

## Fièvre prolongée de l'enfant : pensez aux causes tumorales

**Khlayfia. Z** <sup>(1)</sup>, **Kanzari. J** <sup>(1)</sup>, **Ouerda. H** <sup>(1)</sup>, **Gharbi. CH** <sup>(1)</sup>, **Abdelmlak. R** <sup>(2)</sup>,  
**Rhayem. S** <sup>(3)</sup>, **Fedhila. F** <sup>(3)</sup>, **Azzabi. O** <sup>(1)</sup>, **Siala. N** <sup>(1)</sup>, **Mehrzi. A** <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Hôpital Mongi Slim, Service de Pédiatrie, 2046, La Marsa, Tunisie

<sup>(2)</sup> Hôpital La Rabta, Service des maladies infectieuses

<sup>(3)</sup> Hôpital Béchir Hamza, Service de pédiatrie A

### RÉSUMÉ

**But :** Nous rapportons le cas d'un neuroblastome chez une fille de 4 ans révélé par une fièvre prolongée

**Observation :** Fille âgée de 4 ans, sans antécédents, a été admise pour exploration d'une fièvre prolongée. L'examen clinique était sans anomalies en dehors de la fièvre. Le bilan biologique initial a montré : un syndrome inflammatoire, une anémie normochrome normocytaire arégénérative avec un TCD négatif, un bilan hépatique normal, un bilan bactériologique négatif (PL, ECBU, HC) et un bilan de lyse tumorale négatif. Le myélogramme était sans anomalies. Les infections à germes non spécifiques ont été rapidement éliminées par le bilan de première intention. Devant l'absence de critères en faveur d'un syndrome d'activation macrophagique ou d'une origine inflammatoire de la fièvre et la présence d'adénopathies coelio-mésentériques et d'un épanchement intrapéritonéal de faible abondance à l'échographie abdominale, l'origine infectieuse (surtout la tuberculose abdominale) et tumorale ont été fortement suspectées. Une TDM thoraco-abdominopelvien a été demandée et a conclu à des coulées ganglionnaires rétropéritonéales évoquant en premier une tuberculose ganglionnaire. Une coelioscopie diagnostique a été pratiquée montrant un épanchement pelvien séreux de faible abondance avec des adénopathies centimétriques au niveau du carrefour iléocœcal. Dans l'attente du résultat de la biopsie et devant la forte présomption clinique de tuberculose avec élévation du CA125, un traitement antituberculeux a été débuté mais rapidement arrêté devant l'absence de réponse clinique, le bilan tuberculeux négatif et l'examen anatomopathologique qui a conclu à ganglion réactionnel. Une cause tumorale était alors fortement suspectée, et le dosage des dérivés méthoxylés des catécholamines urinaires revenant fortement positifs et la Biopsie Ostéo-médullaire ont confirmé le diagnostic de neuroblastome. L'enfant a été alors transférée dans un service spécialisé d'oncologie pédiatrique pour débiter rapidement sa chimiothérapie.

**Conclusion :** Devant toute fièvre prolongée inexpiquée chez un enfant surtout âgé de moins de 5 ans, il faut systématiquement évoquer le diagnostic de neuroblastome qui peut être parfois difficile à détecter en imagerie conventionnelle.

### ABSTRACT

**Aim :** We report the case of neuroblastoma in a 4-year-old girl revealed by prolonged fever.

**Cas report :** Four year old girl, without antecedents, was admitted for exploration of a prolonged fever. The clinical examination was without abnormalities. The initial biological assessment showed: an inflammatory syndrome, an normochromic normocytic anemia with a negative TCD, a normal hepatic evaluation, a negative bacteriological assessment (PL, ECBU, HC) and no biological abnormality in favor of a tumor. The myelogram was without abnormalities. Nonspecific infections were quickly eliminated by the first-line assessment. Given the lack of criteria for a macrophage activation syndrome or an inflammatory origin of fever and the presence of coelio-mesenteric adenopathies and an intraperitoneal effusion of low abundance on the abdominal ultrasound, the Infectious (especially abdominal) and tumoral origin have been strongly suspected. A thoraco-abdominopelvic CT concluded to retroperitoneal lymphadenopathy suggestive of abdominal tuberculosis. laparoscopy was performed showing serous pelvic effusion of low abundance with centimetric lymphadenopathy at the ileocecal junction. While waiting for the biopsy result and in view of the high clinical presumption of tuberculosis with (CA125 elevation), antituberculous treatment was started but quickly stopped in the absence of a clinical response and because of the negative tuberculosis assessment and the ana-

tomopathological examination which concluded to reaction ganglion. A tumor cause was then strongly suspected, and the dosage of methoxylated derivatives of urinary catecholamines returning strongly positive and the Osteo-medullary biopsy confirmed the diagnosis of neuroblastoma. The child was then transferred to a specialized pediatric oncology department to begin chemotherapy.

**Conclusion :** In the case of unexplained prolonged fever in a child who is mostly under the age of 5, the diagnosis of neuroblastoma, which may sometimes be difficult to detect in conventional imaging, must be referred to systematically.

**Mots clés :** Fièvre prolongée; enfant; neuroblastome; tuberculose.

**Keywords :** Prolonged fever; child; neuroblastoma; tuberculosis.

## INTRODUCTION :

En pédiatrie, les causes de fièvre prolongée sont variables en fonction de l'âge. Les infections représentent la cause la plus fréquente. Les pathologies malignes révélées par une fièvre sont rares chez l'enfant, mais doivent être systématiquement recherchées devant toute fièvre prolongée inexplicée. Il est donc important d'avoir une démarche diagnostique méthodique devant toute fièvre prolongée. Nous rapportons le cas d'un neuroblastome chez une fille de 4 ans révélé par une fièvre prolongée.

## OBSERVATION :

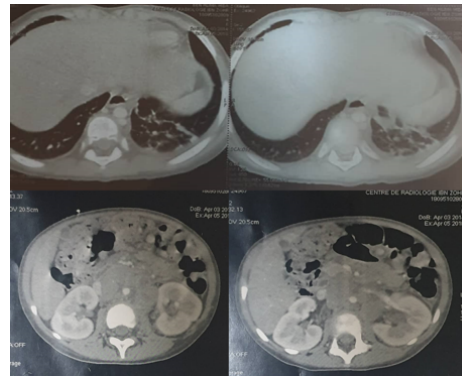
BH est une fille âgée de quatre ans issue d'un mariage consanguin de deuxième degré sans antécédents pathologiques familiaux et personnels notables, qui a été hospitalisée pour une exploration d'une fièvre prolongée. A l'interrogatoire, la fièvre évoluait depuis un mois et était associée à une altération de l'état général et une pollakiurie. L'examen clinique initial a trouvé un enfant fébrile à 39,5°, pâle, eutrophique, tachycarde à 130 bpm. Il n'y avait pas d'éruption cutanée ni de tâches purpuriques au niveau de la peau et l'auscultation cardiopulmonaire et l'examen neurologique étaient sans anomalie. Par ailleurs l'abdomen était souple dépressible sans hépatosplénomégalie ni adénopathie palpable. Le bilan biologique a montré : CRP à 179 mg/l, GB à 8700 éléments/mm<sup>3</sup>, avec PNN à 4700 éléments/mm<sup>3</sup> et lymphocyte à 3200 éléments/mm<sup>3</sup>, des plaquettes à 320000 éléments/mm<sup>3</sup>, une anémie normochrome normocytaire à 7g/dl arégénérative avec un TCD négatif, une cytolysse légère à 73/33 U/l, Ferritinémie=1580µg/l, le reste est sans anomalie. L'ECBU, les hémocultures et la radiographie thoracique étaient sans anomalie.

Nous avons ainsi pu éliminer initialement les infections à germes banaux par ces différentes explorations et l'examen clinique nous a permis d'éliminer une maladie de Kawasaki. Devant cette fièvre prolongée d'étiologie encore indéterminée, nous avons

complété par une échographie abdominale qui a montré de multiples adénopathies coelio-mésentériques dédifférenciées et un épanchement intra-péritonéal de faible abondance.

Par ailleurs, le foie et la rate étaient de dimensions normales et d'échostructures homogènes.

Un complément d'exploration scannographique thoraco-abdomino-pelvien a été alors demandé (Fig. 1).



**Figure 1 :** Clichés de scanner thoraco-abdomino-pelvien.

La lecture initiale du scanner a conclu à des coulées ganglionnaires rétro-péritonéales constituées de multiples adénopathies certaines sont partiellement nécrosées, d'autres sièges de fines calcifications, ces aspects sont compatibles avec une tuberculose ganglionnaire, un foyer de condensation parenchymateux pulmonaire postéro-basal gauche associée à une lame d'épanchement pleural en regard. Une coelioscopie diagnostique a été pratiquée montrant un épanchement pelvien séreux de faible abondance avec des adénopathies centimétriques au niveau du carrefour iléocœcal.

## Démarche Diagnostique :

Au début devant la fièvre prolongée, l'altération de l'état général et le syndrome inflammatoire biologique l'enfant a été mis sous antibiothérapie probabiliste (céfotaxime et gentamicine) et une enquête étiologique a été menée en parallèle afin de déterminer son étiologie. Cette enquête n'a pas montré de stigmata biologique en faveur de syndrome d'activation macrophagique ni de lyse tumorale. Les sérologies virales (HVB, HVC, HIV, CMV, EBV), les sérologies de Wright, de Widal, de la leishmaniose et de la maladie des griffes des chats étaient toutes négatives. L'IDR à la tuberculine et la recherche de bacille de coch dans les crachats étaient aussi négative. Par ailleurs, le myélogramme a objectivé une moelle à prédominance granuleuse ne comportant pas de blocage des troubles de la maturation : gigantisme cellulaire, PNN hyper-segmenté, des granulations toxiques et des vacuoles intra-cytoplasmiques au niveau des PNN en faveur d'un syndrome infectieux et absence de corps de Leishmanies, de cellules tumorales et de signes en faveur du syndrome d'activation.

L'évolution initiale sous antibiothérapie a été marquée

par la persistance d'une fièvre en plateau avec amaigrissement. A j10 d'hospitalisation devant les résultats du bilan radiologique (échographie abdominale et TDM thoraco-abdomino-pelvien), Une coelioscopie diagnostique a été pratiquée montrant un épanchement pelvien séreux de faible abondance avec des adénopathies centimétriques au niveau du carrefour iléocæcal dont une a été biopsiée. Par ailleurs devant la forte suspicion de tuberculose digestive, un traitement antituberculeux a été débuté sur la forte présomption clinique, les données scannographiques et l'élévation du marqueur tumoral CA 125, mais sans preuve bactériologique ou histologique (et ceux en concertation avec l'équipe d'infectieux la Rabta). L'évolution sous traitement antituberculeux (qui a été arrêté à j27) était marquée par la persistance d'une fièvre, la persistance des adénopathies à l'échographie abdominale de contrôle et la persistance du Syndrome inflammatoire biologique. La première biopsie ganglionnaire était non contributive en montrant à l'examen histologique un tissu inflammatoire réactionnel non spécifique. Donc, une 2ème coelioscopie avec biopsie ganglionnaire abdominal a été réalisée. L'examen anatomopathologique a encore montré une réaction inflammatoire non spécifique, avec absence de cellules tumorales et de signes en faveur de la tuberculose. Une biopsie ostéo-médullaire concomitante au geste coelioscopique a été réalisée et a objectivé un envahissement médullaire par un neuroblaste qui été confirmé après deux jours par le résultat du dosage des catécholamines urinaires et leurs métabolites (dopamine, adrénaline, noradrénaline, VMA, HVA) réalisé au paravent au cours du bilan de deuxième intention devant une fièvre prolongé et qui a montré des valeurs très élevés. Une relecture du premier scanner a conclu à la présence de signes en faveur du neuroblastome qui a était pris pour des coulée ganglionnaire. Enfin, l'enfant a été transféré dans un service spécialisé en oncologie pédiatrique pour recevoir sa chimiothérapie.

## DISCUSSION :

La fièvre est un symptôme omniprésent dans les consultations de pédiatrie. La T° rectale est normalement entre 36,5° et 37,5° Celsius (°C). On parle de fièvre lorsque la T° corporelle (prise en rectal) dépasse 38°C. On parle de fièvre prolongée lorsque l'évolution de l'épisode fébrile (>38°C) dépasse cinq jours chez le nourrisson, 7 à 10 jours chez l'enfant (définitions variables). L'élément primordial est de caractériser la fièvre et son contexte : l'âge d'apparition, son horaire, son intensité, le nombre de pics quotidiens (en faisant éventuellement établir une courbe quotidienne), la réponse aux antipyrétiques et aux anti-inflammatoires, la récurrence et son rythme, les signes associés (rash cutané, nodules sous-cutanés, pétéchies, urticaire, signes muqueux (aphtes), douleurs osseuses ou articulaires, atteinte oculaire, signes fonctionnels digestifs ou respiratoires, altération de l'état général...). Un piège fréquent en pédiatrie consiste en la

facilité avec laquelle certains praticiens ont tendance à attribuer à tort des épisodes fébriles prolongée à des viroses ou des infections ORL banales surtout est chez le nourrisson et le petit enfant sans un minimum d'investigation. Dans ce cadre, il paraît très important de rechercher avec soin les antécédents personnels et familiaux et de réaliser un bon interrogatoire avec un examen clinique complet à la recherche de signes associés parfois discrets mais pouvant orienter le diagnostic d'emblée. Les causes des fièvres prolongées de l'enfant varient en fonction de l'âge. Les infections représentent la cause la plus fréquente, notamment chez le nourrisson. Les maladies inflammatoires occupent la deuxième place, et sont plus fréquentes chez le grand enfant. L'évaluation clinique complète et répétée est essentielle et permet une orientation étiologique dans la majorité des cas [1]. Notre enfant avait certes une fièvre prolongée mais l'interrogatoire et l'examen clinique étaient pauvres d'où le recours aux examens complémentaires. Les différentes explorations biologiques ont éliminé les infections à germes banaux. L'exploration radiologique a conclu à des coulées ganglionnaires rétro-péritonéales constituées de multiples adénopathies certaines sont partiellement nécrosées, d'autres sièges de fines calcifications, ces aspects sont compatibles avec une tuberculose ganglionnaire. La tuberculose est une des maladies infectieuses les plus répandues dans le monde et constitue un problème de santé publique majeur, surtout dans les pays en voie de développement comme le nôtre [2]. L'enfant représente, du fait de sa relative fragilité, un terrain de prédilection pour la tuberculose essentiellement extra pulmonaire [3]. Ce diagnostic doit être toujours évoqué devant une fièvre prolongée associée à des symptômes respiratoires ou digestif même frustrés et ceux même si ces symptômes ne sont pas toujours spécifiques de cette maladie. En effet, les tableaux varient en fonction de la localisation et de l'âge de l'enfant. L'atteinte médiastino-pulmonaire est de loin la plus fréquente. Toutes les autres formes sont beaucoup plus rares. Par ailleurs, le risque de passage de l'infection à la maladie est beaucoup plus important chez l'enfant que chez l'adulte et d'autant plus important que l'enfant est plus jeune [4].

Toute tuberculose de l'enfant nécessite un traitement. Le diagnostic de la tuberculose (TB), maladie ou infection, est difficile chez l'enfant : absence de signes cliniques et radiologiques spécifiques, bactériologie souvent peu contributive. L'intradermoréaction (IDR) n'apporte qu'une aide partielle (difficulté de l'injection intradermique chez l'enfant, manque de sensibilité et de spécificité [5]. Dans notre cas, le traitement antituberculeux est débuté chez notre enfant après une décision collégiale (les données scannographiques ; l'élévation du marqueur CA 125.). Une surveillance rigoureuse a été faite et devant la non amélioration clinique et l'insuffisance des preuves surtout bactériologiques, le diagnostic est mis en doute. Lorsque des symptômes aspécifiques persistent ou lorsque la symptomatologie s'enrichit, il est nécessaire d'être

vigilant et de prévoir, répéter ou élargir les explorations complémentaires, même en l'absence d'anomalie évidente à l'examen clinique. D'un autre côté, les pathologies malignes révélées par une fièvre prolongée sont beaucoup plus rares chez l'enfant, mais doivent être systématiquement recherchées devant une fièvre prolongée inexpliquée car elles peuvent engager le pronostic vital et nécessitent une prise en charge spécifique. De ce fait, une hémopathie maligne, un lymphome ou une tumeur maligne telle qu'un neuroblastome doivent de ce fait être toujours évoqués. La difficulté du diagnostic tient en partie à leur rareté mais aussi au non spécificité de leurs symptômes. Dans les pays industrialisés, il est rare que la prolongation du délai avant le diagnostic soit associée à une diminution des chances de survie [6]. En revanche, ce délai peut être associé à la nécessité de traitements plus lourds entraînant un plus grand risque de séquelles. De tels délais ont également un impact négatif sur la relation de confiance de l'enfant et sa famille avec le milieu médical qui peut retentir sur la qualité de l'indispensable alliance thérapeutique. Savoir évoquer ces diagnostics, prescrire voire répéter de façon raisonnée des explorations complémentaires devant des symptômes et signes possiblement évocateurs et référer ces patients en milieu spécialisé pluridisciplinaire de cancérologie pédiatrique est nécessaire afin d'éviter un délai thérapeutique excessif. Ainsi, le neuroblastome est une tumeur fréquente de l'enfant, puisqu'elle représente 6 à 10% de tous les cancers en pédiatrie. Une de ses caractéristiques est sa variabilité d'évolution. En effet ce groupe comprend aussi bien des tumeurs murissant ou régressant spontanément que des tumeurs très agressives. Cette diversité dépend de facteurs pronostiques notamment des marqueurs biologiques et génétiques [7]. La grande diversité de localisation de ces tumeurs et les différents degrés de différenciation histopathologiques résultent en un faisceau très large de présentations cliniques et de caractéristiques biologiques. Les efforts thérapeutiques des 20 dernières années ont indiscutablement amélioré la qualité et la durée de survie pour l'ensemble des patients atteints de neuroblastome.

## CONCLUSION :

Les fièvres prolongées de l'enfant posent avant tout le problème étiologique. Elles imposent une enquête méthodique dans laquelle l'étape clinique est essentielle et irremplaçable. Les examens complémentaires doivent être hiérarchisés et orientés. Les étiologies sont multiples et dominées par les causes infectieuses. Mais, devant toute fièvre prolongée inexpliquée chez un enfant surtout âgé de moins de 5 ans, il faut systématiquement savoir évoquer le diagnostic de neuroblastome qui peut être parfois difficile à détecter en imagerie conventionnelle. D'où l'intérêt du dosage des catécholamines urinaires et de leurs dérivés méthoxylés et la pratique de la scintigraphie à la MIBG pour la recherche de cette tumeur.

## RÉFÉRENCES :

- [1] B. Bader-Meunier (2013). Fièvres prolongées du grand enfant. Archives de pédiatrie. Vol. 20 - N° 12 - pp. 1376-1379.
- [2] J. L. Mazza-Stalder, J.-P. Nicod, Janssens. (2012). La tuberculose extrapulmonaire. Revue des Maladies Respiratoires 29, pp. 566-578.
- [3] M. Nassaf, H. Afig, B. El Bied, A. Aichane, Z. Bouayad (2007). Tuberculose extra pulmonaire chez l'enfant. 11e congrès de Pneumologie de Langue Française.
- [4] J. Gaudelus (2003). Dans quels cas penser à la tuberculose chez l'enfant ? Médecine et maladies infectieuses. 33, pp. 135-140.
- [5] M. Gare, J. Derelle, M. Dailloux, C. Laurain (2010). Difficultés du diagnostic de la tuberculose chez l'enfant : intérêt du test Quantiféron. Archives de pédiatrie, 17, pp. 77-85.
- [6] Sarah Tatencloux, Véronique Mosseri, Solesne Papillard-Maréchal, Bettina Mesples, Beatrice Pellegrino, Marie Belloy, Irene Jimenez, Nathalie Algret, Dominique Levy, Jean Michon, Daniel Orbach (2016). Parcours prédiagnostique des enfants et adolescents atteints de tumeurs solides. Bull. Cancer 2016.
- [7] C. Piette, M.F. Dresse, P. Forget, V. Schmitz, M. Demarche, P. Erpicum, M.T. Closon, I. Rutten, P. Paulus, D. Vivegnis, Y. Beguin, P. Jamblin, Cl. Hoyoux (2005). Les neuroblastomes de l'enfant à propos de 23 cas. Rev Med Liege, 60, pp. 173-180.