

SEPSIS ET HYPOTHERMIE

Alain Combes

Service de Réanimation Médicale, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, iCAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. E-mail : alain.combes@psl.aphp.fr

RÉSUMÉ

Le concept d'un effet protecteur et adaptatif de l'hyperthermie dans le cadre d'un sepsis est basé sur des données expérimentales et cliniques extrêmement controversées. Il est à noter qu'en cas de sepsis et tout particulièrement en cas de choc septique, le coût énergétique très important de la fièvre peut compromettre le devenir des patients. Les données d'un essai randomisé récent évaluant le contrôle thermique visant à la normothermie en employant des mesures de refroidissement externe à la phase aiguë d'un choc septique sont apparues comme une thérapeutique sûre permettant une décroissance rapide des besoins en vasopresseurs et associée à une augmentation de la survie précoce des malades. Cependant ces résultats préliminaires doivent être confirmés sur de plus larges cohortes de patients en choc septique d'étiologies plus diverses. Enfin, parmi les différentes mesures thérapeutiques disponibles à la date d'aujourd'hui, l'utilisation des techniques de refroidissement externe semble préférable aux drogues antipyrétiques, même si de nouveaux essais doivent être réalisés.

Mots clés : Sepsis ; physiopathologie ; fièvre ; hypothermie ; antipyrétique

INTRODUCTION

La fièvre est un mécanisme de défense de l'organisme particulièrement bien conservé lors de l'évolution des espèces et qui a longtemps été considéré comme bénéfique en réponse aux agressions [1]. De fait, de nombreux patients hospitalisés en réanimation ont de la fièvre, même si seulement 30 à 60 % d'entre eux sont en réalité porteurs d'une infection active [2]. Cependant en cas de sepsis et tout particulièrement en cas de choc septique, le coût énergétique très important de la fièvre peut compromettre le devenir des patients. Dans cette revue nous discuterons les risques et bénéfices du contrôle de l'hyperthermie chez les patients en sepsis et choc septique en fonction de données expérimentales et observationnelles des études cliniques publiées à ce jour.

1. PATHOPHYSIOLOGIE DE LA FIÈVRE PENDANT UN SYNDROME INFECTIEUX

La thermo-régulation est un mécanisme fondamental chez tous les mammifères qui comporte trois composantes : des afférences venant des thermorécepteurs, une régulation centrale et une réponse efférente [3]. Chez l'homme, les variations de la température corporelle sont réglées finement par l'hypothalamus et varient de seulement 0,2 à 0,4°C. Lorsque la température corporelle sort de ces limites, il existe un mécanisme de régulation soit par augmentation de la thermogénèse, si la température corporelle baisse, soit par augmentation des pertes cutanées de chaleur en cas d'augmentation de cette température.

Lors d'un épisode infectieux la fièvre est une réponse physiologique liée à la stimulation des centres thalamiques par les lipopolysaccharides des endotoxines produites par les bactéries. Les cytokines pro-inflammatoires IL-1bêta, TNF-alpha, IL-6 alpha et interféron gamma sont directement impliquées dans la thermogénèse [4]. Cependant si dans la majorité des cas de sepsis on observe une hyperthermie, il existe dans environ 10 % des cas une réponse hypothermique à l'infection [5].

La fièvre est le plus souvent considérée comme un mécanisme adaptatif bénéfique lors d'un épisode infectieux alors qu'au contraire l'hypothermie apparaît comme une réponse anormale, souvent associée à une mortalité augmentée même si un effet direct de cette hypothermie à l'origine de la mortalité n'a jamais été mis en évidence. De fait, à la fois la fièvre et l'hypothermie pourraient être des réponses adaptatives, en réponse à une inflammation dépendante des ressources métaboliques de l'hôte [6]. Quand l'oxygène manque une réponse hypothermique pourrait être bénéfique en évitant le coût énergétique élevé lié au maintien d'une température corporelle normale. Dans cette hypothèse la réponse thermique de l'organisme à une agression septique pourrait être un indicateur de la disponibilité de l'oxygène et de fait de la sévérité de l'infection. De la même manière une fièvre apparaissant de manière retardée après la phase initiale du traitement du choc septique pourrait indiquer la restauration des apports en oxygène aux organes périphériques.

2. MOYEN DE CONTRÔLE DE LA FIÈVRE CHEZ LES PATIENTS SEPTIQUES

2.1. MÉDICAMENTS ANTIPYRÉTIQUES

Les principaux médicaments antipyrétiques agissent en diminuant la synthèse hypothalamique des prostaglandines par l'inhibition de la COX. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la COX et diminuent l'inflammation au niveau des tissus périphériques et la production de cytokines pyrogènes. Le paracétamol inhibe la fièvre par une action directe au niveau des centres régulateurs hypothalamiques. Ces médicaments ont rarement été évalués dans le contrôle de la fièvre chez les patients infectés en réanimation. Dans une étude rétrospective de cohorte chez des patients présentant un SIRS la baisse de température a été significativement plus importante chez les patients traités par paracétamol par rapport à un placebo [7]. L'ibuprofène a également montré une efficacité pour le contrôle de la fièvre chez les patients septiques [8].

2.2. CONTRÔLE DE LA FIÈVRE PAR DES MOYENS PHYSIQUES

Les moyens les plus utilisés pour faire baisser la température corporelle sont les mesures de refroidissement externe qui utilisent les mécanismes conductifs et/ou convectifs [6]. Dans les conditions normales, la convection est plus efficace que la conduction et les couvertures à air froid ou tunnel à air froid qui utilisent des mécanismes convectifs de refroidissement sont préférables aux couvertures à liquide froid circulant qui utilisent préférentiellement le mécanisme conductif. Il y a peu d'études qui ont évalué ces deux techniques, cependant, des études comparatives avec les techniques utilisant des médicaments antipyrétiques semblent suggérer une efficacité plus importante des techniques de refroidissement externe par rapport aux médicaments antipyrétiques.

3. LA FIÈVRE DOIT-ELLE ÊTRE TRAITÉE CHEZ LES PATIENTS SEPTIQUES ?

Les effets bénéfiques ou délétères de la fièvre dans ce cadre restent débattus. L'association de l'absence de fièvre avec un excès de mortalité ne doit pas conduire à la conclusion d'un effet délétère de l'hypothermie observée en cas de sepsis. Par ailleurs, le contrôle de la fièvre visant à une normothermie doit être distingué de l'induction d'une hypothermie, dont les effets adverses en particulier infectieux sont reconnus [9]. Les pratiques cliniques sont actuellement très variables. Dans une large étude observationnelle, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le paracétamol et les techniques de refroidissement externe étaient utilisés respectivement chez 5 %, 19 % et 51 % des patients septiques [4]. En Australie, les 2/3 des épisodes fébriles chez les patients qui présentaient une infection suspectée ou connue étaient traités par du paracétamol et 12 % par des techniques de refroidissement externes [10].

4. EFFETS POTENTIELS DÉLÉTÈRES DU CONTRÔLE DE LA FIÈVRE CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS

4.1. IMPACT SUR LE DÉVELOPPEMENT DES MICRO-ORGANISMES

La température fait partie des mécanismes fondamentaux qui gouvernent la croissance des micro-organismes. Ainsi, l'inhibition de la réplication virale par les températures élevées a longtemps été considérée comme l'un des arguments majeurs contre le contrôle de la fièvre dans les maladies infectieuses. Chez les patients qui présentent une infection rhinopharyngée virale commune, les médicaments antipyrétiques ont été associés à une diminution de la réponse anti-inflammatoire de l'organisme, à une exacerbation des symptômes et une prolongation de la réplication virale. Une revue systématique comparant les études prodiguant des médicaments antipyrétiques dans les syndromes grippaux a conclu que les antipyrétiques étaient associés à une augmentation de la mortalité chez les animaux [11], cependant ces données n'ont pas été confirmées chez l'homme. Les protéines de stress associées à l'hyperthermie favorisent en fait la réponse cytotoxique et le contrôle de la croissance bactérienne et virale lors d'une infection. La survie des animaux ayant une température corporelle plus élevée a été associée à une réduction de la dissémination bactérienne dans l'organisme et à des concentrations plasmatiques plus faibles de TNF alpha. L'impact de l'hyperthermie sur la pathogénicité des bactéries reste cependant controversé. La prolifération de souches de streptocoques est insensible aux

différences de températures entre 37°C et 40°C, de même la croissance in vitro de *Klebsiella pneumoniae* est identique entre 37°C et 40°C [12].

4.2. IMPACT DE LA FIÈVRE SUR LES RÉPONSES IMMUNES ET INFLAMMATOIRES

L'hyperthermie induit une expression rapide des protéines de type « Heat Shock », qui exercent des effets cytoprotecteurs et diminuent l'expression du NF-KB et diminuent donc la libération de cytokines pro-inflammatoires [1]. De manière intéressante, l'induction expérimentale de l'expression de ces protéines après un sepsis intra-abdominal a été associée à une meilleure survie dans un modèle animal. De la même manière des rats traités par hyperthermie juste après infusion de lipopolysaccharides avaient une expression plus faible des cytokines pro-inflammatoires et une mortalité plus faible [13].

4.3. EFFETS ADVERSES DES THÉRAPEUTIQUES ANTIPYRÉTIQUES

Ces effets adverses potentiels pourraient être en relation avec la baisse de la température corporelle et/ou les traitements utilisés pour diminuer cette température [10]. Les moyens physiques de refroidissement favorisent l'apparition de frissons qui peuvent augmenter de manière très importante (de 40 jusqu'à 100 %) le métabolisme et la consommation en oxygène de l'organisme. Le refroidissement entraîne également une augmentation de la réponse catécholergique sympathique et une augmentation de la pression artérielle. Ainsi le refroidissement ne diminuera la consommation systémique en oxygène que s'il est accompagné de la prescription de curare.

Par ailleurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens altèrent la fonction rénale et la coagulation et peuvent paradoxalement augmenter la production de cytokine pro-inflammatoire. Le risque principal du paracétamol est l'hépatotoxicité qui peut survenir à des doses habituellement utilisées, surtout si le patient septique présente des antécédents d'hépatopathie.

5. EFFETS POTENTIELS BÉNÉFIQUES DES THÉRAPEUTIQUES VISANT À CONTRÔLER L'HYPERTHERMIE

5.1. CONSOMMATION EN OXYGÈNE ET HÉMODYNAMIQUE

La fièvre augmente la demande métabolique pour maintenir la température à un niveau plus élevé. La consommation d'oxygène et la production de CO₂ seront donc augmentées en cas de sepsis. En cas de sepsis sévère la demande métabolique liée à la fièvre peut dépasser les capacités de l'hôte à augmenter la fréquence cardiaque, le débit cardiaque et la ventilation alvéolaire [14]. Cette augmentation de la température corporelle est ainsi délétère tout particulièrement au niveau cérébral et cardiaque. Chez les patients en choc septique intubés et ventilés, la diminution de la température corporelle diminue la consommation en oxygène d'environ 10 % par degré. Le contrôle thermique peut également prévenir la dysfonction mitochondriale liée aux infections bactériennes sévères [15]. Sur le plan hémodynamique, l'hypothermie est associée à une augmentation des résistances vasculaires et une augmentation de la pression artérielle moyenne [1, 6, 16].

5.2. PROPRIÉTÉS ANTI-INFLAMMATOIRES DE L'HYPOTHERMIE

Dans les modèles animaux expérimentaux l'hypothermie est associée soit à une augmentation soit à une diminution de la survie et ces phénomènes dépendent de l'état pro- ou anti-inflammatoire de la réponse immunitaire de l'hôte [1, 16]. Ces différences sont en partie liées aux modèles expérimentaux utilisés et au moment où le statut immunitaire a été évalué. Ainsi chez les rats présentant une péritonite fécale, la survie est augmentée par le contrôle thermique [16]. Il a été également mis en évidence un effet bénéfique de l'hypothermie sur l'inflammation au niveau pulmonaire dans plusieurs modèles animaux. Cependant les risques de l'hypothermie peuvent être associés à une augmentation des infections en particulier nosocomiales [9] ; cela a été montré dans des séries rétrospectives de patients traités par hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque [9]. Cependant les données manquent à la date d'aujourd'hui pour évaluer l'impact du contrôle de la température visant à la normothermie et non à l'hypothermie dans le cadre des états infectieux sévères.

6. ETUDES CLINIQUES COMPARATIVES

6.1. ETUDES OBSERVATIONNELLES

L'interprétation de données issues d'études observationnelles doit être extrêmement prudente puisque l'impact de la fièvre sur le pronostic devrait être ajusté sur la cause de la fièvre, la gravité de la maladie initiale etc... Par ailleurs, l'hypothermie en réponse à une agression infectieuse est un marqueur d'extrême sévérité et a été constamment associée à une mortalité supérieure. Les résultats des études rétrospectives sont donc contrastés montrant soit une augmentation de la mortalité, soit l'absence d'effet de l'hypothermie ou de la normothermie dans le cadre des infections sévères [6, 10, 17, 18]. Il faut cependant signaler que certaines de ces études incluaient constamment des patients hypothermiques dans le groupe des patients sans réponse hyperthermique, ce qui augmentait artificiellement la mortalité de ce groupe de patients.

6.2. ETUDES RANDOMISÉES CONTRÔLANT LA RÉPONSE THERMIQUE DANS LE SEPSIS

Trois études à effectifs limités ont évalué l'effet à court terme des anti-inflammatoires non stéroïdiens par rapport à un placebo dans le cadre d'un sepsis [8, 19, 20]. Ces études ont montré une réduction significative de la température avec un profil de sécurité satisfaisant. L'étude la plus large à ce jour a comparé l'ibuprofène au placebo chez des patients en choc septique fébriles et normothermiques à la phase initiale. L'ibuprofène a été associé à une augmentation de la pression artérielle et des paramètres d'oxygénation. Cependant il n'a pas été observé de différence de mortalité entre les groupes ibuprofène et placebo.

Plus récemment une étude randomisée contrôlée, rassemblant environ 200 patients, a évalué le contrôle de la fièvre visant à la normothermie par des mesures physiques de refroidissement externe [21]. Les patients du groupe expérimental ont présenté une normalisation plus rapide des paramètres hémodynamiques et une mortalité à J14 réduite de façon significative par rapport au groupe contrôle. Cependant la mortalité à J30 et la mortalité hospitalière n'étaient pas différentes entre les groupes. Dans cette étude le refroidissement cutané a

été appliqué quelques heures après le début du traitement du sepsis et la phase initiale fébrile, pouvant expliquer l'absence d'impact négatif de la suppression de la réponse fébrile sur la croissance des micro-organismes et les défenses de l'hôte. Les résultats de cette étude sont encourageants mais nécessitent des études de confirmation compte tenu de l'effectif limité et de la population incluant principalement des pneumonies.

CONCLUSION

Le concept d'un effet protecteur et adaptatif de l'hyperthermie dans le cadre d'un sepsis est basé sur des données expérimentales et cliniques extrêmement controversées. Les données d'un essai randomisé récent évaluant le contrôle thermique visant à la normothermie en employant des mesures de refroidissement externe à la phase aiguë d'un choc septique sont apparues comme une thérapeutique sûre permettant une décroissance rapide des besoins en vasopresseurs et associée à une augmentation de la survie précoce des patients. Cependant ces résultats préliminaires doivent être confirmés sur de plus larges cohortes de patients en choc septique d'étiologies plus diverses. Enfin, parmi les différentes mesures thérapeutiques disponibles à la date d'aujourd'hui l'utilisation des techniques de refroidissement externe semble préférable aux drogues antipyrétiques, même si de nouveaux essais doivent être réalisés.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Hasday, J. D., K. D. Fairchild, and C. Shanholtz. 2000. The role of fever in the infected host. *Microbes Infect* 2(15):1891-904.
- [2] Peres Bota, D., F. Lopes Ferreira, C. Melot, and J. L. Vincent. 2004. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 30(5):811-6.
- [3] Nakamura, K. 2011. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301(5):R1207-28.
- [4] Lee, B. H., D. Inui, G. Y. Suh, J. Y. Kim, J. Y. Kwon, J. Park, K. Tada, K. Tanaka, K. Ietsugu, K. Uehara, K. Dote, K. Tajimi, K. Morita, K. Matsuo, K. Hoshino, K. Hosokawa, K. H. Lee, K. M. Lee, M. Takatori, M. Nishimura, M. Sanui, M. Ito, M. Egi, N. Honda, N. Okayama, N. Shime, R. Tsuruta, S. Nogami, S. H. Yoon, S. Fujitani, S. O. Koh, S. Takeda, S. Saito, S. J. Hong, T. Yamamoto, T. Yokoyama, T. Yamaguchi, T. Nishiyama, T. Igarashi, Y. Kakihana, and Y. Koh. 2012. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 16(1):R33.
- [5] Arons, M. M., A. P. Wheeler, G. R. Bernard, B. W. Christman, J. A. Russell, R. Schein, W. R. Summer, K. P. Steinberg, W. Fulkerson, P. Wright, W. D. Dupont, and B. B. Swindell. 1999. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. *Ibuprofen in Sepsis Study Group. Crit Care Med* 27(4):699-707.
- [6] Schortgen, F. 2012. Fever in sepsis. *Minerva Anesthesiol* 78(11):1254-64.
- [7] Greenberg, R. S., H. Chen, and J. D. Hasday. 2010. Acetaminophen has limited antipyretic activity in critically ill patients. *J Crit Care* 25(2):363 e1-7.
- [8] Morris, P. E., J. T. Promes, K. K. Guntupalli, P. E. Wright, and M. M. Arons. 2010. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. *Crit Care* 14(3):R125.
- [9] Perbet, S., N. Mongardon, F. Dumas, C. Bruel, V. Lemiale, B. Mourvillier, P. Carli, O. Varenne, J. P. Mira, M. Wolff, and A. Cariou. 2011. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 184(9):1048-54.
- [10] Young, P. J., and R. Bellomo. 2014. Fever in sepsis: is it cool to be hot? *Crit Care* 18(1):109.

- [11] Eyers, S., M. Weatherall, P. Shirtcliffe, K. Perrin, and R. Beasley. 2010. The effect on mortality of antipyretics in the treatment of influenza infection: systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 103(10):403-11.
- [12] Jiang, Q., A. S. Cross, I. S. Singh, T.T. Chen, R. M. Viscardi, and J. D. Hasday. 2000. Febrile core temperature is essential for optimal host defense in bacterial peritonitis. *Infect Immun* 68(3):1265-70.
- [13] Chu, E. K., S. P. Ribeiro, and A. S. Slutsky. 1997. Heat stress increases survival rates in lipopolysaccharide-stimulated rats. *Crit Care Med* 25(10):1727-32.
- [14] Marik, P. E., and G. P. Zaloga. 2000. Hypothermia and cytokines in septic shock. Norasept II Study Investigators. North American study of the safety and efficacy of murine monoclonal antibody to tumor necrosis factor for the treatment of septic shock. *Intensive Care Med* 26(6):716-21.
- [15] Beurskens, C. J., H. Aslami, M. T. Kuipers, J. Horn, M. B. Vroom, A. B. van Kuilenburg, J. J. Roelofs, M. J. Schultz, and N. P. Juffermans. 2012. Induced hypothermia is protective in a rat model of pneumococcal pneumonia associated with increased adenosine triphosphate availability and turnover*. *Crit Care Med* 40(3):919-26.
- [16] L'Her, E., A. Amerand, A. Vettier, and P. Sebert. 2006. Effects of mild induced hypothermia during experimental sepsis. *Crit Care Med* 34(10):2621-3.
- [17] Laudi, S., and W. Steudel. 2013. Is the time right to fight global warming in sepsis? *Crit Care Med* 41(12):2835-6.
- [18] Su, F., N. D. Nguyen, Z. Wang, Y. Cai, P. Rogiers, and J. L. Vincent. 2005. Fever control in septic shock: beneficial or harmful? *Shock* 23(6):516-20.
- [19] Haupt, M. T., M. S. Jastremski, T. P. Clemmer, C. A. Metz, and G. B. Goris. 1991. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit Care Med* 19(11):1339-47.
- [20] Memis, D., B. Karamanlioglu, A. Turan, O. Koyuncu, and Z. Pamukcu. 2004. Effects of lornoxicam on the physiology of severe sepsis. *Crit Care* 8(6):R474-82.
- [21] Schortgen, F., K. Clabault, S. Katsahian, J. Devaquet, A. Mercat, N. Deye, J. Dellamonica, L. Bouadma, F. Cook, O. Beji, C. Brun-Buisson, F. Lemaire, and L. Brochard. 2012. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 185(10):1088-95.