

Conduite à tenir devant une fièvre persistante en réanimation

P. Seguin*, Y. Launey, N. Nessler, Y. Mallédant

Service de Réanimation Chirurgicale, Hôpital Pontchaillou, 2, rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes

*Correspondant : E-mail : philippe.seguin@chu-rennes.fr

POINTS ESSENTIELS

- La fièvre en réanimation est définie par une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Elle est dite « prolongée » ou « persistante » lorsque sa durée est > 5 jours.
- La fièvre prolongée en réanimation est majoritairement d'origine infectieuse. L'analyse du contexte de survenue, notamment sur l'anamnèse initiale, complétée par une revue exhaustive du dossier et l'examen clinique apportent souvent une réponse définitive ou des éléments d'orientation déterminants.
- L'infection fongique ou virale, en présence de facteurs de risques, doit être évoquée.
- Les nombreuses étiologies non infectieuses d'une fièvre persistante relèvent d'un diagnostic d'élimination.
- La fièvre persistante, dans un contexte d'infection en cours traitée, fait évoquer la possibilité d'un échec clinique, qui peut résulter d'une inadéquation entre antibiotique, patient, bactérie et site infectés.
- Il n'y a pas de marqueurs clinique et/ou biologique permettant de discriminer le caractère infectieux ou inflammatoire d'une fièvre.
- La conduite à tenir, en l'absence de diagnostic de certitude, est en grande partie guidée par les craintes d'une infection rapidement évolutive, surtout lorsque existent une ou plusieurs défaillances d'organes évolutives ou persistantes.

L'administration d'antipyrétique(s) devant une fièvre d'origine infectieuse est une attitude potentiellement dangereuse.

INTRODUCTION

La fièvre, symptôme pourtant fréquent en réanimation, n'a fait l'objet que de quelques études épidémiologiques [1-4]. Son incidence, de 28 à 70% selon les séries, dépend de la typologie des patients étudiés (médicaux, chirurgicaux, traumatologiques) ainsi que de la durée de prise en compte de la fièvre, parfois limitée aux premières 48 h d'hospitalisation. Dans un travail rétrospectif récent, impliquant plusieurs services de réanimation d'un même hôpital et plus de 20 000 patients, la fièvre était présente respectivement chez 44% ($\theta \geq 38^{\circ}3$ C) et 8% ($\theta \geq 39^{\circ}5$ C) des patients [2].

Si la démarche diagnostique d'une fièvre est assez bien codifiée, le problème posé par celui d'une fièvre « prolongée » ou « persistante » est un vrai défi pour les cliniciens. Ce concept répond tout d'abord à une définition différente de celle proposée par les internistes ou les infectiologues chez leurs patients parfois ambulatoires et qui fait référence à une température élevée sur une période de plusieurs semaines [5]. Ceci est peu adaptée à la réanimation où, arbitrairement, une fièvre prolongée ou persistante a été définie comme une fièvre présente au-delà du 5e jour [1-3]. L'incidence de 8 à 18% dépend des seuils de température retenus d'un travail à l'autre ($\theta \geq 38^{\circ}3$ C et $\geq 38^{\circ}4$ C) [1-3]. L'origine était majoritairement infectieuse, dans 78% et 81% des cas et la mortalité, rapportée dans un seul travail, était de 62% [1]. La fièvre prolongée est donc bien une réalité fréquente en réanimation mais aucun travail ne s'est intéressé spécifiquement à ce concept, les études étant majoritairement monocentriques avec des collectifs restreints. Par ailleurs, la définition même de fièvre persistante exclut de fait la situation postopératoire où la présence d'une fièvre dans les 72 premières heures est le plus souvent d'origine inflammatoire et ne nécessite habituellement pas d'investigation particulière [1, 6].

La problématique d'une fièvre en réanimation est en grande partie centrée par les craintes d'une infection rapidement évolutive. De plus, les enjeux du diagnostic sont considérables, car l'impact de la fièvre sur la prescription d'antibiotique est majeur. Dans une étude prospective multicentrique réalisée en Australie et Nouvelle-Zélande, il a été ainsi montré que dans 38% des cas, une antibiothérapie était prescrite sur la présence d'une réponse inflammatoire systémique mais qu'au final une infection n'était effectivement documentée que dans 49% des cas [7]. Par ailleurs, la présence d'une fièvre conduit fréquemment à des actions coûteuses et voire délétères visant à la baisser (antipyrétiques et/ou manœuvre(s) de refroidissement) [8-10].

L'objectif de cette revue est de fournir une vision générale des causes de fièvre persistante en réanimation et de proposer une démarche diagnostique. Les principes de physiologie, la définition de la fièvre et les mécanismes qui concourent à son développement sont rappelés.

TEMPERATURE NORMALE ET FIEVRE : DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE.

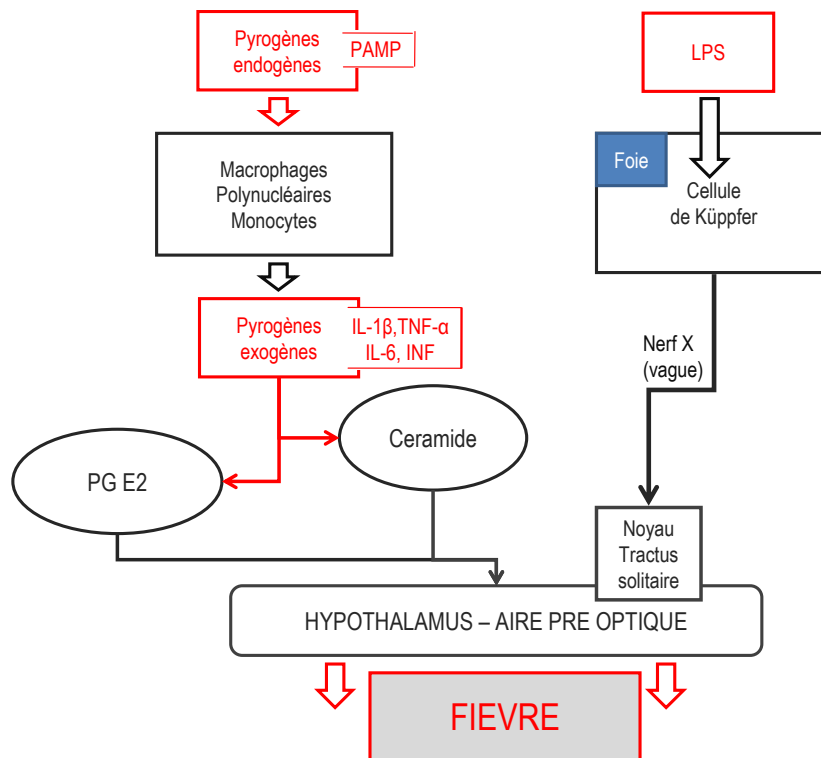
Physiologiquement, la température corporelle normale varie peu, avec une moyenne de 36°C (étendue : 35,6 à 38,2 C) et des variations diurnes <1° C, la température étant plus basse le matin que le soir [11]. La fièvre doit être différenciée de l'hyperthermie qui reflète un dérèglement des mécanismes périphériques de pertes ou de production de chaleur. Le seuil à partir duquel le diagnostic de fièvre en réanimation est posé diffère selon les études (de 38,3 C à 38,5 C), mais les recommandations des sociétés nord-américaines de réanimation et de pathologie infectieuse ont retenu celui d'une température $\geq 38,3$ C [12]. Mais cette définition n'est pas sans poser de problème car, dépendant beaucoup de la méthode de recueil. En réanimation, la méthode de référence est celle obtenue par la thermistance du cathéter de Swan-Ganz. Or la plupart des patients ne disposent pas d'un tel monitoring et la concordance avec les méthodes de mesures substitutives est loin d'être parfaite. Il a été ainsi montré que parmi trois méthodes de mesure sur trois sites différents (températures axillaires par thermomètre au mercure ou tympanique infra rouge ou thermistance intégrée à la sonde vésicale), la mesure par la sonde vésicale apparaissait comme la plus pertinente [13].

La fièvre est un mécanisme de défense naturel à une agression de nature variable induisant par le biais de différentes voies d'activation un dérèglement du centre de régulation thermique situé sur la face antérieure de l'hypothalamus [14]. On distingue ainsi plusieurs voies d'activation du « thermostat » thalamique (Figure 1) [14]. La voie humorale, la plus connue, est médiée par des pyrogènes endogènes et exogènes. Ces derniers sont des substances étrangères à l'organisme (bactéries, virus, parasites, toxines..) qui vont stimuler les cellules de l'hôte (essentiellement polynucléaires neutrophiles, macrophages, monocytes) et conduire à la production des pyrogènes endogènes. Il s'agit de cytokines (interleukine-1 β [IL-1 β], *Tumor Necrosis Factor* [TNF α], interleukine-6 [IL-6] et interférons), relais indispensables pour pénétrer les centres nerveux et déclencher la fièvre. Le pyrogène endogène le plus puissant est l'IL-1 β . La barrière hématoencéphalique, classiquement étanche, est néanmoins constituée des organes circumventriculaires, véritables « fenêtres » ouvertes sur la circulation sanguine. L'organe vasculaire de la lame terminale est une de ces « fenêtres » située en regard de l'aire préoptique de l'hypothalamus. C'est à ce niveau que les pyrogènes endogènes vont stimuler la production de prostaglandines (PG) notamment la PGE₂, à l'origine d'une activation de l'aire pré-optique et de l'induction de la fièvre.

Deux autres voies sont actuellement reconnues, une voie humorale, IL-1 β dépendante, mais indépendante de la production de PGE₂ permettant une augmentation rapide de la température et une voie neuronale indépendante de la production de cytokines liée à la stimulation initiale des cellules de Küpffer par le lipopolysaccharide (LPS) et la transmission au centre hypothalamique par le nerf vague (Figure 1).

Ces éléments de physiopathologie permettent de mieux appréhender les causes possibles de fièvre. Si l'origine infectieuse est clairement authentifiée, la fièvre peut être la conséquence d'un processus inflammatoire quel que soit son origine. De même, l'origine « centrale », par atteinte directe du « thermostat » hypothalamique lors d'une agression cérébrale est susceptible d'induire une réponse fébrile.

Figure 1. Mécanismes de la fièvre.



ETIOLOGIES

Le clinicien devra tout d'abord s'attacher à diagnostiquer une cause infectieuse, trouvée même en l'absence de larges données épidémiologiques, comme responsable dans ~80% des cas [1, 3]. L'analyse du contexte de survenue est essentielle et notamment l'anamnèse initiale. Elle est complétée par une revue exhaustive du dossier en s'attachant à préciser les traitements reçus et en cours, les transfusions, les résultats des examens de biologie, d'imagerie et de bactériologie. L'examen clinique, soigneux et complet, apporte parfois une réponse définitive ou des éléments d'orientation forts. Dans le contexte d'une fièvre persistante, l'importance et le profil évolutif de la fièvre sont deux éléments pertinents. Une fièvre très élevée (> 41°C) est rarement d'origine infectieuse. De même le profil de la courbe thermique sur plusieurs jours permet d'avoir une idée précise de l'efficacité ou non d'une thérapeutique.

Causes infectieuses.

La présence d'une fièvre persistante suppose qu'un bilan infectieux soit soigneusement réalisé et que les étiologies classiques de réanimation (pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, infection liée au cathéter, sinusite, infection du site opératoire...) aient été recherchées. Mais, la fièvre prolongée peut être le révélateur d'un échec clinique d'une infection traitée avec persistance de signes locaux et/ou généraux de l'infection malgré un traitement antibiotique considéré comme adapté.

Le plus souvent, lors d'une infection, la défervescence thermique survient quelques jours après le début du traitement, dans des délais qui dépendent du type d'infection traitée, de sa gravité et de la réponse propre à chaque individu. Dans ce contexte, plus qu'une valeur ponctuelle, l'évolution de la température sur plusieurs jours est sans aucun doute un élément plus pertinent d'analyse. Ainsi, au cours d'une endocardite infectieuse, le diagnostic de fièvre persistante ne doit être considéré qu'au-delà de 7 jours de traitement [15]. Le **Tableau 1** donne, à titre indicatif, des durées attendues de fièvre au cours de situations cliniques les plus fréquemment observées en réanimation. Habituellement, l'échec est considéré au-delà du 3^e – 4^e jour, car à ce stade les résultats des examens microbiologiques (culture et antibiogramme) réalisés lors de la phase initiale sont disponibles et permettent un éventuel ajustement thérapeutique. Au-delà de ces délais, il est licite d'envisager la réalisation d'investigations complémentaires.

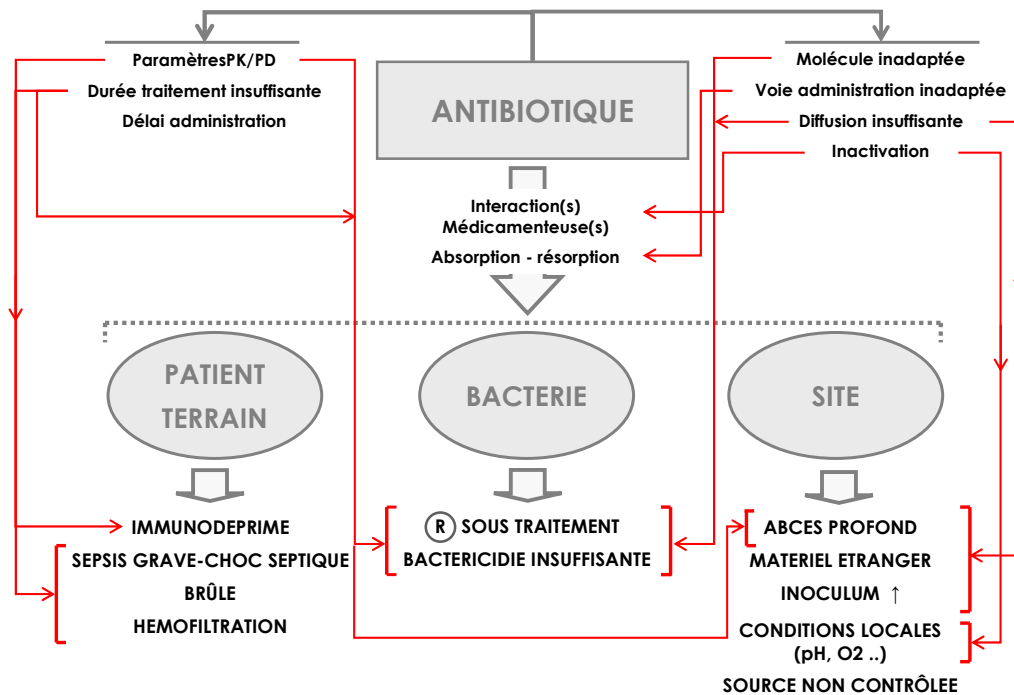
Tableau 1 : Délais attendus de la défervescence thermique lors de diverses infections.

Pneumopathie communautaire	3 jours
Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique	3-4 jours
Pyélonéphrite grave	3-4 jours
Méningite	5-6 jours
Endocardite	7 jours

L'administration d'antipyrétique(s) devant une fièvre d'origine infectieuse est une attitude potentiellement dangereuse [8-10]. Les indications doivent être limitées aux situations pour lesquelles un bénéfice réel est attendu, notamment chez les patients cérébrlésés ou lorsque le coût métabolique (\nearrow consommation en O₂) induit par la fièvre est potentiellement délétère (insuffisant cardiaque, coronarien, ..) voire lorsque l'inconfort lié à la fièvre est majeur [16]. De plus, la fièvre constitue un

signal d'alarme et c'est sa persistance qui doit faire envisager l'échec (Figure 2) qui peut résulter d'une inadéquation entre l'antibiotique, le patient, la bactérie et le site infecté.

Figure 2. Causes d'échecs d'une antibiothérapie.



Infection documentée, mais antibiothérapie initiale inadaptée

C'est le cas le plus simple. L'antibiotique prescrit initialement, souvent en probabiliste, peut s'avérer inefficace sur des microorganismes résistants ou du fait d'un spectre trop étroit n'intégrant pas la présence d'une flore polymicrobienne, voire d'un inoculum trop important.

Infection documentée et antibiotique administré initialement adapté

Il faut insister sur les causes les plus fréquentes tel un abcès non ou mal drainé, un empyème pleural développé au contact d'une pneumopathie, un matériel étranger contaminé qu'il conviendra d'ôter. La présence d'une infection intra vasculaire, complication d'un processus infectieux initialement localisée est à évoquer, notamment lorsqu'une bactériémie initiale a été observée. Il peut s'agir d'une thrombophlébite septique développée sur le trajet d'un cathéter infecté ou plus profonde, pelvienne secondaire à une pelvipéritonite par exemple ; une héparinothérapie curative est nécessaire au retour à l'apyrexie. Une endocardite ou le développement d'un anévrysme mycotique sont également à

envisager. Le recours à des investigations complémentaires est donc fréquemment nécessaire au diagnostic (échographie Doppler, CT-scan).

Une surinfection à un germe résistant est à évoquer. Dans un travail prospectif, 49/444 (11%) des patients hospitalisés pour une pneumopathie communautaire considéré en échec vis-à-vis du traitement initial (aggravation clinique ou non réponse au traitement du fait d'une fièvre persistante > 38°C et/ou persistance de signes cliniques au-delà de la 72^e heure) ont été analysés ; une infection nosocomiale surajoutée était présente dans 22% des cas [17].

L'émergence d'une résistance sous traitement est une éventualité à prendre en compte surtout si la concentration de(s) antibiotique(s) au site d'action est insuffisante (cf. infra). Ce phénomène est plus fréquent lorsque certaines bactéries sont impliquées, notamment les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp*, *Acinetobacter spp* [18]. Par ailleurs, l'usage préférentiel de certains antibiotiques pourrait conduire à des résistances ciblées [19, 20].

A côté du choix de la molécule et la précocité de son administration, les doses et voies d'administration sont des éléments déterminants du succès clinique [21]. Ceci est d'autant plus vrai qu'en réanimation, d'importantes modifications pharmacocinétiques peuvent modifier le devenir de l'agent anti-infectieux notamment au site d'action [22]. Il est classique de différencier les antibiotiques dont la vitesse de bactéricidie est en relation avec le pic de concentration de l'antibiotique (antibiotique concentration dépendant : aminosides, fluoroquinolones, métronidazole) et ceux dont le temps au dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) est déterminant (antibiotique temps dépendant : β -lactamines, vancomycine, macrolides, cyclines, linezolid). Pour les aminosides, le maintien d'un pic (concentration maximale [C_{max}])/CMI ≥ 10 dans les 48 premières de traitement permettait de prédire dans 90% des cas une normalisation de la fièvre et du taux de leucocytes à j7 [23]. De même une aire sous la courbe des 24h (ASC₂₄)/CMI > 250 était, pour les fluoroquinolones, garant d'une éradication bactérienne plus rapide comparée à une ASC₂₄/CMI de 125 à 250 ou < 125 [24]. Pour les β -lactamines, il est recommandé que le temps au-dessus de la CMI de la bactérie soit > 50% voire en réanimation > 100% [25] ; dans ce contexte, la perfusion continue est un mode d'administration séduisant. Il est donc utile, notamment dans les cas difficiles ne répondant pas au traitement antibiotique, de s'appuyer sur un dosage de l'antibiotique de préférence sur le site d'action lorsqu'il est accessible, car la corrélation entre taux sanguins et site d'action n'est pas toujours satisfaisante [26]. Par ailleurs, seule la forme libre de l'antibiotique est active et la liaison avec les protéines, variable d'un antibiotique à l'autre, joue donc un rôle potentiellement important.

L'infection peut être fongique ou virale. La présence d'une fièvre persistante et un ou plusieurs facteurs de risques de candidose invasive (**Tableau 2**) doivent conduire à évoquer ce diagnostic [27]. Le manque de spécificité des signes cliniques et la positivité tardive des hémocultures sur milieux

fongiques ont conduit à proposer des scores permettant de différencier colonisation et infection à *Candida* [28, 29]. Le « *Candida score* » a été élaboré à partir d'une base donnée prospective incluant 1699 patients de réanimation. Il est fondé sur 4 critères cliniques : chirurgie, colonisation multifocale, nutrition parentérale et sepsis sévère. Chaque critère est coté absent ou présent et assorti lorsqu'il est présent d'un coefficient multiplicateur (x1 pour chaque facteur, sauf pour le sepsis sévère x2) : un score ≥ 3 était à haut risque de candidose invasive incitant la mise en œuvre d'un traitement antifongique précoce [28]. Plus récemment, les mêmes auteurs ont montré que le risque de développer une candidose invasive lorsque le score était < 3 ne justifiait pas d'un traitement antifongique précoce [30].

Tableau 2. Facteurs de risques de candidose invasive [27].

Colonisation à candida
Antibiothérapie à spectre large
Présence d'un cathéter veineux central
Nutrition parentérale
Chirurgie récente
Insuffisance rénale
Epuration extrarénale
Neutropénie
Chimiothérapie anticancéreuse
Scores de sévérité élevés
Ventilation Mécanique
Age
Durée du séjour en réanimation

Chez des patients de réanimation immunocompétents, pour lesquels une fièvre prolongée inexplicée était présente, la présence d'une infection à cytomégalovirus (CMV) par réactivation virale, détectée par antigénémie pp65 et/ou PCR et/ou culture, a été rapportée par plusieurs équipes avec néanmoins des incidences éminemment variables d'un travail à l'autre notamment en fonction des modalités de détection (antigénémie et/ou PCR et/ou culture) [31, 32]. Ces infections à CMV surviennent majoritairement au-delà du cinquième jour d'hospitalisation en réanimation et sont à l'origine d'une morbi-mortalité accrue [33]. La réalité des infections respiratoires à HSV-1 est très controversée. De même il a été décrit des réactivations du virus HHV-6, mais sans que l'impact clinique soit significatif

[34]. De façon générale, l'intérêt d'un traitement antiviral, notamment lors de réactivation CMV, reste à démontrer [35]

Diagnostic initial erroné. Il peut alors s'agir d'une fièvre infectieuse ou non.

La persistance d'une fièvre doit faire envisager cette possibilité. Là encore, l'ensemble des données d'anamnèse et du suivi doit être revu avec soins. Dans le travail prospectif précédemment cité sur les causes d'échec de traitement des pneumopathies communautaires, s'il s'avère que dans 20% (9/46) des cas le diagnostic initial était en fait à rapporter à des cancers pulmonaires ($n=3$), des pneumopathies interstitielles ($n=3$), des cardiopathies ($n=2$) et un corps étranger [17]. Les moyens mis en œuvre pour le diagnostic final incluaient outre de nouvelles hémocultures, des sérologies, une fibroscopie endobronchique avec prélèvement à visée bactériologique voire biopsies transbronchiques, et dans certains cas CT-scanner.

Causes non infectieuses

Médicamenteuses

C'est une cause classique de fièvre prolongée. Cependant, en réanimation, l'incidence des réactions fébriles induites par les médicaments n'est pas précisément connue, et ce, malgré le fait que les patients soient souvent polymédiqués. Le diagnostic est d'autant plus difficile que la fièvre peut être d'apparition décalée par rapport à l'introduction des molécules potentiellement incriminées. La présence d'une bradycardie relative à l'intensité de la fièvre ou encore d'un rash cutané oriente le diagnostic, mais ce dernier signe est peu fréquent (5 à 10%). Une augmentation des enzymes hépatiques ou une hyperéosinophilie sont parfois retrouvées. Mais c'est souvent l'arrêt du médicament qui permet le plus souvent le diagnostic définitif, la fièvre se normalisant le plus souvent en moins de trois jours, mais parfois plus tardivement au-delà du septième jour [12, 36]. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les β -lactamines, les anticonvulsivants notamment la phénytoïne et les antiarythmiques dont la quinidine et la procainamide. Ainsi, la persistance d'une fièvre chez un patient traité par antibiotique pour une infection (notamment par une β -lactamine), doit faire évoquer ce diagnostic en particulier si l'amélioration clinique est patente. L'antibiothérapie doit être modifiée au profit de molécules induisant moins de réaction fébrile (vancomycine, clindamycine, aztréonam, quinolones, doxycycline, érythromycine, imipénème et aminosides) [37].

Indirectement certains médicaments administrés par voie intraveineuse induisent une thrombophlébite, dont le diagnostic clinique, le plus souvent aisé devant l'apparition d'un cordon veineux induré, se révèle plus difficile lorsque le réseau veineux superficiel est difficilement visible (patients obèses notamment) ou lors de l'administration par voie centrale.

La transfusion sanguine est susceptible d'induire une réaction fébrile non infectieuse dans environ 0,5% des cas [38]. Cette réaction, plus fréquemment observée après transfusion plaquettaire, est de courte durée, habituellement < 24 heures [38, 39].

Cholécystites alithiasiques

Cette pathologie, moins fréquemment observée depuis l'usage préférentiel de la nutrition entérale, est néanmoins rapportée chez environ 1,5% des patients hospitalisés en réanimation [38]. Il s'agit d'une maladie vasculaire ischémique sur une vésicule atone du fait d'un jeûne prolongé. Le diagnostic clinique ne diffère pas fondamentalement d'une cholécystite classique avec fièvre (55 à 100% des cas) et douleur de l'hypochondre droit. La difficulté est néanmoins présente chez des patients fortement sédatisés et le tableau peut se limiter alors à un syndrome fébrile, une intolérance digestive avec parfois la palpation d'une « grosse » vésicule. L'échographie et à moindre degré la tomodensitométrie (TDM) abdominale orientent le diagnostic. La TDM a l'avantage de permettre un bilan digestif complet d'autant plus intéressant que la cholécystite alithiasique est parfois le reflet d'une ischémie mésentérique non occlusive. Les signes échographiques évocateurs associent diversement un épaississement de la paroi (> 3 mm), un épanchement périvésiculaire, un « sludge » intravésiculaire, une distension vésiculaire (diamètre petit axe > 40 mm). Ces signes sont peu spécifiques en réanimation et le signe de « Murphy » échographique avec douleur élective lors du passage de la sonde d'échographique sur la vésicule a été rapportée comme le signe le plus probant [40]. Le traitement repose classiquement sur le drainage percutané de la vésicule ou la chirurgie. Cependant, le risque élevé de cholécystite gangréneuse, d'empyème et de perforation doit conduire à la cholécystectomie en l'absence d'amélioration clinique patente dans les 48 heures qui suivent un drainage percutané, voire à préférer la chirurgie en première intention [41].

Thrombose veineuse profonde

La thrombose veineuse profonde (TVP) est une cause classique mais peu fréquente de fièvre inexplicée en réanimation. En effet, dans un travail réalisé chez 102 patients à haut risque de TVP, une fièvre inexplicée, retrouvée chez 12% d'entre eux, n'était rapportée à une TVP que chez un seul de ces patients [42]. Cette réserve s'applique à l'embolie pulmonaire classiquement rapportée comme une cause de fièvre prolongée mais à l'incidence inconnue [43].

Causes « neurologiques »

La fièvre est un symptôme décrit comme habituel chez les patients hospitalisés pour un accident neurologique quelle que soit sa cause. Ceci est particulièrement vrai chez ceux qui présentent, un

anévrisme rompu, un traumatisme crânien grave ou un accident vasculaire hémorragique [44, 45]. Cependant, la survenue d'une hyperthermie dans un tel contexte nécessite la réalisation d'un bilan infectieux exhaustif, car « *in fine* » beaucoup de ces épisodes fébriles sont rapportés à une infection (48 à 87% des cas), surtout d'origine respiratoire, que ce soit des pneumopathies ou des bronchites (42 et 66% des localisations infectieuses) [44, 46]. L'incidence de la fièvre persistante est de 17,3% des cas [46] et la fièvre inexpliquée, rapportée à une origine centrale n'est retrouvée que dans 7% des cas [44]. La présence d'une pathologie du tronc cérébral, de sang au sein du système ventriculaire et/ou d'un vasospasme (pathologie anévrysmale) sont décrits comme inducteurs d'une fièvre dite « centrale ». Celle-ci est le plus volontiers élevée, prolongée, en plateau, résistante aux antipyrétiques, accompagnée d'une bradycardie et sans sueurs [47].

Autres causes

Le sevrage en alcool ou en certains médicaments (benzodiazépines, barbituriques, morphiniques) peut être à l'origine d'une fièvre parfois prolongée sur plusieurs jours. Les signes cliniques associés au sevrage permettent souvent un diagnostic aisé.

Lors d'un SDRA, la fièvre est un symptôme fréquent même en l'absence d'infection pulmonaire. En traumatologie, l'embolie graisseuse s'accompagne fréquemment d'une fièvre, parfois prolongée sur plusieurs jours, notamment dans les formes les plus graves avec atteinte respiratoire [48].

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une maladie rare relevant de nombreuses étiologies [49]. Une infection bactérienne sévère liée à des pyogènes « banaux » (staphylocoque, bacilles Gram négatif) peut évoluer vers un tel syndrome. La persistance d'un syndrome septique avec fièvre à 39-40°C, ictère, hépatosplénomégalie et adénopathies ou un tableau de défaillance multiviscérale doit faire évoquer ce diagnostic ce d'autant plus que sont associés une atteinte hématologique portant sur au moins 2 lignées, une hypertriglycémie et une hyperferritinémie. La confirmation diagnostique repose sur la présence d'une hémaphagocytose sur le myélogramme.

La possibilité d'une fièvre d'origine néoplasique peut aussi être évoquée même si cette éventualité est rarement retrouvée en pratique clinique.

LA FIEVRE EST ELLE INFECTIEUSE ? CLINIQUE ET BIOMARQUEURS.

La fièvre, comme d'ailleurs beaucoup d'autres symptômes exprimés par le patient de réanimation, ne permet pas de différencier une infection d'une maladie inflammatoire d'autre nature. Pourtant, la reconnaissance précise d'une étiologie infectieuse et par conséquent l'application de thérapeutiques ciblées appropriées est un élément déterminant du pronostic. D'un autre côté, la mise en œuvre de certains traitements peut s'avérer délétère (effets secondaires graves, modifications écologiques, coût

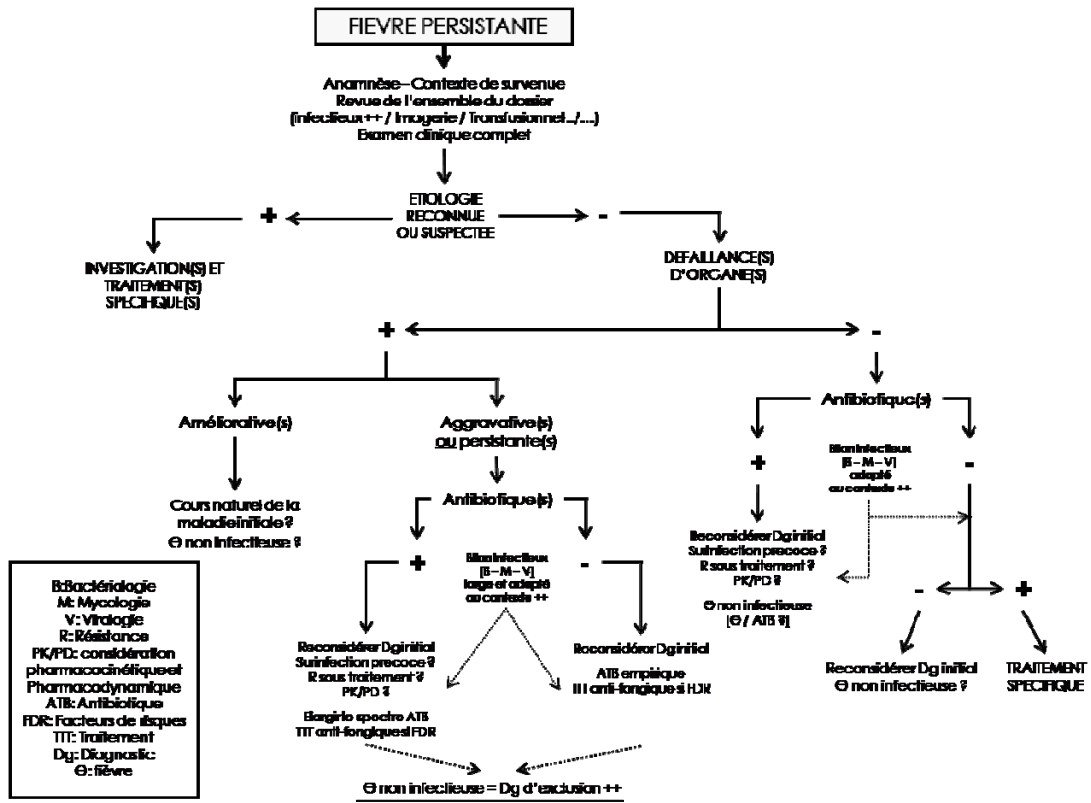
de certains traitements..). Il serait donc d'un grand intérêt de pouvoir disposer de marqueurs cliniques et/ou biologiques permettant de relier un caractère infectieux à une fièvre. A cet égard, un score généraliste a été élaboré et validé sur une cohorte prospective de patients hospitalisés plus de 24 heures en réanimation [50]. Cinq variables étaient prédictives du risque infectieux (fréquences cardiaque et respiratoire, température, C-Reactive Protein [CRP] et le score SOFA [Sequential Organ Failure Assessment]), auxquelles était ajouté le taux de globules blancs. Chaque variable était associée à un risque permettant le calcul du score de probabilité s'étendant de 0 à 26 : un score > 14 avait une valeur prédictive positive et négative respectivement de 53,6% et 89,5%.

De nombreux marqueurs biologiques ont été évalués, notamment dans un but pronostique [51]. A visée diagnostique, la CRP et la procalcitonine (PCT) ont été les plus étudiées. La PCT est la prohormone de la calcitonine dont l'originalité tient à une synthèse extrathyroïdienne lors d'un processus septique, mais aussi lors d'un stimulus pro-inflammatoire. Deux méta-analyses récentes font état d'une faible capacité de la PCT à différencier un sepsis d'une réponse inflammatoire d'autre nature [52, 53] avec des ratios diagnostiques respectivement de 15,7 (IC95% 9,1-27,1) et de 7,8 (IC95% 5,9-10,3), largement en dessous du seuil de qualité (>100). Cependant, plus qu'une valeur à un instant donné, la cinétique au cours du temps pourrait avoir un intérêt certain. Il a ainsi été montré, chez des patients polytraumatisés, qu'une réascension des taux de PCT au décours du traumatisme initial était le reflet potentiel d'une infection évolutive en l'absence de causes intercurrentes clairement authentifiées [54]. La CRP est encore moins performante que la PCT et ne doit donc pas être utilisée dans cet objectif [53]. L'intérêt des marqueurs bactériens ou de l'étude de l'expression des gènes reste encore à l'heure actuelle du domaine de la recherche.

CONDUITE PRATIQUE

Elle est schématisée sur la **Figure 3**. Comme toute conduite pratique, elle doit être appréhendée avec beaucoup de prudence. Cependant, il nous a semblé logique que les décisions thérapeutiques, notamment sur l'initialisation ou l'élargissement du spectre d'une antibiothérapie, soient guidées par la présence ou non d'une ou plusieurs défaillance(s) d'organe(s) du fait de la morbi-mortalité accrue d'une infection évolutive non traitée. Cette attitude n'est naturellement pas à envisager lorsque le diagnostic de fièvre persistante est posé sur les éléments d'anamnèse et d'examen clinique.

Figure 3. Conduite à tenir devant une fièvre persistante.



BIBLIOGRAPHIE

1. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J, (1999) A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 25: 668-673
2. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT, (2008) Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med* 36: 1531-1535
3. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Melot C, Vincent JL, (2004) Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 30: 811-816
4. Thong WY, Strickler AG, Li S, Stewart EE, Collier CL, Vaughn WK, Nussmeier NA, (2002) Hyperthermia in the forty-eight hours after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 95: 1489-1495.
5. Srikugan L, Loganayagam A, (2007) Management of pyrexia of unknown origin. *Br J Hosp Med (Lond)* 68: M212-214
6. Perlino CA, (2001) Postoperative fever. *Med Clin North Am* 85: 1141-1149
7. Bellomo R, Bersten AD, Boots RJ, Bristow PJ, Dobb GJ, Finfer SR, McArthur CJ, Richards B, Skowronski GA, (1998) The use of antimicrobials in ten Australian and New Zealand intensive care units. The Australian and New Zealand Intensive Care Multicentre Studies Group Investigators. *Anaesth Intensive Care* 26: 648-653
8. Gozzoli V, Schottker P, Suter PM, Ricou B, (2001) Is it worth treating fever in intensive care unit patients? Preliminary results from a randomized trial of the effect of external cooling. *Arch Intern Med* 161: 121-123
9. Schulman CI, Namias N, Doherty J, Manning RJ, Li P, Alhaddad A, Lasko D, Amortegui J, Dy CJ, Dlugasch L, Baracco G, Cohn SM, (2005) The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surg Infect (Larchmt)* 6: 369-375
10. Hersch M, Raveh D, Izbicki G, (2008) Effect of intravenous propacetamol on blood pressure in febrile critically ill patients. *Pharmacotherapy* 28: 1205-1210
11. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM, (1992) A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 268: 1578-1580
12. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, Linden P, Maki DG, Nierman D, Pasculle W, Masur H, (2008) Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 36: 1330-1349
13. Moran JL, Peter JV, Solomon PJ, Grealay B, Smith T, Ashforth W, Wake M, Peake SL, Peisach AR, (2007) Tympanic temperature measurements: are they reliable in the critically ill? A clinical study of measures of agreement. *Crit Care Med* 35: 155-164
14. Steinman L, (2008) Nuanced roles of cytokines in three major human brain disorders. *J Clin Invest* 118: 3557-3563
15. Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, Ellner JJ, (1992) Duration of fever during treatment of infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 71: 52-57
16. Plaisance KI, Mackowiak PA, (2000) Antipyretic therapy: physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Arch Intern Med* 160: 449-456
17. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, Mensa J, Torres A, (2000) Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 154-160
18. Livermore DM, (2000) Epidemiology of antibiotic resistance. *Intensive Care Med* 26 Suppl 1: S14-21
19. Patterson JE, (2001) Antibiotic utilization: is there an effect on antimicrobial resistance? *Chest* 119: 426S-430S

20. Wendt C, Lin D, von Baum H, (2005) Risk factors for colonization with third-generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae. *Infection* 33: 327-332
21. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M, (2004) Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 30: 2145-2156
22. Pea F, Viale P, Furlanut M, (2005) Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 44: 1009-1034
23. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS, Jr., (1999) Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 623-629
24. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ, (1993) Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1073-1081
25. Mohr JF, Wanger A, Rex JH, (2004) Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 48: 125-130
26. Seguin P, Verdier MC, Chanavaz C, Engrand C, Laviolle B, Donnio PY, Malledant Y, (2009) Plasma and peritoneal concentration following continuous infusion of cefotaxime in patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 63: 564-567
27. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, Muller E, Putensen C, Rotstein C, Sganga G, Venditti M, Zaragoza Crespo R, Kullberg BJ, (2009) Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 35: 55-62
28. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, Leon MA, (2006) A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 34: 730-737
29. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, Kauffman CA, Kett D, Larsen RA, Morrison V, Nucci M, Pappas PG, Bradley ME, Major S, Zimmer L, Wallace D, Dismukes WE, Rex JH, (2007) Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26: 271-276
30. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vazquez A, Gonzalez de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, Lopez MJ, Charles PE, Martin E, Hernandez-Viera MA, (2009) Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 37: 1624-1633
31. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault PF, Eledjam JJ, (2005) Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 127: 233-241
32. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, Gibran NS, Huang ML, Santo Hayes TK, Corey L, Boeckh M, (2008) Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 300: 413-422
33. Kalil AC, Florescu DF, (2009) Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 37: 2350-2358
34. Desachy A, Ranger-Rogez S, Francois B, Venot C, Traccard I, Gastinne H, Denis F, Vignon P, (2001) Reactivation of human herpesvirus type 6 in multiple organ failure syndrome. *Clin Infect Dis* 32: 197-203
35. Osawa R, Singh N, (2009) Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 13: R68
36. Cunha BA, (1986) Drug fever. The importance of recognition. *Postgrad Med* 80: 123-129
37. Johnson DH, Cunha BA, (1996) Drug fever. *Infect Dis Clin North Am* 10: 85-91
38. Marik PE, (2000) Fever in the ICU. *Chest* 117: 855-869

39. Hendrickson JE, Hillyer CD, (2009) Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 108: 759-769
40. Boland GW, Slater G, Lu DS, Eisenberg P, Lee MJ, Mueller PR, (2000) Prevalence and significance of gallbladder abnormalities seen on sonography in intensive care unit patients. *AJR Am J Roentgenol* 174: 973-977
41. Ko CW, Lee SP, (2003) Gastrointestinal disorders of the critically ill. Biliary sludge and cholecystitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17: 383-396
42. Marik PE, Andrews L, Maini B, (1997) The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 111: 661-664
43. Dimopoulos G, Falagas ME, (2009) Approach to the febrile patient in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 23: 471-484
44. Commichau C, Scarneas N, Mayer SA, (2003) Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology* 60: 837-841
45. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, Yonas H, Marion DW, (2000) Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 47: 850-855; discussion 855-856
46. Stocchetti N, Rossi S, Zanier ER, Colombo A, Beretta L, Citerio G, (2002) Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 28: 1555-1562
47. Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, Raghupathi R, McIntosh TK, (2003) Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiol Dis* 12: 163-173
48. Husebye EE, Lyberg T, Roise O, (2006) Bone marrow fat in the circulation: clinical entities and pathophysiological mechanisms. *Injury* 37 Suppl 4: S8-18
49. Gonzalez F VF, Cohen Y, (2009) Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse: étiologies et prise en charge. *réanimation* 18: 284-290
50. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Vincent JL, (2003) Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 31: 2579-2584
51. Pierrakos C, Vincent JL, Sepsis biomarkers: A review. *Crit Care* 14: R15
52. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS, (2007) Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7: 210-217
53. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY, (2006) Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 34: 1996-2003
54. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Paladini R, (2009) Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Crit Care Med* 37: 1845-1849