003).
From prolonged febrile illness to fever of unknown origin, Arch. Intern. Med. **163**: 1033-1040

WARD, A. (1985).

Fever of unknown origin in cats and dogs, Vet. Med.. **80**(4): 40-52

WARE, W. A. (2005).

Infective endocarditis, In: Nelson R. W. et Couto C. G. (ed), Manual of small animal internal medicine, 2nd edition, Mosby Inc, St Louis: 145-150

WOLF, A. M. (1993).

Fever of undetermined origin in the cat, Feline Pract.. **21**(2): 6-8

GODDE MARIAM

Les fièvres d'origine à déterminer chez le chien : étude bibliographique et rétrospective des cas à l'ENVL entre 2004 et 2007

Thèse Vétérinaire : Lyon , le 15 Décembre 2008

RESUME :

Les fièvres d'origine à déterminer sont par définition de symptomatologie frustrée, et une étiologie variée. Une démarche diagnostique rigoureuse conduit dans la majorité des cas à un diagnostic final. Celle-ci doit être rigoureuse, progressive et évolutive.

Les maladies à médiation immunitaire sont les plus fréquemment impliquées, suivies par les maladies infectieuses. Dans une minorité de cas, aucun diagnostic n'est permis : ce sont de véritables fièvres d'origine à déterminer.

MOTS CLES :

**-fièvre
-origine
-indéterminée
-chien**

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur D. Peyramond
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur J.L. Cadore
2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur L. Chabanne

DATE DE SOUTENANCE :

15 Décembre 2008

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Les Charmettes
73100 Pugny-Chatenod