Coup de chaleur d'exercice, système cardiovasculaire et vulnérabilité systémique

F. Sauvet[a/b], M. Chennaoui[a], S. Banzet[a], C. Bourrilhon[a], F. Canini[a/b], L. Bourdon[a/b], N. Koulmann[a/b].

a Unité vigilance, département environnements opérationnels, Institut de recherche biomédicale des armées, BP 73 – 91223 Brétigny sur Orge Cedex.
b École du Val-de-Grâce, 1 place Alphonse Laveran – 75230 Paris Cedex 05.

Résumé

L'un des problèmes posés par le coup de chaleur d'exercice réside dans la précocité des troubles neurologiques qui sont la conséquence de mécanismes pernicieux généraux et cérébraux aboutissant à un déficit de perfusion tissulaire et à une ischémie cérébrale. Au niveau général, la redistribution vasculaire et les modifications de la vasomotricité d'origine inflammatoire, favorisent l'apparition d'un collapsus vasculaire. L'ischémie cérébrale, liée à l'œdème cérébral et à l'hypoperfusion, favorise un état de déséquilibre énergétique qui s'accompagne d'une cytotoxicité, d'une inflammation locale et d'une augmentation de la production de radicaux libres qui majorent la diminution des débits sanguins. Ainsi, les modifications vasculaires observées sont liées à des réponses physiopathologies locales et générales, parfois contradictoires et complexes, qui entrent en compétition et déséquilibrent dans un sens ou dans l'autre la balance vasoconstriction/vasodilatation. Ces déséquilibres modifient les résistances vasculaires, créant des mécanismes vicieux qui favorisent la diminution de la tolérance à la chaleur. Dans ce travail, nous décrierons l'implication du système cardiovasculaire dans la diminution de la tolérance à la chaleur et la survenue d'un coup de chaleur d'exercice. Nous aborderons également les mécanismes qui augmentent la vulnérabilité individuelle et les effets des contremesures protectrices.

Mots-clés : Coup de chaleur d'exercice. Débit sanguin cutané. Pression artérielle. Réponse inflammatoire. Système nerveux autonome.

Abstract

EXERTIONAL HEATSTROKE, CARDIOVASCULAR SYSTEM AND SYSTEMIC VULNERABILITY.

One physiological problem with exertional heat stroke is early neurological disorders which are a consequence of pernicious brain mechanisms leading to a decreasing cerebral blood flow and ischemia. Cardiovascular failure is linked with blood flow redistribution and inflammatory-induced vascular tone changes. Cerebral ischemia induced by local oedema and hypoperfusion promotes an energy imbalance state associated with cytotoxicity inflammation and oxidative stress. Thus the vascular changes observed during heat strokes are related to a competition between local and systemic physiopathological responses which unbalance vascular tone and subsequent vascular resistances. These mechanisms are linked with pernicious pathological mechanisms that reduce heat tolerance. In this work we discuss the involvement of the cardiovascular system during exertional heat stroke and the mechanisms that increase individual vulnerability to heat intolerance.

Keywords: Autonomic nervous system Blood pressure. Cutaneous blood flow. Exertional heat stroke. Inflammation.

Introduction

Le Coup de chaleur (CC) est la plus grave des pathologies liées à la chaleur, avec une mortalité qui reste élevée. Le CC est défini comme une forme d'hyperthermie associée à une réponse inflammatoire systémique, conduisant à un syndrome de dysfonction multiviscérale dans lequel l'encéphalopathie prédomine (1-3). Cette définition s'applique également très bien au Coup de chaleur d'exercice (CCE), qui est un accident touchant des sujets le plus souvent jeunes effectuant un exercice physique intense et prolongé en environnement chaud (3).

Dans ces pathologies, la précocité et la brutalité des signes neurologiques, particulièrement l'observation de comas inauguraux sans signes focaux précoces, ont interpellé de nombreux auteurs et continuent de faire

F. SAUVET, médecin principal, praticien confirmé de recherche. M. CHENNAOUI, commandant, chef d'unité de recherche. S. BANZET, médecin en chef, praticien certifié de recherche. C. BOURRILHON, médecin en chef, praticien certifié de recherche. F. CANINI, médecin en chef, praticien professeur agrégé de recherche. L. BOURDON, médecin chef des services, praticien professeur agrégé de recherche. N. KOULMANN, médecin en chef, praticien professeur agrégé de recherche.
Correspondance : F. SAUVET, Unité vigilance, département environnements opérationnels, IRBA, BP 73, 91223 Brétigny sur Orge.
E-mail : fabien.sauvet@sante.defense.gouv.fr

l'objet de débats scientifiques (2-4). La défaillance neurologique semble être liée à un mécanisme vicieux aboutissant à une ischémie cérébrale, particulièrement marquée au niveau cérébelleux (5), qui est la conséquence de modifications cardiovasculaires générales aboutissant à une défaillance circulatoire, mais aussi de mécanismes locaux, propres à la circulation cérébrale (4, 6).

La Température corporelle (Tc) et le risque de CCE sont modifiés par des facteurs de risques extrinsèques et intrinsèques. Les facteurs extrinsèques comme l'intensité de l'exercice, la tenue vestimentaire, la température ambiante, l'humidité relative, l'absence de vent ou encore l'ensoleillement augmentent le risque collectif de survenue d'un CCE, alors que les facteurs intrinsèques, propres à l'individu, tels que l'acclimatation, les prises médicamenteuses, le polymorphisme génétique, ou la qualité du sommeil peuvent augmenter la vulnérabilité individuelle (4, 7). Les mécanismes impliqués dans l'augmentation de la vulnérabilité individuelle sont encore mal connus, mais il semble que ces facteurs de risque intrinsèques altèrent particulièrement les réponses cardiovasculaires à la chaleur.

Bien que la vision moderne du CC et du CCE soit intégrée (2, 4), nous nous intéresserons dans cette revue de la littérature à l'implication du système cardiovasculaire dans la diminution de la tolérance à la chaleur et la phase initiale, en particulier neurologique, du CCE uniquement. L'objectif est de mieux appréhender les mécanismes qui lient les facteurs de risque individuel à la survenue d'un CCE et de décrire les effets bénéfiques des contre-mesures protectrices.

L'endothélium au cœur du contrôle de la vasomotricité

L'adaptation à la chaleur induit des modifications cardiovasculaires importantes, notamment des débits sanguins qui permettent l'ajustement des échanges thermiques avec l'environnement. Les débits sanguins locaux sont inversement proportionnels aux résistances à l'écoulement du sang, contrôlées principalement par les cellules musculaires lisses vasculaires dont la contraction et la relaxation modifient le diamètre du vaisseau (8). Les résistances vasculaires sont ainsi la résultante d'un équilibre complexe entre des mécanismes vasodilatateurs et vasoconstricteurs qui vont modifier le tonus musculaire en agissant directement sur les cellules musculaires lisses ou de façon indirecte, en stimulant la production par les cellules endothéliales de facteurs qui modifient le tonus musculaire (8).

Ainsi, l'endothélium vasculaire, interface obligatoire entre le sang et les tissus, n'est pas une simple barrière inerte mais un véritable organe endocrine. Il possède une grande variété de fonctions qui ont un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie vasculaire (9). En effet, l'endothélium produit des métabolites vasoactifs qui agissent sur les cellules musculaires lisses sont le monoxyde l'azote (NO), la prostacycline (PGI_2), le thromboxane (TXA_2), l'endothéline-1 (ET-1) et les radicaux libres dérivés de l'oxygène. L'endothélium participe à l'agrégation plaquettaire et à la migration des éléments sanguins à travers la paroi vasculaire (9). En conséquence, toute altération de l'endothélium se traduira par des modifications de la vasomotricité et de la perméabilité vasculaire et éventuellement par des troubles de la coagulation.

Le monoxyde d'azote (NO)

Le NO est le principal facteur endothélial vasodilatateur. Il est synthétisé par la NO synthase (NOS) dont il existe deux isoformes constitutives : la nNOS (NOS neuronale) et la eNOS (NOS endothéliale), et une forme inductible (iNOS) sous la dépendance de divers stimuli infectieux ou inflammatoires (interféron-g, lipopolysaccharides bactériens, interleukine-1β [IL-1β], *tumor necrosis factor*-α [TNF-α]…). Dès que produite, iNOS peut générer de grandes quantités de NO pendant longtemps, jusqu'à plusieurs jours (9). L'expression d'iNOS est, essentiellement, observée dans les cellules du système immunitaire et dans une moindre mesure dans les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales (9).

Le NO induit une vasodilatation par une action directe sur les cellules musculaires lisses, et par une action indirecte en inhibant l'activité des nerfs sympathiques vasoconstricteurs (10) et la production d'hormones vasoconstrictrices comme l'ET-1 (9). La production de NO est notamment stimulée par des facteurs mécaniques s'appliquant directement sur l'endothélium (*shear stress*), la chaleur, des facteurs métaboliques et de nombreuses hormones et neuromédiateurs tels que l'insuline, l'histamine, l'acétylcholine (ACh)…(9). Les principaux facteurs connus pour réduire l'expression et l'activité de eNOS sont notamment le TNF-α et les radicaux libres dérivés de l'oxygène (ROS) (10). Une élévation anormale de la concentration des différents ROS, très fortement oxydatifs, conduit au stress oxydatif. Certains ROS, comme le radical peroxyde (O_2^-), ont un effet vasoconstricteur par action directe sur les cellules musculaires lisses ou indirecte en diminuant les effets vasodilatateurs du NO, via la formation de composés qui piègent le NO et le rendent inactif (8, 10).

Principaux facteurs contrôlant la vasomotricité

Divers mécanismes interviennent dans le contrôle de la vasomotricité (tab I) (fig. 1). Le tonus vasculaire est le résultat de la compétition entre ces mécanismes, centraux ou locaux. Parmi ceux-ci on note principalement :

– le système nerveux sympathique qui a une action mixte vasoconstrictrice via les récepteurs α-adrénergiques présents sur les cellules musculaires lisses, et vasodilatatrices via les récepteurs β-adrénergiques présents sur les cellules musculaires lisses ou endothéliales. La densité absolue et relative de ces récepteurs varie selon les territoires vasculaires concernés ;

– des facteurs circulants, véhiculés par le sang ou produits par les cellules sanguines qui se fixent sur des récepteurs endothéliaux ou musculaires (catécholamines, sérotonine, insuline, angiotensine II…) ;

Tableau I. Principaux mécanismes intervenant dans le contrôle de la vasomotricité.

Facteurs	Vasoconstricteur	Vasodilatateur
Système nerveux autonome	Système nerveux sympathique[1]	Système nerveux sympathique[2] Système nerveux parasympathique[3]
Facteurs circulants	Adrénaline[1], Noradrénaline Hormone antidiurétique, Sérotonine Angiotensine II, Vasopressine	Adrénaline[2] Peptide natriurétique atrial (ANP) Histamine, Insuline Prostaglandine E2 (PGE_2), Thrombine
Facteurs métaboliques	↗O_2, ↘CO_2	↘O_2, ↘pH, ↗CO_2, ↗K^+, ↗ osmolarité Adénosine Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
Facteurs produits par l'endothélium	Endothéline-1 (ET-1) Thromboxane A_2 (TXA_2) Radicaux libres dérivés de l'O_2 (ROS)	Monoxyde d'azote (NO) Prostacycline (PGI_2) Facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium (EDHFs)
Facteurs thermiques	Froid	Chaleur
Facteurs mécaniques		Pression, cisaillement (*shear stress*) Étirement (*stretch*)

Notes : [1] agit sur les récepteurs α1 dans les artérioles de l'abdomen et de la peau. [2] agit sur les récepteurs β2 dans les artérioles du muscle cardiaque et des muscles squelettiques. [3] agit surtout sur le tractus digestif et les glandes salivaires.

– des facteurs métaboliques locaux, produits notamment par les cellules musculaires et le métabolisme (adénosine, peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), lactates…) ;
– des facteurs thermiques : la chaleur, le froid ;
– des facteurs mécaniques induits par la compression externe ou liés aux variations du flux sanguin dans le vaisseau qui participent à l'autorégulation locale des débits sanguins.

Réponse vasculaire à l'exercice au chaud

Modification des débits sanguins à la chaleur

Une augmentation du débit sanguin cutané est impérative pour assurer les transferts de chaleur vers la périphérie lors de l'exposition à la chaleur (11). Cette adaptation est permise par des ajustements de l'activité cardiovasculaire, au niveau central par mobilisation des réserves cardiaques et au niveau périphérique par redistribution du débit sanguin. L'augmentation de Tc et de la température cutanée (Tsk) active des récepteurs périphériques et hypothalamiques qui induisent une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique. Cette réponse générale au chaud provoque une vasodilatation active dépendante de l'activité des nerfs sympathiques cholinergiques, présents dans la peau non-glabre. L'ACh libérée entraîne alors la production de NO (12), liée à l'activation des eNOS mais aussi des nNOS présentes dans les terminaisons nerveuses (13, 14). Cette vasodilatation active représente 80 à 95 % du processus de vasodilatation cutanée induit par la chaleur.

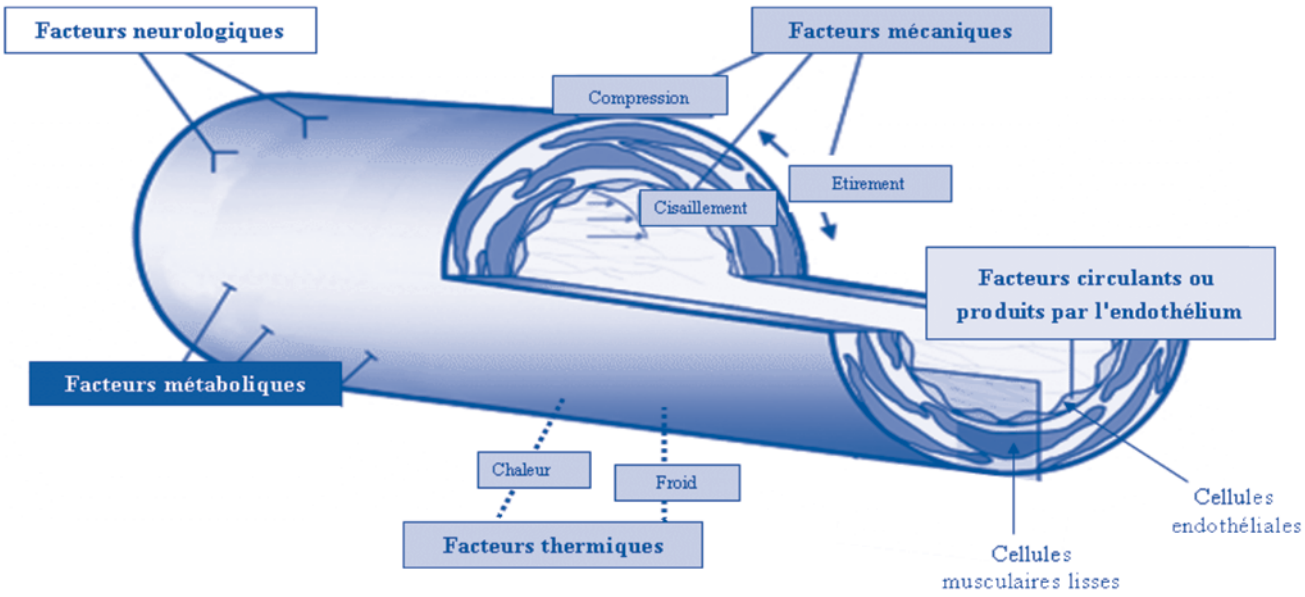


Figure 1. Principaux mécanismes intervenant dans le contrôle de la vasomotricité, modifié d'après Korthuis 2011 (6).

Celle-ci a également pour effet une vasodilatation passive par une action directe sur les cellules endothéliales. Ces mécanismes sont associés à une inhibition du tonus vasoconstricteur sympathique, inhibition liée au NO (12).

L'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique est également responsable d'une augmentation du débit cardiaque (jusqu'à environ 10 $L.min^{-1}$ pour une exposition passive à la chaleur) et de la production de sueur (13). La production sudorale augmente proportionnellement avec la température corporelle et le débit sudoral maximal est atteint lorsque Tc atteint environ 39 °C.

La vasodilatation cutanée active est concomitante d'une vasoconstriction sympathique des artères digestives et splanchniques, permettant la redistribution du débit sanguin vers les tissus cutanés (13).

Modification des débits sanguins à l'exercice

L'exercice physique accroit la production de chaleur métabolique ce qui aboutit à la redistribution de la circulation centrale vers la circulation cutanée et la diminution de la perfusion viscérale. Cependant, l'exercice musculaire impose avant tout une redistribution sanguine vers les muscles actifs, conséquence d'une production métabolique par les cellules musculaires d'effecteurs vasodilatateurs qui agissent localement, mais aussi d'une augmentation très importante de l'activité du système nerveux sympathique. L'activation sympathique permet aussi l'augmentation majeure du débit cardiaque, qui peut atteindre 20 à 25 $L.min^{-1}$, liée à une augmentation de la fréquence cardiaque, de la contractilité du myocarde et du retour veineux lors d'un exercice dynamique (13). Au cours des exercices intenses réalisés en condition hyperthermique, il s'installe une véritable compétition entre les débits sanguins musculaires et cutanés, qui se fait au détriment de la perfusion splanchnique qui peut atteindre des niveaux très bas.

À l'exercice, l'augmentation du débit sanguin cutané n'est pas suffisante pour équilibrer le bilan thermique (7), ce qui provoque une augmentation de Tc (13). Ce phénomène peut être aggravée par la déshydratation et la diminution du volume sanguin circulant éventuellement induite par la production sudorale (11, 13).

Altérations vasculaires au cours de coup de chaleur d'exercice

Le CCE survient après la phase initiale de compensation entre les demandes métaboliques et thermiques, lorsque les réponses physiologiques ne permettent plus de maintenir Tc ou lorsque la charge thermique ne peut pas être compensée par la thermolyse (7, 11). La physiopathologie du CCE et sa progression vers une dysfonction multiviscérale est une interaction complexe entre les effets directs de l'hyperthermie, des modifications du système nerveux autonome, la réponse inflammatoire systémique et la dysfonction du système de coagulation (2). Ces réponses se caractérisent par des altérations générales du système cardiovasculaire mais aussi par des troubles locaux de la vascularisation cérébrale qui vont favoriser la survenue d'une ischémie cérébrale, qui est au cœur de la phase finale du CCE.

Défaillance cardiovasculaire générale

La faillite cardiovasculaire, qui peut favoriser la survenue de véritables arrêts cardiaques, n'est pas systématique dans le CCE, au contraire de ce qui est observé dans le CCC ou la syncope à l'effort (15). Le conflit entre les nécessités de thermorégulation et de perfusion cérébrale dans un contexte d'hypovolémie est à l'origine de la théorie cardiovasculaire du CC, caractérisée par une défaillance cardiovasculaire liée aux interactions entre redistribution sanguine, déshydratation et défaillance du baroréflexe, dans laquelle la réponse inflammatoire joue un rôle péjoratif.

Redistribution du débit sanguin

Lors de l'exposition aux contraintes chaudes, le dépassement des mécanismes d'adaptation se traduit par l'apparition d'une compétition entre les perfusions cutanées, musculaires, mésentériques, mais aussi cérébrales. Au repos, l'exposition passive au chaud induit une augmentation du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral. Par contre, lors d'un exercice prolongé à la chaleur, la redistribution importante du sang vers les muscles et la peau induit une diminution de la pression veineuse centrale, responsable d'une diminution modérée de la Pression artérielle (PA) et du débit sanguin cérébral (15). Cette diminution est également favorisée par la diminution de la P_ACO_2 induite par l'hyperventilation (2, 3).

Déshydratation

L'exposition à la chaleur induit une perte hydrique et minérale importante du fait de la production de sueur, qui peut atteindre 1 à 2 $L.h^{-1}$. Cette déshydratation à point de départ circulatoire favorise des transferts liquidiens depuis l'espace interstitiel. Si ces pertes ne sont pas corrigées par la prise de boisson à l'effort ou l'apport de solutés après la prise en charge d'un accident, on observe une réduction du volume sanguin circulant (17) et de la pression veineuse centrale (PVC) que l'activation du système rénine-angiotensine (SRAA) induit par la diminution de la perfusion splanchnique, l'augmentation de l'osmolalité plasmatique et l'activation sympathique, ne peut totalement corriger (17).

Lorsque les mécanismes adaptatifs sont dépassés, la réduction du volume sanguin circulant, associée à l'augmentation des lits sanguins cutanés et musculaires, favorise la diminution de la PVC et par conséquent du débit cardiaque (2-4). Quand ce mécanisme altère la capacité de transfert de la chaleur vers la surface corporelle, il favorise l'augmentation de Tc et donc l'installation d'un mécanisme physiopathologique pernicieux (2). Cependant, le rôle exact de la déshydratation est complexe à appréhender. En effet, si elle est un facteur favorisant incontestable de l'épuisement à la chaleur, cela est moins évident pour le CCE. En effet, la plupart des accidents graves surviennent à l'occasion

d'efforts physiques de durée moyenne, 30 minutes à une heure, qui n'ont pas le temps de provoquer une déshydratation importante (4).

Altération du baroréflexe

La diminution de la PA pourrait être provoquée par une défaillance de la régulation centrale de la fonction cardiovasculaire. En effet, l'exposition passive ou active à la chaleur induit une dysfonction du baroréflexe (14, 15) dont la fonction est de corriger les diminutions de la PA par une activation du système nerveux sympathique. Cette dysfonction est caractérisée cliniquement par une majoration de la chute de la PA et de la perfusion cérébrale lors d'un stress orthostatique (18). Si ce mécanisme n'est pas directement responsable du CCE, la perte du principal réflexe de protection contre l'hypotension artérielle favorise la diminution du débit sanguin cérébral (16, 19, 20). Cette dysfonction peut être expliquée, comme dans le choc septique, par un effet direct de la chaleur ou de la réponse inflammatoire, sur les structures bulbaire du baroréflexe et/ou une inhibition de l'activité des centres sympathiques bulbaires (21).

Réponse immuno-inflammatoire

L'un des éléments princeps du CCE est son évolution vers un syndrome immuno-inflammatoire qui participe de façon majeure à la défaillance multiviscérale et intervient donc dans l'installation d'un processus vicieux physiopathologique. L'augmentation de Tc et l'ischémie splanchnique peuvent entraîner une altération fonctionnelle, voire lésionnelle de la paroi intestinale, à l'origine de la translocation dans la circulation portale de fragments bactériens (endotoxines) normalement cantonnés à la lumière intestinale (3, 4). Ces endotoxines vont induire la production de médiateurs de l'inflammation en quantité suffisante pour déborder les capacités de production physiologique de cytokines et métabolites anti-inflammatoires (3). Ainsi, lors du CCE, une augmentation des cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1β, TNF-α et Il-6 est notée dans le plasma mais aussi dans plusieurs structures cérébrales (tronc cérébral, diencéphale, cortex…) (22). De plus, dans un modèle murin de coup de chaleur, l'injection d'antagonistes du récepteur à IL-1 (IL-1ra) induit une amélioration de la survie, une diminution des lésions neuronales et réduit l'ischémie cérébrale (23). En effet, en plus de leur effet pyrogène, les cytokines pro-inflammatoires favorisent l'installation d'une dysfonction endothéliale caractérisée par des altérations de la vasomotricité en deux temps successifs :

– initialement, les cytokines pro-inflammatoires circulantes, en faible quantité, vont diminuer l'activité des eNOS et stimuler la production de TXA_2 et d'ET-1 qui vont limiter la vasodilatation cutanée ce qui va aggraver l'augmentation de la Tc (10) ;

– secondairement, lorsque l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires devient importante, ces cytokines vont stimuler, via la production du facteur nucléaire Kappa B (NF-κB), la transcription de iNOS et de la cyclooxygénase de type 2 (COX-2). Ces protéines vont produire respectivement, de façon massive et non régulée, des médiateurs vasodilatateurs comme le NO et la prostaglandine E2 (PGE2) (10, 24). Ces médiateurs vont alors favoriser une vasodilatation majeure, insensible aux vasoconstricteurs, et un effondrement des résistances vasculaires systémiques.

Ce dernier état correspond à un syndrome hypodynamique, d'évolution défavorable, dont la physiopathologie est très proche du choc septique, avec hypotension, tachycardie et diminution de la perfusion tissulaire (3). Les cytokines induisent également une activation endothéliale responsable d'altérations de la coagulation, classiquement observées au cours du coup de chaleur (15).

Ainsi, les facteurs pyrogènes et les facteurs dérivés de l'endothélium créent un cercle vicieux caractérisé par une augmentation de la température cutanée et un collapsus cardiovasculaire (2, 3).

Atteintes microvasculaires cérébrales

L'observation d'altérations neurologiques initiales et de lésions cérébrales séquellaires ont permis d'identifier le cerveau comme une cible prioritaire du CCE (16). La physiopathologie cérébrale est dominée par une ischémie cérébrale qui favorise l'installation d'un mécanisme physiopathologique délétère (25).

Ischémie cérébrale

Elle est la conséquence de la diminution de la perfusion cérébrale, d'un œdème cérébral, d'une réponse inflammatoire, mais aussi des effets propres de la chaleur et de la production d'espèces radicalaires.

Diminution du débit sanguin cérébral

Au cours de l'exposition à la chaleur, l'augmentation de Tc favorise l'augmentation des besoins énergétiques liés au métabolisme. La fourniture de l'énergie (glucose et O_2) est cependant limitée par la réduction du débit sanguin cérébral d'origine systémique et l'effet inhibiteur de l'hyperthermie sur le métabolisme mitochondrial. Il en résulte une ischémie cérébrale associée à une augmentation de la production de radicaux libres oxygénés (H_2O_2, O_2^-) responsables d'une altération des cellules endothéliales (15, 22). Cette ischémie sera aggravée par une augmentation de la pression intracrânienne, liée à l'installation d'un œdème cérébral.

Effets propres de la chaleur sur les vaisseaux

L'hyperthermie ne constitue pas en soit une condition suffisante de survenue d'un CCE. En effet, l'exercice physique provoque toujours un stockage de chaleur à son commencement qui se traduit par une augmentation de Tc qui peut atteindre, au cours d'un marathon, des valeurs supérieure à 40 °C chez des sujets ne présentant aucun trouble particulier (26). Inversement, des températures profondes ne dépassant pas 39 °C ont été décrites lors de CCE avérés (1, 27). L'hyperthermie doit cependant être considérée comme un facteur aggravant. En effet, l'augmentation de Tc modifie l'autorégulation cérébrale et favorise une augmentation importante de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, qui induisent l'installation d'un œdème cérébral (28).

D'autre part, la chaleur a un effet particulier sur les vaisseaux cérébraux. En effet, contrairement aux autres vaisseaux, l'hyperthermie induit une vasoconstriction des artères carotidiennes (29, 30). Ce mécanisme est lié à un effet direct de la chaleur sur les canaux Ca^{2+} (30) et K^{+} (29) des cellules musculaires lisses des vaisseaux carotidiens. Cette réponse favorise la diminution du flux sanguin cérébral. Enfin, l'augmentation de Tc modifie également directement l'activité des centres hypothalamiques thermorégulateurs, ce qui aggrave les réponses physiopathologiques (31).

Production d'espèces radicalaires

La chaleur entraine une augmentation de la demande métabolique cérébrale, associée à la production de cytokines pro-inflammatoires dans le cerveau qui favorise la production de dérivés radicalaires de l'oxygène. Ces radicaux libres inhibent les protéines de la chaine respiratoire mitochondriale, ce qui entraîne une réduction de la production énergétique et majore le déficit énergétique cérébral. Ils induisent également une augmentation des résistances vasculaires qui aggrave la diminution du débit sanguin cérébral et stimule la production de cytokines pro-inflammatoires (6, 10).

Effets de l'inflammation

Les cytokines pro-inflammatoires produites au niveau général, agiraient sur le cerveau de façon : i) directe par activation des cellules endothéliales ce qui provoque la libération de NO (iNOS), de prostaglandines (PGE_2) et d'ET-1, mais aussi de médiateurs de l'agrégation plaquettaire et de dérivés radicalaires, ii) indirecte par diminution de l'activité sympathique et stimulation du système nerveux vagal. Les cytokines pro-inflammatoires vont donc induire des modifications de la vasomotricité. Cependant, contrairement à ce qui se passe au niveau systémique, les radicaux libres vasoconstricteurs produits en quantité importante et l'effet vasoconstricteur de la chaleur sur les vaisseaux cérébraux inhibent l'effet vasodilatateur du NO et de PGE_2, ce qui conduit à une vasoconstriction cérébrale favorisant la diminution de la pression de perfusion sanguine cérébrale (6).

Conséquences locales de l'ischémie

L'installation d'une ischémie cérébrale sous l'effet de la diminution de la perfusion cérébrale, des modifications de la vasomotricité, d'un œdème cérébral et du stress oxydatif est susceptible d'initier un mécanisme pernicieux aboutissant à des lésions cérébrales (23). Les principaux processus impliqués dans cette cascade sont l'excitotoxicité, l'apoptose et l'inflammation. En effet, l'ischémie cérébrale va tout d'abord favoriser l'activation des cellules endothéliales responsables de la production locale de cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, TNF-α) et de modifications de l'agrégation plaquettaire et de la perméabilité vasculaire.

L'ischémie cérébrale, associée au déséquilibre métabolique, va également instaurer un mécanisme d'altération et de destruction neuronale, l'excitoxicité, qui se caractérise par une augmentation non régulée de neurotransmetteurs, de radicaux libres et de catécholamines. La production en excès de ces substances favorise l'apparition de lésions neuronales, notamment par l'ouverture de canaux calciques membranaires, la production de NO et le stress oxydatif. Ce mécanisme est à l'origine, au niveau hypothalamique, de modifications de la thermorégulation, et au niveau du bulbe rachidien de modifications de l'activité des centres cardiovasculaires qui favorisent la diminution de la sensibilité du baroréflexe et de l'activité du système nerveux sympathique.

Synthèse

Il n'existe probablement pas de mécanisme unique rendant compte du dysfonctionnement cérébral et des lésions cérébrales lors du CCE, mais un ensemble de mécanismes intriqués et cohérents entre eux (fig. 2). La défaillance neurologique, observée dans le CCE, est favorisée par des mécanismes vicieux aboutissant à une ischémie d'origine mixte, par baisse de la perfusion cérébrale et par augmentation des résistances vasculaires cérébrales. Cette réponse est notamment liée à la redistribution des débits sanguins, à la déshydratation, à la production de radicaux libres et à la réponse inflammatoire qui modifient les résistances vasculaires. Des mécanismes locaux, cérébraux, peuvent aggraver cette réponse générale et favoriser l'augmentation de la pression intracrânienne et l'installation d'un œdème cérébral. Ces réponses physiopathologiques, éventuellement aggravées par des lésions hémorragiques liées aux troubles de la coagulation, favorisent la dysfonction cérébrale.

Facteurs de risque systémiques

Parmi les multiples facteurs qui augmentent le risque de CCE, les plus évidents sont ceux qui augmentent la production métabolique de chaleur ou ceux qui gênent la thermolyse (4, 31). Cependant, de nombreux facteurs augmentent la vulnérabilisé individuelle à la chaleur. Parmi ceux-ci, plusieurs affectent directement le système cardiovasculaire, en diminuant les capacités de vasodilatation ou en favorisant la réponse inflammatoire (31).

L'âge

Le CCE survient en milieu militaire le plus souvent au cours des premières semaines de l'entraînement, probablement du fait du plus faible niveau d'aptitude physique des jeunes engagés (3, 4). En effet, l'âge ne semble pas être directement un facteur de risque du CCE (3), contrairement à ce qui est observé dans le CC classique observé de façon très préférentielle aux âges de la vie (3, 15). Cependant, avec le développement du sport chez les séniors et l'allongement du temps de service actif chez les militaires, il conviendra d'être prudent. En effet, on observe avec l'âge une diminution de la tolérance à la chaleur, liée à une altération de la vasodilatation dépendante de l'endothélium (32), du baroréflexe et de la production de sueur (33), à une augmentation du

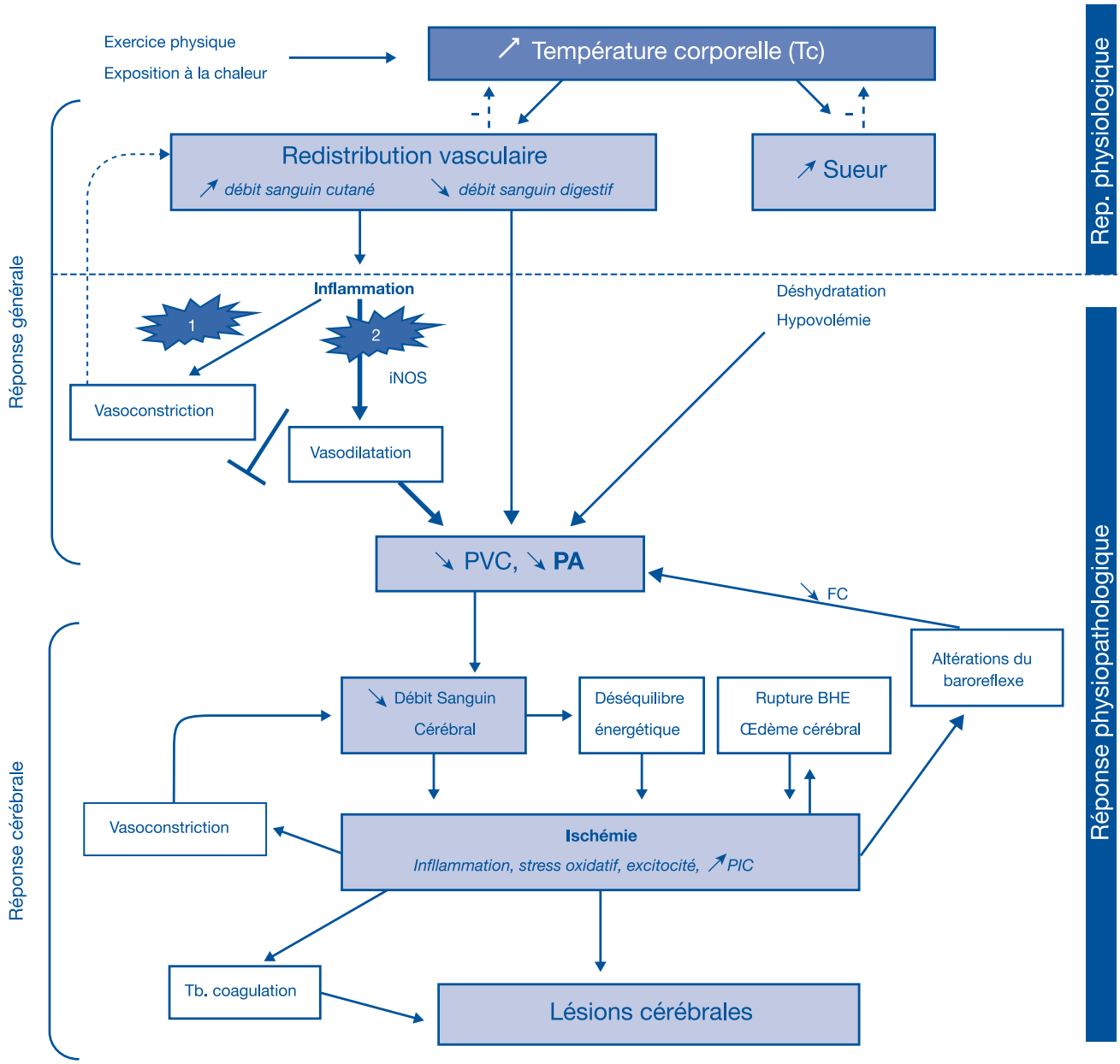


Figure 2. Schéma général des mécanismes physiopathologiques pouvant conduite à une défaillance cardiovasculaire dans le coup de chaleur d'exercice. Les modifications de la vasomotricité induites par l'inflammation se font en deux temps : (1) effet vasoconstricteur aigu et initial lié à la dysfonction endothéliale. (2) vasodilatation importante induite par la production massive de NO (sécrétion d'iNOS). Abréviations : PA, pression artérielle ; PVC, pression veineuse centrale ; FC, fréquence cardiaque ; TC, température corporelle ; BHE, barrière hémato-encéphalique. PIC : Pression intra-crânienne.

stress oxydatif à l'exercice (34) et à une diminution du débit cardiaque maximal (24).

Pathologies cardiovasculaires, psychiatriques ou cutanées

Parmi les pathologies organiques chroniques compatibles avec la réalisation d'un exercice intense et prolongé, certaines anomalies cutanées étendues interférant avec la production sudorale ont été observées chez des sujets victimes d'un CCE, telles que l'exceptionnelle agénésie des glandes sudoripares ou des cicatrices étendues de brûlure (3, 4). Le CC est quand à lui commun chez les personnes présentant des pathologies cardiovasculaires qui prédisposent au collapsus (24) et aux troubles mentaux (3).

Inflammation aiguë ou chronique

Même en l'absence de fièvre, dont les effets sur la thermorégulation sont évidents, la présence d'une

inflammation, aiguë ou chronique, diminue la tolérance à la chaleur. En effet, les inflammations, même de bas grade (post-vaccinale par exemple), induisent des modifications vasculaires caractérisées par une diminution de la vasodilatation des vaisseaux cutanés, liée à une inhibition de la production de NO et de PGI_2 et à une production d'espèces radicalaires, de TXA_2 et d'ET-1 (8). L'inflammation chronique altère également la capacité de l'organisme à faire face à un stress physiologique en inhibant la réponse adaptative immunitaire qui protège physiologiquement contre la dysfonction organique (24). Dans cette hypothèse, tout phénomène immuno-inflammatoire peut être contributif de l'accident, en particulier les infections banales des voies aériennes supérieures fréquemment constatées dans les CCE (2)

Surcharge pondérale

La surcharge pondérale pénalise doublement le sujet sportif : 1) en augmentant la dépense énergétique à niveau de performance égal, donc la production métabolique de chaleur et 2) en diminuant la consommation maximale d'oxygène relative qui conditionne la tolérance à l'exercice en ambiance chaude. Le niveau d'entraînement comme la surcharge pondérale ne semblent pas avoir un impact aussi important que les conditions climatiques. Néanmoins, en milieu militaire, les accidents surviennent plus souvent chez des personnes en surcharge pondérale et avec de faibles performances physiques (4, 35).

Privation de sommeil

En milieu militaire, une privation de sommeil, isolée ou associée à une fatigue physique, est retrouvée dans plus de 20 % des CCE (2, 35, 36). La privation de sommeil pourrait favoriser la survenue d'un CCE par plusieurs mécanismes. Elle induit une réponse immuno-inflammatoire précoce, avec augmentation de la production de TNF-α et de PGE_2, après seulement une nuit de privation totale de sommeil (24, 37, 38). La privation et la restriction de sommeil altèrent également de façon très précoce la vasodilatation dépendante de l'endothélium (37) et diminuent la production de sueur. Enfin des privations de sommeil plus longues, de l'ordre de 40 heures, altèrent également le baroréflexe (37). Si ces réponses à la privation de sommeil ne sont pas en elles-mêmes pathologiques, elles n'en demeurent pas moins des facteurs d'augmentation de la vulnérabilité à la chaleur.

Facteurs génétiques

Heled, et al. (39) ont montré que les sujets ayant le génotype I+ du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) avaient une meilleure tolérance à l'exercice en ambiance thermique chaude. D'autres auteurs ont mis en évidence chez des individus intolérants à la chaleur une transcription moins importante de facteurs tels que *heat shock factor*-1 (HSF-1), NF-κB, TATA-*binding protein associated factor*, *Heat Shock Protein 70*, ce qui favoriserait une mauvaise réponse vasculaire à la chaleur (36).

Traitements médicamenteux

Dans une étude rétrospective menée sur 70 cas de CCE dans l'armée française, environ 30 % des sujets avaient pris des médicaments au cours des 24 heures précédant le CCE (principalement des antibiotiques, des AINS ou du paracétamol) et 11,9 % avaient consommé de l'alcool (35). De nombreux médicaments ou toxiques peuvent entraver la tolérance à la chaleur en altérant la production de sueur (anticholinergiques, antihistaminiques), en diminuant la réponse cardio-vasculaire (bétabloquants, inhibiteurs calciques, AINS, diurétiques…), en modifiant la thermorégulation centrale (antiparkinsoniens, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, modafinil…). Concernant les effets de la caféine sur la tolérance à la chaleur, ils sont variables selon les études. Il semble cependant, que si une consommation chronique ne modifie pas la réponse à la chaleur (41), une prise aiguë importante (6 mg.kg-1) augmenterait la susceptibilité au chaud (42).

Facteurs de prévention

Acclimatation

Le défaut d'acclimatation à la chaleur est fréquemment rapporté, en particulier dans les séries militaires (4). À court terme (quelques jours), l'acclimatation est caractérisée par une moindre contrainte thermique et cardiovasculaire grâce à une sudation plus importance, plus efficace et à une redistribution des fluides corporels. À long terme (plusieurs semaines), l'acclimatation se caractérise par une légère hyperthermie et une sudation moins abondante mais mieux répartie et plus efficace. Ainsi, les personnes acclimatées ont une température cutanée plus faible que les personnes non acclimatées (43).

Entraînement physique

Le faible niveau d'aptitude physique est un facteur de risque du coup de chaleur d'exercice (3, 4). En effet, l'entrainement physique en endurance, d'intensité suffisante, même réalisé en ambiance climatique tempérée, augmente la tolérance à la chaleur (43).

Hydratation

L'état d'hydratation influence de façon importante la tolérance à la chaleur. Sawka, et al. (44) ont en effet montré que la déshydratation (dès 1 % du poids corporel) induit une augmentation de Tc, du rythme cardiaque et une réduction de la durée de l'exercice. Lors d'un exercice à la chaleur, une prise hydrique adaptée avant, pendant l'exercice permet de réduire l'augmentation de Tc (17).

Conclusion

Les modifications vasculaires sont au cœur de la physiopathologie du coup de chaleur d'exercice.

Celles-ci sont complexes et résultent de compétitions entre des mécanismes généraux et locaux liés aux réponses physiologiques et pathologiques à la chaleur comme l'inflammation ou la production de dérivés radicalaires de l'oxygène. La compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués est un challenge pour la mise au point de thérapeutiques nouvelles comme la Recombinant Human Actived Protein C (rhAPC) ou les immuno-modulateurs tels que les antagonistes des récepteurs à l'IL-1, les inhibiteurs de l'activité du facteur NF-kB ou les anticorps anti-endotoxine. Ces traitements améliorent la survie chez l'animal mais doivent encore être évalués chez l'homme. D'autre part, de nombreux facteurs de vulnérabilité individuelle altèrent la réponse vasculaire à la privation de sommeil. L'étude des mécanismes impliqués permettra de comprendre la physiopathologie du CCE et de mettre au point des contremesures protectrices permettant d'améliorer la tolérance aux contraintes climatiques.

Points à retenir

– la physiopathologie cérébrale du coup de chaleur est dominée par une ischémie cérébrale, un œdème cérébral et des modifications majeures de la fonction vasculaire induites par l'inflammation systémique ;

– l'ischémie cérébrale initie un mécanisme pernicieux associant excito-toxicité, apoptose et inflammation locale, aboutissant à des lésions cérébrales ;

– tous les facteurs qui affectent le système cardio-vasculaire ou favorisent la réponse inflammatoire sont des facteurs de risque de survenue du CCE ; c'est en particulier le cas de la privation de sommeil, des états inflammatoires aigus ou chroniques, de la prise de certains médicaments et d'alcool.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sagui E, Abrial A, Duron S, Gazzola S, Brégigeon M, Brosset C. Coup de chaleur d'exercice : clinique et diagnostic. Med Armées, ce numéro.
2. Epstein Y, Roberts WO. The pathopysiology of heat stroke: an integrative view of the final common pathway. Scand J Med Sci Sports 2011.
3. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. N Engl J Med 2002; 346:1978-88.
4. Bourdon L, Koulmann N, Canini F, et al. Le coup de chaleur d'exercice. Encyclopédie médico chirurgicale 2012; In Press.
5. Albukrek D, Bakon M, Moran DS et al. Heat-stroke-induced cerebellar atrophy: clinical course, CT and MRI findings. Neuroradiology 1997;39:195-7.
6. Yang CY, Lin MT. Oxidative stress in rats with heatstroke-induced cerebral ischemia. Stroke 2002;33:790-4.
7. Sauvet F, Banzet S, Koulmann N, Bourdon L. Transferts de chaleurs et coup de chaleur d'exercice. Applications à l'hyperthermie d'exercice et au refroidissement. Med Armées, ce numéro.
8. Korthuis R. Chapitre 3, Régulation of vascular tone. In Sciences MCL (ed) Skeletal Muscle circulation, Edition San Rafael (CA) 2011.
9. Khazaei M, Moien-Afshari F, Laher I. Vascular endothelial function in health and diseases. Pathophysiology 2008;15 49-67.
10. Vila E, Salaices M. Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: H1016-1021.
11. Banzet S, Koulmann N, Bourdon L. Activités physiques et hyperthermie. Med Armées, ce numéro.
12. Kellogg DL Jr. *In vivo* mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. J Appl Physiol 2006;100:1709-18.
13. Johnson JM, Kellogg DL, Jr. Thermoregulatory and thermal control in the human cutaneous circulation. Front Biosci (Schol Ed) 2010;2:825-53.
14. Kellogg DL Jr, Zhao JL, Wu Y. Roles of nitric oxide synthase isoforms in cutaneous vasodilation induced by local warming of the skin and whole body heat stress in humans. J Appl Physiol 2009;107:1438-44.
15. Huisse MG, Pease S, Hurtado-Nedelec M, et al. Leukocyte activation: the link between inflammation and coagulation during heatstroke. A study of patients during the 2003 heat wave in Paris. Crit Care Med 2008;36:2288-95.
16. Canini F, Sagui E, Zagnoli F. Système nerveux, stress et coup de chaleur. Méd. Armées 2012, ce dossier.
17. Koulmann N, Banzet S, Bigard AX. Physical activity in the heat: physiology of hydration recommendations. Med Trop (Mars) 2003;63:617-26.
18. Poh PY, Armstrong LE, Casa DJ, et al. Orthostatic hypotension after 10 days of exercise-heat acclimation and 28 hours of sleep loss. Aviat Space Environ Med 2012;83:403-11.
19. Li PL, Chao YM, Chan SH, Chan JY. Potentiation of baroreceptor reflex response by heat shock protein 70 in nucleus tractus solitarii confers cardiovascular protection during heatstroke. Circulation 2001;103:2114-9.
20. Massett MP, Lewis SJ, Stauss HM, Kregel KC. Vascular reactivity and baroreflex function during hyperthermia in conscious rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000; 279:R1282-9.
21. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. Pharmacol Rev 1999;51:7-61.
22. Bouchama A, Hammami MM, Haq A, et al. Evidence for endothelial cell activation/injury in heatstroke. Crit Care Med 1996;24:1173-8.
23. Lin MT, Kao TY, Jin YT, Chen CF. Interleukin-1 receptor antagonist attenuates the heat stroke-induced neuronal damage by reducing the cerebral ischemia in rats. Brain Res Bull 1995;37:595-8.
24. Leon LR, Helwig BG. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. J Appl Physiol 2010;109:1980-8.
25. Lin MT. Pathogenesis of an experimental heatstroke model. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999; 26:826-7.
26. Maron MB, Wagner JA, Horvath SM. Thermoregulatory responses during competitive marathon running. J Appl Physiol 1977;42:909-14.
27. Saissy JM, Pats B, Auroy Y. Exertion heat stroke and acute liver insufficiency. Ann Fr Anesth Reanim 1997;16:316.
28. Kiyatkin EA, Sharma HS. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature. Neuroscience 2009; 161:926-39.
29. Thulesius O. Thermal reactions of blood vessels in vascular stroke and heatstroke. Med Princ Pract 2006;15:316-21.

30. Mustafa S, Thulesius O, Ismael HN. Hyperthermia-induced vasoconstriction of the carotid artery, a possible causative factor of heatstroke. J Appl Physiol 2004;96:1875-8.
31. Coris EE, Ramirez AM, Van Durme DJ. Heat illness in athletes: the dangerous combination of heat, humidity and exercise. Sports Med 2004;34:9-16.
32. Sauvet F, Mahe G, Chennaoui M, et al. Acetylcholine chloride as a potential source of variability in the study of cutaneous vascular function in man. Microvasc Res 2011;82:190-7.
33. Srivatsan M, Peretz B. Effect of acetylcholinesterase inhibition on behavior is age-dependent in freely moving Aplysia. Behav Brain Res 1996;77:115-24.
34. Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007; 292: R18-36.
35. Courbin P. Les facteurs individuels et météorologiques prédisposants au coup de chaleur d'exercice (CCE) en milieu militaire. In Edition Créteil: Thèse de médecine, Université ParisXII 2009 : 85 p.
36. Rav-Acha M, Hadad E, Epstein Y, et al. Fatal exertional heat stroke: a case series. Am J Med Sci 2004; 328: 84-7.
37. Sauvet F, Leftheriotis G, Gomez-Merino D, et al. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. J Appl Physiol 2010;108:68-75.
38. Chennaoui M, Sauvet F, Drogou C, et al. Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) levels in healthy men. Cytokine 2011.
39. Heled Y, Moran DS, Mendel L, et al. Human ACE I/D polymorphism is associated with individual differences in exercise heat tolerance. J Appl Physiol 2004;97:72-6.
40. Moran DS, Eli-Berchoer L, Heled Y, et al. Heat intolerance: does gene transcription contribute? J Appl Physiol 2006;100: 1370-6.
41. Armstrong LE, Casa DJ, Maresh CM, Ganio MS. Caffeine, fluid-electrolyte balance, temperature regulation, and exercise-heat tolerance. Exerc Sport Sci Rev 2007;35:135-40.
42. Kellawan JM, Stuart-Hill LA, Petersen SR. The effects of caffeine during exercise in fire protective ensemble. Ergonomics 2009; 52:1445-54.
43. Launay JC. Les dapatation croisées climatiques chez l'humain: caractérisations, mécanismes et risques thermophysiologiques. In Edition Université Claude Bernard - Lyon I 2008.
44. Sawka MN, Francesconi RP, Young AJ, Pandolf KB. Influence of hydration level and body fluids on exercise performance in the heat. Jama 1984; 252:1165-9.