

## ■ Fièvre

L. Derex\*

Différents facteurs, comme l'hypotension artérielle, l'hypoglycémie ou la fièvre peuvent favoriser la survenue d'une aggravation neurologique après AVC. La fièvre (habituellement définie comme une élévation de la température corporelle au-delà de 38 °C) est particulièrement fréquente dans les suites d'un AVC. Son incidence est évaluée entre 25 et 60 % selon les séries (Castillo *et al.*, 1998). Elle représente une conséquence de l'AVC, mais aussi, parfois, un facteur de risque cérébrovasculaire. Selon Grau *et al.* (1999), l'infection précéderait l'AVC ischémique chez plus de 40 % des patients cérébrovasculaires infectés. Plusieurs études ont montré qu'une infection peu de temps avant l'infarctus cérébral représentait un facteur de risque cérébrovasculaire important (Grau *et al.*, 1998).

Chez les patients victimes d'AVC, la fièvre est le plus souvent causée par un processus infectieux. L'immobilisation et la pose de sondes urinaires à demeure sont des facteurs favorisants bien connus. Dans l'étude réalisée par Grau *et al.* (1999) incluant 119 patients consécutifs hospitalisés pour AVC ischémique, la fièvre pouvait être expliquée par une infection chez une majorité (83 %) d'entre eux. Il s'agissait, le plus souvent, d'une infection broncho-pulmonaire, en particulier d'une pneumonie d'inhalation, plus rarement d'une infection urinaire. Castillo *et al.* (1998), quant à eux, ont mis en évidence une cause infectieuse (à nouveau essentiellement urinaire ou pulmonaire) chez 58 % des patients fébriles. Cependant, l'existence d'une infection dans les trois premiers jours de l'AVC n'était pas associée de façon indépendante à un mauvais pronostic dans cette étude. Une autre étude a montré la présence d'une bronchopneumonie chez 50 % des patients fébriles (Terent *et Andersson*, 1981). Toutefois, Reith *et al.* (1996) n'ont mis en évidence une infection que chez moins de 20 % de leurs patients hyperthermiques. À la différence de la température corporelle, ni la présence d'une infection ni l'existence d'une leucocytose n'avaient d'in-

fluence significative sur l'évolution neurologique dans cette étude. La cause de l'hyperthermie après AVC n'est donc pas toujours évidente. Chez les patients victimes d'infarctus du tronc cérébral ou de la région antérieure de l'hypothalamus, d'hémorragie intraventriculaire ou sous-arachnoïdienne, on évoque souvent le diagnostic d'hyperthermie "neurogène" ou "centrale", causée par un dérèglement des systèmes impliqués dans la thermorégulation. Par ailleurs, certaines études suggèrent que la fièvre pourrait être directement liée au volume de la lésion cérébrale. L'ischémie cérébrale et la nécrose tissulaire elle-même pourraient élever la température corporelle (Reith *et al.*, 1996). Ainsi, Boysen *et Christensen* (2001) ont mis en évidence, dans une étude prospective de 725 patients, une élévation significative de la température corporelle dans les six heures qui suivent l'installation d'un infarctus cérébral sévère ou d'une hémorragie intracérébrale. Certains facteurs pyrogènes, comme l'interleukine (IL)-1 $\beta$  et l'IL-6, ont été retrouvés à des concentrations élevées dans le liquide céphalo-rachidien après AVC (Tarkowski *et al.*, 1995).

Il existe de nombreuses preuves expérimentales chez l'animal, dans des modèles d'ischémie cérébrale globale ou focale, montrant que l'hyperthermie précoce s'associe à un mauvais pronostic. Chez le rat, une élévation de la température corporelle à 40 °C, 24 heures après un infarctus cérébral expérimental, s'accompagne d'une multiplication par trois du volume cérébral infarci (Kim *et al.*, 1996). D'autres études ont montré l'impact défavorable d'une élévation plus modérée de la température corporelle sur l'évolution après infarctus cérébral chez le rat (Ginsberg *et al.*, 1992). En revanche, l'hyperthermie réduit le métabolisme cérébral et limite l'atteinte ischémique cérébrale dans des modèles animaux d'ischémie cérébrale focale (Zhang *et al.*, 1993).

Chez l'homme, on ne dispose pas d'études prospectives de très grande ampleur comparant l'évolution clinique après AVC chez des patients hyperthermiques et normothermiques. De plus, il existe de grandes différences dans la définition de la fièvre et dans les méthodes de mesure de la température corporelle selon les études. En dépit de ces difficultés méthodologiques, plusieurs études montrent une influence défavorable de l'élévation de la température corporelle sur le pronostic après AVC.

\* Service de neurologie B, hôpital neurologique, Lyon.

Castillo et al. (1994) ont montré, dans une étude prospective de 177 patients victimes d'infarctus cérébral, qu'il existait une influence significative de la fièvre sur la mortalité à 6 mois. Dans l'étude d'Azzimondi et al. (1995) ayant inclus 183 patients, l'hyperthermie majeure était un facteur indépendant de mauvais pronostic. Reith et al. (1996) ont également mis en évidence, dans une étude consécutive de 390 patients, que l'élévation de la température corporelle était un facteur indépendant de mortalité après AVC. Pour chaque élévation de 1 °C de la température corporelle, le risque relatif de mortalité augmentait de 1,8. Dans cette étude, ni l'existence d'une infection documentée, ni la leucocytose n'apparaissaient liées à la mortalité. Castillo et al. (1998) ont étudié l'effet de l'hyperthermie à différents moments après un AVC ischémique chez 260 patients. La présence d'une hyperthermie dans les 72 premières heures de l'AVC augmentait significativement la mortalité, alors que la présence d'une hyperthermie dans les 24 premières heures seulement s'accompagnait d'une augmentation du volume infarcté et d'un accroissement significatif de la morbidité. Wang et al. (2000) ont évalué l'influence de la température corporelle mesurée à l'admission sur la mortalité d'une cohorte rétrospective de 509 patients victimes d'AVC. L'existence d'une hyperthermie (> 37,5 °C) s'accompagnait d'une élévation significative de la mortalité à 1 an en cas d'AVC

ischémique (OR = 3,4 ; IC 95 % : 1,6 - 7,3), indépendamment des autres variables de sévérité clinique. En revanche, l'existence d'une hypothermie ( $\leq 36,5$  °C) était associée à une réduction de la mortalité intra-hospitalière en cas d'AVC ischémique (OR = 0,1 ; IC 95 % : 0,02 - 0,5). À nouveau, la leucocytose n'apparaissait pas liée au pronostic neurologique. En ce qui concerne les accidents hémorragiques, Schwartz et al. (2000) ont également montré, dans une étude rétrospective de 251 patients, que la durée de la fièvre durant les 3 premiers jours de l'accident était un facteur pronostique défavorable indépendant après hématome intracérébral supratentorial. Les auteurs attribuent ce rôle délétère à une majoration de l'œdème cérébral liée à la fièvre. Enfin, une méta-analyse récente de 9 études comprenant un total de 3 790 patients a montré que la survenue d'une fièvre dans les suites d'un AVC s'accompagnait d'une augmentation marquée de la morbidité et de la mortalité, en particulier lorsque la fièvre était d'installation précoce (Hajat et al., 2000). Le tableau ci-dessous résume les résultats des différentes études cliniques montrant l'influence défavorable de l'hyperthermie sur la mortalité et sur le handicap des patients victimes d'AVC.

Le mécanisme par lequel l'hyperthermie est à l'origine d'un mauvais pronostic neurologique demeure spéculatif. La zone hypoperfusée mais viable de "pénombre ischémique" entourant le tissu cérébral infarcté peut être le siège d'une

**Tableau.** Études évaluant l'influence de l'hyperthermie (HT) sur le pronostic après AVC.

Études	Méthodes	Nombre de patients/ Type d'AVC	Évolution clinique
Castillo et al. (1994) Castillo et al. (1998)	Prospective Prospective	177 infarctus cérébraux 260 infarctus cérébraux	Augmentation de la mortalité à 6 mois Augmentation de la mortalité en cas d'HT dans les 72 premières heures Augmentation du volume infarcté et accroissement de la morbidité en cas d'HT dans les 24 premières heures
Azzimondi et al (1998)	Prospective	183 infarctus ou hématomes cérébraux	Augmentation de la mortalité dans les 10 premiers jours en cas d'HT $\geq 37,9$ °C
Reith et al. (1995) Wong et al. (2000)	Prospective Rétrospective	390 infarctus ou hématomes cérébraux 509 infarctus ou hématomes cérébraux	Augmentation de la mortalité Augmentation de la mortalité à 1 an en cas d'infarctus cérébral
Schwartz et al. (2000)	Rétrospective	251 hématomes cérébraux	Augmentation du handicap en cas d'HT durable durant les 72 premières heures
Hajat et al. (2000)	Méta-analyse	3 790 infarctus ou hématomes cérébraux	Augmentation de la morbidité et de la mortalité

progression du processus ischémique influencée par l'hyperthermie. Ainsi, il apparaît que l'hypothermie pourrait avoir un effet plus particulièrement favorable dans l'AVC ischémique, où l'existence de cette zone de pénombre ischémique a été bien documentée, plutôt que dans l'AVC hémorragique. L'effet délétère de l'hyperthermie sur le tissu cérébral ischémié pourrait s'expliquer par un mécanisme excitotoxique majoritairement lié à la production de glutamate. Certains autres neurotransmetteurs associés à l'extension du volume d'infarctus cérébral, comme l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique et la glycine, voient également leur synthèse augmenter en cas d'hyperthermie et diminuer en cas d'hypothermie. L'hypothermie pourrait diminuer la diffusion du glutamate depuis le noyau d'ischémie cérébrale vers la zone périphérique de pénombre. L'augmentation de la production de radicaux libres pourrait être un autre mécanisme. Des modifications de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et des épisodes répétitifs de dépolarisation ischémique dans la zone de pénombre ischémique peuvent également être observés en cas d'hyperthermie. L'hyperthermie favorise aussi l'accumulation de lactate et la protéolyse du cytosquelette. Les études animales ont également montré des modifications liées à l'hyperthermie des taux d'ATP, de phosphocréatine et de protéine-kinase II, en cas d'ischémie cérébrale globale (Ginsberg et Busto, 1998).

L'ensemble de ces données conduit inévitablement à se poser la question de l'existence d'un éventuel effet neuroprotecteur de l'hypothermie dans l'AVC. L'hypothermie est déjà utilisée en médecine humaine, dans la chirurgie à cœur ouvert et en neurochirurgie pour limiter les effets délétères de l'hypoxie et de l'ischémie cérébrale. En pathologie cérébrovasculaire, l'étude pilote de Schwab et al. (1998), réalisée chez 25 patients, a montré qu'une hypothermie modérée (33 °C), provoquée dans les 14  $\pm$  7 heures après l'installation d'un infarctus sylvien sévère et maintenue durant 48 à 72 heures, s'accompagnait d'une réduction significative de la pression intracrânienne et peut-être d'une amélioration du pronostic à long terme parmi les survivants. Les effets indésirables observés furent essentiellement des pneumonies, des thrombopénies et des élévations des taux sériques d'amylase et de lipase. La réduction de la température corporelle n'est

pas totalement dénuée de risques, en particulier cardiaque ou infectieux, surtout lorsqu'une hypothermie profonde est atteinte. Une hypothermie modérée (entre 32 et 34 °C) peut être obtenue en toute sécurité mais nécessite habituellement intubation, ventilation mécanique, sédation et parfois curarisation pour prévenir la survenue de frissons. Il est donc probable que cette approche thérapeutique, si elle était validée dans l'AVC, ne pourrait s'appliquer qu'à une minorité de patients. C'est pourquoi certaines équipes tentent de développer des techniques de refroidissement externe chez les patients victimes d'AVC autorisant une hypothermie, certes modeste (35,5 °C), mais obtenue sans recourir à une anesthésie ; Kammersgaard et al. (2000) ont montré la faisabilité et la sécurité de ce type de technique dans une étude préliminaire ayant inclus 17 patients. Le contrôle de la fièvre chez les patients admis en neuro-réanimation n'est cependant pas toujours obtenu de façon aisée. Ainsi, Mayer et al. (2001) ne l'ont réalisé que chez la moitié des patients traités par acétaminophène (650 mg toutes les 4 heures) et par l'usage de couvertures refroidissantes. Cette étude suggère que d'autres antipyrétiques doivent être évalués dans cette situation clinique. Par ailleurs, des moyens de refroidissement interne sont en cours de développement et permettront peut-être une plus grande efficacité dans le traitement de la fièvre chez ce type de patients.

En conclusion, l'étiologie la plus fréquente de la fièvre en cas d'AVC est infectieuse, mais l'hyperthermie est aussi parfois le reflet de la nécrose tissulaire cérébrale ou l'expression de modifications des mécanismes de la thermorégulation hypothalamique. À la lumière des données actuelles, des essais cliniques évaluant l'effet potentiellement favorable de l'hypothermie dans l'AVC ischémique apparaissent justifiés. Jusqu'à la publication de leurs résultats, la surveillance étroite de la température corporelle et le maintien en normothermie (entre 36,7 et 37 °C) des patients victimes d'AVC doivent demeurer des objectifs primordiaux. La fièvre, même modérée, doit être rigoureusement combattue à la phase précoce de l'AVC par l'emploi d'antipyrétiques, qui agissent sur le thermostat hypothalamique, ou de techniques de refroidissement externe, qui induisent une perte de chaleur. La prévention des infections, en particulier

broncho-pulmonaires et urinaires, la recherche et le traitement du processus infectieux, souvent en cause lorsque survient la fièvre, sont, bien sûr, indispensables.

### RÉFÉRENCES

- ◆ Azzimondi G, Bassein L, Nonino F et al. Fever in acute stroke worsens prognosis : a prospective study. *Stroke* 1995 ; 26 : 2040-3.
- ◆ Boysen G, Christensen H. Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke* 2001 ; 32 : 413-7.
- ◆ Castillo J, Martinez F, Leira R et al. Mortality and morbidity of acute cerebral infarction related to temperature and basal analytic parameters. *Cerebrovasc Dis* 1994 ; 4 : 56-71.
- ◆ Castillo J, Davalos A, Marrugat J et al. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998 ; 29 : 2455-60.
- ◆ Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY et al. Therapeutic modulation of brain temperature : relevance to ischaemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992 ; 4 : 189-225.
- ◆ Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke : a significant clinical concern. *Stroke* 1998 ; 29 : 529-34.
- ◆ Grau A, Buggle F, Becher H et al. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Clinical and biochemical analysis. Neurology* 1998 ; 50 : 196-203.
- ◆ Grau AJ, Buggle F, Schnitzler P et al. Fever and infection early after ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1999 ; 171 : 115-20.
- ◆ Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome. A meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000 ; 31 : 410-4.
- ◆ Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS et al. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling : a case-control study. *The Copenhagen Stroke Study. Stroke* 2000 ; 31 : 2251-6.
- ◆ Kim Y, Busto R, Dietrich WD et al. Delayed postischemic hyperthermia in awake rats worsens the histopathological outcome of transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 1996 ; 27 : 2274-81.
- ◆ Mayer SA, Commichau C, Scarmeas N et al. Clinical trial of an air-circulating cooling blanket for fever control in critically ill neurologic patients. *Neurology* 2001 ; 56 : 292-8.
- ◆ Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM et al. Body temperature in acute stroke : relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996 ; 347 : 422-5.
- ◆ Schwab S, Schwartz S, Spranger M et al. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998 ; 29 : 2461-6.
- ◆ Schwartz S, Häfner K, Aschoff A et al. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000 ; 54 : 354-61.
- ◆ Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C et al. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke* 1995 ; 26 : 1393-8.
- ◆ Terent A, Andersson B. Prognosis for patients with cerebrovascular stroke and transient ischemic attacks. *Ups J Med Sci* 1981 ; 86 : 63-74.
- ◆ Wang Y, Lim LLY, Levi C et al. Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke* 2000 ; 31 : 404-9.
- ◆ Zhang RL, Chopp M, Chen H et al. Postischemic (1 hour) hypothermia significantly reduces ischemic cell damage in rats subjected to 2 hours of middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1993 ; 24 : 1235-40.