

TEMPÉRATURE ET CERVEAU

Bernard Vigué

Département d'Anesthésie réanimation. CHU de Bicêtre. 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre. E-mail : bernard.vigue@bct.aphp.fr

« *L'humanité a trois grands ennemis, la fièvre, la famine et la guerre et parmi elles, de loin la plus forte, de loin la plus terrible, c'est la fièvre* » Sir William Osler (1847-1919).

INTRODUCTION

Quelle que soit son origine, la fièvre est identifiée, dans de très nombreuses études d'observation clinique, comme un mécanisme secondaire fréquent d'aggravation du pronostic des patients après lésions cérébrales [1]. Pour un même accident vasculaire ischémique ou hémorragique, un même traumatisme crânien ou médullaire, une hémorragie méningée ou des conditions identiques post-arrêt cardiaque, dans toutes les atteintes du système nerveux central, le pronostic est fortement aggravé et les séquelles significativement plus lourdes en cas de d'hyperthermie associée dans les suites [2-7].

La physiologie précise des mécanismes sous-jacents aboutissant à la fièvre est mieux connue des chercheurs et ces découvertes pourraient aboutir à des modifications thérapeutiques. Aujourd'hui, alors que l'hyperthermie est reconnue délétère et son contrôle exigé dans toutes les recommandations thérapeutiques, les méthodes pour ce contrôle, l'intensité du traitement nécessaire et sa durée, sont peu étudiées et les difficultés pratiques peu abordées et investiguées [7].

1. PERTINENCE CLINIQUE

La fièvre est définie par une température corporelle au-dessus de 37,5 °C et l'hyperthermie par une température supérieure à 38,5 °C. Au décours d'une agression cérébrale, la fièvre est un symptôme quasi constant qui touche, selon les études, de 50 % à 75 % des patients [1, 7]. Les études observationnelles trouvent une aggravation des séquelles avec un odd ratio de 2 pour chaque degré au-dessus de 37 °C ou de 3 dès la température au-dessus de 37,8 °C [7].

Le maintien strict d'une normothermie pourrait être un élément très important dans la prévention des séquelles. Même l'hypothermie thérapeutique (33 °C), bénéfique après arrêt cardiaque récupéré, perd son intérêt pronostic comparé à un groupe contrôle conservé à 36 °C [8]. La clé du bénéfice neurologique retrouvé

dans les études cliniques antérieures pourrait être plus liée au contrôle de l'hyperthermie qu'à l'obtention d'une hypothermie. Cette hypothèse est renforcée par le fait que les groupes témoins des études favorables à l'hypothermie avaient une température corporelle mal contrôlée entre 37 et 38 °C [9-10].

Les raisons de lutter contre l'hyperthermie dans les suites des atteintes neurologiques aiguës ne sont pas seulement liées au pronostic à long terme des patients. De nombreux travaux démontrent l'efficacité immédiate du retour à la normothermie sur les à coups d'hypertension intracrânienne en réanimation [11-13]. La maîtrise de la température corporelle est un élément important de la maîtrise de la pression intracrânienne (PIC) et de la limitation des risques d'ischémie cérébrale secondaire. De plus, l'augmentation locale du métabolisme qui est, le plus souvent, à l'origine de l'hyperthermie diminue le seuil ischémique des organes, ce qui, dans des situations aiguës où le risque ischémique est fort, ne peut qu'aggraver la situation.

De plus, nous pouvons avoir le sentiment de maîtriser la température, alors que celle-ci reste encore élevée dans le tissu cérébral. En effet, il peut y avoir une différence significative entre température corporelle et température intracérébrale. Les études montrent que la température cérébrale est souvent plus élevée que la température corporelle, cet écart pouvant atteindre 2 °C [14-15]. Il faudra donc se méfier des résultats des études qui n'étudient que la température corporelle. La pertinence d'une surveillance continue de la température cérébrale plutôt que de la température corporelle, le plus souvent suivie par une thermistance vésicale, reste à démontrer mais doit permettre un meilleur contrôle.

2. MÉCANISMES À L'ORIGINE ET AU MAINTIEN DE L'HYPERTHERMIE

La température corporelle est issue de l'équilibre entre production de chaleur et pertes caloriques. La physiopathologie de l'hyperthermie cérébrale au cours de l'agression cérébrale n'est pas encore parfaitement analysée. Les études montrent que 50 % de ces fièvres sont d'origine infectieuse et 30 à 50 % restent sans étiologies et sont appelées « fièvre centrale ».

Quelle que soit son origine (infectieuse ou « centrale »), les mécanismes décrits de l'hyperthermie sont complexes et évidemment très analogues. Les perturbations induites sont des perturbations des mêmes circuits physiologiques, comprenant de nombreuses connexions et équilibres entre des centres périphériques de production et de dispersion de la chaleur et des noyaux centraux activés.

Le centre régulateur thermique est hypothalamique et s'appelle l'aire préoptique ventro-médiale, ventro-medial preoptic center – VMPO - en anglais. Sa situation met donc le contrôle de la température corporelle au carrefour des réactions endocriniennes (liens avec l'hypophyse), du système nerveux végétatif et d'influences comportementales (faim, sexualité) [16].

Alors que l'hypothèse la plus répandue pour la survenue de la fièvre infectieuse est l'influence première des cytokines pyrogènes produites en périphérie qui activeraient, par voie sanguine, le VMPO, il semble que l'interaction la plus rapide à l'initiation d'une réponse fébrile au début d'une infection passe par l'activation du système nerveux autonome (le nerf vague). En effet, c'est l'activation des cellules hépatiques de Kupffer (système macrophagique), la production locale de prostacycline E2 (PGE2) qui active le nerf parasympathique vague et

donc le noyau du tractus solitaire (NTS), qui, finalement, active le VMPO par des neurones médiés par la noradrénaline [17]. La noradrénaline intervient dans le VMPO sur le contrôle thermique par deux voies distinctes : agonistes $\alpha 1$ et $\alpha 2$. Les deux voies sont inhibitrices des neurones sensibles au froid, ce qui revient à faciliter la production périphérique de chaleur. L'agoniste $\alpha 1$ est indépendant de la PGE2, donc d'action très rapide, à la différence de l'agoniste $\alpha 2$ qui agit par induction de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX2) et activation de la PGE2, donc d'action plus lente mais durable.

Localement, l'importance des concentrations de noradrénaline entraîne son auto-oxydation qui engendre une forte concentration de radicaux libres qui, eux-mêmes, stimulent la production de PGE2 provoquant la fièvre. De plus la noradrénaline provoque l'induction enzymatique de la NO synthase qui produit le monoxyde d'azote (NO) qui peut aussi stimuler la production de PGE2 en stimulant la COX2. Cependant, le rôle précis du NO reste encore ambigu puisqu'il existe un rétrocontrôle sur la concentration de noradrénaline et que l'injection locale de bloqueurs de NO tend à augmenter l'hyperthermie [17]. Au total, les mécanismes locaux promoteurs d'hyperthermie sont donc forts et de nombreux travaux décrivent l'apparition et le maintien d'une hyperthermie par injections directes de molécules dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) [17]. C'est en agissant localement que les lésions cérébrales (hémorragie, ischémie, inflammation, ruptures, activation de la coagulation) vont intervenir et influencer l'équilibre thermique décrit. L'augmentation de noradrénaline et de radicaux libres, l'apparition de bloqueurs de NO (dérivés de l'hémoglobine) et de cytokines sont les mécanismes retenus.

Secondeairement, l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato encéphalique (BHE) intervient. Cette perméabilité est étroitement proportionnelle à l'importance de l'hyperthermie cérébrale de 37 à 41 °C. Elle laisse pénétrer dans le système nerveux central les cytokines plasmatiques susceptibles d'aggraver la production de radicaux libres et de maintenir le déséquilibre provoquant l'hyperthermie [18]. Cette perméabilité aux grosses protéines, testée expérimentalement avec l'albumine, touche toutes les zones cérébrales et notamment l'hypothalamus [18].

Mieux comprendre la physiopathologie de l'origine et du maintien de l'hyperthermie nous permettra d'intervenir plus efficacement dans le contrôle de la température corporelle ou cérébrale de nos patients. On peut souligner l'importance des radicaux libres dans le maintien de l'hyperthermie locale et générale mais aussi dans la physiopathologie et la toxicité cérébrale de l'hyperthermie.

3. EFFET DE LAUGMENTATION DE LA TEMPÉRATURE SUR LES LÉSIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Nous avons déjà vu plusieurs mécanismes susceptibles d'aggraver les lésions cérébrales après une atteinte aiguë.

Le premier de ces mécanismes est un déséquilibre que l'hyperthermie peut provoquer entre apports sanguins et demande métabolique. En ventilation contrôlée, quand les paramètres ventilatoires ne sont pas modifiés, il existe une augmentation de la capnie ($PaCO_2$) quand la température s'élève. Cette augmentation de la capnie est responsable d'une augmentation de la PIC [11], donc d'une aggravation de l'hypertension intracrânienne. Modifier les paramètres

ventilatoires pour « normaliser » la PaCO_2 va corriger l’élévation de la PIC, mais prendre le risque de déséquilibrer fortement l’apport vasculaire par rapport à la demande métabolique élevée par l’hyperthermie. Il est donc moins dangereux et plus respectueux de l’équilibre apports/besoins de corriger l’hypercapnie et l’élévation de PIC par la diminution de la température.

En ventilation spontanée, il existe le plus souvent une hyperventilation immédiate en réponse à l’hyperthermie [19]. Cette hyperventilation induit une hypocapnie susceptible de provoquer une baisse du débit sanguin cérébral et d’aggraver des ischémies cérébrales, surtout sur un tissu lésé dont les besoins sont augmentés par l’hyperthermie et donc la dépendance aux apports plus fortes. La aussi, l’objectif sera le contrôle de la température pour éviter les déséquilibres physiologiques entre apports et demande métabolique.

Le deuxième mécanisme est l’augmentation de la perméabilité de la BHE lié, degré par degré, à l’augmentation de la température per se. Cette augmentation de la perméabilité augmente la perméabilité à l’eau et au sel de la BHE susceptible d’aggraver l’œdème notamment par des phénomènes d’œdème vasogénique dépendant de l’importance de la pression de perfusion cérébrale (PPC) [18].

Les mécanismes pathogènes sont aussi cellulaires. En premier lieu, l’augmentation des radicaux libres qui n’ont pas seulement un rôle dans le maintien de l’hyperthermie mais provoquent de nombreuses atteintes dont les lésions d’ADN, aggravant l’inflammation, la destruction moléculaire, l’œdème et de nombreux mécanismes concourant à la mort cellulaire [20]. L’augmentation toxique des neuromédiateurs excitateurs ainsi que l’augmentation des mécanismes d’apoptose initiés par la destruction du cytosquelette ont aussi été décrites [20-21]. La combinaison des modifications cellulaires liée à l’atteinte ischémique et à l’hyperthermie apparaît comme particulièrement synergique, renforçant la dénaturation des protéines intracellulaires et provoquant de graves lésions des parois mitochondrielles [21].

4. COMMENT TRAITER ?

La première étape est de monitorer la température en continue pour réaliser l’éventuel problème et réagir rapidement à ses variations. Tout patient cérébro-lésé doit avoir un monitorage continu de la température corporelle. La sonde vésicale avec thermistance est le moyen choisi par la grande majorité des équipes. Il est cependant souhaitable que les patients cérébro-lésés graves avec hypertension intracrânienne puissent avoir une surveillance continue de la température cérébrale. Le niveau de preuve de l’intérêt d’un tel monitorage reste à préciser mais les observations d’aggravation du pronostic par l’hyperthermie de ce type de patients sont tellement fréquentes qu’il apparaît légitime de se préoccuper avec soin du niveau de la température du système nerveux central qui peut être différent du niveau thermique corporel.

La deuxième étape est, bien sûr, de rechercher l’origine de la fièvre dont 50 % sont infectieuses en neuro-réanimation [7]. Les événements thrombotiques ne seront pas négligés dans la recherche. La cause sera traitée.

La température corporelle n’est pas quelque chose de prédéfinie très précisément dans le cerveau. Elle est la résultante de l’équilibre entre production de chaleur et dispersion. Le premier des traitements de l’hyperthermie est de maîtriser l’environnement (température de la chambre, aération) et de favoriser

la vasodilatation périphérique du patient pour augmenter les pertes. La sédation permet une redistribution de la chaleur entre le noyau corporel et la périphérie permettant une diminution immédiate de la température puis des pertes facilitées par vasodilatation induite possible [22]. L'inhibition de toute vasoconstriction cutanée n'est pas totale sous sédation et peut gêner le refroidissement. Il faut se rappeler aussi que la vasoconstriction cutanée induite par la noradrénaline freine les pertes de chaleur. La nécessité du contrôle de la pression artérielle pour maintenir la PPC nous oblige à utiliser la noradrénaline. Les doses et l'importance de l'effet doivent être aussi réévaluées en fonction de la température tout en conservant la meilleure PPC. L'expansion volémique de liquide froid aide au contrôle de la thermie mais est insuffisante pour créer les conditions d'une PPC adéquate quand la PIC est élevée.

Le plus connu et utilisé des traitements de l'hyperthermie est le paracétamol. Son efficacité clinique est variable et souvent très modeste. Pour preuve, sa prescription systématique après accident vasculaire ischémique ne permet pas de diminuer significativement la température par rapport à un groupe contrôle, diminution de 0,26 °C (0,18-0,31 °C) par rapport au groupe non traité [23]. Le paracétamol ne doit donc être utilisé que lorsque son effet est démontré par la baisse de température à la première prise. Une tentative de prescription en perfusion est légitime quand le passage per os a été en échec.

Il est rare que les anti-inflammatoires non stéroïdiens soient utilisés en réanimation en pratique courante. La crainte d'effets adverses (rénaux, circulation cérébrale, infectieux) en limite l'utilisation. Leur place reste quand même à évaluer.

Pour contrôler l'hyperthermie, la curarisation, bloqueur de la production de chaleur en paralysant les muscles striés, est un moyen lourd, qui rend le patient dépendant de l'équipe, mais c'est un moyen efficace. Son utilisation ne peut être recommandée que dans les situations inquiétantes d'hyperthermie puisque la curarisation bloque le tonus musculaire et inhibe la toux provoquant une augmentation du risque de pneumopathie. Il n'y a pas d'étude sur le monitorage de la curarisation en réanimation et très peu d'études sur les doses et la tachyphylaxie au curare, le niveau nécessaire de curarisation pour éviter frissons et contrôler la température est important. Cependant, l'absence de frissons musculaires permet avec des moyens de refroidissements périphériques simples (« tunnel » refroidissant, draps et glaces) de positionner assez rapidement le patient à la température désirée.

Il existe des couvertures refroidissantes qui, comme tous les systèmes périphériques donnent une forte sensation de froid et nécessite sédation lourde et curarisation pour limiter l'effort et la dépense énergétique, provoqués par les frissons [24]. Si les refroidissements périphériques sont efficaces sous fortes sédation et curarisation, il existe aussi des dispositifs par cathéters centraux avec une circulation d'eau froide intravasculaire qui, plus cher, sont aussi efficaces. Ils limitent la sensation de froid mais ne semblent pas limiter les frissons [24] et donc entraînent, eux aussi sédation lourde et curarisation continue, au moins lors des phases à hauts risques de frissons que sont le refroidissement et le réchauffement.

CONCLUSION

Il est reconnu que l'hyperthermie aggrave très fortement le pronostic de tous les types de patients présentant une atteinte aiguë du système nerveux central. Il existe de très nombreux arguments physiopathologiques pour lutter contre ce symptôme en soi délétère. Les recommandations pour la pratique clinique de ces situations cliniques nous demandent toutes d'interdire l'hyperthermie pour tenter d'en limiter les séquelles. Cependant, en dehors des patients après arrêt cardiaque, le niveau de preuve scientifique d'un avantage à baisser la température des patients fébriles est encore faible et la mise en route des moyens thérapeutiques lourds parfois nécessaires au contrôle de la température doit nous faire réfléchir aux indications. La gravité de la situation de l'hémodynamique cérébrale, la précocité de l'hyperthermie (1^{ère} semaine), et bien sûr l'importance de cette hyperthermie ($> 38.5^\circ\text{C}$) doivent nous faire réagir et passer des petits moyens à une réanimation plus lourde si nécessaire.

Il est très important de travailler à une meilleure compréhension des mécanismes pour pouvoir mieux adapter les traitements et en proposer d'autres. Les progrès au laboratoire doivent être suivis par la recherche clinique en neuro-réanimation dans le but d'améliorer les pratiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, Yonas H, Marion DW. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000;47(4):850-855.
- [2] Karaszewski B, Thomas RG, Dennis MS, Wardlaw JM. Temporal profile of body temperature in acute ischemic stroke: relation to stroke severity and outcome. *BMC Neurol.* 2012;12:123.
- [3] Diringer MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Critical care medicine* 2004;32(7):1489-1495.
- [4] Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2008;39(11):3029-3035.
- [5] Failli V, Kopp MA, Gericke C, Martus P, Klingbeil S, Brommer B, Laginha I, Chen Y, DeVivo MJ, Dirnagl U, Schwab JM. Functional neurological recovery after spinal cord injury is impaired in patients with infections. *Brain*. 2012;135(Pt 11):3238-50.
- [6] Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Søholm H, Thomsen JH, Lippert FK, Møller JE, Køber L, Kjærgaard J. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(12):1734-40.
- [7] Bohman LE, Levine JM. Fever and therapeutic normothermia in severe brain injury: an update. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(2):182-8
- [8] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, et al. ; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2197-206.
- [9] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):557-63.
- [10] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549-56.
- [11] Vigué B, Ract C, Zlotine N, Leblanc PE, Samii K, Bissonnette B. Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected PaCO₂ in patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2000;26(6):722-8

-
- [12] Puccio AM, Fischer MR, Jankowitz BT, Yonas H, Darby JM, Okonkwo DO. Induced normothermia attenuates intracranial hypertension and reduces fever burden after severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2009;11(1):82-7.
 - [13] Sandestig A, Romner B, Grände PO. Therapeutic Hypothermia in Children and Adults with Severe Traumatic Brain Injury. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2014;4(1):10-20.
 - [14] Karaszewski B, Carpenter TK, Thomas RG, Armitage PA, Lymer GK, Marshall I, Dennis MS, Wardlaw JM. Relationships between brain and body temperature, clinical and imaging outcomes after ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(7):1083-9.
 - [15] Henker RA, Brown SD, Marion DW. Comparison of brain temperature with bladder and rectal temperatures in adults with severe head injury. *Neurosurgery* 1998;42(5):1071-1075.
 - [16] Dalvi PS, Nazarians-Armavil A, Tung S, Belsham DD. Immortalized neurons for the study of hypothalamic function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;300(5):R1030-52.
 - [17] Blatteis CM. The onset of fever: new insights into its mechanism. *Prog Brain Res.* 2007;162:3-14.
 - [18] Kiyatkin EA¹, Sharma HS. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature. *Neuroscience.* 2009;161(3):926-39.
 - [19] Bain AR, Morrison SA, Ainslie PN. Cerebral oxygenation and hyperthermia. *Front Physiol.* 2014;5:92.
 - [20] Dietrich WD, Bramlett HM. Hyperthermia and central nervous system injury. *Prog Brain Res.* 2007;162:201-17.
 - [21] White MG, Luca LE, Nonner D, Saleh O, Hu B, Barrett EF, Barrett JN. Cellular mechanisms of neuronal damage from hyperthermia. *Prog Brain Res.* 2007;162:347-71.
 - [22] Sessler DI. The thermoregulation story. *Anesthesiology.* 2013;118(1):181-6.
 - [23] Kasner SE. Paracetamol for stroke: easy in practice, but not in trials. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):415-6.
 - [24] Marion DW, Sessler DI, Dietrich WD. Temperature Management in The Neurological and Neurosurgical ICU. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2011;1(3):117-122.