

L'hypothermie induite en réanimation : un sujet brûlant ?

Induced-hypothermia in the intensive care unit: a hot topic?

E. L'Her

Réanimation et urgences médicales, CHU de la Cavale-Blanche, boulevard Tanguy-Prigent, 29609 Brest cedex, France

Résumé

L'hypothermie est de plus en plus fréquemment utilisée en réanimation, afin de protéger le cerveau et le cœur des lésions d'ischémie-reperfusion ou post-traumatiques. Elle est susceptible d'activer divers processus cellulaires protecteurs et d'avoir des propriétés anti-inflammatoires. L'hypothermie est la plupart du temps induite de façon non invasive et modérée (32–34 °C). Cependant si l'hypothermie semble promise à un bel avenir en réanimation, il ne faut pas occulter ses effets secondaires potentiels, susceptibles de limiter ses bénéfices ; Il ne faut pas non plus oublier qu'en dehors de l'arrêt cardiocirculatoire et malgré de multiples arguments expérimentaux et cliniques, le niveau de preuve quant à son utilisation dans d'autres pathologies reste limité. Nous essayerons également de dégager les aspects pratiques telles que les modalités pratiques de refroidissement, ainsi que les durées optimales de refroidissement ou de réchauffement ultérieur.

© 2005 Publié par Elsevier SAS pour Société de réanimation de langue française.

Abstract

Hypothermia is more and more frequently induced in the intensive care unit, in order to protect the brain and the heart from ischemia-reperfusion and post-traumatic lesions. It may activate various protective cellular processes and have anti-inflammatory properties. Hypothermia is most of the time induced in a non-invasive and moderate way (32–34 °C). However if hypothermia seems promised to widespread applications in intensive care, one should not forget its potential side effects, likely to limit its benefit; It should not either be occulted that apart from the cardiocirculatory arrest and in spite of multiple experimental and clinical arguments, the level of proof for its use in other pathologies remains limited. We will also try to release the practical aspects such as the practical methods of cooling, as well as the optimal durations of cooling or later reheating.

© 2005 Publié par Elsevier SAS pour Société de réanimation de langue française.

Mots clés : Arrêt cardiaque ; Hypothermie induite ; Ischémie ; Reperfusion

Keywords: Cardiac arrest; Induced hypothermia; Ischemia; Reperfusion

1. Introduction

L'hypothermie est définie par une température corporelle inférieure à 35 °C ; elle est considérée comme modérée entre 32 et 35 °C, et sévère en dessous 32 °C. L'hypothermie induite (HI) est définie par une diminution contrôlée de la température corporelle, dans un but thérapeutique ; elle se différencie en cela de l'hypothermie accidentelle (au décours d'un poly-traumatisme, d'une noyade, ou d'une pneumopathie à pneumocoque par ex.), au cours de laquelle la baisse de tempé-

ture corporelle n'est pas contrôlée (HNC). La distinction entre HI et HNC est essentielle lors de l'analyse de la littérature. En effet, si l'HNC est souvent considérée comme un facteur pronostique défavorable indépendant, plusieurs études suggèrent que l'HI serait quant à elle susceptible d'améliorer le pronostic des patients dans diverses situations pathologiques [1].

Un nombre important d'études expérimentales et cliniques ont été publiées ces dernières années sur le rôle thérapeutique potentiel de l'HI en réanimation. Si un grand nombre des études expérimentales concernent des pathologies neurologiques, les mécanismes physiopathologiques mis en

Adresse e-mail : erwan@lher.net (E. L'Her).

jeu (en particulier les lésions induites par l'ischémie–reperfusion) sont comparables que l'on s'intéresse au neurone ou à la cellule myocardique.

L'objectif de cette revue générale est de faire une synthèse des données disponibles, afin de dégager les indications potentielles et modalités pratiques d'administration de cette thérapeutique en réanimation.

2. Historique

Le concept « d'hibernation thérapeutique » n'est pas nouveau ! Hippocrate suggérait déjà d'immerger les patients présentant une hémorragie aiguë dans la neige et la glace [1]. Le chirurgien militaire Larrey avait quant à lui observé au décours des grandes batailles napoléoniennes que les soldats blessés se tenant loin du feu de camp survivaient plus longtemps que ceux placés près du foyer.

La première description médicale d'une utilisation de l'HI date de 1937, quand Temple Fay refroidit une patiente cancéreuse à 32 °C pendant 24 heures, afin de la soulager des douleurs induites par des métastases multiples. Ce premier essai clinique faisait suite à des expérimentations en laboratoire suggérant un effet de l'hypothermie sur la croissance tumorale. L'HI était à l'époque réalisée par immersion dans une baignoire pleine de glace, après sédation orale par barbituriques. La patiente était ensuite réchauffée progressivement et semblait présenter des signes cliniques d'amélioration. Ce résultat ne sera malheureusement pas confirmé par le même auteur dans une série consécutive de 123 patients [2]. Par la suite, Fay continua à développer le concept d'HI au décours d'un traumatisme crânien [3]. L'HI devint dès 1950 le « standard » en termes de neuroprotection au cours de la chirurgie cardiaque [4]. Les militaires français ont par ailleurs utilisé l'HI lors d'interventions chirurgicales à Dien Bien Phu. Dans les années 1960, l'observation d'effets secondaires sévères dans diverses séries cliniques utilisant une hypothermie plus profonde (30 °C), associée aux progrès de la réanimation, fera oublier cette thérapeutique jusqu'à une période récente.

3. Indications potentielles de l'hypothermie induite

Depuis ces « balbutiements » historiques, qui définissaient cependant déjà les principales indications actuelles de l'HI, de nombreuses études expérimentales et séries cliniques ont suggéré son intérêt potentiel dans diverses situations pathologiques (cf. **Tableau 1**). Si la grande majorité de ces indications potentielles découlent d'études expérimentales, d'autres indications telles que la neuroprotection au décours d'un arrêt cardiocirculatoire bénéficient d'un niveau de preuve plus important.

Quelle que soit la pathologie considérée, le justificatif physiopathologique de l'utilisation de l'HI est lié à la neuroprotection et/ou à la prévention des lésions d'ischémie–reperfusion par les radicaux libres.

Tableau 1

Indications potentielles de l'hypothermie induite en réanimation

Domaine d'Intérêt	Indications Potentielles
<i>Neurochirurgie / Neurologie</i>	Traumatisme crânien sévère AVC hémorragique AVC ischémique Lésion médullaire traumatique Intoxication au Monoxyde de Carbone État de Mal Épileptique Embolie gazeuse cérébrale Diminution de la PIC au cours de diverses pathologies médicales : éclampsie, encéphalopathie hépatique, encéphalite virale, méningite bactérienne...
<i>Traumatologie</i>	Choc hémorragique Brûlures étendues
<i>Réanimation Respiratoire</i>	SDRA Asthme aigu grave
<i>Cardiologie</i>	Troubles du rythme réfractaires Arrêt cardiocirculatoire Choc cardiogénique Infarctus du myocarde en cours de revascularisation
<i>Divers</i>	Syndrome de Reye Sepsis sévère

AVC : accident vasculaire cérébral ; PIC : pression intracrânienne ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

4. Mécanismes physiologiques et effets biologiques de l'hypothermie

4.1. Physiologie de la régulation thermique

Dans des conditions physiologiques normales, la température centrale du mammifère est régulée de façon stricte autour d'un point de référence, situé chez l'homme à 37 °C. Les mécanismes mis en jeu afin de réguler cette température centrale visent à une modification des échanges thermiques entre le compartiment « central » et la périphérie (peau et extrémités) par vasoconstriction ou vasodilatation (mécanisme de diffusion), sudation (évaporation), ou à une production directe de chaleur par les frissons au niveau des muscles du tronc ou des racines. D'autres mécanismes d'échange thermiques tels que la convection (*échange thermique direct entre une surface et l'air*), la conduction (*échange thermique direct entre deux surfaces*) ou la radiation (*échange thermique entre deux surfaces par radiation électromagnétique, sans contact direct*) ne sont habituellement pas mis en jeu chez un sujet sain autonome, mais sont déterminants chez un sujet inconscient, allongé sur le sol, et a fortiori chez un patient sédaté [5]. La conductivité thermique de l'eau étant nettement supérieure à celle de l'air, la peau mouillée conduira beaucoup mieux la chaleur et facilitera ainsi le refroidissement des patients.

4.2. Conséquences pratiques lors de l'induction d'une hypothermie

Face à une hypothermie (intentionnelle ou contrôlée) l'organisme va tenter de rétablir l'homéostasie, sous réserve

d'une commande centrale normale. Le premier mécanisme qui sera mis en jeu sera de limiter la perte de chaleur par le biais d'une vasoconstriction cutanée, puis une augmentation directe de la production de chaleur par les frissons, et enfin par une augmentation du métabolisme des graisses. Ces mécanismes physiologiques de compensation peuvent rendre difficile l'induction volontaire de l'hypothermie en réanimation.

La survenue de frissons est à elle seule susceptible d'augmenter la consommation en oxygène (*i.e.* la consommation énergétique) de 40 à 100 %, supprimant alors tout le bénéfice potentiel induit par une hypothermie, qui vise avant tout à mettre le patient en situation « d'hibernation métabolique » [6,7].

Ces mécanismes compensateurs potentiels justifient donc dans tous les cas l'administration de sédatifs (barbituriques, opiacés), ainsi que celle de curares dans la grande majorité des cas, tout au moins durant la phase initiale de refroidissement.

4.3. Effets métaboliques et cellulaires de l'hypothermie

L'HI a de multiples effets cellulaires, dont celui de modifier les flux métaboliques et donc la consommation énergétique. Si pendant longtemps l'HI a été essentiellement utilisée dans l'optique de cette épargne métabolique, il semblerait que d'autres effets cellulaires jouent un rôle tout aussi important. Les effets de l'HI sur la coagulation, l'immunité et le système cardiovasculaire seront quant à eux plus spécifiquement abordés lors de la discussion des effets secondaires potentiels.

4.3.1. Effets métaboliques de l'hypothermie

Cette notion de diminution des flux métaboliques avec l'hypothermie (et donc de la consommation énergétique) est à l'origine même du concept « d'hibernation métabolique ». L'HI est susceptible de modifier l'ensemble des processus intracellulaires enzymatiques, dont la glycolyse et la respiration mitochondriale qui sont les principales sources énergétiques de l'organisme. Ces effets sur le métabolisme vont s'appliquer quelque que soit le type cellulaire ou l'organe.

4.3.1.1. Au niveau cérébral. Les effets métaboliques de l'HI ont été particulièrement étudiés au niveau cérébral. Pour chaque diminution de 1 °C de température, le métabolisme énergétique cérébral diminue de 6–7 % [8]. Le flux métabolique étant un des déterminants essentiels de l'oxygénation cérébrale, l'HI est susceptible d'améliorer la perfusion cérébrale au niveau des zones ischémiques [9].

4.3.1.2. Au niveau des autres organes. Le Q_{10} est une grandeur virtuelle permettant d'illustrer l'effet global d'une variation de température sur un processus métabolique. Le Q_{10} de l'ensemble des processus énergétiques dans le règne animal (mais également une grande partie du règne végétal) est d'environ 2,5, ce qui signifie que pour une variation de 10 °C

de la température de réaction, la grandeur mesurée va varier d'un facteur égal à 2,5 : *i.e.* pour une diminution de température corporelle de 5 °C, les flux glycolytiques ou la respiration mitochondriale vont diminuer de 20 % [10].

En clinique, lorsque la dépense énergétique globale est mesurée par calorimétrie indirecte, l'HI génère effectivement une diminution de la dépense énergétique totale chez les patients de réanimation [11]. Cette réduction de la dépense énergétique est susceptible de diminuer la demande ventilatoire [12] et d'avoir des effets directs sur les gaz du sang artériels avec en particulier une baisse de la $PaCO_2$ [13].

4.3.2. Autres effets cellulaires de l'hypothermie

De nombreuses études expérimentales ont confirmé les effets bénéfiques de l'HI en termes de limitation des lésions d'ischémie–reperfusion [14,15], ainsi que de préservation de la microcirculation et de la fonction endothéliale [16,17] au niveau cérébral, comme au niveau des autres organes. Cet impact majeur de l'HI sur la limitation des lésions post-ischémiques peut être mis en jeu par le biais d'effets cellulaires divers [18].

4.3.2.1. Diminution de la production de radicaux libres. L'HI diminue de façon significative la production de NO, qui joue un rôle majeur dans le développement des lésions post-ischémiques au niveau cérébral, myocardique, mais également au cours du sepsis. Les radicaux libres oxygénés (ROS), sont des médiateurs cellulaires essentiels dans la transition d'une lésion cellulaire vers la mort cellulaire ou l'induction de l'apoptose. Ces médiateurs cellulaires sont produits en excès lors de l'ischémie, et en particulier lors de la phase de reperfusion qui s'ensuit. La réaction cellulaire à l'ischémie–reperfusion peut être tellement intense que les principaux mécanismes compensateurs sont dépassés. Dans ce cadre, l'intérêt de l'HI sera d'éviter une surproduction de ROS [19] par le biais d'une limitation des flux métaboliques (en particulier, une diminution de la respiration mitochondriale), et ainsi de permettre aux mécanismes compensateurs de faire face.

4.3.2.2. Diminution des médiateurs pro-inflammatoires. De multiples processus inflammatoires sont mis en jeu lors d'une atteinte cellulaire ischémique, en particulier lors de la phase de reperfusion [20]. Les médiateurs pro-inflammatoires comme le TNF α et l'IL1 sont relargués en grande concentration par de multiples types cellulaires au cours de la phase de reperfusion. Ces médiateurs sont responsables d'une accumulation de cellules inflammatoires dans la zone infarctée, elles-mêmes responsables d'une aggravation des lésions cellulaires par leur action phagocytaire, la synthèse d'éléments toxiques, ou la stimulation d'autres processus immunitaires. L'HI réduit ce processus inflammatoire de façon significative, qu'il s'agisse d'études expérimentales ou cliniques [21,22].

4.3.2.3. Stabilisation de la perméabilité membranaire/effet sur les canaux calcium. Les phénomènes d'ischémie–reperfusion diminuent de façon significative la fluidité et l'intégrité des membranes phospholipidiques cellulaires, conduisant à l'apparition de lésions cellulaires et à leur mort. Le rôle du calcium dans la mort cellulaire est évoqué depuis longtemps dans la majorité des processus de mort cellulaire, quel qu'en soit l'origine (nécrose myocardique, accident vasculaire cérébral ischémique, coma hypoglycémique, ou encore état de mal épileptique) [23]. Lors de l'ischémie cellulaire, il existe un couplage net entre un flux important de calcium vers le cytosol, son accumulation au sein de la mitochondrie et du réticulum endoplasmique et la production de radicaux libres. Cette accumulation de calcium au sein de la mitochondrie semble être le facteur précédant les lésions et la mort cellulaire. L'entrée de calcium dans la cellule est sous la dépendance de canaux ioniques spécifiques, mais également par d'autres canaux moins spécifiques qui peuvent être ouverts par les radicaux libres [24]. L'hypothermie modérée semble susceptible de stabiliser la perméabilité membranaire, de limiter les phénomènes d'acidoses intracellulaires délétères [25], ainsi que de limiter le passage de calcium impliqué dans la majorité des processus de mort cellulaire [23].

L'augmentation de la stabilité membranaire au niveau de la barrière hémato-méningée, ou de la paroi vasculaire en général, est de plus susceptible de limiter la formation d'œdème [26]. Des études expérimentales anciennes [27] et plusieurs études cliniques récentes ont confirmé le fait que l'HI permettait de diminuer la pression intracrânienne de façon significative [28,29].

5. Effets secondaires potentiels

L'hypothermie est un facteur pronostique défavorable au cours de diverses pathologies aiguës telles que le polytraumatisme, les infections bactériennes sévères, ou la période postopératoire [30]. Au décours d'un polytraumatisme, les trois facteurs pronostiques défavorables que sont l'hypothermie, l'acidose métabolique, la coagulopathie, sont d'ailleurs souvent observés de façon concomitante. L'hypothermie est alors le plus souvent la conséquence d'une perte de chaleur débutant dès le traumatisme, aggravée par l'hypoperfusion tissulaire, l'immobilité, le remplissage vasculaire massif avec des solutés froids, le recours à une sédation et une analgésie, et les interventions chirurgicales avec ouverture péritonéale ou thoracique. La grande majorité des séries cliniques sur les effets secondaires sont des cas d'HNC. Les effets délétères potentiels de cette HNC sont le risque d'arythmies, une hyperdiurèse, une acidose métabolique, une déviation vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, et des troubles de la coagulation avec thrombopathie et chute des différents facteurs de coagulation. Dans les séries cliniques prospectives d'HI modérée, les effets secondaires sont en fait relativement rares ou peu graves.

5.1. Effets cardiovasculaires de l'hypothermie

5.1.1. Effets électrocardiographiques

L'hypothermie est initialement associée à une tachycardie sinusale réflexe, puis assez rapidement à une bradycardie. Cette bradycardie peut être la conséquence directe de « l'hibernation métabolique », mais elle est également la conséquence directe de l'hypothermie sur le myocarde. De nombreuses anomalies électrocardiographiques peuvent être observées, dont la survenue de l'onde J d'Osborne, ou en « bosse de chameau », observée chez 80 % des sujets à partir de 32–33 °C (cf. Fig. 1). Cette onde J correspond à un retard de conduction intraventriculaire, vraisemblablement liée à des modifications de flux ioniques (en particulier du calcium) induits par l'hypothermie au niveau des myocytes. Son amplitude est d'autant plus grande que l'hypothermie est profonde.

Les arythmies surviennent essentiellement en dessous de 32 °C, avec initialement une fibrillation auriculaire, puis en dessous de 28 °C des troubles du rythme ventriculaire. Ces troubles du rythme sont peu fréquents lors d'une HI modérée.

5.1.2. Effets hémodynamiques et coronariens

Si des études expérimentales ont suggéré un risque de vasoconstriction coronaire lors de l'induction d'une hypothermie chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, de multiples études expérimentales ont confirmé comme lors de l'AVC ischémique que l'HI était susceptible de diminuer la zone d'infarctus [31]. Par ailleurs, l'HI a été utilisée avec succès dans une étude clinique randomisée chez 42 patients présentant un infarctus du myocarde et bénéficiant d'une revascularisation par angioplastie [32]. Dans cette étude, les auteurs observaient une tendance à une taille inférieure des zones infarctées et une diminution de l'incidence des complications cardiaques majeures chez les 21 patients traités par HI dans les trois heures suivant la revascularisation. Le risque coronaire majeur lié à l'HI est observé lors des phases de refroidissement, puis de réchauffement, au cours desquelles la survenue de frissons est susceptible d'induire une augmentation brutale de la demande en oxygène. Ceci impose à la phase initiale de curariser les patients ; après obtention de la température cible de 32–34 °C, la curarisation peut être levée, pour dans certains cas être reprise en cas de problèmes lors du réchauffement. En cas d'hypothermie plus sévère, la curarisation semblerait nécessaire de façon continue, car les frissons réapparaissent en dessous de 32 °C.

Comme pour les autres organes, l'HI va entraîner une diminution de la consommation myocardique en oxygène et donc du débit cardiaque. Cette diminution du débit cardiaque est d'environ 25 %, associée à une augmentation des résistances vasculaires et de la pression veineuse centrale. En dessous de 30 °C, ce qui sort de notre cadre d'intérêt, peuvent apparaître des troubles de la contractilité.

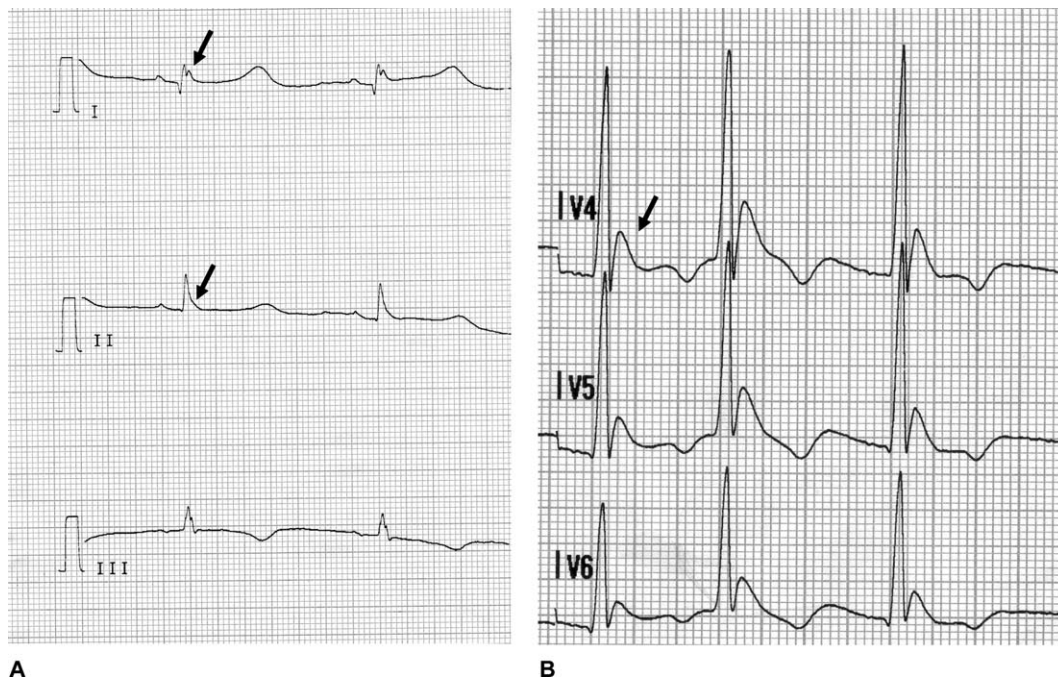


Fig. 1. Tracés électrocardiographiques typiques de patients en hypothermie accidentelle.

A : Patiente de 46 ans ayant ingéré des hypnotiques dans un but suicidaire et retrouvée allongée par terre, depuis environ 24 heures ; température corporelle = 31 °C.

B : Patient de 31 ans ayant ingéré une grande quantité d'alcool et retrouvé au matin allongé dans un arrêt de bus ; température corporelle = 28 °C.

La flèche indique l'onde J d'Osborne ; l'amplitude de cette onde J est inversement proportionnelle à la profondeur de l'hypothermie.

5.2. Effets sur la coagulation

Les anomalies de la coagulation observées lors d'une hypothermie ne sont pas mises en évidence par les tests biologiques classiques. De plus, les différents tests sont habituellement réalisés à une température de référence de 37 °C.

Les saignements induits par l'hypothermie sont une cause de morbidité et de mortalité au décours d'un polytraumatisme et en période postopératoire [33]. Entre 33 et 37 °C les troubles de l'hémostase sont essentiellement liés à des défauts de l'agrégabilité plaquettaire. En dessous de 33 °C, des troubles de la fonction plaquettaire elle-même, ainsi que des déficits complexes en facteurs de la coagulation sont susceptibles d'apparaître.

Ces données sur les effets secondaires de l'hypothermie sont cependant dérivées d'études cliniques chez des patients présentant une HNC. Il n'existe par ailleurs aucun élément formel permettant de prouver que les effets sur la coagulation, comme la nécessité accrue de transfusion au décours d'un polytraumatisme en cas d'HNC, soient liés à la survenue de l'HNC elle-même ou bien à la coagulopathie induite par le remplissage vasculaire, les saignements actifs, la fibrinolyse, et l'acidose métabolique [34].

5.3. Effets immunitaires et risque d'infection nosocomiale

Comme cela a déjà été abordé précédemment, il existe de multiples arguments expérimentaux permettant d'évoquer un effet de l'hypothermie sur la fonction immunitaire, par le biais d'une inhibition de la production de cytokines pro-

inflammatoires [35,36] et d'une diminution du pouvoir chimiotactique et phagocytaire des leucocytes [37].

L'augmentation réelle des infections nosocomiales au cours d'une HI modérée est également sujet de controverse [5]. Une fois de plus le risque accru d'infection de plaies évoqué par certains auteurs, par exemple, est essentiellement observé dans des séries cliniques de patients ayant présenté une HNC.

6. Résultats cliniques

Seules seront abordées dans ce chapitre les indications bénéficiant d'un nombre suffisant d'arguments expérimentaux et cliniques permettant d'envisager leur application actuelle ou future.

6.1. Hypothermie induite au décours d'un arrêt cardiocirculatoire

Les lésions cérébrales survenant au décours d'un arrêt cardiocirculatoire (ACC) sont liées à l'hypoxie durant la phase d'arrêt, mais également aux radicaux libres et autres médiateurs produits pendant la phase de reperfusion [38]. L'agression cérébrale persiste de nombreuses heures après la reprise d'une activité circulatoire spontanée, en l'absence de tout déficit d'oxygénation [38]. P

Plusieurs études cliniques randomisées ont clairement démontré l'intérêt de l'HI au décours d'un ACC en termes de limitation de la mortalité et de la morbidité des patients.

Soixante-dix-sept patients ont été inclus dans l'étude australienne de Bernard et al. [39]. La température corporelle cible était de 33 °C, le refroidissement étant débuté dès la prise en charge préhospitalière et maintenu pendant une durée de 12 heures. Si les auteurs n'objectaient pas de différence en termes de survie, la récupération neurologique était nettement supérieure chez les patients traités par HI (43 vs. 21 % de récupération *ad integrum* ou déficit mineur ; $p = 0,046$). L'étude européenne publiée la même année objectivait des résultats similaires en termes de récupération neurologique, ainsi qu'une diminution de la mortalité à six mois (41 vs. 55 % ; RR 0,74 ; IC95 % 0,58–0,95) [40]. Aucune différence en termes d'effets secondaires n'était observée entre les deux bras de randomisation, en particulier en terme d'infection nosocomiale ou de complication hémorragique. La température corporelle cible était de 32–34 °C, le refroidissement étant débuté après une durée médiane de 105 minutes. et maintenu pendant une durée de 24 heures. Dans les deux études, la température cible n'était atteinte en moyenne qu'en huit heures et le refroidissement était réalisé de façon simple par voie externe.

Les critères d'inclusion de ces deux études sont essentiels à aborder. Dans les deux cas, seuls étaient inclus les patients ayant présenté un ACC en présence de témoin, réanimés en moins de 5–15 minutes, avec lors de la prise en charge initiale un trouble du rythme ventriculaire sur le tracé électrocardiographique, et une durée de réanimation inférieure à 60 minutes avant reprise d'une activité circulatoire spontanée (rapidité d'alerte et de réanimation). Au final, dans l'étude européenne seuls 275 patients étaient inclus sur un total de 3551 patients éligibles [40].

Au total et même si une controverse subsiste quant à l'efficacité de l'HI au décours de l'ACC sur une population de patients plus large avec des critères d'application moins restrictifs [41], les multiples données physiopathologiques combinées aux résultats des essais cliniques disponibles justifient son utilisation en routine, dans le cadre de prescription et d'application définis.

6.2. Hypothermie induite au décours d'une agression cérébrale aiguë

Les stratégies prophylactiques ou thérapeutiques proposées pour la « neuroprotection » sont nombreuses, mais leur succès en clinique humaine reste la plupart du temps limité. L'HI sévère (de 32 à 28 °C) a été utilisée dans plusieurs séries mais elle est clairement associée à de nombreux effets secondaires et ne sera pas abordée ici.

6.2.1. Hypothermie induite au décours d'un traumatisme crânien sévère

Au décours d'un traumatisme crânien sévère, certaines zones cérébrales sont hyperperfusées et d'autres hypoperfusées, en raison d'une perte de l'autorégulation. Des zones d'ischémies cérébrales plus ou moins étendues sont susceptibles de survenir dans les jours suivant le traumatisme [42].

Comme au décours d'un AVC ischémique, l'objectif de l'HI sera de diminuer la consommation énergétique et de diminuer les lésions d'ischémie–reperfusion. De plus, l'HI permettra de contrôler les niveaux de pression intracrânienne (PIC) [28] fréquemment élevés chez ces patients et d'agir comme anticonvulsivant [43].

Avec l'ensemble de ces arguments théoriques, après quelques études expérimentales et cliniques prometteuses [44,45], des séries cliniques prospectives randomisées permettront de définir plus précisément les indications et modalités pratiques d'application : hypothermie modérée en cas de PIC élevée ; maintien d'une normothermie en cas de PIC stable [46–48]. Cependant, le nombre de patients inclus dans ces études reste limité. Dans une étude prospective randomisée ayant inclus 392 patients présentant un traumatisme crânien sévère, objectivant par ailleurs un impact franc de l'HI sur la stabilisation de la PIC, les auteurs concluaient à un impact nul sur la mortalité à six mois [28]. Plusieurs biais méthodologiques de cette étude ont été soulignés : critères d'exclusion trop larges, avec en particulier l'exclusion des patients hypoxiques ou présentant une hypotension persistante au décours de la réanimation initiale, alors que ces patients étaient susceptibles de profiter de l'HI ; délai d'application de l'HI tardif, en moyenne huit heures après le traumatisme crânien ; réchauffement dès la 48^e heure, indépendamment du niveau de PIC, alors qu'il est également démontré qu'une augmentation de la PIC est susceptible de survenir lors du réchauffement. Des analyses post-hoc de l'étude de Clifton et al., mettaient également en évidence une différence en termes de remplissage vasculaire entre les deux groupes de patients, ainsi qu'un bénéfice dans des sous-groupes particuliers de patients [49]. Dans une méta-analyse récente prenant en compte les résultats de 12 études cliniques randomisées sur l'utilisation de l'HI pendant une durée supérieure à 12 heures au décours d'un traumatisme crânien sévère, McIntyre et al., concluaient à un bénéfice de l'HI dans cette indication : réduction de 19 % du risque de décès (IC 95 % 0,69–0,96) et de 22 % du risque d'une évolution neurologique défavorable (IC 95 % 0,63–0,98) [7]. Les facteurs pronostiques identifiés étaient une température cible de 32–33 °C, une durée de maintien en hypothermie supérieure à 24–48 heures, ainsi qu'un réchauffement en moins de 24 heures (donnée discordante par rapport aux données antérieurement considérées comme acquises).

Au total, il existe de forts arguments théoriques justifiant le recours à une hypothermie au décours d'un traumatisme crânien [7,49] et l'effet de l'HI semble acquis en termes de limitation de la PIC. Cependant, des résultats discordants en termes d'amélioration du pronostic des patients lors des principales études cliniques randomisées justifient la prudence dans son application en routine.

6.2.2. Hypothermie induite au décours d'un accident vasculaire cérébral ischémique

Si l'ischémie cérébrale survient de façon plus rapide qu'au décours d'un traumatisme crânien et que la revascularisation

n'est que très rare à l'exception d'une thrombolyse, la fenêtre thérapeutique pour l'HI est vraisemblablement plus petite. Cependant, comme cela a précédemment été évoqué en particulier dans le chapitre sur l'arrêt cardiocirculatoire, l'agression cérébrale se poursuit bien au-delà de la phase d'ischémie, par le biais des médiateurs produits durant la reperfusion, ce qui laisse malgré tout une place théorique pour l'HI dans cette indication.

Si des arguments théoriques nombreux ainsi que plusieurs études cliniques préliminaires existent [50,51], aucune étude randomisée n'est à ce jour disponible. La méta-analyse Cochrane publiée en 2000 incluant les résultats de plusieurs séries ouvertes publiées entre 1980 et 1999 concluait que des études randomisées étaient nécessaires en raison d'arguments favorables à son utilisation, mais que cette stratégie ne pouvait être préconisée en routine [52].

7. Application et problèmes pratiques

7.1. Induction d'une hypothermie thérapeutique

L'HI modérée (32–35 °C) est la plupart du temps induite assez facilement de façon non invasive. Elle engendre bien moins d'effets secondaires que l'hypothermie sévère (< 32 °C) utilisée dans certaines séries. La physiologie de la régulation thermique abordée précédemment permet de définir un cadre thérapeutique initial assez simple :

- sédation profonde par agents intraveineux (benzodiazépines, barbituriques, opiacés) ;
- curarisation initiale (afin de prévenir la survenue de frissons ; ceux-ci disparaissent à 32 °C, permettant alors de lever la curarisation) ;
- refroidissement par voie externe : par convection (flux d'air pulsé par un ventilateur ou par effet *Peltier*) ; par conduction (matelas à circulation d'eau thermostatés, asservis à la température corporelle du patient ; draps mouillés) ; par conduction et diffusion (packs de glace ; en évitant le contact direct afin de limiter la vasoconstriction) ; une conjonction de l'ensemble de ces « techniques ».

Ce protocole simple permet dans la grande majorité des cas d'obtenir une température cible de 32 °C en quatre à six heures. Les dispositifs à circulation d'eau thermostatés actuels (cf. Fig. 2) ont de plus l'avantage de permettre un contrôle fin de la température cible, en adaptant en permanence la température de l'eau du circuit à celle du patient [53]. Cette régulation automatique des variations thermiques est intéressante lors de la phase de refroidissement, mais plus encore lors de la phase de réchauffement qui devra être très progressif.

La place des techniques de refroidissement par voie interne, bien plus rapide [54], n'est pas encore clairement définie. Elle peut dans un premier temps utiliser un bolus de 30–40 ml/kg de soluté salé isotonique froid (4 °C), qui permet dans la grande majorité des cas l'obtention de la température cible en 30 minutes–une heure, ou une circulation extracorporelle comme celle d'un circuit classique d'hémofiltration. Le refroidissement



Fig. 2. Dispositif de refroidissement à circulation d'eau thermostaté.

Le dispositif (Meditherm II™, Gaymar, distribué par Gamida) permet de refroidir, puis de réchauffer à une température cible. La température de l'eau dans le circuit est asservie à la température corporelle du patient. La circulation d'eau peut utiliser une ou deux couvertures/matelas.

Autres dispositifs de refroidissement par voie externe disponibles en France : Blanketrol II™, CSZ, distribué par Sebac (refroidissement par circulation d'eau) ; Caircooler™, Pentatherm, distribué par Augustine Médical (refroidissement par circulation d'air pulsé, refroidi par effet *Peltier*).

dissement endovasculaire par cathéters spécifiques a également été utilisé avec succès par certaines équipes [55] et des essais cliniques dans diverses pathologies sont actuellement en cours (Coolgard 3000™, Alsius). D'autres techniques alternatives telles que le refroidissement cérébral [5], péritonéal, ou nasopharyngé ont également été proposés.

7.2. Durée optimale de l'hypothermie induite et modalités de réchauffement

La durée optimale de l'hypothermie n'est pas clairement définie. Au décours de l'arrêt cardiocirculatoire, il semble raisonnable de préconiser son utilisation pendant une durée de 24 à 48 heures. Dans certaines pathologies neurologiques, elle semblerait devoir être maintenue tant que la pression intracrânienne des patients n'est pas stabilisée, parfois pendant plusieurs jours.

Le réchauffement des patients devra ensuite être progressif, avec le risque d'une augmentation des pressions intracrâniennes, du débit cardiaque et/ou d'une augmentation de la dépense énergétique globale [56]. Le patient devra idéalement être de nouveau sédaté [57], voire curarisé durant cette phase de réchauffement, afin de limiter la survenue de frissons.

8. Conclusion

L'induction d'une hypothermie en réanimation est certainement un sujet d'actualité « brûlant », même s'il n'a rien de

bien nouveau et ne concerne pas une molécule pharmacologique nouvelle, et/ou miraculeuse, et/ou très coûteuse... À côté d'une indication acquise comme celle de l'arrêt cardio-circulatoire réanimé précocement, de multiples champs d'intérêt se dessinent dans le domaine de la neuroprotection au décours d'une agression cérébrale aiguë. L'hypothermie n'est plus seulement utilisée dans une optique de mise en « hibernation métabolique », mais bien pour des propriétés thérapeutiques qui lui sont propres, telles que la protection contre l'attaque radicalaire. D'autres indications potentielles comme le sepsis sévère, le choc hémorragique sont actuellement en cours d'exploration.

Références

- [1] Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med* 2004;30:556–75.
- [2] Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003;31:2041–51.
- [3] Fay T. Observations on generalized refrigeration on cases of severe cerebral trauma. *Assoc Res Nerv Ment Dis Proc* 1945;24:611–9.
- [4] Bigelow WG, Mustard WT, Evans JG. Some physiologic concepts of hypothermia and their applications to cardiac surgery. *J Thorac Surg* 1954;28:463–80.
- [5] Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality—Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 2004;30:757–69.
- [6] Waddell WG, Fairley HB, Bigelow WG. Improved management of clinical hypothermia based upon related biochemical studies. *Ann Surg* 1957;146:542–59.
- [7] McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchison JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 2003;289:2992–9.
- [8] Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 1954;179:85–8.
- [9] Kawamura S, Suzuki A, Hadeishi H, Yasui N, Hatazawa J. Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:1117–21.
- [10] Sebert P, Kervran C, L'Her E. Temperature sensitivity of glycolysis during sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:246–9.
- [11] Bardutzky J, Georgiadis D, Kollmar R, Schwab S. Energy expenditure in ischemic stroke patients treated with moderate hypothermia. *Intensive Care Med* 2004;30:151–4.
- [12] Torbati D, Camacho MT, Raszyński A, Sussman JB, Totapally BR, Hultquist K, et al. Effect of hypothermia on ventilation in anesthetized, spontaneously breathing rats: theoretical implications for mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2000;26:585–91.
- [13] Alfaro V, Peinado VI, Palacios L. Factors influencing acid-base status during acute severe hypothermia in unanesthetized rats. *Respir Physiol* 1995;100:139–49.
- [14] Illievich UM, Zornow MH, Choi KT, Scheller MS, Strnat MA. Effects of hypothermic metabolic suppression on hippocampal glutamate concentrations after transient global cerebral ischemia. *Anesth Analg* 1994;78:905–11.
- [15] Phanithi PB, Yoshida Y, Santana A, Su M, Kawamura S, Yasui N. Mild hypothermia mitigates post-ischemic neuronal death following focal cerebral ischemia in rat brain: immunohistochemical study of Fas, caspase-3 and TUNEL. *Neuropathology* 2000;20:273–82.
- [16] Suehiro E, Ueda Y, Wei EP, Kontos HA, Povlishock JT. Post-traumatic hypothermia followed by slow rewarming protects the cerebral microcirculation. *J Neurotrauma* 2003;20:381–90.
- [17] Ueda Y, Wei EP, Kontos HA, Suehiro E, Povlishock JT. Effects of delayed, prolonged hypothermia on the pial vascular response after traumatic brain injury in rats. *J Neurosurg* 2003;99:899–906.
- [18] Berger C, Schabitz WR, Georgiadis D, Steiner T, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypothermia on excitatory amino acids and metabolism in stroke patients: a microdialysis study. *Stroke* 2002;33:519–24.
- [19] Maier CM, Sun GH, Cheng D, Yenari MA, Chan PH, Steinberg GK. Effects of mild hypothermia on superoxide anion production, superoxide dismutase expression, and activity following transient focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis* 2002;11:28–42.
- [20] Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaut JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2004;10:208–12.
- [21] Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K. Moderate hypothermia delays pro-inflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med* 2002;30:1499–502.
- [22] Aibiki M. Practical aspects and prevention of complications during therapeutic hypothermia. *Intensive Care Med* 2004; (in press).
- [23] Kristian T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998;29:705–18.
- [24] Kristian T, Katsura K, Siesjö BK. The influence of moderate hypothermia on cellular calcium uptake in complete ischaemia: implications for the excitotoxic hypothesis. *Acta Physiol Scand* 1992;146:531–2.
- [25] Ding D, Moskowitz SI, Li R, Lee SB, Esteban M, Tomaselli K, et al. Acidosis induces necrosis and apoptosis of cultured hippocampal neurons. *Exp Neurol* 2000;162:1–12.
- [26] Fischer S, Renz D, Wiesnet M, Schaper W, Karliczek GF. Hypothermia abolishes hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;74:135–44.
- [27] Rosomoff HL, Gilbert R. Brain volume and cerebrospinal fluid pressure during hypothermia. *Am J Physiol* 1955;183:19–22.
- [28] Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith Jr. KR, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556–63.
- [29] Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, Vandertop WP, Girbes AR. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 2002;28:1563–73.
- [30] Parr MJ, Alabdi T. Damage control surgery and intensive care. *Injury* 2004;35:713–22.
- [31] Hale SL, Kloner RA. Myocardial temperature in acute myocardial infarction: protection with mild regional hypothermia. *Am J Physiol* 1997;273:220–7.
- [32] Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1928–34.
- [33] Wolberg AS, Meng ZH, Monroe 3rd DM, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004;56:1221–8.
- [34] Tisherman SA, Rodríguez A, Safar P. Therapeutic hypothermia in traumatology. *Surg Clin North Am* 1999;79:1269–89.
- [35] Aibiki M, Maekawa S, Ogura S, Kinoshita Y, Kawai N, Yokono S. Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma* 1999;16:225–32.
- [36] Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K. Moderate hypothermia delays pro-inflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med* 2002;30:1499–502.
- [37] Salman H, Bergman M, Bessler H, Alexandrova S, Beilin B, Djal-detti M. Hypothermia affects the phagocytic activity of rat peritoneal macrophages. *Acta Physiol Scand* 2000;168:431–6.
- [38] Negovsky VA, Gurvitch AM. Post-resuscitation disease—a new nosological entity. Its reality and significance. *Resuscitation* 1995;30:23–7.

- [39] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346: 557–63.
- [40] Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. The hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. *N Engl J Med* 2002;346:549–56.
- [41] Polderman KH, Ware JH. Therapeutic hypothermia following cardiac arrest: class I evidence? *Intensive Care Med* 2004;30:2287.
- [42] Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 1992;77:360–8.
- [43] Orlowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1984;12:367–72.
- [44] Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A, Obrist W, Alexander H, Pomeranz S. Moderate hypothermia for 48 hours after temporary epidural brain compression injury in a canine outcome model. *J Neurotrauma* 1998;15:323–36.
- [45] Marion DW, Obrist WD, Carlier PM, Penrod LE, Darby JM. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. *J Neurosurg* 1993;79:354–62.
- [46] Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, et al. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 1993;79:363–8.
- [47] Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, Nakajima Y, Hashiguchi N, Fujimi S, et al. A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. Mild Hypothermia Study Group in Japan. *J Neurosurg* 2001;94:50–4.
- [48] Shiozaki T, Nakajima Y, Taneda M, Tasaki O, Inoue Y, Ikegawa H, et al. Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia. *J Neurosurg* 2003;99:47–51.
- [49] Clifton GL. Is keeping cool still hot? An update on hypothermia in brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:116–9.
- [50] Steiner T, Friede T, Aschoff A, Schellinger PD, Schwab S, Hacke W. Effect and feasibility of controlled rewarming after moderate hypothermia in stroke patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *Stroke* 2001;32:2833–5.
- [51] Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001;32:2033–5.
- [52] Correia M, Silva M, Veloso M. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001247.
- [53] Motta P, Mossad E, Toscana D, Lozano S, Insler S. Effectiveness of a circulating-water warming garment in rewarming after pediatric cardiac surgery using hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:148–51.
- [54] Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003;56:9–13.
- [55] Diring MN. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med* 2004;32: 559–64.
- [56] Eshel G, Reisler G, Berkovitch M, Shapira S, Grauer E, Barr J. Comparison of fast vs. slow rewarming following acute moderate hypothermia in rats. *Paediatr Anaesth* 2002;12:235–42.
- [57] Bilotta F, Pietropaoli P, La Rosa I, Spinelli F, Rosa G. Effects of shivering prevention on haemodynamic and metabolic demands in hypothermic postoperative neurosurgical patients. *Anaesthesia* 2001;56:514–9.