

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2012

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 Janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 10 décembre 2012 à Poitiers
par Elsa CARISE

Epidémiologie de la fièvre prolongée en réanimation

Etude au CHU de Poitiers

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE

Membres : Monsieur le Professeur Olivier POURRAT

Monsieur le Docteur Denis FRASCA

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2012 - 2013

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie2. ALLAL Joseph, thérapeutique3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie5. BRIDOUX Frank, néphrologie6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie7. CARRETIER Michel, chirurgie générale8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie14. DORE Bertrand, urologie15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie16. EUGENE Michel, physiologie17. FAURE Jean-Pierre, anatomie18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie22. GILBERT Brigitte, génétique23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion26. GUILLET Gérard, dermatologie27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques29. HANKARD Régis, pédiatrie30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire31. HERPIN Daniel, cardiologie32. HOUETO Jean-Luc, neurologie33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale34. IRANI Jacques, urologie35. JABER Mohamed, cytologie et histologie36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (détachement)38. KITZIS Alain, biologie cellulaire39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (surnombre)45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (surnombre)46. MARECHAUD Richard, médecine interne47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie | <ol style="list-style-type: none">50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie52. NEAU Jean-Philippe, neurologie53. ORIoT Denis, pédiatrie54. PACCALIN Marc, gériatrie55. PAQUEREAU Joël, physiologie56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique59. POURRAT Olivier, médecine interne60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire62. RICHER Jean-Pierre, anatomie63. ROBERT René, réanimation64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales65. ROBLOT Pascal, médecine interne66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes68. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale71. TOUCHARD Guy, néphrologie72. TOURANI Jean-Marc, oncologie73. WAGER Michel, neurochirurgie |
|--|---|

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

Maîtres de Conférences associés de Médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VALETTE Thierry

Professeur certifié d'Anglais

DEBAIL Didier

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

Professeurs émérites

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie - virologie – hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur DEBAENE

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Vous m'avez également fait l'honneur, en début d'internat, de me donner une chance de faire mes preuves, à vous comme à moi-même, entre autre en gestes techniques... un beau défi ! Merci de m'avoir accordé votre confiance et pour votre soutien.

Veillez trouver, par ce travail, l'expression de mon respect et de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur MIMOZ

Vous me faites l'honneur d'être mon directeur de thèse. Vous m'avez confié ce travail il y a maintenant 2 ans, et son aboutissement a été, a posteriori, bien plus complexe que je ne l'imaginais. Merci pour cette « leçon » ainsi que pour le savoir que vous m'avez apporté ces dernières années.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur le Professeur POURRAT

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail. J'ai peu eu l'occasion de travailler avec vous mais les instants partagés ont toujours été des plus enrichissants et je vous en remercie. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Denis FRASCA

Tu me fais l'honneur d'évaluer ce travail. Sans y avoir directement participé, tu as quand même été disponible lorsque j'en avais besoin et tes conseils m'ont été précieux ; merci pour ton soutien et ta patience, que tu as pour chacun de nous depuis toutes ces années. Que ce travail soit l'occasion de t'exprimer mon plus profond respect.

A mes parents

Depuis maintenant 30 ans, vous m'apportez votre amour et votre savoir et me soutenez à chaque étape de ma vie. Vous m'avez encouragée et conseillée à chacun de mes projets et avez toujours été là pour moi et pour les gens qui comptaient à mes yeux... Parce que sans vous, je n'y serais pas arrivée, merci. Vous êtes irremplaçables.

A ma sœur Fanny et mon frère Jeab

J'ai la chance de toujours vous avoir eu à mes côtés ; les années et les événements de la vie n'ont fait que resserrer nos liens fraternels. Et même si on ne se voit pas très souvent, vous avez toujours été là et m'avez toujours aidée et encouragée quand j'en avais besoin. Pour le bonheur, le soutien et le réconfort que vous m'apportez, merci. Vous êtes des piliers de mon quotidien.

A Rolland, mon « grand frère adoptif »

Il y a 12 ans, nos routes se sont croisées ; depuis, tu as toujours été là, présent en toutes circonstances, m'apportant ton aide, ta confiance et ton éternelle amitié. Pour cela et bien plus encore, merci. Tu auras éternellement une place dans mon cœur et dans ma famille.

A Alain (Doudou Ier)

Dans tous ces moments vécus ensemble, les bons comme les difficiles, tu as été pour moi un modèle de force et de courage. Et même si on se voit trop peu désormais, je continue à te dédier chacune de mes victoires sur la vie. Pour être à mes yeux la preuve vivante de « ce qui ne nous tue pas nous rend plus fort... », je te remercie. J'espère que le destin ne nous sépareras jamais.

A Clairoune, Milou et Tyboun,

Vous êtes mes plus anciennes et mes meilleures amies depuis 20 ans. Les liens nous unissant ont survécu à toutes les distances qui nous ont séparées et à tous les événements que la vie nous a imposé. Même si on ne se voit plus assez souvent, votre amitié m'apporte réconfort et bonheur, et je vous en remercie.

A Milie (chef), Galou, Maké (mon copilote), Perwish, Bigorn, Jonhard, Trismus... ma promo d'origine à laquelle je tiens énormément ; mais aussi Val-mute (ma fillote), Benj S, Shit et Crack...ma promo d'adoption

Avec vous, j'ai découvert la médecine et l'externat, le BDE avec sa salle du fond et ses soirées à 12000 euros, la faluche avec sa sulfateuse et ses poules, le crit avec ses coupes et ses bannissements, le WEI et sa fanfare qui ne s'arrêtera jamais, les manches bizuths et celles « fafafa », les vacances fanfare avec ses gremlins ke-pon, les concours fanfare où on est champion du monde, les we jackpass à la campagne... Que de souvenirs partagés, j'espère en avoir encore beaucoup. Merci.

A Nelly Perret, mon ancienne directrice à la faculté de médecine du KB,

Vous avez toujours tout fait pour faciliter la vie de vos étudiants en leur apportant vos compétences et votre humanité. Merci de votre soutien professionnel et affectif, ma réussite à l'internat vous doit beaucoup. J'espère que votre retraite se passe bien, vous l'avez méritée.

A tous mes co-internes du DAR

Ma promotion (la meilleure forcément) : Duf, Mouni, Karen, Chaï-Chaï, Franck le chevalier blanc et Flavie ; déjà 4 années de passées, plus qu'une sur la liste mais j'espère encore de nombreux moments à partager.

Mais aussi tous les autres, ceux avec qui j'ai passé ces années, ces gardes, ces stages, mais aussi ces soirées, ces « croix-montoires » ; un plaisir de travailler avec chacun de vous.

A tous les chefs, rencontrés pendant mon externat, qui m'ont enseigné la médecine mais aussi aidée et motivée pour avancer ...

Et particulièrement à Laurent MARTIN (DAR, Kremlin Bicêtre)

Depuis le début, tu m'as soutenue, fait confiance et donné confiance en moi ; tu m'as fait partager ton amour de la réanimation et m'as guidée dans mes premiers gestes techniques de la main droite puis de la gauche sans jamais hésiter... Tu es pour beaucoup dans le fait que j'en sois là aujourd'hui.

Un très grand merci à tous.

Aux anesthésistes réanimateurs d'Angoulême (Olivier, Arnaud D...), de Saintes (Olivier G, François, Eric...), de Niort (Kit, Nourredine, Jean, Julien...) et de Poitiers (Dudu, La Glaude, Hoda, Didier, Franck, Véro, Benji, Stéphane, Denis B, Pr Robert...)

Vous êtes à l'origine d'une grande partie de mes connaissances théoriques et surtout pratiques ; quand j'avais du mal au début, vous m'avez laissé le temps et m'avez aidée à adapter et personnaliser les techniques (parfois même en refusant de prendre la main, pour que j'y arrive !). Merci pour ces mois et ces années passés à vos côtés et pour la confiance accordée.

Aux IDE et AS des réanimations d'Angoulême, de Niort et de Poitiers, ainsi qu'aux IADES de Saintes, de Niort et de Poitiers

Vous m'avez guidée et encouragée tout au long de ma vie d'interne, le plus souvent dans la bonne humeur et sans rechigner ; vous m'avez ensuite soutenu dans mes premières gardes séniorisées, et c'était pas toujours du luxe, je ne sais pas comment j'aurais résisté sans vous ! Merci pour tous ces moments partagés, et pour ceux à venir.

Enfin, aux neurochirurgiens qui m'ont fait connaître l'envers du décor, l'autre côté de la blouse et qui ont pour toujours changé mon regard sur la médecine, et à tous ceux qui m'ont dit que je ne faisais pas le bon choix et que je n'y arriverais pas

J'ai bien fait de ne pas vous écouter !

Ce qui ne me tue pas me rend plus fort...

Friedrich Nietzsche. *Le crépuscule des idoles*, 1888

PLAN

I.	INTRODUCTION	12
II.	PATIENTS ET METHODES	13
1.	Patients	13
a.	Critères d'inclusion	13
b.	Critères de non inclusion et d'exclusion	13
2.	Méthodes	13
a.	Définitions	13
b.	Recueil de données	14
c.	Interventions	14
3.	Analyse statistique des données sur Poitiers	15
III.	RESULTATS DE L'ETUDE	16
1.	Description de la population globale sur le centre de Poitiers.....	16
2.	Description de la population fébrile	17
a.	Incidence et démographie	17
b.	Impact sur la morbi-mortalité	17
c.	Moyens diagnostiques utilisés	20
d.	Description des infections	21
3.	Etiologie de l'épisode de fièvre prolongée	22
IV.	DISCUSSION	23
1.	Définition et physiopathologie de l'hyperthermie	23
a.	Définition de la fièvre	23
b.	Physiopathologie des fièvres	24
c.	Principales étiologies des hyperthermies en réanimation	24
2.	Comparaison par rapport à l'étude globale multicentrique	26
a.	Caractéristiques générales de la population	26
i.	Description de l'ensemble de la population	26
ii.	Fièvre prolongée : description et analyse multivariée	26
b.	Répartition des causes de fièvres prolongées	28

3. Epidémiologie de la fièvre prolongée en réanimation	30
a. Incidence	30
b. Impact sur la mortalité	31
c. Comparaison par rapport à notre étude.....	32
4. Analyse des causes et des facteurs de risque de fièvre prolongée	33
a. Causes infectieuses	33
i. Sepsis sévère : facteur de risque de fièvre prolongée	33
ii. PAVM : 1 ^{ère} cause infectieuse	34
iii. Incidence des autres infections	35
iv. Infections non bactériennes	36
b. Causes non infectieuses	37
i. Importance des causes neurogéniques	37
ii. Autres étiologies non infectieuses	38
c. Causes mixtes	38
d. L'âge, facteur protecteur	39
5. Limite de l'étude : méthode de mesure de la température	41
 V. CONCLUSION	 43
VI. ANNEXES	44
VII. BIBLIOGRAPHIE	54
SERMENT	60
RESUME	62

Liste des abréviations utilisées

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AT : aspiration trachéale

ATB : antibiothérapie

AVC : accident vasculaire cérébral

CMV : cytomégalovirus

CRP : protéine C réactive

DVE : dérivation ventriculaire externe

ECBU : examen cyto bactériologique des urines

ECLS : extra-corporeal life support

ECMO : extra-corporeal membrane oxygenation

GCS : glasgow coma scale

GB : globules blancs

HSV : herpes simplex virus

IC : intervalle de confiance

IGS 2 : indice de gravité simplifié 2

IL (1, 6) : interleukine (1 et 6)

IQR : interquartile range

IRA : insuffisance rénale aiguë

HSA : hémorragie sous arachnoïdienne

KT (C) : cathéter (central)

NS : non significatif

OR : odd ratio

PAS - PAM : pression artérielle systolique – pression artérielle moyenne

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PDP : prélèvement distal protégé

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

SOFA : sequential organ failure assessment

TDM : tomodensitométrie

TNF : tumor necrosis factor

TVP : thrombose veineuse profonde

VM : ventilation mécanique

I. INTRODUCTION

La fièvre est un mécanisme adaptatif de l'organisme. Lors des infections, elle joue un rôle important dans la défense de l'hôte en régulant la réplication virale et la prolifération bactérienne et en améliorant l'efficacité des antibiotiques [1]. En réanimation, c'est un symptôme très fréquent ; elle touche 26 à 70% des patients, et n'est infectieuse que dans la moitié des cas [2, 3, 4, 5, 6]. Elle est une source indépendante d'augmentation de la durée [3, 4, 6] et du coût de l'hospitalisation en lien notamment avec la réalisation d'examen complémentaires et la mise en œuvre de traitements antipyrétiques et d'antibiothérapies probabilistes [7] .

Les fièvres prolongées en réanimation sont définies par une température centrale supérieure ou égale à 38,3°C pendant au moins 5 jours consécutifs [8]. Elles sont à bien distinguer de celles rencontrées en médecine interne, nommées plus précisément « fièvres prolongées indéterminées » (FPI ou « *fever of unknown origin* »), qui ont été beaucoup plus étudiées. Ces dernières sont définies par une température centrale supérieure ou égale à 38,3°C, persistante et sans diagnostic depuis au moins 3 semaines malgré des investigations adaptées réalisées en ambulatoire, en hospitalisation courte ou en consultation [9].

L'incidence des fièvres prolongées en réanimation est évaluée entre 8 et 16%. Elles semblent responsables d'une augmentation de la durée de ventilation mécanique, de la durée et du coût d'hospitalisation et de la mortalité (31 à 67%) [2-4]. Les données concernant ces épisodes fébriles sont cependant très limitées. Les causes infectieuses représenteraient 78 à 84% de leurs étiologies mais aucune étude ne détaille les infections responsables. On ne trouve pas, non plus, de réelles recommandations quant à la conduite à tenir en terme de démarche diagnostique ou thérapeutique devant une fièvre prolongée.

A l'heure où l'on préconise une prescription adaptée et réfléchi des bilans biologiques et autres examens complémentaires et où le débat sur l'intérêt des traitements antipyrétiques persiste [10, 11], il paraît étonnant d'avoir si peu de données sur le sujet. L'étude que nous avons réalisée avait donc pour objectif de définir l'incidence et les facteurs de risque des fièvres prolongées en réanimation et d'en recenser les différentes étiologies.

II. PATIENTS ET METHODES

Cette étude de cohorte prospective, observationnelle, non randomisée et multicentrique a porté sur les patients hospitalisés dans les services de réanimation chirurgicale des C.H.U. de Poitiers, Rennes et Nantes pendant les mois de mai, juin, septembre et octobre 2010. Seules les données issues de Poitiers seront décrites dans le chapitre « résultats » ; celles de l'ensemble des centres seront précisées si nécessaire dans la discussion.

1. Patients

a. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge supérieur ou égal à 18 ans,
- hospitalisation en réanimation chirurgicale au moins 24 heures.

b. Critères de non inclusion et d'exclusion

Aucun critère de non inclusion ou d'exclusion n'avait été défini.

2. Méthodes

a. Définitions

Une fièvre était définie par une température centrale supérieure ou égale à 38,3°C. Elle était dite élevée si la température était supérieure ou égale à 39,5°C. Elle était considérée comme prolongée si la température était supérieure ou égale à 38,3°C, au moins 3 fois par 24 heures, pendant 5 jours consécutifs ou plus.

Les différentes infections étaient définies selon les recommandations de la SFAR et de la SRLF de 2007 [12]. Les définitions du SDRA, de l'insuffisance rénale aigüe et du choc septique étaient celles des recommandations internationales [13, 14, 15].

b. Recueil des données

Les données recueillies à l'admission étaient les suivantes :

- caractéristiques démaographiques : âge, sexe, poids, taille,
- critères de gravité : IGS II, SOFA, score Mac Cabe, (*annexes 1, 2 et 3*)
- motif d'admission : pathologie médicale, traumatologie, chirurgie urgente ou programmée
- présence d'un traumatisme crânien ou d'une infection évolutive,
- température.

Les données recueillies au cours du séjour en réanimation étaient les suivantes :

- présence d'un épisode de fièvre prolongée et le diagnostic précis retenu,
- durée de séjour et la mortalité en réanimation et à l'hôpital,
- durée de ventilation mécanique
- défaillances d'organes : SDRA, insuffisance rénale aigue, sepsis et choc septique,
- infections diagnostiquées : germes, bactériémie associée, sites, antibiothérapie,
- durée totale d'antibiothérapie en jours,
- températures maximales et minimales,
- nombre d'examens à visée étiologique d'un épisode fébrile : bactériologie, virologie, parasitologie, ponction, scanner, doppler veineux, fibroscopie bronchique,
- traitement ayant pu interférer avec la fièvre: paracétamol (en gramme par jour), AINS, circulation extra corporelle (ECMO, ECLS, hémofiltration),
- taux maximaux et minimaux de leucocytes, CRP et procalcitonine (si mesurés),
- nombre de cathéters centraux changés.

L'inclusion sur deux périodes de 2 mois avait pour but de limiter un éventuel « effet saison ».

c. Intervention

Aucune directive particulière n'a été donnée quant à la conduite à tenir devant un épisode fébrile, prolongé ou non, que ce soit du point de vue étiologique ou thérapeutique. La prise en charge était laissée à l'appréciation du médecin responsable.

La température était recueillie toutes les 4 à 6 heures selon deux techniques :

- mesure continue dans l'artère pulmonaire chez les patients porteurs d'un cathéter de Swan Ganz
- mesure discontinue pour les autres patients par un thermomètre digital placé au niveau d'un des deux creux axillaires (bras appuyé contre le thorax) corrigée par l'adjonction de 0,9°C à la température indiquée.

3. Analyse statistique des données sur le centre de Poitiers

Les variables quantitatives sont exprimées en médianes avec leurs 25^{ème} et 75^{ème} percentiles. Les variables qualitatives sont rapportées en valeur absolue et pourcentage.

Les variables quantitatives en séries non appariées ont été comparées par un test non paramétriques de Mann-Whitney. Les variables qualitatives ont été comparées par un test exact de de Fischer. L'analyse univariée a étudié : l'âge, le sexe, les score IGS II, SOFA et Mac Cabe, les durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital, le nombre d'infections et de bactériémies, le nombre et la durée d'antibiothérapie, les défaillances d'organes et la mortalité en réanimation et à J28. L'analyse statistique a été effectuée sur le site internet BiostaTGV (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>), utilisant le logiciel de statistique « R ». Il n'a pas été réalisé d'analyse multivariée sur les données de Poitiers compte tenu du faible effectif.

La valeur retenue pour le risque de première espèce était de 0,05. La valeur exacte de p n'a été précisée que lorsqu'elle était $< 0,25$.

III. RESULTATS

1. Description de la population globale sur le centre de Poitiers

A Poitiers, 130 patients, d'âge médian 56 ans, ont été inclus ; 66% était de sexe masculin . La répartition des scores Mac Cabe était de 60% de patients classés A, 28% B et 12% C. L'IGS II médian était de 43 et le SOFA de 7. Le principal motif d'admission était la traumatologie (40%) associée à un traumatisme crânien dans la moitié des cas (soit 93% de la totalité des cérébrolésés). Les pathologies médicales représentaient 35% des patients et les pathologies chirurgicales 25% (dont 44% en urgence et 56% en programmée). Un quart des patients était infecté à leur admission. (*annexe 4*)

Pendant leur hospitalisation, 42% des patients ont présenté un sepsis sévère dont les 2/3 ont évolué vers le choc septique, et 13% ont développé un SDRA. Quarante-huit cas d'insuffisances rénales aiguës (37%) ont été diagnostiquées, nécessitant une hémodiafiltration dans 46% des cas. Au moins une thrombose veineuse profonde a été mise en évidence chez 8% des patients. La durée médiane de ventilation mécanique était de 4 jours, et la durée médiane de séjour à l'hôpital était de 25 jours dont 4 en réanimation. La mortalité en réanimation s'élevait à 17% (22 patients) et la mortalité globale à J28 à 19%.

Soixante-douze patients (55%) ont développé au moins une infection durant leur séjour pour un total de 104 épisodes infectieux dont 23 associés à une bactériémie, 37 plurimicrobiens et 53 en lien avec une pneumopathie.

Les bacilles à Gram négatif étaient en cause dans 62% des infections avec notamment *Escherichia coli* et *Pseudomonas* spp (impliqués respectivement dans 20 et 21% des infections). Le 3^{ème} germe le plus fréquemment retrouvé était *Staphylococcus aureus* présent dans 16% des cas. Une cause fongique a été mise en évidence dans 2% des infections et aucune cause virale n'a été retrouvée. Dans 13% des épisodes étiquetés infectieux, aucun micro-organisme n'a été identifié.

La durée médiane d'antibiothérapie sur l'ensemble de la population était de 2 jours (moyenne à 6 jours). La classe la plus prescrite était les pénicillines, suivies des aminosides et des céphalosporines, respectivement dans 66%, 37% et 35% des infections. 3 épisodes infectieux n'ont reçu aucun traitement antimicrobien.

2. Description de la population fébrile

a. Incidence des fièvres et démographie

Quatre-vingt dix patients (69%) ont présenté au moins un épisode fébrile durant leur séjour, dont 25 (19%) d'une durée supérieure ou égale à 5 jours et 26 (20%) pour lesquels la température maximale a été supérieure ou égale à 39,5°C.

Les patients « fébriles » étaient plus jeunes que les patients « apyrétiques » (56 (40 – 70) vs 67 (47 – 79) ans, $p = 0,03$), avec une proportion plus importante de patients cérébrolésés (22/90 (29%) vs 13/40 (8%), $p = 0,006$). Le score SOFA à l'admission était plus élevé (8 (4 – 11) vs 4 (1 – 9) points, $p = 0,04$) mais pas le score IGS II. Aucune différence significative n'a été retrouvée pour le sex ratio, le score Mac Cabe et la répartition des motifs d'admission (*tableau 1*).

Parmi les patients fébriles, l'existence d'une lésion cérébrale était le seul critère démographique qui variait significativement entre les fièvres de courte durée et les fièvres prolongées (14/65 (22%) vs 12/25 (48%), $p = 0,02$). (*tableau 2*)

b. Impact sur la morbi-mortalité

En cas d'épisode de fièvre prolongée (*tableau 2*), les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital étaient significativement prolongées (respectivement 32 (16-45) vs 9 (6-14) jours, $p < 10^{-7}$ et 60 (31-70) vs 25 (14-34) jours, $p < 10^{-7}$), ainsi que la durée de ventilation mécanique (18 (11-35) vs 5 (2-10) $p < 10^{-5}$). Ces durées étaient également plus importantes que celles des patients apyrétiques (*tableau 1*). L'incidence des SDRA et des insuffisances rénales aiguës ne différaient pas entre les groupes, ainsi que la mortalité en réanimation. En revanche, la mortalité globale à J28 était significativement diminuée en cas de fièvre prolongée et de manière générale chez les patients fébriles (*annexe 5*).

Comparativement au reste de la population fébrile, les patients ayant été fébriles de manière prolongée ont présenté plus d'infections (24/25 (96%) vs 33/65 (51%), $p < 10^{-5}$), de bactériémies (14/25 (58%) vs 7/65 (11%), $p < 10^{-6}$) et de sepsis sévères (21/25 (84%) vs 24/65 (37%), $p = 0,0001$) ; ils ont également nécessité plus d'antibiothérapies (*tableau 2*). Ces différences persistaient entre patients fébriles et patients apyrétiques (*tableau 1*).

Quant aux thromboses veineuses profondes, retrouvées seulement chez les patients fébriles, leur fréquence ne variait pas significativement selon la durée de la fièvre.

Tableaux 1. Variables comparées chez les patients apyrétique et fébriles.

A l'admission	Apyrexie : N = 40	Fébrile : N = 90	p
Âge (années)	67 (47-79)	56 (40-70)	0,03
Homme	24 (60)	62 (69)	NS
IGS II	44 (20-54)	43 (28-65)	NS
SOFA	4 (1-9)	8 (4-11)	0,04
Cérébrolésé	3 (8)	26 (29)	0,006
Infecté à admission	13 (33)	22 (24)	NS
Score "Mac Cabe"			
- A	19 (48)	59 (66)	0,09
- B	13 (33)	23 (26)	
- C	8 (20)	8 (9)	
Motif d'admission			
- Médical	17 (42,5)	29 (32)	NS
- Chir programmée	5 (12,5)	13 (14)	
- Chir urgente	6 (15)	8 (9)	
- Traumatologie	12 (30)	40 (44)	

Durant le séjour	Apyrexie	Fébrile	p
Durée réa (j)	6 (4-8)	11 (7-22)	$< 10^{-7}$
Durée hôpital (j)	17 (12-27)	29 (17-55)	0,001
Décès réa	8 (20)	14 (16)	NS
Décès J28	13 (33)	12 (13)	0,01
Durée VM (j)	1 (0-4)	8 (2-16)	$< 10^{-7}$
SDRA	4 (10)	13 (14)	NS
Sepsis sévère	10 (25)	45 (50)	0,01
Choc septique	8 (20)	28 (31)	0,21
IRA	15 (38)	33 (37)	1
Hémodifiltration	5 (13)	18 (20)	NS
Paracétamol (g/j)	0 (0-4)	0,4 (0-4)	NS
TVP	0	10 (11)	0,03
KTC retirés/patient	0 (0-0)	1 (0-2)	$< 10^{-8}$
Patients infectés	15 (38)	57 (63)	0,01
Infection/patient	0 (0-1)	1 (0-1)	$< 0,0005$
Bactériémies	2 (5)	21 (23)	0,01
ATB	15 (38)	56 (62)	0,01
Durée ATB (j)	0 (0-5)	5 (0-12)	$< 0,001$

Données exprimées en médiane (IQR 25-75) et en N (%). Seuls les p < 0,25 ont été précisés.

Tableaux 2. Variables comparées chez les patients ayant présenté une fièvre de courte durée et ceux ayant présenté une fièvre prolongée.

A l'admission	Fièvre < 5j : N = 65	Fièvre > 5j : N = 25	p
Âge (années)	60 (43-71)	48 (28-64)	0,23
Homme	44 (68)	18 (72)	NS
IGS II	42 (22-66)	45 (32-61)	NS
SOFA	8 (3-11)	8 (5-19)	NS
Cérébrolésé	14 (22)	12 (48)	0,02
Fièvre à admission	22 (34)	15 (60)	0,03
T°C > 39,5°C	7 (11)	19 (76)	< 10 ⁻⁸
Mac Cabe			
- A	42 (65)	17 (68)	NS
- B	18 (28)	5 (20)	
- C	5 (8)	3 (12)	
Motifs d'admission			
- Médical	21 (32)	8 (32)	NS
- Chir programmée	10 (15)	3 (12)	
- Chir urgente	6 (9)	2(8)	
- Traumatologie	28 (43)	12 (48)	

Durant le séjour	Fièvre < 5j	Fièvre > 5j	p
Durée réa (j)	9 (6-14)	32 (16-45)	< 10 ⁻⁷
Durée hôpital (j)	25 (14-34)	60 (31-70)	< 10 ⁻⁷
Décès réa	12 (18,4)	2 (8)	NS
Décès J28	12 (18)	0	0,01
Durée VM (j)	5 (2-10)	18 (11-35)	< 10 ⁻⁵
SDRA	7 (11)	6 (24)	0,18
Sepsis sévère	24 (37)	21 (84)	0,0001
Choc septique	16 (25)	12 (48)	0,04
IRA	23 (35)	10 (40)	NS
Hémodilution	14 (22)	4 (16)	NS
Paracétamol (g/j)	0,2 (0-4)	0,5 (0-4)	NS
TVP	6 (9)	4 (16)	NS
KTC retirés/patient	1 (0-2)	2 (1-3)	< 0,0002
Patients infectés	33 (51)	24 (96)	< 0,0002
Infection/patient	1 (0-1)	2 (1-3)	< 0,0001
Bactériémies	7 (11)	14 (58)	< 0,0001
ATB	32 (49)	24 (96)	< 0,0002
Durée ATB (j)	0 (0-7)	15 (7-19)	< 10 ⁻⁸

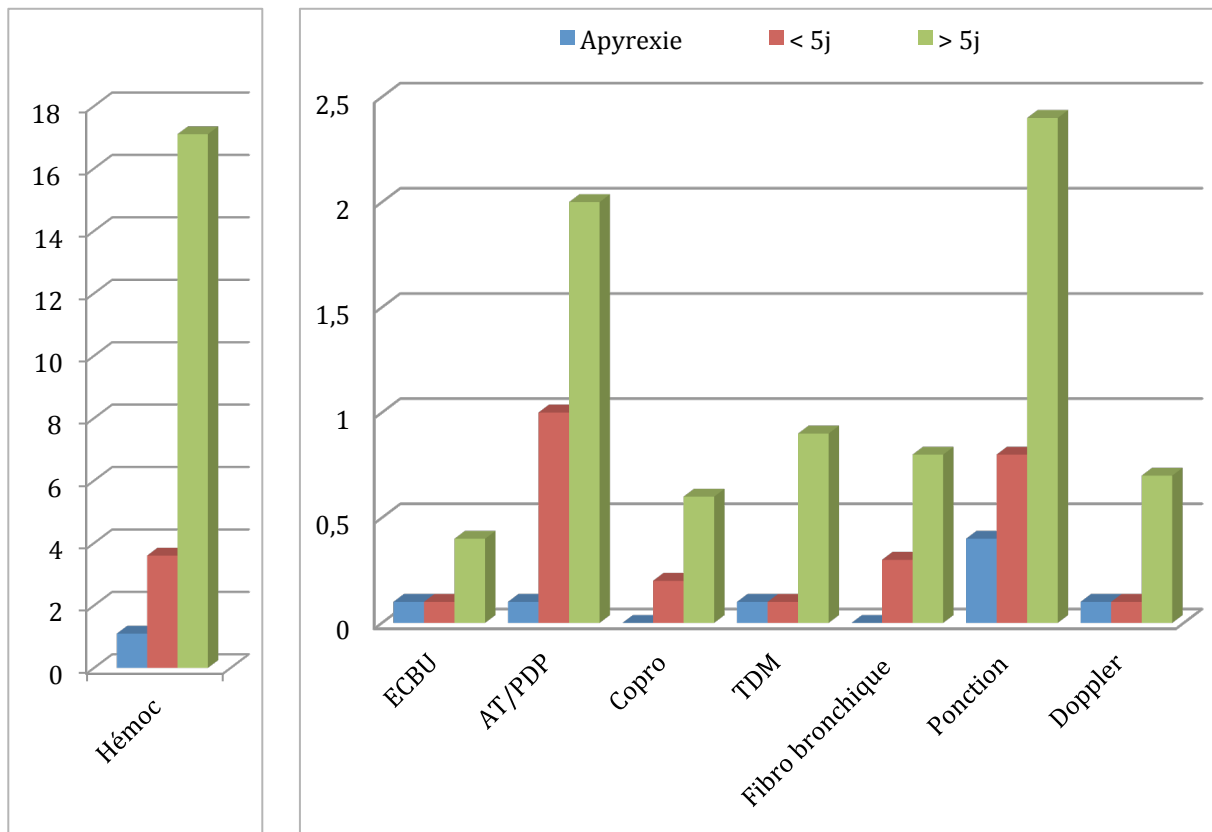
Données exprimées en médiane (IQR 25-75) et en N (%). Seuls les p < 0,25 ont été précisés.

c. Moyens diagnostiques utilisés

De manière globale, le nombre d'examens complémentaires étaient significativement plus important en cas de fièvre : hémocultures ($p < 10^{-8}$), coprocultures ($p = 0,0001$), prélèvements pulmonaires ($p < 10^{-6}$), fibroscopies bronchiques ($p = 0,0001$), scanner ($p = 0,0005$), ponctions ou biopsies ($p = 0,0006$) et doppler veineux des membres ($p = 0,02$) ; seuls ECBU et examens virologiques ne présentaient pas de différence (*annexe 6*).

Au sein de la population fébrile, hémocultures ($p < 10^{-5}$), prélèvements pulmonaires ($p = 0,02$), ponctions-biopsies ($p = 0,008$), scanners ($p = 0,001$) et dopplers veineux ($p = 0,01$) ont été également plus fréquents chez les patients ayant présenté un épisode prolongé de fièvre alors que les examens virologiques ont été moins souvent réalisés (*annexe 6*).

Graphique 1. Nombre d'examens complémentaires prescrits par patients, dans le cadre d'une démarche diagnostique d'une fièvre ou sur suspicion d'infection ou de thrombose.



d. Description des infections

Les infections pulmonaires représentaient plus de la moitié des infections des patients fébriles contre un quart de celles des patients apyrétiques ($p = 0,03$). A l'inverse, les localisations abdominales prédominaient chez ces derniers ($p = 0,03$), ainsi que les infections « post opératoires » (25% versus 7% ; $p 0,03$). (*tableau 3*)

En ce qui concerne les micro-organismes incriminés (*annexe 8*), les infections à cocci à Gram positif prédominaient chez les patients apyrétiques (65% des germes retrouvés versus 30% ; $p = 0,006$) et celles à bacilles à Gram négatif chez les patients fébriles (66 % des infections versus 38% ; $p = 0,048$). Aucune infection fongique ou à germe anaérobie n'a été diagnostiquée chez les patients non fébriles. La répartition des sites et des micro-organismes responsables ne différait pas en présence ou non d'une fièvre prolongée.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes en terme d'antibiothérapies reçues pendant le séjour (*annexe 9*).

Tableau 3. Etiologies des différentes infections diagnostiquées à l'admission et pendant le séjour.

Sites	Total	Apyrexie	Fièvre < 5j	Fièvre > 5j
Poumon	53 (51)	4 (25)*	27 (64)	22 (48)
Dont PAVM	38	0	19	19
Abdomen	18 (17)	6 (38)*	7 (17)	5 (11)
Urines	3 (3)	0	0	3 (7)
KT	16 (15)	0	5 (12)	11 (24)
Plaie / cicatrice	9 (9)	1 (6)	4 (10)	4 (9)
Médiastin	3 (3)	1 (6)	1 (2)	1 (2)
Rachis	2 (2)	1 (6)	0	1 (2)
Vasculaire / valve	2 (2)	1 (6)	0	1 (2)
Non déterminé	3 (3)	2 (13)	1 (2)	0
Total	104	16	42	46
Bactériémies	23 (22)	2 (13)	7 (17)	14 (30)

* $p < 0,05$ versus l'ensemble de la population fébrile

3. Etiologie de l'épisode de fièvre prolongée

Sur les 25 épisodes de fièvre prolongée, 20 (80%) étaient infectieux (*tableau 4*). Parmi eux, 7 étaient liés à au moins deux infections et 3 étaient associés à une cause non infectieuse. Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique représentaient la principale étiologie infectieuse (55% des cas), suivies des infections de plaies ou de sites opératoires et des infections sur cathéters (20% des cas). Des bacilles gram négatif ont été identifiés dans 70% de ces épisodes fébriles, et des cocci gram plus dans 55%. Enfin, 85% de ces infections ont été traitées par des pénicillines et/ou des céphalosporines, 55% par des aminosides et 30% par de la vancomycine (*annexes 10 et 11*).

Pour 6 de ces épisodes fébriles prolongés, la cause était non infectieuse (dont 3 mixtes) : 3 thrombophlébites, 2 causes neurologiques (syndrome de manque et traumatisé crânien) et 1 cause iatrogène (médicamenteuse).

Aucune cause n'a été identifiée chez deux patients. Dans les 2 cas, la normalisation de la température était secondaire à l'extubation, sans qu'il y ait eu d'agitation préalable sous ventilation mécanique ou de lésion cérébrale initiale.

Tableau 4. Etiologies des épisodes de fièvres prolongées.

Nombre de patients		Nombre de causes	
17 (68%)	Infectieuses pures (6 patients : 2 causes)	I	PAVM 11
		N	Plaies / cicatrices * ¹ 4
		F	KT 4
		E	Abdomen * ² 3
		C	Voies urinaires 1
		T	Médiastin 1
		I	Inhalation 1
		O	Endocardite 1
		N	Ostéosynthèse 1
		S	
3 (12%)	Mixte I + NI * ³ (1 patient : 2 infections)	NON	Thrombose 3
3 (12%)	NI pures	-	Neurologique 2
		INF	Médicamenteuse 1
2 (8%)	Inconnu		

*¹ Plaies : cellulite para trachéale, cellulite genou post traumatique, plaie surinfectée, abcès cuisse post plaie

*² Causes abdominales : abcès sous phrénique, péritonite, diarrhée clostridium

*³ I = infectieuses / NI = non infectieuses

IV. DISCUSSION

Dans cette population de 130 patients de réanimation chirurgicale, 69% ont été fébriles et 19% ont présenté un épisode de fièvre prolongée. Les infections représentaient les trois quarts des étiologies de ces fièvres prolongées avec en chef de file les **pneumopathies acquises sous ventilation mécanique** (PAVM) (**pas d'abréviation la première fois que tu en parles dans le texte**) alors que les causes non infectieuses n'en constituaient que 15%. Un quart de ces épisodes est resté de cause indéterminée : soit par association d'une cause infectieuse et d'une cause non infectieuse, soit en raison de l'absence de cause retrouvée. L'analyse univariée a permis d'identifier comme facteurs de risque : la durée d'hospitalisation, le sepsis sévère et le choc septique, la ventilation mécanique prolongée, un nombre élevé d'infections, ainsi qu'une lésion cérébrale et une $T^{\circ} \geq 38,3^{\circ}\text{C}$ à l'admission.

1. Définition et physiopathologie

Dans la littérature, peu d'études reportent des données épidémiologiques sur la fièvre en réanimation. En outre, ces études ont l'inconvénient d'être peu comparables en raison de grande variabilité dans les populations étudiées et les durées d'observation mais aussi dans les définitions de la « fièvre » et les méthodes de mesure de la température.

a. Définition de la fièvre

Les sociétés américaines de maladie infectieuse et de réanimation médicale ont défini, en 1998 [16] puis en 2008 [9], $38,3^{\circ}\text{C}$ comme étant le seuil de l'hyperthermie, **une température de $36,8-37,7^{\circ}\text{C}$ étant considérée comme normale chez le volontaire sain** [17], avec des variations interindividuelles (et notamment homme/femme) et intra individuelles circadiennes. Dans les quelques études concernant le sujet, une fièvre en réanimation est dite prolongée à partir de 5 jours [3-5, 18].

La température centrale est la référence, d'où l'importance du site de mesure. Les thermistances artérielles pulmonaires sont considérées comme le **gold standard (italique)**, secondées par les autres thermistances intra vasculaires ou intra vésicales et les sondes oesophagiennes. Les méthodes « périphériques » (buccales, axillaires, tympaniques...)

présentent certains biais et sont très discutées. Elles ne sont pas toujours recommandées en réanimation [9].

b. Physiopathologie des hyperthermies

Les hyperthermies peuvent se répartir en 3 grandes catégories [19, 20] selon notamment le mécanisme en cause : les syndromes hyperthermiques, les fièvres infectieuses et les fièvres non infectieuses dont les diverses étiologies sont détaillées secondairement.

Les syndromes hyperthermiques correspondent à une hyperproduction de chaleur responsable d'un dépassement des mécanismes thermorégulateurs [19].

A l'inverse, dans les deux autres catégories ou « fièvres », l'augmentation de la température corporelle est liée à un décalage vers le haut du seuil de thermorégulation, dont le centre est situé au niveau de l'aire préoptique de l'hypothalamus antérieur. La principale voie met en jeu les prostaglandines E2, activées, via la cyclo-oxygénase, par les pyrogènes endogènes ; ces derniers correspondent principalement aux cytokines pro-inflammatoires IL1 (α et β), IL6, IFN et TNF α produites par les monocytes et autres cellules de l'inflammation [21, 22, 23]. Les PGE2 passent la barrière hémato-encéphalique au niveau des organes péri ventriculaires, notamment la lame terminale, puis activent des neuro médiateurs centraux. Il s'ensuit une production de chaleur (frissons, vasoconstriction périphérique, sensation de froid...) associée à une inhibition des systèmes évacuateurs (sueurs, vasodilatation). D'autres mécanismes de stimulation du centre de thermorégulation existent. L'un est médié par IL1 β et implique la production de céramide (qui aura un rôle similaire aux PGE2) via une voie enzymatique. L'autre est neuronal, indépendant des cytokines pyrogènes ; il prend son origine dans le foie, où les cellules de Küppfer, stimulées par des lipopolysaccharides, vont entraîner la production de PGE2 ; celles ci vont alors activer le nerf vague qui transmettra le message au noyau du tractus solitaire et enfin à l'hypothalamus [24]. (annexe 12)

c. Principales étiologies des hyperthermies

Syndromes hyperthermiques [19-20, 25-26]
--

Environnement	Insolation ou « coup de chaleur »
Médicament	Syndrome malin des neuroleptiques Hyperthermie maligne Syndrome sérotoninergique
Endocrinologie	Thyrotoxicose Phéochromocytome Crise adrénérurgique

Causes de fièvres non infectieuses en réanimation [37,28]	
Neurologiques	Hémorragie méningée, AVC Convulsion Syndrome de manque (alcool, médicaments, drogues)
Cardio vasculaires	Infarctus du myocarde Thrombophlébite, embolie pulmonaire Péricardite et syndrome de Dressler
Abdominales	Pancréatite aigue Ischémie digestive Cholécystite alithiasique Hémorragie digestive
Inflammatoires	SIRS Goutte ou pseudo goutte Vascularite Néoplasie et lyse tumorale SDRA et atélectasies Rejet de transplant Résorption d'hématome
« Iatrogènes »	Fièvre médicamenteuse Injection de produits de contraste Fièvre post transfusionnelle Fièvre post opératoire Embolie graisseuse

Causes de fièvres infectieuses en réanimation [27, 28]		
Cardiaques	Endocardite Infection de Pace Maker	Bactéries Virus Champignons Parasites
Vasculaires	Infection de cathéter Infection d'endo prothèse	
Voies aériennes	Pneumopathies et PAVM Sinusite Empyème	

Abdominales	Diarrhée à Clostridium Abscess intra abdominaux Péritonite post opératoire Cholécystite Hépatite virale	Communautaire Nosocomiale
Rénales	Infection voies urinaires Pyélonéphrite	
Peau et tissus mous	Cellulite et dermo-hypodermite Abscess sous cutané sur cicatrice	
Diverses	Bactériémie Méningite Arthrite septique, matériel d'ostéosynthèse	

2. Comparaison de quoi ? par rapport à l'étude globale multicentrique [29]

Dans l'étude globale regroupant trois réanimations chirurgicales des CHU de Rennes, Nantes et Poitiers, 507 patients ont été inclus, dont 72% (365) ont présenté un épisode fébrile et 17% (87) pendant au moins 5 jours.

a. Caractéristiques de la population

i. Description de l'ensemble de la population

La population était constituée de 507 patients dont 67% d'hommes ; la moyenne d'âge était de 57 ans. Cinquante-six pour cent des patients étaient Mac Cabe A. L'IGS 2 moyen à l'admission était de 40 points et le SOFA de 6 points. Les motifs d'hospitalisation se répartissaient équitablement, en dehors d'une légère prédominance de la traumatologie. Un quart de la population était cérébrolésée et un quart présentait une infection évolutive à l'admission (pour moitié d'origine abdominale).

Pendant leur séjour, 224 patients ont développé au moins une infection soit une moyenne de 0,7 infection par patient. Quarante-six pour cent des épisodes infectieux étaient des pneumopathies et un tiers étaient associés à une bactériémie. 19% de la population a présenté un choc septique, 9% un SDRA, 25% une insuffisance rénale aiguë et 4% un épisode thrombo-embolique (dont aucun chez les patients apyrétiques). La ventilation mécanique était en moyenne de 8 jours.

Enfin la durée moyenne de séjour a été de 12 jours en réanimation et 31 à l'hôpital ; la mortalité en réanimation s'élevait à 17%.

ii. *Fièvre prolongée : description et analyse multivariée*

Les patients ayant présenté un épisode de fièvre prolongée étaient plus jeunes que ceux n'ayant eu que des fièvres de moins de 5 jours (52 versus 58 ans) avec en moyenne des scores SOFA à l'admission plus élevés (8 vs 6) et des IGS 2 similaires. Ils avaient également un taux plus important de lésions cérébrales (52% vs 25%) et d'hospitalisation pour traumatologie (44% vs 29%).

Pendant le séjour, la présence d'un épisode fébrile prolongé était associée à une plus grande fréquence d'infections, de bactériémies, et d'antibiothérapies. Les taux de sepsis sévères, de chocs septiques, de SDRA, la durée de ventilation mécanique (21 vs 7 jours) ainsi que les durées de séjours en réanimation et à l'hôpital (27 versus 10 jours et 53 vs 27 jours) étaient plus élevés en cas de fièvre prolongée. Aucun impact sur la mortalité en réanimation n'a été retrouvé.

L'analyse multivariée a mis en évidence les facteurs de risque de fièvre prolongée suivants : lésion cérébrale à l'admission (OR = 5,03 ; IC 95% = 2,51-10,06), sepsis sévère (OR = 2,79 ; IC 95% = 1,35-5,79), nombre d'infections par patient (OR = 2,35 ; IC 95% = 1,43-3,86), et durée de ventilation mécanique (OR = 1,05 ; IC 95% = 1,01-1,09). A l'inverse, l'âge élevé a été retrouvé comme facteur protecteur (OR = 0,97 ; IC 95% = 0,96-0,99).

La population fébrile de Poitiers était comparable à celles des 2 autres centres, en dehors d'insuffisances rénales aiguës, de thromboses veineuses, de sepsis sévères et de chocs septiques plus fréquents notamment en présence de fièvre prolongée et enfin d'une répartition légèrement différente des motifs d'admissions (plus de polytraumatisés et de pathologies médicales et moins d'urgences chirurgicales).

Tableau 5. Variables comparées de la population des 3 centres

A l'admission	Apyrexie N = 142	Fièvre < 5j N = 278	Fièvre > 5j N = 87	p
Âge (années)	58 +/- 18	58 +/- 18	52 +/- 17	0,005

Homme	92 (65)	187 (67)	63 (72)	NS
IGS II	34 +/- 19	42 +/- 19	45 +/-16	0,16
Durant le séjour	Apyrexie N = 142	Fièvre < 5j N = 278	Fièvre > 5j N = 87	p
Durée réa (j)	5 +/- 4	10 +/- 9	27 +/- 24	< 0,001

SOFA	4 +/- 4	6 +/- 4	8 +/- 4	< 0,001
Cérébrolésé	13 (9)	69 (25)	45 (52)	< 0,001
Mac Cabe				
- A	72 (51)	151 (54)	63 (72)	0,05
- B	51 (36)	97 (35)	17 (20)	
- C	19 (13)	29 (10)	7 (8)	
Admission				
- Médical	34 (24)	64 (23)	15 (17)	0,005
- Chir programmée	44 (31)	73 (26)	10 (11)	
- Chir urgente	39 (27)	61 (22)	24 (28)	
- Traumatologie	25 518)	80 (29)	38 (44)	
Infection à admission	32 (23)	72 (25)	21 (24)	0,74

Durée hôpital (j)	25 +/- 30	27 +/- 27	53 +/- 42	< 0,001
Décès réa	18 (13)	53 (19)	13 (15)	NS
Durée VM (j)	2 +/- 3	7 +/- 9	21 +/- 19	< 0,001
SDRA	6 (4)	19 (7)	20 (23)	< 0,001
Sepsis sévère	21 (15)	62 (22)	49 (56)	< 0,001
Choc septique	15 (11)	54 (19)	27 (31)	0,03
IRA	29 (20)	75 (27)	23 (26)	NS
HF, ECMO, ECLS	8 (6)	39 (14)	15 (17)	NS
Paracétamol (g/j)	1,0 +/- 1,4	0,7 +/- 0,2	1,0 +/- 1,3	0,02
TVP	0 (0)	13 (5)	9 (10)	0,052
Infection	35 (25)	133 (49)	59 (68)	0,002
Bactériémies	2 (1)	32 (12)	31 (6)	0,004
Infection/patient	0,3 +/- 0,6	0,6 +/- 0,7	1,6 +/- 1,0	< 0,001
Antibiothérapie	31 (22)	119 (43)	75 (86)	< 0,001
Durée ATB (j)	2 +/- 4	4 +/- 6	13 +/- 14	< 0,001

Données exprimées en moyenne (+/- déviation standard) et en N (%). Seuls les p < 0,25 ont été précisés

b. Répartition des causes de fièvre prolongée

Le ratio causes infectieuses / causes non infectieuses ne différait pas de la sous population de Poitiers avec respectivement 68% et 26% des étiologies (*tableau 6*). De même pour la distribution des différents sites infectés, les PAVM étaient majoritaires et équivalaient à 36% des infections. Par contre, la répartition des étiologies non infectieuses se distinguait par une baisse des causes thrombo-emboliques (15% versus 50%) et une prédominance des causes neurologiques (70% versus 33% à Poitiers).

Cette différence peut s'expliquer par l'existence au CHU de Poitiers d'un service de réanimation neurochirurgicale distinct de la réanimation chirurgicale, ce qui n'est pas le cas à Rennes et à Nantes. La grande majorité des patients cérébrolésés, le plus à risque de fièvre neurologique, n'a donc pas été inclus dans la population pictavienne. A noter cependant, des

taux similaires de patients cérébrolésés à Poitiers (29%) et dans la population globale (31% de la population fébrile ; $p = 0,70$).

Tableau 6. Etiologies comparées des épisodes de fièvre prolongée sur le centre de Poitiers et sur l'ensemble des 3 centres.

	Poitiers	Globale [29]	p
Infection	27 (75)	70 (68)	NS
PAVM	11 (41)	25 (36)	NS
Abdomen	3 (11)	13 (19)	
KT	4 (15)	6 (9)	
Plaies et cicatrices* ¹	4 (15)	6 (9)	
Voies urinaires	1 (4)	4 (6)	
Médiastin	1 (4)	5 (7)	
Sinusite	0	3 (4)	
Matériel prothétique	1 (4)	2 (3)	
Endocardite	1 (4)	1 (1)	
Autres* ²	1 (4)	5 (7)	
Non infection	6 (17)	27 (26)	NS
Neurologique	2 (33)	19 (70)	NS
Thrombose	3 (50)	4 (15)	
Médicament	1 (17)	1 (4)	
Autres* ³	0	3 (11)	
Inconnu	2 (8)	6 (6)	NS
Nb total de causes	36	103	

*¹ Poitiers : 2 cellulites, 1 plaie traumatique surinfectée, 1 abcès cuisse post plaie de jambe

Globale : 2 cellulites, 1 abcès pharyngé, 3 cicatrices surinfectées

*² Poitiers : 1 pneumopathie d'inhalation

Globale : 2 infections virales, 2 pneumopathies d'inhalation, 1 empyème, 1 syndrome de Lyell

*³ Globale : 1 syndrome d'activation macrophagique, 1 résorption d'hématome, 1 arthrite

3. Epidémiologie de la fièvre prolongée : données de la littérature

Si les données épidémiologiques existantes sur la fièvre en réanimation sont faibles en regard de son incidence et de son impact sur la prise en charge et le coût des hospitalisations, celles sur la fièvre prolongée sont quasi inexistantes. Seules quatre études [2-4, 6] abordent un minimum cette thématique.

a. Incidence

Une première étude prospective observationnelle de Circiumaru en 1999, incluant 100 patients hospitalisés depuis 24h dans une réanimation médico-chirurgicale de Londres, a comptabilisé des taux proches de ceux que nous avons retrouvés, soit 70% de patients fébriles ($\geq 38,4^{\circ}\text{C}$) et 16% de fièvres prolongées (≥ 5 jours) [3].

Une seconde étude, plus importante, réalisée par Bota en 2004, recense en 6 mois, de manière prospective et observationnelle, 493 patients admis au moins 24 heures en réanimation médico chirurgicale dans un CHU belge [4]. Les taux constatés sont de 28% d'épisodes fébriles ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$) et 8% de fièvres prolongées (≥ 5 jours).

La troisième étude est une importante cohorte rétrospective de 24204 patients ≥ 18 ans admis entre 2000 et 2006 dans diverses réanimations (cardiaque, traumatologique, neurochirurgicale, chirurgicale et polyvalente) de la province d'Alberta au Canada ; Laupland y décompte 44% de patients ayant présenté un épisode fébrile ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$) et 8% une fièvre prolongée (≥ 5 jours) [2].

Enfin, la dernière étude de Kiekkas en 2010 [6] étudie de manière prospective 239 patients admis en 9 mois dans une réanimation médico-chirurgicale, après exclusion des cérébrolésés (traumatisme crânien, hématome intra cérébral ou hémorragie sous arachnoïdienne, AVC ischémique, chirurgie intra cérébrale). 44,8% de la population présente au moins un épisode fébrile ($T^{\circ} > 38,3^{\circ}\text{C}$) et en fonction des données qui sont fournies, on peut évaluer le taux de fièvre prolongée entre 12 et 17%.

b. Impact sur la mortalité

Les taux de mortalité en réanimation de ces fièvres prolongées ne sont reportés que dans trois études (*tableau 7*). Dans deux d'entre elles, ils sont significativement supérieurs à celui des fièvres non prolongées (63% versus 30% ; $p < 0,0001$ [3] et 67% versus 22% ; $p < 0,01$ [4]). Aucune différence n'est retrouvée dans l'étude de Kiekkas [6] (31% versus 25% ; $p = 0,55$), ainsi que dans la nôtre.

Il faut également souligner que les taux de mortalité rapportés dans ces 3 études sont nettement supérieurs à ceux que nous avons pu constater, que ce soit en cas de fièvre prolongée mais aussi au sein de l'ensemble de la population fébrile. Sur Poitiers, il avait même été constatée une baisse de la mortalité hospitalière à J28 cas de fièvre et plus particulièrement de fièvre prolongée.

Tableau 7. Incidence et mortalité des fièvres et des fièvres prolongées retrouvées dans la littérature.

Auteur, référence	Type de réa	N	Fièvre		Prolongée	
			Incidence	Mortalité ¹	Incidence	Mortalité ¹
« Poitiers »	Chir	130	69%	16%	19%	8%
Seguin et al, [29]	Chir	565	72%	18%	17%	15%
Laupland et al, [2]	Mixte	24204	44%*	12% [†]	8% [°]	
Circiumaru et al, [3]	Mixte	100	70%	37% [‡]	16%	63% [‡]
Bota et al, [4]	Poly	493	28%*	35% [‡]	8%	67%*
Kiekkas et al, [6]	Mixte	239	45%*	30% [°]	12-17%	31% [°]

* $p < 0,0001$; [‡] $p \leq 0,003$ et [°] $p < 0,05$ versus [29] et « Poitiers »

[†] $p < 0,0005$ versus [29]

¹ Mortalité en réanimation

c. Comparaison par rapport à notre étude

En comparaison aux données de la littérature (*annexe 13*), notre population a une incidence plus importante de fièvre et de fièvre prolongée et une mortalité associée plus faible. Ces résultats sont d'autant plus étonnants que nos durées d'hospitalisation semblent plus longues et nos scores de gravité à l'admission plus élevés (IGS II entre 43 et 47 = mortalité prédite 30-39% versus APACHE II entre 14 et 16 = mortalité prédite 20-25%) que dans les autres études. De plus, notre population est constituée d'une part plus importante de cérébrolésés, chez qui la fièvre altère le pronostic neurologique et aggrave la mortalité [30, 31, 32]. On s'attendrait donc dans ce contexte à une mortalité augmentée.

Cependant, notre population se distingue également par une fréquence plus importante de polytraumatisés (environ un tiers) et une nette prédominance des traumatismes crâniens comme lésion crérébrale. Or, chez ces patients, il a été prouvé que la fièvre augmentait la durée de séjour, mais l'impact sur la mortalité est moins certain [33], notamment en cas de PAVM [31], principale cause de fièvre prolongée dans notre population. En effet, dans une étude prospective cas-témoins incluant 58 paires de polytraumatisés avec traumatisme crânien, les PAVM étaient responsables d'une augmentation des durées de ventilation mécanique et de séjour, sans conséquence sur la mortalité (17% versus 24% dans le groupe contrôle) [34]. De même, dans une revue de la littérature de 2009 sur la mortalité associée aux PAVM, aucune différence significative n'était mise en évidence dans le sous groupe des polytraumatisés (RR = 1,09 ; 0,87-1,37) [35].

4. Analyse des causes et des facteurs de risque de fièvre prolongées

a. Causes infectieuses

Que ce soit au sein de la population globale ou spécifiquement au sein de celle de Poitiers, une cause infectieuse a été mise en évidence dans la majorité (68-75%) des épisodes de fièvre prolongée, et le sepsis sévère et le nombre d'infections par patient ont même été identifiés comme facteurs de risque. On constate la même prédominance des infections dans les précédentes études où elles représentent 78 et 84% des causes [3-4]. Ces taux sont bien supérieurs à ceux décrits dans les fièvres de manière générale ; ces dernières, dont l'incidence varie entre 26 et 70%, ne sont retrouvées d'origine infectieuse que dans 34 à 58% des cas selon les populations étudiées et les seuils utilisés [2-6].

Afin de comprendre cette majorité de causes infectieuses, nous étudierons les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le sepsis et discuterons la répartition des différentes infections.

i. Sepsis sévère : facteur de risque de fièvre prolongée

Le sepsis sévère, complication fréquente des infections en réanimation, apparaît comme étant un facteur de risque indépendant de fièvre prolongée avec un OR à 2,79 (IC 95% = 1,35-5,79) alors que le choc septique, significatif en analyse univariée, ne l'est plus en multivariée.

Une des explications que l'on peut avancer est le rôle joué par les cytokines pro-inflammatoires dans le sepsis et la fièvre. En effet, comme cela a été vu précédemment, la fièvre est due essentiellement aux cytokines pyrogènes (IL1 (α et β), IL6, TNF α et IFN γ) qui vont modifier le seuil de thermorégulation au niveau de l'hypothalamus [21-23]. La principale cytokine impliquée est l'interleukine 1 β qui a une action dans la voie principale via les PGE2 ainsi que dans la voie accessoire enzymatique [24]. Ces cytokines ont également un rôle majeur dans le sepsis : elles sont les actrices principales de la réponse inflammatoire et immunitaire contre les infections. L'initiation de celle-ci est principalement due à IL1 et TNF α tandis que IL6 et IL8 servent plutôt à perpétuer le phénomène avec une part de responsabilité dans l'apparition des défaillances d'organes [36, 37]. Plusieurs études retrouvent une corrélation entre la gravité du sepsis et les taux sanguins de ces cytokines [36-38] ; en cas de sepsis sévère, le risque de fièvre et de fièvre prolongée est donc majoré en raison d'une quantité plus importante de cytokines pyrogènes circulantes.

Le choc septique n'est quant à lui pas **été identifié** comme facteur de risque. Ce n'est peut-être qu'un manque de puissance mais on ne peut négliger certains raisonnements en faveur d'une cause physiologique.

Tout d'abord, nous avons vu que l'**interleukine 1**, **la** plus puissante **des** cytokines pyrogènes, joue un rôle essentiel dans l'initiation de la fièvre ; la suite de la réaction fébrile est assurée par TNF α et IL6. Ces deux dernières, notamment IL6, sont les plus fiables indicateurs de gravité du sepsis : leur persistance est prédictive de mortalité [37, 39] et leurs taux sanguins sont proportionnels à la défaillance hémodynamique [36, 40]. Dans une étude multicentrique sur 445 patients, TNF α , pourtant à fort pouvoir pyrogène, était retrouvée en quantité plus importante chez les patients hypothermes que chez ceux fébriles. Or, l'hypothermie était identifiée comme indice de gravité associé à évolution défavorable. Il semblerait donc qu'en cas de choc septique, les cytokines inflammatoires majoritaires soient des interleukines 6 à faible potentiel pyrogène et des TNF α dont la fonction pyrogène serait dépassée.

Par ailleurs, les théories physiopathologiques actuelles [41] évoquent, en cas de persistance du sepsis, un second temps avec une tendance à une immunodépression liée aux cytokines anti-inflammatoires (IL10, IL13, IL4 et TGF β , sTNFR I et II, IL1ra, sIL1r). Celles-ci, dont le rôle initial est de contrôler et de modérer la réponse inflammatoire, peuvent entraîner un déficit immunitaire en devenant majoritaires [36-37]. Il a été notamment montré que les taux sanguins IL 10 étaient corrélés à la gravité du sepsis [42] et au risque de décès [37]. Cette 2^{ème} phase, retrouvée lors des chocs septiques, pourrait expliquer que celui-ci ne soit pas un facteur de risque de fièvre prolongée, en raison de la prédominance de ces cytokines qui sont non pyrogènes voire antagonistes des cytokines pyrogènes (IL1ra = antagoniste des récepteurs de l'IL1).

ii. PAVM : principale cause infectieuse

Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique constituent la première cause infectieuse de fièvre prolongée dans notre étude (36-40%) et sont présentes dans un peu moins de la moitié des épisodes. Cette prédominance des PAVM peut s'expliquer de différentes manières.

Tout d'abord, elles sont la principale cause d'infection en réanimation (25% des patients ventilés [28]). Leur fréquence, variable selon les études, est toujours supérieure à celle des autres infections ; elles représentent 25% et 55% des infections nosocomiales [43, 44, 45, 46], voire 30% à 77% si on prend en compte l'ensemble des infections des voies aériennes basses [6, 44, 47, 48].

De plus, il existe, après mise en place d'un traitement adapté, un retard à l'amélioration clinique de tout patient infecté, et particulièrement lors d'une PAVM. Dans une étude sur 27 patients atteints de PAVM, Dennesen [49] a trouvé qu'un délai moyen de 5 jours (médiane à 3) était nécessaire, après instauration d'une antibiothérapie efficace, pour obtenir l'apyrexie (définie par $T^{\circ} \leq 38^{\circ}\text{C}$). Ce retard est majoré en cas de SDRA, comme l'a montré Vidaur dans une étude sur 95 PAVM [50]. A J3, 75% des patients sans SDRA avaient une $T^{\circ} \leq 38^{\circ}\text{C}$ contre seulement 15% en présence d'un SDRA ; à J5, ces taux restaient respectivement $< 80\%$ et $< 60\%$. On peut d'ailleurs noter que l'évaluation de l'efficacité du traitement des pneumopathies ne se fait qu'à partir de 72 heures et qu'il est recommandé d'utiliser des scores composites (CPIS) incluant le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, l'abondance des sécrétions trachéales, la leucocytémie et l'aspect de la radiographie thoracique, en plus de la température [51, 52, 53].

Enfin, on peut expliquer cette prédominance des PAVM par leur impact sur la ventilation mécanique. Plusieurs études [54, 55, 56] ont trouvé que les infections pulmonaires étaient associées à une augmentation de la durée de ventilation mécanique, elle-même facteur de risque de fièvre prolongée dans notre étude ($\text{OR} = 1,05$; $\text{IC } 95\% = 1,01-1,09$).

iii. Incidence des autres infections

Les autres principaux sites infectieux rencontrés sont les infections intra abdominales, sur cathéters et celles des tissus cutanés et sous cutanés (respectivement 11%, 15% et 15% des infections sur Poitiers et 19%, 9% et 9% dans l'étude globale).

Aucune autre étude ne détaille les différentes infections responsables de fièvre prolongée. La seule comparaison possible reste vis à vis des fièvres infectieuses de manière générale. Les chiffres retrouvés dans la littérature sont variables et assez difficilement comparables compte tenu de populations, méthodes diagnostiques et classement des infections assez diverses. On recense donc des taux de bactériémies premières ou sur cathéters de 5 à 32% des infections en réanimation [44-48, 57], d'infections abdominales de 4 à 20%

[43-47], de la peau et des tissus mous de 2 à 13% [43-48], des sites opératoires de 8-20% [44-48], des voies urinaires de 1 à 52% [43-58], et enfin de sinusites de 2 à 10% [44-45].

iv. Infections non bactériennes

Par ailleurs, on peut s'étonner du faible taux d'infections non bactériennes que nous avons rencontrées. Seulement 2 infections virales (3%) ont été diagnostiquées comme responsables de fièvres prolongées (une à HSV1 et une à CMV) ; elles correspondent à la totalité des infections virales authentifiées chez l'ensemble des patients (soit 0,4% de la population). Quant aux infections fongiques (100% de *Candida* spp), elles ont été retrouvées chez 5 patients (soit 1% de la population), mais aucune en lien avec un épisode de fièvre prolongée.

Les infections virales semblent pourtant être en augmentation chez les patients immunocompétents de réanimation, notamment par réactivation du CMV, le plus fréquent virus communautaire opportuniste (séroprévalence 50-90% des adultes [58]). Une récente revue de la littérature a recensé 17% d'infections à cytomégalovirus chez des patients non immunodéprimés de réanimation [59] ; en cas de séropositivité à CMV, le taux de réactivation peut atteindre 33 à 41% des patients [60, 61, 62, 63]. La fréquence de ces infections augmente également avec la durée d'hospitalisation : 16% après 48 heures d'intubation [64] et 33 à 35% au delà de 12 à 14 jours [63, 65]). Un impact sur la morbi mortalité est régulièrement retrouvé, notamment sur la durée de ventilation mécanique et la mortalité en réanimation [59, 60, 62-65, 66, 67] et en cas d'association à une infection bactérienne [68].

Les infections fongiques, et plus particulièrement à *Candida*, sont également en augmentation ; elles sont considérées comme responsables de 8% des bactériémies et de 17% de l'ensemble des infections nosocomiales aux Etats-Unis [69]. Dans deux importantes études (américaine et européenne) évaluant la prévalence des infections en réanimation, les levures représentent 12 à 19% de l'ensemble des germes pathogènes identifiés [44, 47]. Et dans une étude prospective de Petri sur 435 patients non neutropéniques de réanimation, elles sont mises en cause dans 2% des infections pour un total de 64% de patients colonisés [70]. Les pathologies digestives, ainsi que l'hospitalisation prolongée, les maladies chroniques, des antibiothérapies antérieures à large spectre et toutes formes d'immunodépression en sont des facteurs de risque [71]. Une surmortalité de 36 à 63% leur est associée, variable selon les populations et les germes en cause [72, 73, 74].

b. Causes non infectieuses

i. Importance des causes neurogéniques

Les causes neurologiques représentent, dans l'étude globale [29], la principale cause non infectieuse et la 2^{ème} cause la plus fréquente (18%). De manière associée, le fait d'être cérébrolésé à l'admission est retrouvé comme facteur de risque de fièvre prolongée avec un odd ratio à 5,03 (IC 95% = 2,51-10,06). Elles semblent également être les seules causes non infectieuses dans l'étude de Bota [6] où elles représentent 18% de l'ensemble des étiologies.

En effet, par divers mécanismes, les pathologies cérébrales sont pourvoyeuses de fièvres dites « neurologiques ». En réanimation neurochirurgicale, leur incidence est évaluée entre 5 et 73% selon les pathologies mais aussi les méthodes de mesure et les seuils de température retenus.

Il est fréquent d'observer une augmentation de la température centrale sur les 72 premières heures chez 20 à 30% des patients cérébrolésés, voire 40 à 50% en cas d'hémorragie sous arachnoïdienne ou intra parenchymateuse) [75, 76]. Cette majoration de la température peut atteindre 75% de la population la première semaine et 90% au-delà de 15 jours d'hospitalisation [33, 77]. Les facteurs de risque incriminés sont une durée de séjour prolongée, l'HSA et les troubles de conscience [31]. Cependant, les causes non infectieuses et donc « neurologique » ne représentent que 13 à 48% de ces fièvres [28, 31, 33]. Elles sont favorisées par les HSA, les convulsions et les AVC hémorragiques mais aussi par la présence d'une DVE et la durée de séjour [31, 77]. Elles sont cependant les seules en causes en cas de fièvre débutant dans les 3 premiers jours [76].

On peut citer 2 étiologies particulières : le vasospasme dans les hémorragies méningées dont l'hyperthermie peut être le seul signe clinique, et la PTH ou « *post traumatic hyperthermia* », liée à une lésion hypothalamique directe notamment lors de traumatisme crânien, et marquée par une tendance à la bradycardie, l'absence de sueurs et des températures potentiellement très élevées, sans variation diurne et résistantes à la plupart des traitements antipyrétiques [78].

ii. Autres étiologies non infectieuses

La 2^{ème} étiologie non infectieuse retrouvée, qui prédomine dans la population pictavienne, est la thrombose veineuse profonde (TVP). Prévenue systématiquement chez nos patients par anticoagulation et/ou CPI, son incidence est proche de celle retrouvée dans la littérature qui est de 4 à 13% [79-81] selon les populations, les méthodes diagnostiques mais surtout les moyens préventifs utilisés (38% en moyenne en l'absence de prophylaxie [82]). Une seule étude précise qu'un cas de TVP sur 12, diagnostiqués chez 107 patients, était responsable d'une fièvre prolongée et inexplicée [79].

La troisième cause retrouvée est médicamenteuse. Peu évaluée en réanimation, elle représente entre 2,3 et 6,7% des fièvres en médecine interne [27]. Elle ne présente aucune caractéristique systématique : rash cutané et hyperéosinophilie sont inconstants [83], des délais jusqu'à 21 jours ont été décrit entre l'instauration du traitement et l'hyperthermie secondaire, et la durée de normalisation de la température, en générale comprise entre 1 et 3 jours, peut dépasser la semaine [84].

On pourrait s'étonner de l'absence de fièvre post opératoire, première cause non infectieuse de fièvre de manière générale. Elles représentent de 9 à 38% des épisodes fébriles chez les patients opérés [4, 85, 86] et concernent essentiellement les patients jeunes et peu graves [5, 86]. De par leur définition, elles débutent dans les 48 à 72 heures post opératoires et sont de courte durée (< 4 jours) sauf en cas d'infection associée [4, 9]) ; il est donc logique qu'elles ne rentrent pas en compte dans les diagnostics de fièvre prolongée.

c. Causes mixtes

Dans la population globale de notre étude [29], 13 épisodes (15%) de fièvre prolongée ont été considérés de causes multiples en raison de la présence concomitante de plusieurs étiologies possibles. Pour 10 d'entre eux, deux voire trois infections différentes avaient été identifiées et pour 4 d'entre eux (1 patient associait 2 infections et 1 non infection), on retrouvait l'association de causes infectieuses avec une cause non infectieuse. De même, dans l'étude de Circiumaru [3], 3 des 16 patients (19%) avaient une fièvre prolongée d'origine mixte infectieuse et non infectieuse.

L'étiologie la plus fréquente des cas « mixtes » de notre étude était la PAVM, incriminée dans 10 des 13 épisodes, ce qui représentait 40% des PAVM. Les infections sur cathéters étaient la 2^{ème} cause retrouvée (4/13), suivies par les thromboses vasculaires (3/13). Il est à noter que ces deux dernières étiologies n'ont donc été considérées comme causes uniques de fièvre prolongée que dans 2 épisodes sur 6 et 1 sur 4.

d. L'âge, facteur protecteur

Il apparaît dans l'analyse multivariée que l'âge est un facteur protecteur de fièvre prolongée avec un OR à 0,97 (IC 95% = 0,96-0,99). L'âge était également retrouvé comme facteur protecteur de l'ensemble des fièvres en analyse univariée dans le sous-groupe de Poitiers et en multivariée dans l'étude de Bota [4] avec un OR = 0,97 (IC 95% = 0,96-0,98).

Ce phénomène semble lié à la modification de la thermorégulation liée au vieillissement de l'organisme. Plusieurs études hors réanimation ont montré que la température corporelle des sujets âgés était inférieure à celle des jeunes et que l'amplitude du rythme circadien était diminuée [87, 88]. Les mécanismes sont peu connus mais la sédentarité, les maladies chroniques et les traitements médicamenteux ont une part de responsabilité.

De même, il existe une modification de la réponse fébrile lors des infections. La thermorégulation semble se faire mais dans de plus faibles proportions. Chez 320 patients de 18 à 97 ans hospitalisés pour une pneumopathie modérée à sévère, l'augmentation de la température corporelle pendant les 48 premières heures était corrélée à l'âge ; à J3, elle était plus basse de 0,10°C/10 ans d'âge [89]. Dans une étude animale sur 12 rats (6 jeunes et 6 vieux) chez qui un sepsis était déclenché par injection intra-péritonéale d' *Escherichia coli*, une augmentation retardée et émoussée de la température sur les 12 premières heures était constatée chez les rats les plus vieux, suivie d'une hypothermie pendant les 12 heures suivantes, puis de nouveau une ré ascension de la température pendant 3 jours. Chez les jeunes, au contraire, la réponse fébrile était franche et rapide mais ne durait qu'une journée [90]. Enfin, le taux d'infections sévères apyrétiques chez le sujet âgé est évalué entre 20 et 30% (en particulier pneumopathies, bactériémies, endocardites et méningites). Il a même été proposé d'abaisser le seuil de la fièvre chez ces patients (37,5°C ou Δ 1,3°C) car seulement 40 à 50% des infections entraîneraient une augmentation de la température $\geq$ 38,3°C [88].

Plusieurs hypothèses ont été formulées afin de comprendre ce défaut de réponse : une diminution de la réponse thermorégulatrice (sudation, vasomotricité et frissons), une altération quantitative et qualitative des cytokines pyrogènes (IL1, IL6 et TNF α) entraînant une sous production et une moindre réponse, ou encore une dégradation de la barrière hémato-encéphalique au niveau de l'hypothalamus limitant le passage des différents médiateurs [88]. Même si ces mécanismes sont encore mal compris, il s'avère que la baisse de la température basale et la diminution de l'amplitude de la réponse fébrile font de l'âge un facteur protecteur de la fièvre et de la fièvre prolongée.

5. Limite de l'étude : méthode de mesure de la température

Une des limites de notre étude est la mesure de la température par un thermomètre digital en axillaire voire en inguinal (sauf dans quelques cas où une thermistance était en place dans l'artère pulmonaire : aucun patient sur Poitiers). En effet, il est recommandé avec un niveau 2 de ne pas utiliser cette méthode en réanimation [9], en raison de sa faible fiabilité et reproductibilité.

Plusieurs appareils de mesures existent et de nombreuses études essaient de les comparer. La référence est la température au niveau de l'artère pulmonaire (AP), obtenue par une thermistance le plus souvent grâce à un cathéter de Swan Ganz ; technique fiable, mais invasive et d'une durée limitée à environ 72 heures. Les thermistances vésicales sont recommandées en seconde intention. Elles sont dérivées de celles intra vasculaires (flux urinaire) et leurs valeurs semblent être les mieux corrélées à celle de l'AP (coefficient de corrélation 0,92) [91, 92, 93, 94]. Elles sont cependant également coûteuses et nécessitent un monitoring spécifique [9]. La troisième option est la sonde oesophagienne ; elle présente elle aussi une très bonne fiabilité en comparaison à l'AP (précision et rapidité de mesure) [94, 95], mais son invasivité lui impose certaines limites en raison d'une mise en place parfois difficile (nécessité d'un opérateur entraîné) et d'un inconfort chez le patient conscient.

Les autres techniques à notre disposition sont orales, tympaniques, rectales, temporales et axillaires ou inguinales. La température rectale est très bien corrélée à celle de l'AP [94, 96] avec une bonne sensibilité dans la détection des $T^{\circ} \geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (peu de faux négatifs). Ses deux principaux inconvénients sont une lenteur d'équilibration (retard à la détection des changements brusques de température) et une invasivité, certes bien moindre que les précédentes techniques, mais potentiellement mal acceptée par le patient éveillé (notamment en cas de prises répétées) et dont le risque de complications (perforations rectales) est bien réel [28]. Cette méthode est d'ailleurs fortement déconseillée chez les sujets neutropéniques [9]. Les thermomètres tympaniques à infra-rouges ont suscité de nombreuses études ; cette technique semble au final peu invasive et plutôt bien corrélée à l'AP [28, 91-92, 95-96] ; elle est également rapide et bien acceptée par les patients, notamment ceux non coopérants et les enfants [97]. Son principal inconvénient est la technique en elle-même qui nécessite un certain délai d'apprentissage avec persistance, malgré tout, d'une grande variabilité dans les mesures [98, 99].

Quant à la mesure axillaire par thermomètre digital, utilisée dans notre étude, elle apparaît comme moins bien corrélée à celle de l'AP (rapport de vraisemblance à 0,86) [91, 94-96], mais cette infériorité n'est pas unanime ; elle dépasse la technique tympanique dans certaines études (coefficient de corrélation à 0,83 et meilleure reproductibilité) [93, 98, 100]. Certains évoquent également une interaction de l'âge, des scores de sédation, des amines vasoactives [93, 101] avec la température mesurée (la diminue), mais qui pour d'autres serait équivalente dans toutes les techniques de mesure [93]. En outre, cette technique est facile, bien tolérée par la majorité des patients, non invasive et peu coûteuse. Elle était d'ailleurs également utilisée dans les études de Bota [6] (en relais de l'AP) et de Kiekkas [6] (en association aux mesures tympaniques) ; dans celle de Circiumaru [3], ce sont des thermomètres tympaniques qui ont été utilisés, pour lesquels la fiabilité semble meilleure mais avec certaines réserves ; quand à l'étude de Laupland [2], la méthode de mesure n'a pas été précisée.

V. CONCLUSION

Dans ta conclusion, sois brève et concise : il faut que tu répondes dans l'ordre aux 3 questions posées dans l'introduction (incidence, étiologies, facteurs de risque) puis que tu proposes des pistes pour améliorer les pratiques voire pour réaliser une nouvelle étude, et c'est tout.

Cette étude prospective observationnelle a permis de conforter certaines données pré-existantes concernant les fièvres prolongées telles qu'une incidence < 20%, une prédominance des causes infectieuses (68-84%) et un lien de causalité avec la ventilation mécanique. **En revanche**, l'impact sur la mortalité n'a pas été confirmé avec une absence de différence significative en réanimation, voire une augmentation de la survie hospitalière à J 28.

Les facteurs de risques identifiés **sont** le sepsis sévère, le nombre d'infections, la présence d'une lésions cérébrale à l'admission et la ventilation mécanique prolongée. Inversement, **un âge élevé paraît jouer** un rôle protecteur. On a également pu constater une prédominance des causes infectieuses, en particulier des PAVM, suivies des causes neurologiques. Dans plus de 10% des cas, les causes de fièvre prolongée étaient mixtes ce qui doit nous inciter à rester systématique dans nos démarches diagnostiques et à réaliser un bilan infectieux minimal, voire des dopplers veineux même en présence d'une cause évidente, notamment PAVM ou infections sur cathéter.

Il faut cependant garder en tête que les résultats de cette étude sont spécifiques aux réanimations chirurgicales et ne peuvent donc pas à être extrapolés aux autres spécialités. Deux autres limites existent : la mesure de la température en axillaire qui est non recommandée en réanimation en raison d'une faible fiabilité et des démarches diagnostiques non protocolées durant l'étude et donc laissées au libre arbitre du médecin responsable. Quelques recommandations auraient peut être permis d'identifier les 6 épisodes de fièvre prolongée sans cause retrouvée. **Attention, ce paragraphe c'est de la discussion. Dans la conclusion limite toi à mettre "dans les limites de l'étude (que tu as déjà détaillées dans la discussion), nous avons montré que".**

Enfin, il a été constaté que le paracétamol à visée antipyrétique avait été plus prescrit en cas de fièvre prolongée. Le caractère licite de cette démarche reste débattu ; la fièvre jouerait un rôle direct dans la défense de l'hôte en inhibant la croissance des micro organismes et de

leurs facteurs de virulence [20], en diminuant la viabilité de certains pathogènes [102] et en améliorant l'efficacité des antibiotiques [103]. Son traitement symptomatique est malgré tout nécessaire dans certaines circonstances : souffrance cérébrale [104], déséquilibre énergétique majeur, température > 40-41°C [105]. Dans les fièvres prolongées, la question se pose mais reste aujourd'hui sans réponse et nécessiterait d'autres études. [Idem pour la question du traitement de la fièvre : c'est dans la discussion qu'il faut parler de ça, dans la conclusion ça doit être une seule phrase. La question du traitement de la fièvre n'est pas posée dans l'introduction.](#)

6. ANNEXES

Annexe 1. Score Mac CABE

A : bonne santé ; pas de maladie mortelle.

B : santé altérée ; maladie mortelle à 5 ans

- Insuffisant cardiaque NYHA II
- Insuffisant respiratoire sous O2 à domicile
- Cancer non métastaté
- Hypertension portale

C : santé altérée ; maladie mortelle à 1 an

- Insuffisant cardiaque NYHA IV
- Insuffisant respiratoire sous ventilation à domicile
- Cancer métastaté
- Décompensation hémorragique de cirrhose

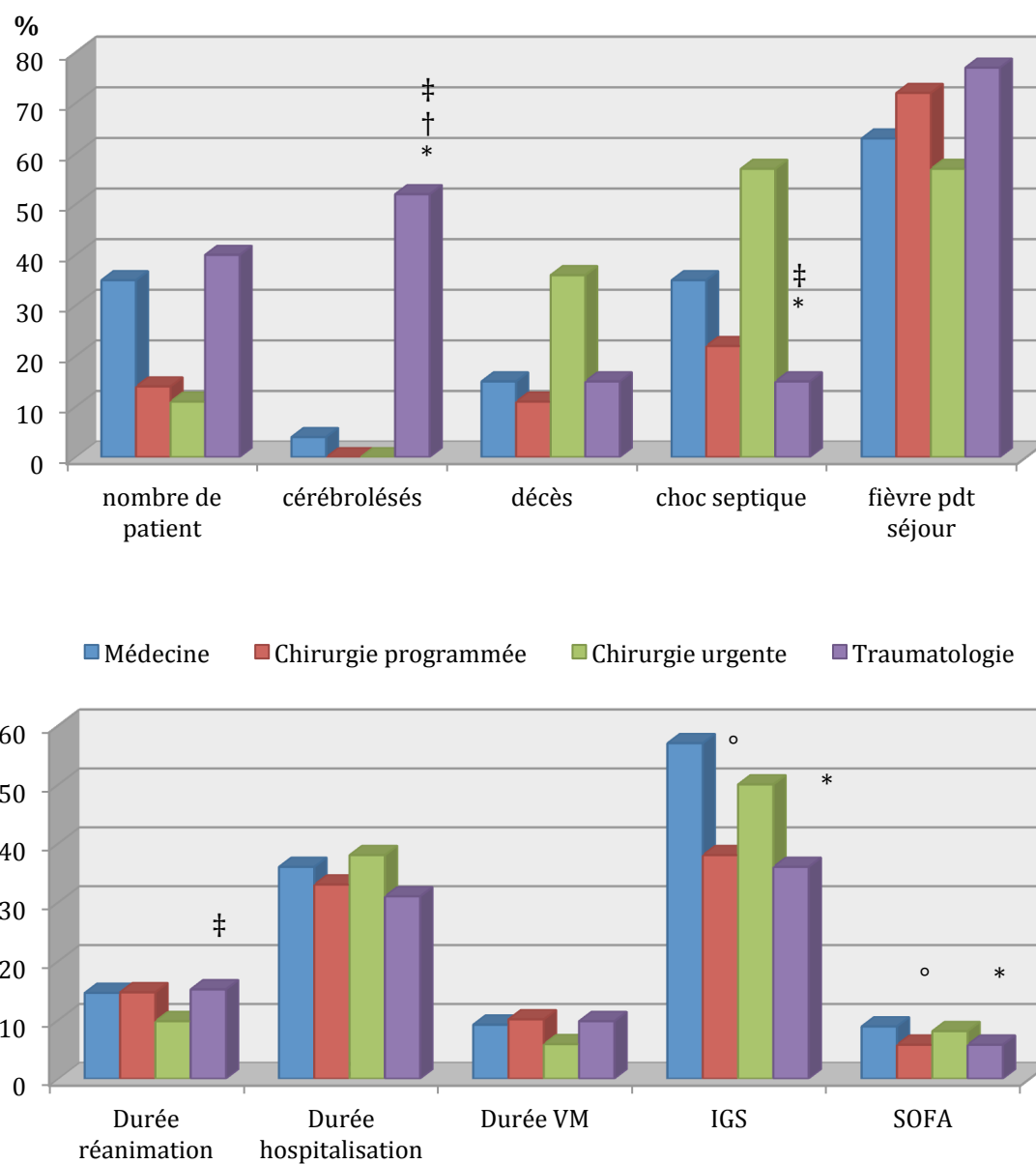
Annexe 2. Score SOFA

score	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO2/FiO2	> 400	< 400	< 300	< 200 avec VM	< 100 avec VM
Coagulation Plaquettes	> 150000 /mm3	< 150000 /mm3	< 100000 /mm3	< 50000 /mm3	< 20000 /mm3
Cardio- vasculaire PAM	> 70 mmHg	< 70 mmHg	dobu ≤ 5µg/kg/min	dobu > 5µg/kg/min adré ≤ 0,1µg/kg/min NAD ≤ 0,1µg/kg/min	dobu > 15µg/kg/min adré > 0,1µg/kg/min NAD > 0,1µg/kg/min
Neurologique GCS	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Hépatique Bilirubine	< 20 µmol/L	20-32 µmol/L	33-101 µmol/L	102-204 µmol/L	> 204 µmol/L
Rénal Créatininémie Ou diurèse	< 110 µmol/L	110-170 µmol/l	171-299 µmol/l	300-440 µmol/l < 500ml/j	> 440 µmol/L < 200ml/j

Annexe 3. Score IGS 2

Variables	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Age												<40						40-59				60-69	70-74	75-79		≥80
FC				<40							40-69					120-159		≥160								
PAS		<70										100-199		≥200												
T°°C												<39			≥39											
si VM PaO2/FiO2				<100	100-199		≥200																			
Diurèse L/j				<0,5		0,5-0,99						≥1														
Urée												<10				10-29,9		≥30								
GB			<1									1-19,9			≥20											
K+ mmol/L										<3		3-4,9			≥5											
Na+						<125						125-144	≥145													
HCO3-						<15				15-19		≥20														
Bilirubine												<68			68-102			≥102								
GCS	<6	6-8			9-10	11-13						14-15														
Maladies chroniques																				canc meta	mal hemat				sida	
Type d'admission												chir prog					med		chir urg							

Annexe 4. Données des patients admis sur Poitiers comparées selon les motifs d'admission.



* Traumato vs médecine : $p < 0,05$

† traumato vs chirurgie programmée : $p < 0,05$

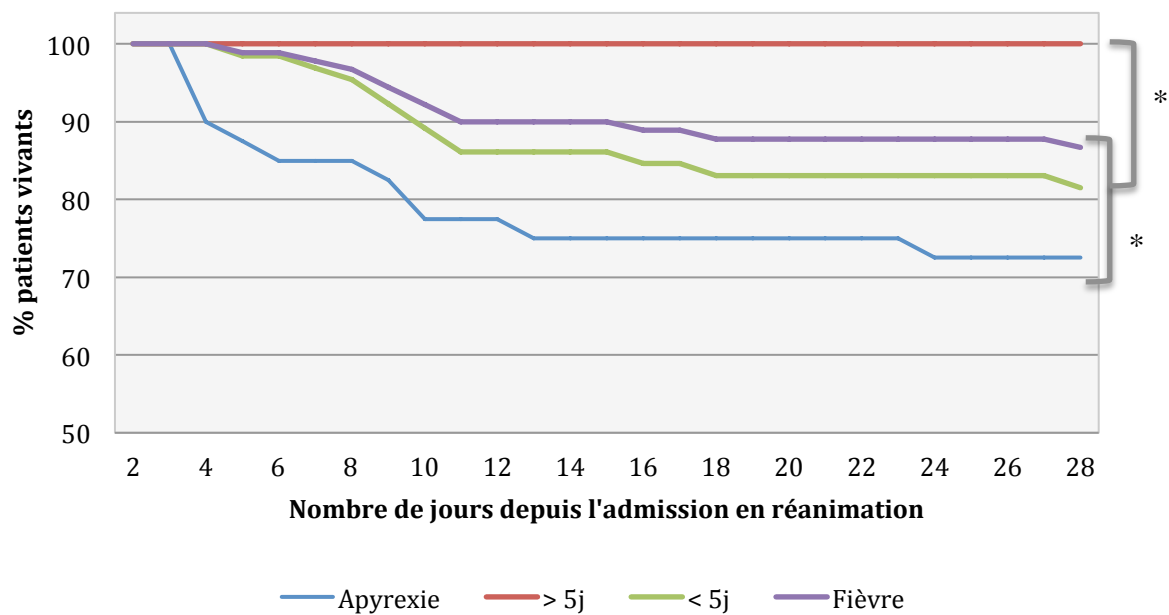
‡ traumato vs chirurgie urgente : $p < 0,05$

° médecine versus chirurgie programmée : $p < 0,05$

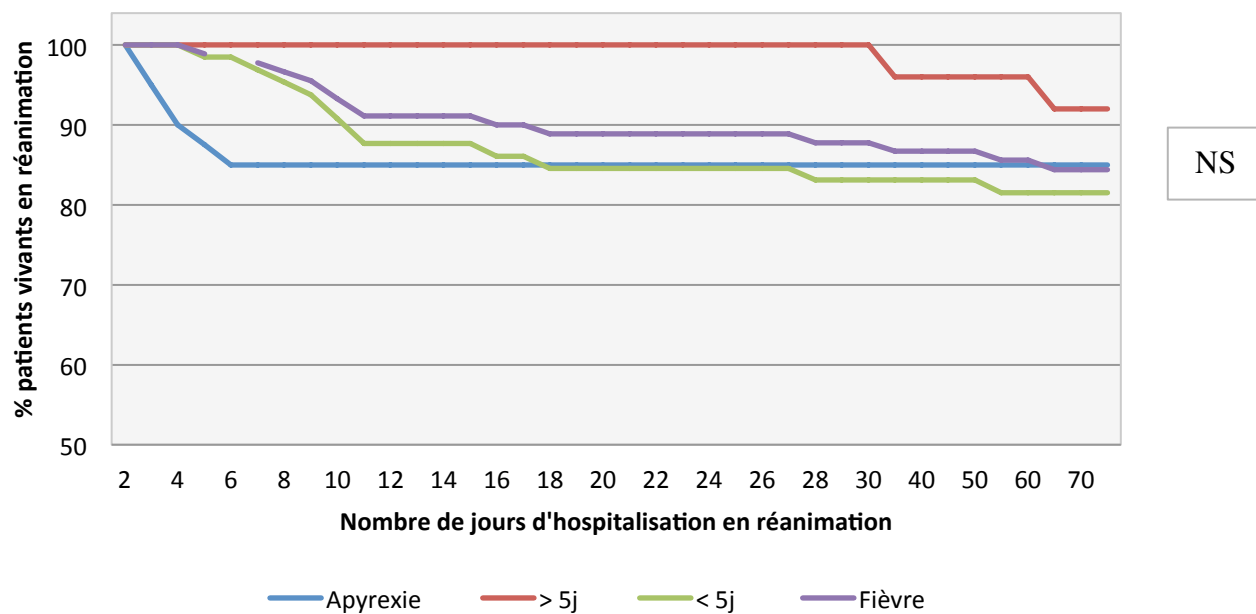
Annexe 5. Courbes de survie en réanimation et de survie globale à J28 des patients de Poitiers

Survie globale à J28

* : p 0,01



Survie en réanimation



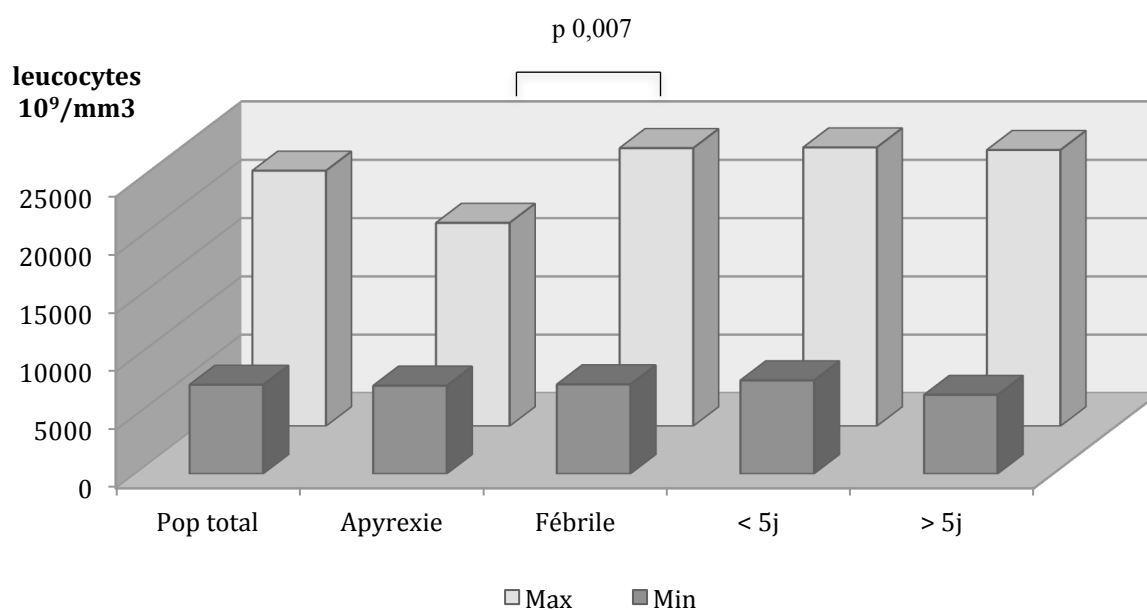
Annexe 6. Nombre d'examens complémentaires prescrits par patient sur Poitiers, dans le cadre d'une démarche diagnostique d'une fièvre ou sur suspicion d'infection ou de thrombose.

	T	Apyrexie	Fébrile	< 5j	> 5j
Hémoculture	709 (5,5)	45 (1,1)	664 (7,4) ^{°°}	237 (3,6)	427 (17,1) ^{°°}
ECBU	19 (0,1)	4 (0,1)	15 (0,2)	6 (0,1)	9 (0,4)
AT/PDP/ECBC	120 (0,9)	5 (0,1)	115 (1,3) ^{°°}	63 (1,0)	52 (2,0)*
Virologie	16 (0,1)	6 (0,2)	10 (0,1)	10 (0,2)	0*
Coproculture	28 (0,2)	0	28 (0,3) ^{°°}	13 (0,2)	15 (0,6)
TDM ¹	33 (0,3)	2 (0,1)	31 (0,3) [°]	9 (0,1)	22 (0,9) [°]
Fibro bronchique	41 (0,3)	0	41 (0,5) ^{°°}	22 (0,3)	19 (0,8)
Ponction-biopsie	128 (1,0)	15 (0,4)	113 (1,3) [°]	54 (0,8)	59 (2,4)**
Doppler veineux	31 (0,2)	4 (0,1)	27 (0,3)*	9 (0,1)	18 (0,7)**
Total	1125 (8,7)	81 (2,0)	1044 (11,6) ^{°°}	423 (6,5)	621 (24,8)**

Données exprimées en nombre total d'examens (nombre d'examens par patients)

* <0,05 ** < 0,01 ° ≤ 0,001 °° ≤ 0,0001

Annexe 7. Taux maximaux et minimaux de globules blancs des patients du centre de Poitiers.



Annexe 8. Détails des différents germes identifiés à l'admission et durant le séjour sur le centre de Poitiers.

		Total		Apyrexie		< 5j		> 5j	
	Nombre total d'infections	104		16		42		46	
	Nombre total de germes	147		17		62		68	
C G P	Enterococcus spp	5		2		0		3	
	Staphylococcus aureus	17		3		7		7	
	Streptococcus spp	12	50 (34)	1	11 (65)	6	15 (24)	5	24 (35)
	Staph coag neg	11		4		1		6	
	Autres	5		1		1		3	
	Total d'infections * ¹	42 (40)		9 (56)		15 (36)		18 (39)	
B G N	Escherichia coli	21		0		8		13	
	Enterobacter spp	7		1		2		4	
	Pseudomonas spp	22	81 (55)	4	6 (35)	10	39 (63)	8	36 (49)
	Haemophilus spp	12		0		6		6	
	Klebsielle spp	4		0		2		2	
	Autres	15		1		11		3	
	Total d'infections * ¹	64 (62)		6 (38)		30 (71)		28 (61)	
A N A	Bacteroides spp	6	9	0		3	4	3	5
	Autres	3	(6)	0		1	(6)	2	(7)
	Total d'infections * ¹	9 (9)		0		4 (10)		5 (11)	
L	Candida spp	2		0		1		1	
	Total d'infections * ¹	2 (2)		0		1 (2)		1 (2)	
	CGN								
	Total d'infections * ¹	3 (3)		0		3 (5)		0	
	BGP								
	Total d'infections * ¹	2 (2)		0		0		2 (3)	
	Inconnus	13 (13)		4 (25)		4 (10)		5 (11)	

*¹ : nombre d'infections dont au moins un germe responsable appartient au groupe

Annexe 9. Antibiothérapies administrées pendant le séjour sur le centre de Poitiers, exprimées en nombre de patients ayant reçu au moins une fois un antibiotique de la classe.

ATB	Total	Apyrexie	Fièvre < 5j	Fièvre > 5j
Patients infectés	72	15	33	24
Pénicilline	58 (81)	10 (67)	29 (88)	19 (79)
C1G, C2G, C3G	28 (39)	5 (33)	10 (30)	16 (67)
FQ	18 (25)	2 (13)	11 (33)	5 (21)
Aminosides	30 (42)	4 (27)	13 (39)	13 (54)
Vanco	15 (21)	5 (33)	2 (6)	8 (33)
Rifam	7 (10)	3 (20)	0	4 (17)
MTZ	18 (25)	2 (13)	6 (18)	8 (33)
Carbapénème	8 (11)	1 (7)	3 (9)	4 (17)
Antifongiques	3 (4)	0	2 (6)	1 (4)
Autres	8 (11)	3 (20)	3 (9)	2 (8)

Données exprimées en N (%).

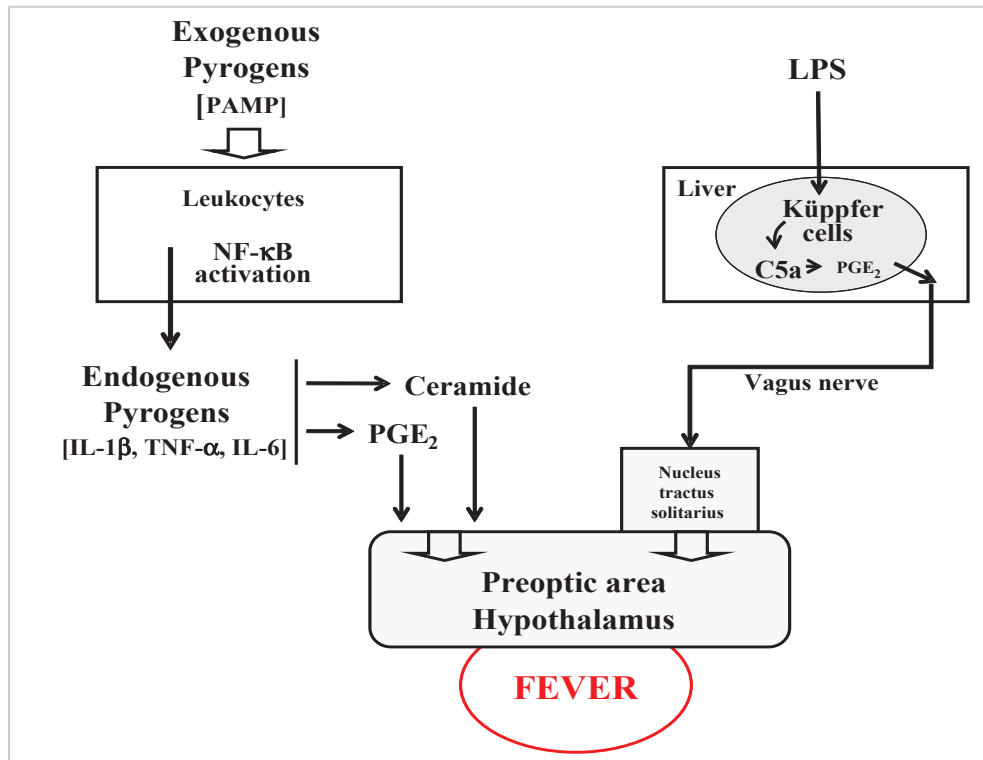
Annexes 10 et 11. Détails des antibiothérapies reçues et des germes retrouvés lors des 20 épisodes de fièvre prolongée d'origine infectieuse recensés sur le centre de Poitiers.

Nb total de patients	20
Pénicilline	14 (70)
C1G, C2G, C3G	9 (45)
FQ	4 (20)
Aminosides	11 (55)
Vancomycine	6 (30)
Rifampicine	4 (20)
MTZ	3 (15)
Carbapénème	3 (15)
Antifongiques	1 (5)
Autres	2 (10)

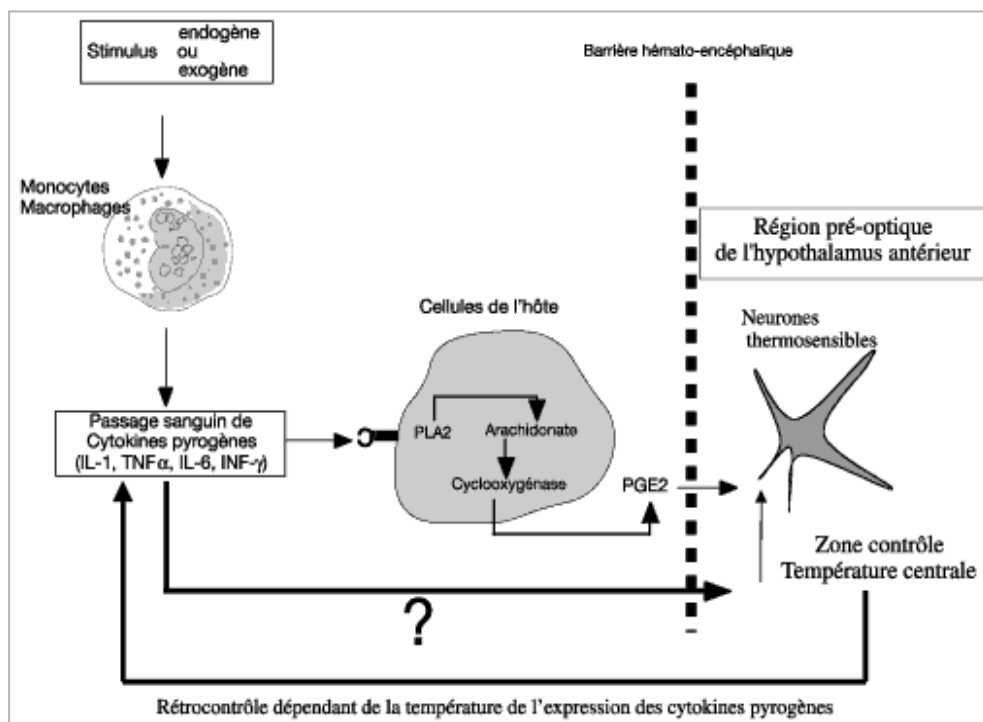
Nb total de patients	20
CGP	11 (55)
BGN	14 (70)
CGN	1 (5)
BGP	0
Anaérobies	4 (20)
Candida	1 (5)
Virus	0
Inconnus	1 (5)

Annexe 12. Shémas des différents mécanismes physiopathologiques à l'origine de la fièvre

Extrait de [24]



Extrait de [106]



Annexe 14. Tableaux exhaustifs récapitulatifs des études abordant le sujet de la fièvre prolongée (> 5 jours) en réanimation.

	Poitiers	Seguin [29]	Circiumaru [3]	Bota [4]	Laupland [2]	Kiekkas [6]
N	130	507	100	493	24204	239
Age (ans)	58 (42-73)	57	53 +/- 2	59	64 (50-74)	61 (46-72)
Homme	86 (66)	339 (67)	53 (53)	320 (65)	15490 (64)	162 (6)
APACHE/IGS	44 (25-62)	40	15 +/- 1	14	25 +/- 9	13 +/- 6
SOFA	7 (3-11)	6	NP	5		
Durée séjour* ²	9	11	3	4	NP* ¹	3 (1-10)
Traumato	40%	32%	< 20%	NP		< 10%

Episodes fébriles	Poitiers	Seguin [29]	Circiumaru [3]	Bota [4]	Kiekkas [6]
N	90 (69)	365 (72)	70 (70)	139 (28)	107 (45)
Age (ans)	56 (40-70)	57 +/- 18	56 +/- 17	56 +/- 17	61
Homme	62 (69)	250 (68)	37 (53)	92 (66)	61 (57)
APACHE/IGS	43 (28-65)	43 +/- 19	16 +/- 6	15 +/- 8	14
SOFA	8 (4-11)	7 +/- 4	NP	6 +/- 3	NP
Durée séjour* ²	11 (7-22)	14 +/- 16		6 (1-57)	4
Infections	48	292	37	76	62
VAS	22 (46)	152 (52)	15 (41)	32 (42)	48 (77)
KT/bactériémies	11 (23)	25 (17)	9 (24)	15 (20)	9 (15)
Abdo	5 (10)	26 (7)	5 (14)	16 (21)	5 (8)
Non infections	NP	NP	47	63	
Post op			34 (72)		

Fièvre prolongées	Poitiers	Seguin [29]	Circiumaru [3]	Bota [4]
N	25 (19)	87 (17)	16 (16)	41 (8)
Age (ans)	48 (28-64)	52 +/- 17		
Homme	18 (72)	63 (72)		
IGS II	45 (32-61)	45 +/- 16	NP	NP
SOFA	8 (5-19)	8 +/- 4		
Durée séjour * ²	32 (16-45)	27 +/- 24		
Etiologies	36	103	19	41
Infections	27 (75)	70 (68)	16 (84)	32 (78)
Non infections	6 (15)	27 (26)	3	9
Inconnu	3 (8)	6 (6)	0	0
Cas mixtes	9 (36)* ³	13 (15)* ³		
Infectieuses	7	10	NP	NP
Infect + non infect.	3	4	3	

Données exprimées en N(%) ; moyenne +/- écart type ; médiane (IQR)

*¹ NP : non précisé dans l'article

*² durée de séjour = durée de séjour en réa exprimée en jours

*³ Cas mixtes : 1 patient a présenté une association de 2 infections et 1 non infection

BIBLIOGRAPHIE

1. Kluger MJ. The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:1
2. Laupland KB. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med* 2008;36:1531
3. Circiumaru B. A prospective study of fever in the ICU. *Int Care Med* 1999;25:668
4. Bota P. Body temperature alterations in the critically ill. *Int Care Med* 2004;30:811
5. Barie PS. Causes and consequences of fever complicating critical surgical illness. *Surg Infect (Larchmt)* 2004;5:145
6. Kiekkas P. Peak body temperature predicts mortality in critically ill patients without cerebral damage. *Heart Lung* 2010;39:208
7. Gozzoli V. Is it worth treating fever in ICU patients ? preliminary result from a randomized trial. *Arch Intern Med* 2001;161:121
8. O'Grady NP. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patient : 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Disease Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:130
9. Knockaert DC. Fever of unknown origin in adults : 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263
10. Egi et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:R33
11. Laupland KB. One-year mortality of bloodstream infection-associated sepsis and septic shock among patients presenting to a regional critical care system. *Int Care Med* 2005;31:213
12. 5^{ème} conférence de consensus SFAR et SRLF. Prévention des infections nosocomiales en réanimation – transmissions croisées et nouveau-né exclus. *Réanimation* 2010;19:4
13. Bone RC. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644
14. Bernard GR. The american-european consensus conference on ARDS. Définitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818
15. Bellomo R. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the Second International Consensus Conference of the Acute DialysisQuality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204
16. Society of Critical Care Medicine. Practice Parameters for Evaluating New Fever in Critically Ill Adult Patients. *Crit Care Med* 1998;26:392
17. Mackowiak PA. A critical appraisal of 98.6°F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992 ;268 :1578
18. Schulman CI. The Effect of Antipyretic Therapy upon Outcomes in Critically Ill Patients: A Randomized, Prospective Study. *Surg Inf* 2005;6:369

19. Niven DJ. Fever in the critically ill: a review of epidemiology, immunology, and management. *J Intensive Care Med* 2012;27:290
20. Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med* 2009;37:s273
21. Mackowiak PA. Concept of fever : recent advances and lingering dogma. *Clin Inf Dis* 1997;25:119
22. Netea MG. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 2000;31:S178
23. Dinarello CA. Review : infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens ; some concept have changed. *J Endotoxin Res* 2004;10:201
24. Launey Y. Fever in septic ICU patient : friend or foe ? *Crit care* 2011;15:222
25. Bouchama A. Cooling and hemodynamic management in heatstroke : practical recommendations. *Crit Care* 2007;11:R54
26. Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998;352:1131
27. Clarke DE. The evaluation of fever in the ICU. *Chest* 1991;100:213
28. Marik PE. Fever in the ICU. *Chest* 2000;117:855
29. Seguin P. Incidence and etiologies of prolonged fever in intensive care: a prospective multicenter study. *Crit care* 2012;16:R150
30. Raeven NL. Brain Injury and Fever: Hospital Length of Stay and Cost Outcomes. *J Int Care Med* 2009 24: 131
31. Commichau C. Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology* 2003;60:837
32. Diringer MN. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic ICU patient. *Crit Care Med* 2004;32:1489
33. Stocchetti N. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2002;28:1555
34. Leone M. Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selected digestive decontamination. *Crit Care Med* 2002;30:1741
35. Melsen WG. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 2009;37:2709
36. Gogos CA. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000;181:176
37. Blackwell TS. Sepsis and cytokines: a current status. *Br J Anaesth* 1996;77:110
38. Marchant A. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Infect Dis* 1995;172:296
39. Pinsky MR. Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-system organ dysfunction and mortality. *Chest* 1993;103:565
40. Martins GA. Sepsis: a follow-up of cytokine production in different phases of septic patients. *Int J Mol Med* 2003;11:585
41. Astiz ME. Septic sock. *Lancet* 1998;16:1501
42. Friedman G Blood interleukin-10 levels parallel the severity of septic shock. *J Crit Care* 1997;12:183
43. Young P. fever and fever management among intensive care patients with known or suspected infection : a multicentre prospective cohort study. *Crit Care Resusc* 2011;13:97

44. Ylipalosaari P. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006;10:R66
45. Richards MJ. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:510
46. Papia G. Infection in Hospitalized Trauma Patients: Incidence, Risk Factors, and Complications. *J Trauma* 1999;47:923
47. Vincent JL. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009;302:2323
48. Osmon S. The Influence of Infection on Hospital Mortality for Patients Requiring > 48 h of Intensive Care. *Chest* 2003; 124:1021
49. Dennesen PJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1371
50. Vidaur L. Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia: a cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:1248
51. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388
52. Rea-Neto A. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008, 12:R56
53. Carlos CM. Resolution of ventilator-associated pneumonia: Prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31:676
54. Rello J. Epidemiology and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large US Database. *Chest* 2002;122:2115
55. Tejerina E. incidence, risk factors, and outcome of ventilator associated-pneumonia. *J Crit Care* 2006;21:56
56. Heyland DK. The Attributable Morbidity and Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia in the Critically Ill Patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1249
57. Mizushima Y. Fever in trauma patients: friend or foe ? *J Traum* 2009;67:1062
58. Limaye AP. Cytomegalovirus (CMV) in critically-ill patients: pathogen or bystander? *Rev Med Virol.* 2010; 20:372
59. Kalil AC. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37:2350
60. Von Müller L. Active Cytomegalovirus Infection in Patients with Septic Shock. *Emerg Inf Dis* 2006;12:1517
61. Osawa R. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2009;13:R68
62. Heininger A. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care* 2011;15:R77
63. Limaye AP. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008;300:413
64. Chiche L. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37:1850

65. Ziemann M. Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 2008; 36:3145
66. Jaber S. Cytomegalovirus Infection in Critically Ill Patients : Associated Factors and Consequences. *Chest* 2005;127:233
67. Heininger A. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:541
68. Miggins M. The Potential Influence of Common Viral Infections Diagnosed during Hospitalization among Critically Ill Patients in the United States. *PlosOne* 2011;6:e18890
69. Martin GS, The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546
70. Petri MG. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Int Care Med* 1997;23:317
71. Gauzit R. Epidémiologie des candidoses invasives en réanimation : dernières données. *Réanimation* 2008;HS4:1
72. Bassetti M. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Inf Dis* 2006;6:21
73. Voss A. Candidemia in Intensive Care Unit Patient : risk factors for mortality. *Inf* 1997;25:8
74. Leroy O. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 2009;37:1612
75. Rabinstein AA. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1278
76. Audibert G. Rôle délétère de l'hyperthermie en réanimation. *Ann Fr Anesth Réa* 2009;28:34
77. Kilpatrick MM. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000;47:850
78. Thompson HJ. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiol Dis* 2003;12:163–73
79. Marik PE. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 1997;111:661
80. Hirsch D. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995;274:335
81. Satiani B. Screening for major deep vein thrombosis in seriously injured patients: a prospective study. *Ann Vasc Surg* 1997;11:626
82. Venet C. Prevention of venous thromboembolism in polytraumatized patients. Epidemiology and importance. *Presse Med* 2000;29:68
83. Mackowiak PA. Drug fever : mechanisms, maxims and misconceptions. *Am J Med Sci* 1987;294:275
84. Cunha BA. Drug fever : The importance of recognition. *Postgrad Med* 1986;80:123
85. Thong WY. Hyperthermia in the forty eight hours after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002 ;95 :1489

86. Garibaldi RA. Evidence for the non-infectious etiology of early postoperative fever. *Infect Control* 1985;6:273
87. Corbett D. Temperature modulation (hypothermic and hyperthermic conditions) and its influence on histological and behavioral outcomes following cerebral ischemia. *Brain Pathol* 2000;10: 145
88. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000;31:148
89. Roghmann MC. The relationship between age and fever magnitude. *Am J Med Sci* 2001;322:68
90. Barrientos RM. Characterization of the sickness response in young and aging rats following E. coli infection. *Brain Behav Immun* 2009;23:450
91. Erikson RS. Comparaison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement. *Crit Care Med* 1993;21:1528
92. Nierman DM. Core temperature measurement in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1991;19:818
93. Moran JL. Tympanic temperature measurements : are they reliable in the critically ill? A clinical study of measures of agreement. *Crit Care Med* 2007, 35:155
94. Lefrant J, Temperature measurement in intensive care patients : comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method. *Int Care Med* 2003, 29:414
95. Robinson J. Oesophageal, rectal, axillary, tympanic and pulmonary artery temperatures during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1998;45:418
96. Schmitz T. A comparison of five methods of temperature measurement in febrile intensive care patients. *Am J Crit Care* 1995;4:286
97. Fadzil FM. A comparative study on the accuracy of noninvasive thermometers. *Aust Fam Physician* 2010;39:237
98. Lawson L. Accuracy and Precision of Noninvasive Temperature Measurement in Adult Intensive Care Patients. *A J crit Care* 2007;16 :486
99. Giuliano KK. Temperature measurement in critically ill orally intubated adults: a comparison of pulmonary artery core, tympanic, and oral methods. *Crit Care Med* 1999;27:2188
100. Nonose Y. Accuracy of recorded body temperature of critically ill patients related to measurement site : a prospective observational study. *Anaesth Int Care* 2012;40:820
101. Rubia-Rubia J. Measurement of body temperature in adult patients: Comparative study of accuracy, reliability and validity of different devices. *Int J Nurs Stud* 2011;48:872
102. Hasday JD. The role of fever in the infected host. *Microbes Infect* 2000;2:1891
103. Mackowiak PA. Effects of temperature on antimicrobial susceptibility of bacteria. *J Inf Dis* 1982;145:550
104. Rival T. Contrôle de la température : les moyens d'action en pratique. *Ann Fr Anesth Réa* 2009;28:358
105. Cremer OL. Cerebral pathophysiology and clinical neurology of hyperthermia in humans. *Prog Brain Res* 2007;162:153
106. Montravers P. Diagnostic d'une fièvre post opératoire. *Conférence d'actualisation de la SFAR* 2000:623

SERMENT D'HIPPOCRATE - traduction du Littré

« Je jure par Apollon médecin, par Esculape, Hygie et Panacée, par tous les dieux et toutes les déesses, et je les prends à témoin que, dans la mesure de mes forces et de mes connaissances, je respecterai le serment et l'engagement écrit suivant :

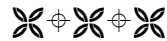
Mon Maître en médecine, je le mettrai au même rang que mes parents. Je partagerai mon avoir avec lui, et s'il le faut je pourvoirai à ses besoins. Je considérerai ses enfants comme mes frères et s'ils veulent étudier la médecine, je la leur enseignerai sans salaire ni engagement. Je transmettrai les préceptes, les explications et les autres parties de l'enseignement à mes enfants, à ceux de mon Maître, aux élèves inscrits et ayant prêtés serment suivant la loi médicale, mais à nul autre.

Dans toute la mesure de mes forces et de mes connaissances, je conseillerai aux malades le régime de vie capable de les soulager et j'écarterai d'eux tout ce qui peut leur être contraire ou nuisible. Jamais je ne remettrai du poison, même si on me le demande, et je ne conseillerai pas d'y recourir. Je ne remettrai pas d'ovules abortifs aux femmes.

Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans la pureté et le respect des lois. Je ne taillerai pas les calculeux, mais laisserai cette opération aux praticiens qui s'en occupent. Dans toute maison où je serai appelé, je n'entrerai que pour le bien des malades. Je m'interdirai d'être volontairement une cause de tort ou de corruption, ainsi que toute entreprise voluptueuse à l'égard des femmes ou des hommes, libres ou esclaves. Tout ce que je verrai ou entendrai autour de moi, dans l'exercice de mon art ou hors de mon ministère, et qui ne devra pas être divulgué, je le tairai et le considérerai comme un secret.

Si je respecte mon serment sans jamais l'enfreindre, puissè-je jouir de la vie et de ma profession, et être honoré à jamais parmi les hommes. Mais si je viole et deviens parjure, qu'un sort contraire m'arrive! »

Serment d'Hippocrate actuel ou serment médical



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Introduction. La fièvre prolongée en réanimation, définie par une température centrale $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ pendant au moins 5 jours, est un symptôme fréquent qui touche environ 1 patient sur 10. Malgré un impact important sur la morbi-mortalité et sur les coûts qui en découlent, elle est très peu étudiée.

Objectif de l'étude. L'objectif était d'évaluer l'incidence de ces fièvres en réanimation et leur impact sur la mortalité, de recenser leurs facteurs de risque leurs différentes étiologies.

Patients et méthode. Cette étude était prospective, observationnelle non randomisée, multicentrique ; elle s'est déroulée pendant deux périodes de deux mois, au sein des réanimations chirurgicales des CHU de Rennes, Nantes et Poitiers. Tous les patients majeurs hospitalisés au moins 24 heures ont été inclus, soit 507 patients dont 130 issus de Poitiers

Résultats. Au sein de la population de Poitiers, 25 patients (19%) ont présenté un épisode de fièvre prolongée parmi 90 patients (69%) fébriles. En analyse univariée, les patients ayant subi une fièvre prolongée étaient plus souvent cérébrolésés et fébriles à l'admission ; ils ont présenté plus d'infections, de sepsis sévères, de chocs septiques et de fièvres élevées ($\geq 39,5^{\circ}\text{C}$) pendant leur hospitalisation. Leurs durées de ventilation mécanique ainsi que leurs durées de séjours en réanimation et à l'hôpital étaient prolongées. La mortalité à J28 et en réanimation n'était par contre pas augmentée. L'analyse multivariée qui n'a pu être réalisée que sur la population globale multicentrique ; elle a retrouvé comme facteurs de risque de fièvre prolongée : la présence d'une souffrance cérébrale à l'admission, le sepsis sévère, le nombre d'infections et la durée de ventilation mécanique ; l'âge a été identifié comme protecteur. Les infections, notamment les PAVM, ont représenté 70% des étiologies de ces fièvres ; celles non infectieuses étaient dominées par les causes thromboemboliques sur Poitiers et neurologiques dans la population globale.

Conclusion. Les fièvres prolongées en réanimation sont favorisées par le sepsis sévère, les infections multiples et la ventilation mécanique prolongée, notamment chez les cérébrolésés et les jeunes. Les PAVM représentent la grande majorité des étiologies, suivies des causes dites neurologiques. Aucune conséquences néfastes sur la mortalité n'a été mise en évidence.

Mots clés. Fièvre prolongée, réanimation, infections, sepsis sévère, âge, cérébrolésés, ventilation mécanique, PAVM.*