INTRODUCTION

La fièvre se définit par une augmentation de la température centrale liée à une modification de la régulation thermique hypothalamique. On parle de fièvre pour une température supérieure ou égale à 37,5°C le matin et 37,8°C le soir et à n'importe quel autre moment de la journée.
La fièvre prolongée se définit par une température supérieure ou égale à 38,3°C durant depuis plus de trois semaines [22].
C'est un symptôme non spécifique présent dans de nombreuses maladies.
Son évolution est en principe limitée, mais elle peut parfois persister au-delà des délais prévisibles, tout en restant acceptable si sa cause a été identifiée [33].
La fièvre prolongée entre dans un cadre nosologique sujet à controverses du fait de la difficulté de la démarche diagnostique. Elle place le médecin dans une « situation d'urgence » inconfortable puisqu'il s'agit de rechercher un « ennemi caché ».
Sa démarche diagnostique doit être rigoureuse dans un but d'efficacité et d'économie.
La prévalence des FP a fait l'objet de nombreuses études et semble être faible [38].
Durant les 10 dernières années, une modification de la répartition des causes de fièvres prolongées a été observée. Cependant, il est intéressant de noter que la proportion des fièvres prolongées sans diagnostic reste stable au fil du temps. [33]
En Afrique, peu d'études ont été effectuées.
A notre connaissance, aucune ne lui a été consacrée au Sénégal.
En Médecine Interne, les fièvres prolongées occupent une place importante. Il s'agit d'une situation clinique fréquente, particulièrement stressante pour les familles qui redoutent une pathologie grave et pour les médecins se trouvant face à un véritable défi intellectuel et professionnel. C'est un incontestable challenge avec plus de 200 étiologies répertoriées mais pas d'algorithme décisionnel clairement défini ou de recommandations systématiques.
Les avancées technologiques, dans le domaine des sérologies, de l'immunologie, de la biologie moléculaire, l'émergence de nouvelles techniques d'imagerie, ont profondément modifié la pratique de la médecine ces 20 dernières années. Ces évolutions technologiques auraient pu laisser penser que la fièvre prolongée appartiendrait au passé, or il n'en est rien [27]. Le problème de la prise en charge diagnostique reste entier et la part des cas non résolus reste importante voire en augmentation.
Notre étude se fixe pour objectifs de déterminer les profils épidémiologiques et étiologiques de ces fièvres au service de Médecine Interne de l'HALD sur une période de 13 mois.
Notre étude comportera 3 volets :

- une première partie constituée par les rappels bibliographiques sur les fièvres prolongées.
- une deuxième partie consacrée à l'exposé de notre méthodologie, des résultats obtenus et la discussion.
- Une troisième partie consacrée à la conclusion et aux recommandations.

I – GENERALITES

I.1 - Définitions et Historique

I.1.1 - Fièvre

C'est une augmentation de la température centrale liée à une modification de la régulation thermique hypothalamique (dérèglement du thermostat interne). On parle de fièvre pour une température supérieure ou égale à 37,5°C le matin et 37,8°C le soir et à n'importe quel autre moment de la journée.

On distingue [25] :

- les états subfébriles : température ≤ 38°C
- les états fébriles : température > 38°C

I.1.2 - Fièvre prolongée

La définition habituelle de la fièvre prolongée est une température supérieure à 38,3°C.

Le caractère prolongé de la fièvre est classiquement déterminé dans la littérature par une durée de plus de trois semaines.

De plus, on parle de fièvre prolongée inexpliquée devant l'absence de cause identifiée après plus de sept jours d'hospitalisation comportant des explorations paracliniques adaptées définit l'aspect inexpliqué de la fièvre [9].

La limite de 38,3°C habituellement retenue dans les études françaises ou anglo-saxonnes a été fixée empiriquement mais elle est justifiée par l'expérience. En effet, il existe une catégorie de patients (des femmes dans trois quarts des cas, habituellement dans la troisième ou quatrième décennie) qui présentent un état subfébrile prolongé pendant plusieurs semaines, chez lesquels la VS est normale, et toutes les recherches de maladies organiques sont négatives. Il s'agit d'un syndrome déjà bien individualisé dans les années 1930-1940, remis à l'honneur par le groupe de J.L. Vilde et de J. de Lattre sous le nom de « dysrégulation thermique autonome » [22]. Les patients atteints ont une désynchronisation du rythme circadien de la température, le « changement de phase » se faisant plus tôt que chez les sujets témoins (horaire du changement de phase = 23h30 +/- 1h20).

Cette anomalie de la régulation thermique correspond dans la plupart des cas à une dépression masquée ; elle peut être rapprochée à d'autres anomalies du fonctionnement

hypothalamiqueobservées dans les états dépressifs, par exemple les perturbations du test de freinage à la déxaméthasone. Chez les patients consultant pour cette dysrégulation thermique, la température ne dépasse pas 38,2°C et bien évidemment leur VS est normale [22]

C'est ainsi que la température à 38,3°C a été désignée comme valeur minimale des fièvres prolongées. Par ailleurs, la définition du concept de fièvre prolongée inexpliquée a suscité un grand nombre de polémique durant des décennies.

La première définition est donnée par Petersdorf et Beeson en 1961 [45]. Il s'agit d'une fièvre supérieure 38,3°C, durant plus de trois semaines et dont la cause reste indéterminée après une semaine d'hospitalisation avec des investigations appropriées. A l'époque les investigations ne comprenaient que la bactériologie, certaines sérologies, l'intradermoréaction, la radiographie pulmonaire et l'urographie intraveineuse ; l'étape ultérieure étant la laparoscopie et les biopsies [45][64].

Ces critères ont été révisés en 1991 par Durack et Street [18]. Ils proposent une diminution de la durée d'hospitalisation afin de mieux tenir compte de l'évolution des pratiques médicales et notamment la prise en charge ambulatoire des patients. Cette durée est ramenée à trois jours d'hospitalisations ou à trois visites externes au cours desquels seront, là aussi, réalisées des explorations appropriées.
Le concept d'investigations « appropriées » pré-requises à la définition de la FPI reste mal défini, et, l'échographie abdominale et la tomodensitométrie (TDM) sont ajoutées à la liste de Petersdorf [45].

En 1993, Knockaert et al. [32] ont proposé une amélioration qualitative des explorations préalables à l'établissement d'un cas de FPI (tableau I).

Tableau I : Explorations préalables à l'établissement d'un cas de FPI [32]

- Bilan sanguin minimal
- Prélèvements bactériologiques sanguins et urinaires
- Intradermoréaction à la tuberculine (IDRt)
- Radiographie thoracique
- Echographie abdominale
- Bilan immunologique a minima (anticorps antinucléaires, anticorps anticytoplasmes des granulocytes, facteurs rhumatoïdes)
- Sérologie systématiquement réalisées dans certaines zones géographiques : leishmaniose, fièvre Q et brucellose par exemple
- TDM thoraco-abdominale
- Sérologie VIH
- Sérologies pour cytomégalovirus (CMV) et virus Epstein-Barr (EBV)

De Kleijn et al. précisent que le critère quantitatif, c'est à dire la durée d'hospitalisation, dépend de l'expérience de l'investigateur, de l'équipement diagnostique, et des différences dans la gestion entre les pays ou même les hôpitaux [14] Le critère de qualité, spécifiant les examens paracliniques « initiaux », est préférable mais cela reste un sujet de discussion parmi les experts [14]

Le concept plus large de fièvre au long cours (FLC) ou « prolonged febrile illness », probablement plus proche des préoccupations quotidiennes du clinicien, est proposé par Vanderschueren en 2003 [63]. La définition reprend les deux premiers critères de Petersdorf sans notion de durée d'hospitalisation. Elle s'adresse à tous patients fébriles depuis trois semaines et hospitalisés.

La définition des FPI est certainement encore amenée à évoluer car le critère hospitalisation ou non au cours des investigations est imprécis, les explorations initiales ne sont pas parfaitement consensuelles, ce qui introduit des biais de sélection des patients en fonction de l'expérience des équipes, des équipements hospitaliers, et rend difficile la comparaison des séries et méta-analyses.

I.2 - Classification

La classification des FPI est établie au décours de l'étude de Durack et Street [18] qui distinguent quatre catégories de patients : les patients ayant une neutropénie, les patients infectés par le VIH, les infections nosocomiales, et ceux qui répondent à la définition classique mise à jour.

On distingue ainsi :

- *FPI classique*
  - Fièvre≥ 38,3°C à plusieurs reprises
  - Durée ≥ 3 semaines
  - Absence de diagnostic après investigations appropriées réalisées en hospitalisation (3jours) ou en externe (3consultations)
- *FPI nosocomiale*
  - Patient hospitalisé
  - Fièvre≥ 38,3°C à plusieurs reprises
  - Pas d'infection à l'admission
  - Pas de diagnostic après 3jours d'investigations appropriées (bilan infectieux négatif en 48heures)
- *FPI du neutropénique*
  - Moins de 500 polynucléaires neutrophiles/mm^3
  - Fièvre≥ 38,3°C à plusieurs reprises
  - Pas de diagnostic après 3jours d'investigations appropriées (bilan infectieux négatif en 48heures)
- *FPI du patient VIH*
  - Infection VIH confirmée
  - Fièvre≥ 38,3°C à plusieurs reprises
  - Durée≥ 4 semaines (patients ambulatoires) ou ≥3 semaines (patients hospitalisés)
  - Pas de diagnostic après 3jours d'investigations appropriées (bilan infectieux négatif en 48heures)

I.3 – Epidémiologie

L'épidémiologie des fièvres prolongées varie selon les pays, les possibilités d'investigations rapides et leur pertinence.

La prévalence des FP a été peu étudiée et semble faible.

Une étude américaine retrouve 86 FP sur 6250 consultations de maladies infectieuses d'un hôpital non universitaire soit 1,3 % des cas [30].

Une étude japonaise rapporte une prévalence de 2,9 % sur une période de dix ans dans un service de médecine interne d'un CHU [28].

Au cours des années, on note une nette modification de la répartition des causes de FP.

La figure 1 montre l'évolution des causes de FP au cours du temps [40] dans une population large provenant d'Amérique et d'Europe, totalisant plus de 1000 patients entre 1950 et 1990. En 40 ans, le profil des causes de fièvre prolongée s'est considérablement modifié avec une nette diminution des infections et des cancers. La deuxième cause est actuellement représentée par les maladies inflammatoires non infectieuses (MINI), sûrement en raison des progrès de la microbiologie et de la nouvelle classification des MINI aux dépens des causes diverses. Les cancers sont également moins fréquents après 1990 car mieux diagnostiqués grâce aux progrès et à l'accessibilité de l'imagerie (échographie et tomodensitométrie) qui permettent un diagnostic plus précoce [64].

On note que la proportion de cas non diagnostiqués reste stable et élevée [63]. Ceci, malgré les progrès réalisés en terme d'imagerie, de microbiologie et de génétique.

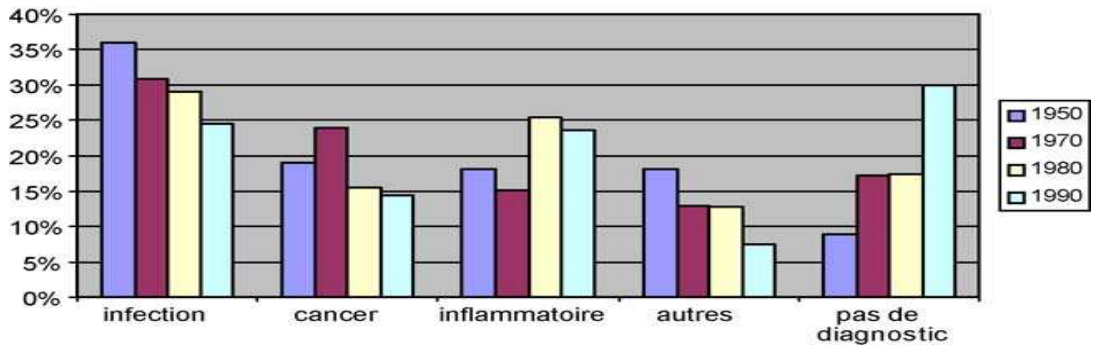

Figure 1 : Évolution de la fréquence des causes au cours du temps dans les populations américaines et d'Europe de l'Ouest [40]

Dans une base de donnée internationale provenant d'un réseau de surveillance sur dix années, on retrouve 28% de cas de fièvre prolongée avec 43% d'infection, 35 % de cas de maladie systémique. Dans 22 % des cas, le diagnostic étiologique n'est pas fait.

En Afrique, peu d'études ont été effectuées.

Une étude de 101 cas est retrouvée au Maroc, de 1999 à 2002, rapportant 60% de causes infectieuses, 14,8% de MINI, 5% de néoplasies, et 4% classés dans les étiologies diverses.

Au Sénégal, aucune étude n'a encore été faite, à notre connaissance, sur la fièvre prolongée.

II - LA THERMOREGULATION

L'homme est un homéotherme, c'est à dire qu'il conserve une température centrale constante. Cette propriété suppose l'existence de centres thermorégulateurs permettant d'équilibrer la production de chaleur appelée thermogénèse et la perte de chaleur [22].

II.1 - Thermogénèse

Tous les tissus produisent de la chaleur. Le foie, le cerveau et les muscles squelettiques représentent chacun environ 20% de la production énergétique totale [22]. Cette chaleur provient essentiellement de la combustion des aliments [26]. Elle se propage de la profondeur à la superficie du corps essentiellement par convection circulatoire.

La convection est réglée par un mouvement général au sein des compartiments liquidiens de l'organisme, et assure la transmission de la chaleur entre les cellules et le sang.

La conduction physique joue un rôle peu important car le tissu adipeux est un bon isolant [22].

II.2 - Thermolyse

On peut se représenter l'organisme humain comme un noyau central producteur de chaleur, entouré par une enveloppe, la peau, dont le pouvoir d'isolation thermique est variable.

Les quatre modalités d'échanges de chaleur entre la peau et l'environnement sont (figure 2):

- la radiation : déplacement d'énergie thermique portées par des ondes électromagnétiques
- la conduction : échange de chaleur par contact direct
- la convection : transport d'énergie thermique par des courants d'air ou d'eau
- l'évaporation : extraction de chaleur hors de l'organisme au cours de la conversion d'eau liquide en vapeur d'eau à l'interface avec l'environnement, peau essentiellement [52].

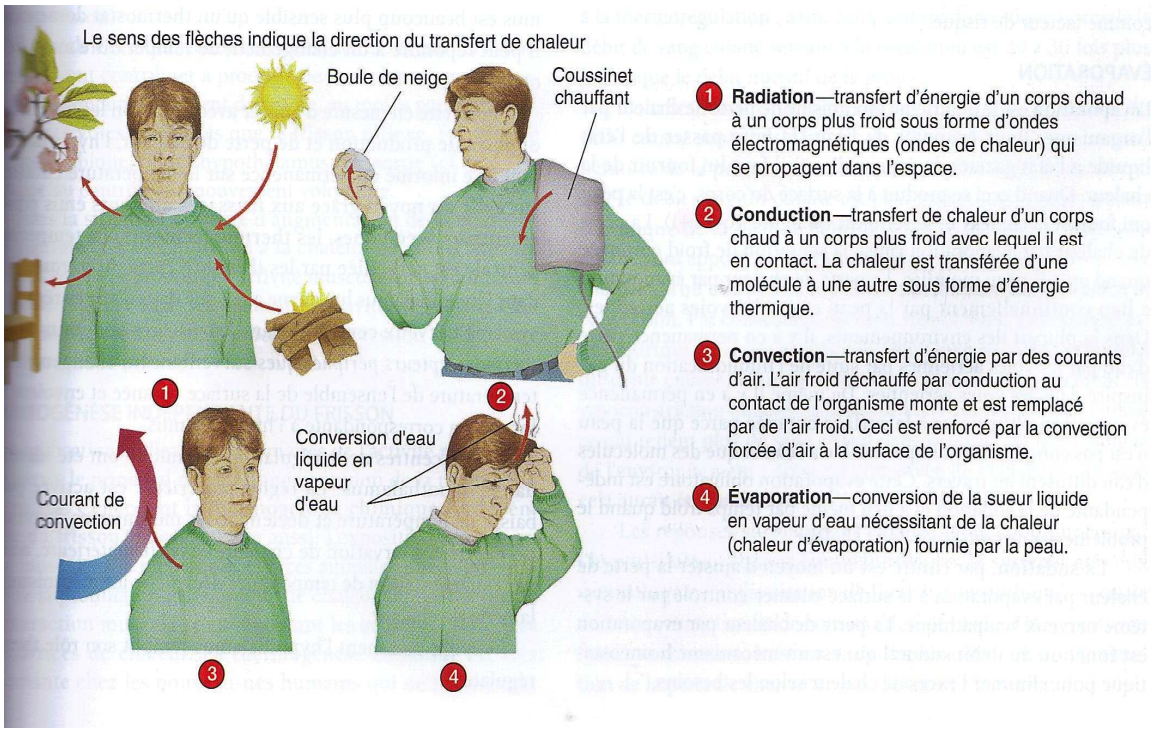

Figure 2: Mécanismes des transferts de chaleur [52]

II.3 - Centres thermorégulateurs

La température du noyau est réglée autour de 37°Celcius grâce à l'ajustement continuel des pertes et gains de chaleur en dépit des variations de la température de l'environnement et de la production interne de chaleur [52]. Cet équilibre est contrôlé par l'hypothalamus qui joue le rôle de thermostat dans l'organisme avec une participation de la moelle épinière dans l'harmonisation des réactions thermorégulatrices, en particulier par l'activité vasomotrice et de sudation réflexe [26].

Le centre thermorégulateur est informé de la température des diverses régions du corps par des récepteurs spécifiques périphériques cutanéo-muqueux et centraux (dont les plus importants sont situés dans l'hypothalamus lui–même) encore appelés thermorécepteurs.

Ces thermorécepteurs transmettent des influx afférents par plusieurs voies (figure 3) :

- le système sympathique cholinergique pour les glandes sudoripares
- le système sympathique noradrénergique
- le système médullo-surrénalien pour les glomi artériolaires
- les voies extrapyramidales pour les muscles squelettiques [22].

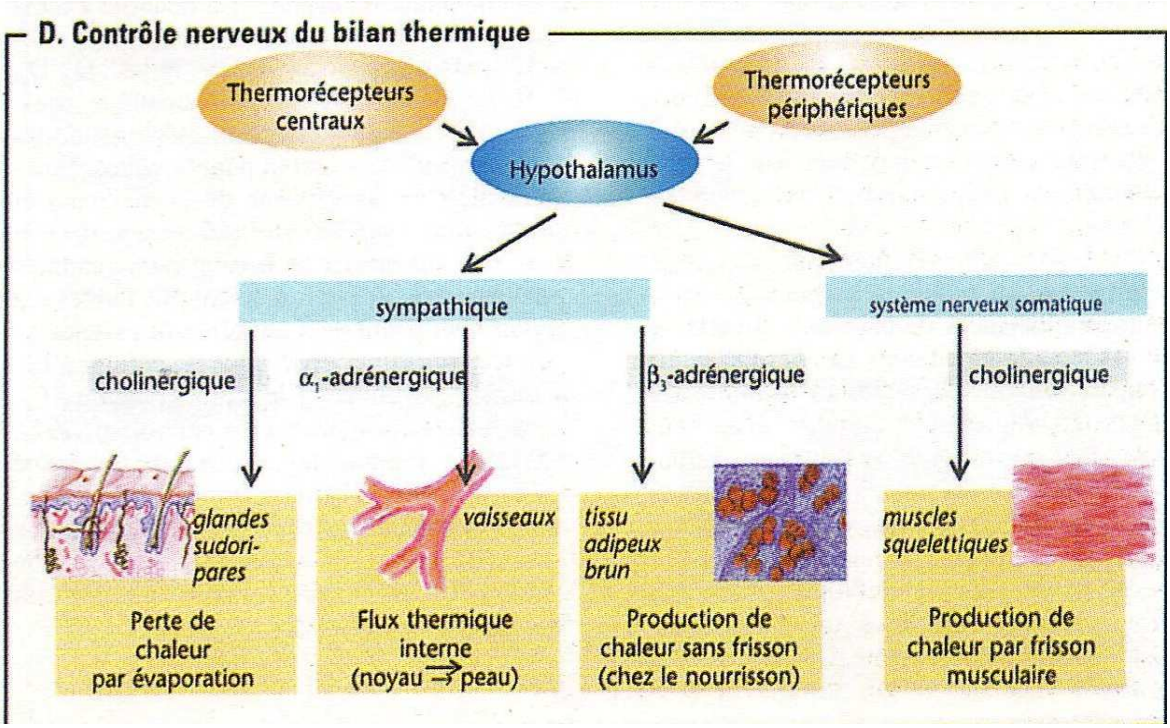

Figure 3 : Contrôle nerveux du bilan thermique [53]

II.4 - Réponses thermorégulatrices

Les réponses thermorégulatrices peuvent être volontaires (changement de posture, de vêtement, etc.) ou involontaires. Ces réponses thermorégulatrices involontaires sont de trois ordres [26] :

- le tonus musculaire
- l'état de constriction artériolaire
- la sudation

Le frisson est le seul moyen dont dispose l'organisme pour augmenter sa production de chaleur. C'est une succession de secousses (5 à 10 par seconde) débutant par les masséters et s'intensifiant pendant l'inspiration. Il est sous la dépendance du système extrapyramidal.
La vasoconstriction et la vasodilatation artériolaires permettent d'adapter la quantité de chaleur transportée de la profondeur à la superficie des corps.
La sudation est le seul moyen de perdre de la chaleur lorsque la température ambiante est supérieure à la température cutanée, c'est à dire au dessus de 35°Celsius environ. Seule, la sueur évaporée permet de perdre de la chaleur [52]