

La fièvre – dangereuse, ou aussi bénéfique?

Quelques explications avec exemples pratiques

Sarah Tschudin^a, Christina Orasch^{a,b}, Ursula Flückiger^b

Universitätsspital Basel, ^a Klinik für Innere Medizin, ^b Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene

Quintessence

● La fièvre est une élévation de la température du corps au dessus de la valeur normale (37,2 à 37,7 °C par mesure orale, 0,5 °C de plus par mesure rectale ou tympanique). Elle peut être le symptôme de maladies infectieuses graves et à pronostic potentiellement léthal qui, si elles ne sont pas reconnues et traitées à temps, ont une mortalité élevée.

- «Alertes rouges» lorsque la fièvre est un symptôme majeur:
 - signes de septicémie sévère/choc septique,
 - fièvre chez les enfants en bas âge ou chez les personnes âgées,
 - suppression immunitaire,
 - asplénie anatomique ou fonctionnelle,
 - fièvre lors d'un retour des tropiques,
 - abus de drogues i.v.,
 - malformation ou prothèse valvulaires,
 - syndrome méningé.

Summary


Fever – dangerous or useful, too? – explanations with case examples


● *Fever is elevation of core body temperature above a normal value of 37.2–37.7 °C (oral reading). Rectal and tympanic temperatures are usually 0.5 °C higher. It may be a symptom of dangerous and fatal infectious diseases which may involve high mortality if not detected and treated early.*

- *“Red flags” associated with fever are:*
 - *Sign of severe sepsis/septic shock*
 - *Fever in young children or the elderly*
 - *Immunosuppression*
 - *Anatomical or functional asplenia*
 - *Fever in the traveller returning from the tropics*
 - *IV drug abuse*
 - *Valvular defects or prosthetic valves*
 - *Meningism*

Généralités

La fièvre est une élévation de la température corporelle au dessus de la valeur normale (37,2 à 37,7 °C par mesure orale, 0,5 °C de plus par mesure rectale ou tympanique) due à une altération de la thermorégulation dans l'hypothalamus antérieur. Elle est provoquée par des pyrogènes. Comme exemple de pyrogènes exogènes citons: l'endotoxine (lipopolysaccharide) produite par

des bactéries Gram négatif et la toxine du syndrome du choc toxique (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin*), une exotoxine produite par certaines souches de staphylocoques dorés. Par la stimulation de récepteurs particuliers, les endotoxines peuvent déclencher la production de cytokines qui provoquent la fièvre. Parmi ces cytokines, les principales sont les interleukines (IL) 1 et 6, le facteur de nécrose tumorale (TNF) ainsi que l'interféron- α (IFN- α). D'autres facteurs peuvent aussi intervenir dans la production de ces cytokines: inflammations, traumatismes et complexes antigène-anticorps par l'infection de cellules. En affectant les cellules de l'organisme, les infections virales induisent la production de cytokines pyrogènes. L'IL-1, l'IL-6 et le TNF agissent sur la synthèse de la prostaglandine 2. Cette dernière élève dans l'hypothalamus le point d'équilibre thermique du corps et provoque en périphérie des myalgies et des arthralgies non spécifiques – symptômes accompagnant fréquemment la fièvre (fig. 1 )

Certaines études rapportent un effet bénéfique de la fièvre lors de maladies infectieuses chez des animaux. Cependant aucune étude n'a pu démontrer jusqu'ici que la fièvre elle-même favorise la guérison lors de maladies infectieuses ou qu'elle serve à soutenir le système immunitaire. Le tableau 1  résume quelques aspects positifs et négatifs de la fièvre.

Ainsi la question de l'aspect bénéfique de la fièvre reste-t-elle ouverte. Le traitement de la fièvre et de ses symptômes n'est cependant pas préjudiciable, et il ne retarde en aucune façon la guérison d'infections bactériennes ou virales. Ce qui est clair, c'est que la fièvre peut être un symptôme de maladies infectieuses dangereuses et potentiellement létales qui, sans une identification et un traitement rapides, entraînent une mortalité élevée. C'est cet aspect que nous allons traiter ici.

Fièvre lors de septicémie sévère/ choc septique

Cas pratique

Un patient de 67 ans appelle l'ambulance: il souffre de douleurs abdominales et de fièvre accompagnée de frissons. Lors de son arrivée, son

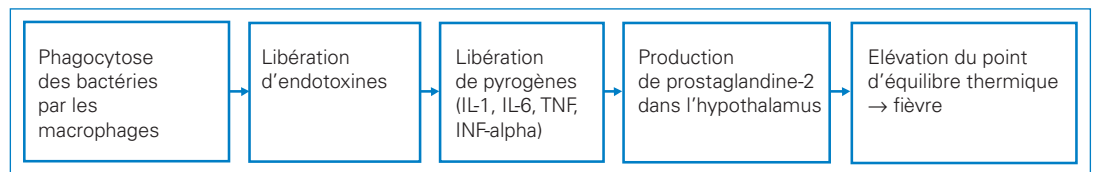


Figure 1
Genèse de la fièvre.

Tableau 1. Effets positifs et négatifs de la fièvre.

Effets positifs	Effets négatifs
Diminution de la croissance bactérienne	Stimulation de la circulation sanguine (augmentation de la fréquence cardiaque de 5-9 battements/min par 1 °C)
Effet sur les bactéries thermosensibles (par ex. spirochètes)	Utilisation accrue d'O ₂ (environ 7%)
Stimulation de la réponse immunitaire (macrophages, lymphocytes)	Métabolisme en situation catabolique (13%)
	Perte accrue de liquide (500 ml/m ² par 1 °C)

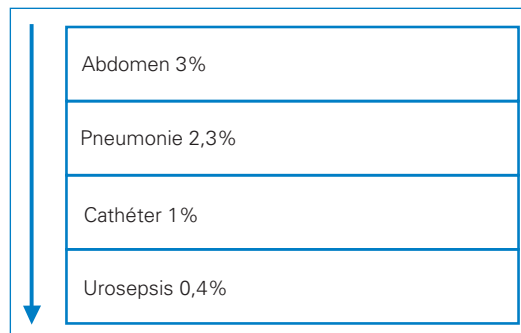


Figure 2
Risque de choc septique lors d'une bactériémie avec un foyer d'origine.

GCS (*Glasgow coma scale*) est évalué à 10, il présente une hypotension (TA de 91/40 mm Hg), une tachycardie (pouls à 130/min), une tachypnée (fréquence respiratoire à 22/min) et un état fébrile (41,8 °C). Les résultats de laboratoire révèlent une élévation marquée des signes inflammatoires. Après l'administration rapide de 4 litres de perfusion, la pression artérielle se stabilise; une antibiothérapie par pipéracilline-tazobactame est rapidement initiée. Un CT-scan abdominal met en évidence une diverticulite perforée. Une laparotomie en urgence est effectuée. Deux hémocultures sur quatre vont révéler la présence de *Bacteroides fragilis*.

La septicémie est une réponse systémique à une infection: on parle de septicémie lorsque deux des quatre critères du SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) au moins sont remplis et qu'une infection est présente.

Définitions

Critères du SIRS:

- température >38 °C ou <36 °C,
- tachypnée >20/minute,
- tachycardie >90/minute,
- leucocytes >12 × 10⁹/l ou <4 × 10⁹/l ou >10% de neutrophiles à noyaux en bâtonnets.

Septicémie sévère

Une septicémie est considérée comme sévère lorsqu'elle s'accompagne d'une hypotension ou de signes de troubles de la perfusion d'un organe, tels qu'une augmentation de l'acide lactique, une oligurie ou une altération aiguë de l'état mental. La septicémie sévère entraîne une mortalité hospitalière de 30% des patients atteints.

Choc septique

Le choc septique est défini par la présence d'une septicémie, d'une hypotension en dépit d'une réhydratation adéquate (pression systolique de <90 mm Hg ou diminution de la pression de >40 mm Hg) et de signes d'une perfusion insuffisante des organes. Les manifestations les plus fréquentes d'une dysfonction grave des organes sont le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère), l'insuffisance rénale aiguë et la coagulation intravasculaire disséminée.

Les personnes les plus exposées à une issue fatale par choc septique sont les patients d'un certain âge (>65 ans), les patients immunosupprimés, les patients atteints de néoplasies, de maladies rénales ou hépatiques et les patients atteints de sida.

La figure 2 illustre le risque de choc septique en présence d'une bactériémie avec un foyer d'origine connu.

Les bactéries les plus fréquentes intervenant dans la septicémie

A l'Hôpital universitaire de Bâle, les staphylocoques coagulase-négatifs sont les bactéries le plus souvent isolées en hémoculture, mais leur présence est souvent due à une contamination. Mais leur importance pathogène est augmentée lors de l'utilisation de cathéters intraveineux et de corps étrangers. Le deuxième germe en fréquence est *E. coli*, qui apparaît dans les hémocultures plutôt dans le cadre d'une urosepsis ou d'une infection abdominale. Si l'antibiothérapie intervient à temps, la mortalité par urosepsis en présence d'*E. coli* se situe en dessous de 10%. *S. aureus* arrive en troisième position. Dans plus de la moitié des cas de bactériémies à staphylocoques dorés acquises ambulatoirement, aucun foyer d'origine n'a pu être détecté [1]. C'est pourquoi il faut, dans les services d'urgence, inclure cette bactériémie dans le diagnostic différentiel du patient ayant une forte fièvre accompagnée de frissons mais sans foyer infectieux. La bactériémie à staphylocoques dorés a une mortalité de

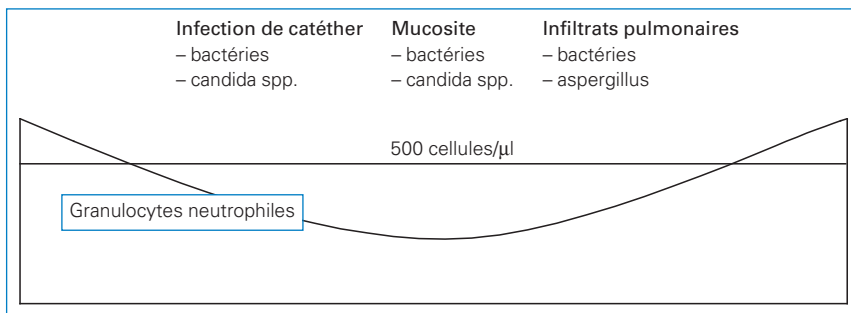


Figure 3
Causes de la fièvre en cas de neutropénie.

20%; mais celle-ci s'élève de façon significative à 26% lorsque la bactériémie a été acquise ambulatoirement [1]. Les pneumocoques sont les agents pathogènes les plus fréquents lors de pneumonies acquises ambulatoirement, et dans 10 à 20% des cas, ils provoquent une bactériémie. Parmi les 405 cas de bactériémies à pneumocoques examinés à l'Hôpital universitaire de Bâle entre 1986 et 2000, la mortalité s'est élevée à 25% [2].

Traitement


En plus de l'administration rapide d'antibiotiques, le traitement d'une septicémie sévère exige en tout premier lieu des mesures de soutien destinées à lutter contre l'hypoxie, l'hypotension et l'anoxémie tissulaire (voir les directives de la campagne «Survivre à une septicémie» [3]). Après les prélèvements de sang et d'urine à des fins de culture, et selon la clinique, des expectorations et de frottis de plaies, il faut initier sans délai une antibiothérapie par voie intraveineuse. Une analyse rétrospective effectuée sur 2731 patients souffrant d'un choc septique montre que le temps écoulé jusqu'à l'administration du traitement antibiotique est le facteur prédictif le plus important de la mortalité [4]. En présence d'un foyer infectieux qu'il est possible d'éliminer, il faut procéder à l'ablation chirurgicale de ce foyer en urgence. Il faut exciser les corps étrangers infectés.

Fièvre et immunosuppression

Cas pratique

Une patiente âgée de 53 ans est fébrile depuis deux semaines et son état général est en baisse. Dans son anamnèse, il est fait état d'un lymphome folliculaire non hodgkinien à cellules B. Elle reçoit actuellement un deuxième cycle de chimiothérapie par R-CHOP. Elle présente une crise convulsive généralisée. L'examen clinique montre un état général réduit, une température de 39,0 °C, une tension artérielle de 180/85 mm Hg, un pouls de 78/min, le reste du status y.c. neuro-

logique est sans particularités. Les examens de laboratoire révèlent une lymphopénie ($0,1 \times 10^9/l$) et une CRP légèrement augmentée à 13 mg/l. Dans l'évolution, cinq hémocultures sur dix sont positives pour des cryptocoques; sur ce, on procède à une ponction lombaire. Le résultat montre une pression fortement accrue du liquide céphalorachidien, une leucocytose élevée ($23 \times 10^6/l$), des protéines augmentées, un taux de glucose abaissé et un taux d'acide lactique élevé. La culture du liquide céphalorachidien révèle également la présence de cryptocoques. Le diagnostic d'une méningite à cryptocoques est posé, et l'on initie un traitement à base d'amphotéricine B et de flucytosine.

Chez les patients immunosupprimés, la fièvre représente une urgence médicale; en cas de neutropénie surtout (fig. 3 ) , une fièvre sans antibiothérapie rapide entraîne une mortalité élevée [5]. Chez les patients d'un certain âge, ou chez les patients sous corticostéroïdes, il peut arriver que la fièvre soit absente malgré la présence d'une infection. Dans ces cas, les symptômes majeurs sont l'hypothermie, l'hypotension ou une baisse de l'état général.

En cas de neutropénie, la fièvre se définit comme suit: température $>38,5$ °C ou alors >38 °C lors de deux mesures faites la même heure. La neutropénie elle-même se définit par un nombre de granulocytes neutrophiles <500 cellules/µl ainsi que par un nombre de cellules <1000 cellules/µl et dont la diminution ultérieure à <500 cellules/µl est prévisible.

La période de neutropénie est de nos jours relativement brève chez les patients oncologiques et elle ne dure que quelques jours. La période de neutropénie la plus longue se trouve chez les patients atteints de pathologies hématologiques, en particulier après une transplantation allogène de cellules souches. Pendant la durée de la neutropénie, ces patients peuvent présenter une mucosite sévère, prédisposant à des bactériémies et à des candidémies récidivantes. Le risque d'une infection mycotique invasive augmente avec la durée et la gravité de la neutropénie, ainsi qu'avec l'administration prolongée d'antibiotiques.

Traitement

Comme la neutropénie est associée à une mortalité extrêmement élevée, l'antibiothérapie doit commencer immédiatement après les prélèvements d'hémocultures en administrant des antibiotiques à large spectre. On ne peut se permettre une antibiothérapie ambulatoire qu'avec les patients à faible risque (bon état général, sans foyer d'infection détectable, durée de neutropénie brève, proximité d'un hôpital) [6].

La fièvre chez le patient VIH-positif

Lors de la primo-infection par le VIH, les symptômes suivants apparaissent dans 40 à 70% des cas: fièvre, lymphadénopathies, pharyngite,

exanthème maculo-papuleux et myalgies. Cette fièvre-là ne représente cependant pas un danger vital, sauf si le nombre de cellules CD4 chute très vite initialement, ce qui peut favoriser une infection opportuniste comme la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* ou pneumocystose (PcP) pendant la primo-infection déjà.

La fièvre en cas d'infection VIH avancée, avec un nombre de cellules CD4 <200/μl

Quand le nombre de cellules CD4 est <200/μl, la fièvre peut être la manifestation d'une infection par une maladie caractérisant le sida, notamment la PcP, l'œsophagite à *Candida*, la toxoplasmose cérébrale, la méningite à cryptocoques, l'infection disséminée à *Mycobacterium avium*, la rétinite à CMV et les infections chroniques au virus *Herpes simplex*. A ce stade, la bactérie pathogène la plus fréquente est encore *S. pneumoniae*. Les origines non infectieuses de la fièvre sont: les tumeurs malignes, en particulier le sarcome de Kaposi, les lymphomes non hodgkiniens, les lymphomes primaires du système nerveux central et les médicaments.

Asplénie anatomique et fonctionnelle

Les patients atteints d'asplénie anatomique ou fonctionnelle présentent un risque accru de septicémie fulminante à létalité élevée. Cette pathologie se déclare le plus fréquemment dans les premières années qui suivent une splénectomie. Le risque à vie de développer une septicémie fulgurante est estimé à 5%.

Agents pathogènes

Classiquement, ce sont des agents encapsulés comme *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* qui sont à l'origine de la septicémie. De plus, le risque de développer une forme grave d'infection parasitaire comme la malaria, par exemple, est accru, car les érythrocytes infectés sont séquestrés dans la rate.

Antibioprophylaxie et antibiothérapie en urgence

La pratique de l'antibioprophylaxie permanente n'est pas indiquée chez les adultes. Ceux-ci devraient toutefois disposer d'une réserve d'urgence à consommer en cas de fièvre, de symptômes grippaux ou de morsures (de chiens ou de chats), et lorsqu'il est impossible de consulter un service médical dans les heures qui suivent.

Vaccination

Officiellement, la vaccination contre les pneumocoques et les méningocoques est recommandée en Suisse dans les cas d'asplénie. La vaccination annuelle contre la grippe est judicieuse, car une infection à virus influenza pourrait favoriser une surinfection bactérienne à pneumocoques.

Fièvre et abus de drogue par voie intraveineuse

Cas pratique

Un patient de 42 ans se présente aux urgences en se plaignant d'être «à bout». Il est connu en tant qu'usager de drogues par voie intraveineuse (DVI). A l'examen clinique, il présente des paramètres circulatoires stables (TA 110/76 mm Hg, pouls 89/min) et un état fébrile (38,6 °C). On constate un abcès au niveau de la jambe gauche et un souffle systolique 2/6 maximum au point Erb. Trois hémocultures sur quatre identifient un *Staphylococcus aureus* et l'échocardiographie éveille une forte suspicion de végétations sur les valves mitrale et tricuspide. On démarre une antibiothérapie par fluclouxacilline et amikacine initiale.

Chez les patients usagers de DVI, la fièvre apparaît fréquemment dans le cadre d'infections de la peau et du tissu conjonctif, d'arthrites, d'ostéomyélite, d'endocardite infectieuse, de thrombophlébites septiques et d'infections pulmonaires. Une étude portant sur 344 hospitalisations de patients usagers de DVI à l'Hôpital universitaire de Bâle a recensé 37% d'infections de la peau et des parties molles, 22% de pneumonies, 16% d'endocardites et 25% d'infections multiples [7].

Infections cutanées

On observe souvent des abcès cutanés multiples ou une cellulite aux points d'injection. L'agent pathogène typique en est *S. aureus*, suivi de différentes espèces de streptocoques, des infections croisées étant possibles. En cas de douleurs aiguës et de rougeurs cutanées avec extension rapide et formation de bulles, il faut penser à une fasciite nécrosante.

Endocardite infectieuse (EI)

Les patients usagers de DVI présentent un risque élevé d'endocardite infectieuse – en particulier d'endocardite du cœur droit. Les agents pathogènes en sont *S. aureus* dans 75% des cas – les souches résistant à la méthicilline étant en augmentation – et plus rarement les streptocoques.

Thromboses septiques

Les vaisseaux qui sont souvent mis à contribution pour les injections peuvent subir des lésions ou présenter des infections. Une étude comportant 36 cas de thromboses septiques a identifié le staphylocoque doré comme agent infectieux dominant [8].

La fièvre chez les patients atteints de valvulopathie ou porteurs d'une prothèse valvulaire

Cas pratique

Un patient âgé de 28 ans souffre depuis six semaines de fièvre persistante, d'asthénie et de sudation nocturne. Ses paramètres circulatoires

sont stables, sa température est de 37,8 °C et il présente un souffle diastolique 4/6 maximum au deuxième EIC droit. L'échocardiographie montre une valve aortique bicuspidée entièrement détruite. Six hémocultures sur six identifient des streptocoques viridans. La valve aortique est remplacée en urgence et un traitement par pénicilline G et gentamicine est mis en route.

Le symptôme majeur de 95% des endocardites infectieuses est la fièvre. Il faut donc toujours penser à ce diagnostic différentiel chez les patients atteints de valvulopathies.

Pratiquement tous les types de cardiopathies structurelles peuvent prédisposer à une endocardite infectieuse, surtout lorsqu'elles provoquent des turbulences dans le flux sanguin. Dans les pays occidentaux, les lésions dégénératives (par ex. la sclérose valvulaire aortique) prédisposent fortement au développement d'une endocardite infectieuse sur les valves natives. Le risque à vie d'endocardite infectieuse se situe à 5 cas par 100 000 patients-années dans l'ensemble de la population, et il s'accroît à 308 cas par 100 000 patients-années chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire.

La fièvre dont le symptôme majeur est un syndrome méningé

Cas pratique

Une patiente de 66 ans est adressée aux urgences pour une détérioration aiguë de son état général; elle souffre de céphalées depuis deux jours, de

confusion mentale depuis peu, et de fièvre pouvant atteindre 39 °C. Le status de la patiente présente un état circulatoire stable, une température de 39,3 °C, un syndrome méningé et une somnolence sans déficits neurologiques focaux. Les résultats de laboratoire révèlent une leucocytose et une CRP de 57 mg/l. La tomodynamométrie n'évoque rien de particulier. L'examen du liquide céphalorachidien révèle une leucocytose de $680 \times 10^6/l$, un taux accru de protéines totales et d'acide lactique, ainsi qu'un taux de glucose diminué. Après administration de Fortecortin®, on démarre une antibiothérapie par ceftriaxone. En cours de route, des pneumocoques sont détectés dans la culture du liquide céphalorachidien.

La triade classique de la méningite fébrile d'origine bactérienne, associant fièvre, céphalées et syndrome méningé apparaît dans moins de 40% des cas [9]. Toutefois, presque tous les patients présentent deux des quatre symptômes suivants: céphalées, fièvre, raideur de la nuque, et un GCS <14.

Chez les adultes en dessous de 60 ans, les agents infectieux les plus fréquents de la méningite bactérienne sont les pneumocoques (60%), les méningocoques (20%), *H. influenzae* (10%), *Listeria monocytogenes* (6%) et les streptocoques du groupe B (4%). Au-dessus de 60 ans, presque 70% des infections sont dues à des pneumocoques et 20% à des *Listeria* [10]. En cas de suspicion de méningite, il faut démarrer une antibiothérapie dès que possible, et peu avant les antibiotiques, il faudrait administrer du Fortecortin®.

Références

- 1 Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, et al. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre 2006;12:345–52.
- 2 Trampuz A, Widmer AF, Flückiger U, Haenggi M, Frei R, Zimmerli W. Changes in the epidemiology of pneumococcal bacteremia in a Swiss university hospital during a 15-year period, 1986–2000. 2004;79:599–603.
- 3 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004;32:858–73.
- 4 Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34(6):1589–96.
- 5 Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34:730–51.
- 6 Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med. 1999;341:305–11.
- 7 Mertz D, Viktorin N, Wolbers M, Laifer G, Leimenstoll B, Flückiger U, et al. Appropriateness of antibiotic treatment in intravenous drug users, a retrospective analysis. BMC Infectious Diseases. 2008;42:1471–2334.
- 8 Mertz D, Khanlari B, Viktorin N, Battagay M, Flückiger U. Less than 28 Days of Intravenous Antibiotic Treatment Is Sufficient for Suppurative Thrombophlebitis in Intravenous Drug Users. Clin Infect Dis. 2008;46.
- 9 Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. N Engl J Med. 2006;354:44–53.
- 10 Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. N Engl J Med. 1997;337(14):970–6.

Correspondance:
Prof. Ursula Flückiger
Klinik für Infektiologie und
Spitalhygiene
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
uflueckiger@uhbs.ch