

## Hypothermie thérapeutique

Adrien Bouglé, Fabrice Daviaud, Alain Cariou\*

*Service de Réanimation Médicale – Université Paris Descartes, Hôpital Cochin – Saint Vincent de Paul – La Roche-Guyon, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75679 Paris Cedex 14*

\*Auteur correspondant : Pr Alain Cariou ([alain.cariou@cch.aphp.fr](mailto:alain.cariou@cch.aphp.fr))

### POINTS ESSENTIELS

- Actuellement, l'application d'une hypothermie modérée (ou le maintien de la normothermie) est devenue usuelle en réanimation pour tenter de prévenir ou limiter l'apparition de lésions tissulaires supplémentaires au cours de différentes pathologies.
- Les données expérimentales animales montrent que l'hypothermie modérée (ciblant une température corporelle centrale comprise entre 32 et 34°C) permet d'exercer des effets neuroprotecteurs par le biais de plusieurs mécanismes d'action, incluant des effets métaboliques, antioxydants et anti-apoptotiques.
- Chez les victimes d'arrêt cardiaque réanimé d'une fibrillation ventriculaire, les résultats des études cliniques convergent pour montrer une amélioration significative de la survie et une diminution des séquelles neurologiques chez les patients traités par hypothermie thérapeutique (HT).
- Les recommandations internationales de prise en charge de l'arrêt cardiaque chez l'adulte comprennent une hypothermie maintenue pendant 12 à 24 heures au décours d'un arrêt cardiaque extrahospitalier particulièrement lorsqu'il est lié à une fibrillation ventriculaire.
- En post-arrêt cardiaque hors fibrillation ventriculaire, la réalisation d'une HT est une option thérapeutique à discuter au cas par cas, en tenant compte du rapport risque-bénéfice.
- Chez le traumatisé craniocérébral, l'hypothermie conserve une place indiscutable dans la stratégie thérapeutique, sous contrôle de la pression intracrânienne et de l'hémodynamique cérébrale. Cependant, son emploi systématique ne peut être recommandé en routine mais doit rester l'apanage de centres expérimentés.
- Chez le nouveau-né, au cours de l'encéphalopathie hypoxique ischémique l'hypothermie modérée permet de diminuer significativement l'importance des séquelles neurologiques dans le sous-groupe des encéphalopathies les moins sévères.
- L'effet de l'HT est actuellement en cours d'exploration dans d'autres pathologies cérébrales aiguës (accident vasculaire cérébral ischémique, hémorragie méningée, méningites bactériennes).
- Dans la prise en charge du choc septique, des effets intéressants ont été observés dans l'évaluation du contrôle thermique (maintien de la normothermie), mais les données actuelles sont limitées.
- Malgré des données expérimentales encourageantes, l'HT n'a pour l'instant pas fait la preuve de son intérêt dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde.

## INTRODUCTION

L'hypothermie thérapeutique est définie par un abaissement de la température corporelle centrale au-dessous de la normale ( $36.6 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ ), c'est-à-dire le plus souvent par une baisse  $\leq 35^{\circ}\text{C}$  ( $95^{\circ}\text{F}$ ). Ses effets neuroprotecteurs ont été étudiés et décrits dès la fin des années 1950, mais semblent être tombés dans l'oubli pendant une vingtaine d'années. Le regain d'intérêt pour cette méthode thérapeutique, probablement lié à une meilleure compréhension des mécanismes d'action de l'hypothermie, est à l'origine d'une extension de la recherche clinique dans différents domaines de la pathologie neurologique aiguë (arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien). Actuellement, l'application d'une hypothermie modérée (ou le maintien de la normothermie) est devenue usuelle en réanimation pour tenter de prévenir ou limiter l'apparition de lésions tissulaires supplémentaires au cours de différentes pathologies. Dans cette mise au point, nous développerons les mécanismes d'action, les indications potentielles, la mise en pratique et les effets indésirables de l'hypothermie thérapeutique dans le contexte de son utilisation actuelle en réanimation. Les aspects relatifs à son emploi en période périopératoire ne seront par conséquent pas abordés.

## MÉCANISMES D'ACTION

Les données expérimentales animales montrent que l'hypothermie modérée (ciblant une température corporelle centrale comprise entre  $32$  et  $34^{\circ}\text{C}$ ) permet d'exercer des effets neuroprotecteurs par le biais de plusieurs mécanismes d'action :

### **Effets sur le métabolisme cérébral**

La diminution temporaire de la température cérébrale pourrait limiter l'aggravation des lésions initiales en rétablissant un couplage optimal entre demande et apports énergétiques. Cependant, ce mécanisme ne peut à lui seul expliquer l'ensemble des effets bénéfiques de l'hypothermie.

### **Diminution des phénomènes d'apoptose**

La plupart des lésions cérébrales aiguës, notamment anoxo-ischémiques, engendrent expérimentalement une augmentation des phénomènes pro-apoptotiques. Plusieurs études ont permis de montrer que l'hypothermie limitait les phénomènes d'initiation de l'apoptose, notamment la voie d'activation des caspases, ainsi que les anomalies de fonctionnement des mitochondries.

### **Ralentissement de la cascade neuro-excitatrice**

Lors d'une ischémie cérébrale induite, la baisse brutale d'ATP disponible au niveau intracytosolique entraîne une dysfonction rapide des canaux calciques et provoque un afflux d'ions calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) dans la cellule. Cet afflux massif induit une dépolarisation membranaire

brutale qui libère des amines neuro-excitateurs. Parmi ces neuromédiateurs, le glutamate libéré lors de l'ischémie auto-entretient l'afflux intracellulaire de  $Ca^{++}$  qui induit des dysfonctions mitochondriales et active des systèmes enzymatiques intracellulaires responsables de lésions cellulaires supplémentaires. Ces phénomènes pourraient participer aux manifestations cliniques et biologiques observées au cours du syndrome post-ressuscitation (1). L'hypothermie permettrait, entre autres effets protecteurs, de diminuer le relargage local d'amines neuro-excitateurs, et de limiter les lésions d'ischémie-reperfusion (2).

### **Diminution de la réponse inflammatoire**

L'ischémie-reperfusion cérébrale entraîne, dans l'heure qui suit le phénomène initial, une réponse inflammatoire locale (comportant notamment un afflux de polynucléaires) associée à une réponse inflammatoire systémique importante, comparable à ce qui peut être observé au cours du sepsis(3). Les études animales ont montré que l'hypothermie induite pouvait limiter la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et TNF), de leukotriène et de monoxyde d'azote (NO). Ceci pourrait expliquer en partie l'intérêt de l'hypothermie au décours d'une agression cérébrale même si elle est réalisée quelques heures seulement après le phénomène initial.

### **Réduction de la production de radicaux libres oxygénés**

Il est bien établi que la production de radicaux libres est très augmentée au cours de tout phénomène d'ischémie-reperfusion, et que cette production rapide et massive dépasse rapidement les systèmes antioxydants naturels (4). L'induction d'une hypothermie ralentit la production de radicaux libres oxygénés, ce qui pourrait constituer un mécanisme protecteur en période post-ischémique.

### **Diminution de la perméabilité vasculaire et membranaire**

L'ischémie altère l'intégrité de la barrière hématoencéphalique et des membranes cellulaires, aboutissant à une perte des processus d'homéostasie cellulaire. L'apparition secondaire d'une acidose cellulaire majore cette anomalie et entraîne un œdème cérébral majeur qui aggrave les lésions d'ischémie. L'hypothermie limiterait ce phénomène, ce qui participerait à ses effets bénéfiques.

## **UTILISATIONS ACTUELLES EN RÉANIMATION**

L'hypothermie thérapeutique est actuellement utilisée dans de nombreuses situations de réanimation (1)(4). Seules les indications validées (ou faisant l'objet d'une évaluation clinique en cours) seront abordées dans ce chapitre.

### **Anoxie post-arrêt cardiaque**

Chez les victimes pour lesquelles une reprise d'activité circulatoire spontanée a pu être obtenue grâce à la réanimation initiale, les décès observés au cours de la phase post-arrêt cardiaque sont essentiellement en rapport avec deux phénomènes consécutifs (5). Le syndrome post-arrêt cardiaque, qui correspond à un choc mixte cardiogénique et vasoplégique, survient dans les heures qui suivent l'ACR et peut entraîner un décès précoce par défaillance multiviscérale (6). Au-delà de cette première phase, les lésions neurologiques anoxo-ischémiques entraînent la majorité des décès tardifs. De nombreuses études animales ont permis de tester différents traitements potentiellement neuroprotecteurs (corticoïdes, inhibiteurs calciques, barbituriques, magnésium, dantrolène, inhibiteurs de protéase, vasodilatateurs...). Pour la plupart, ces traitements, lorsqu'ils sont administrés chez l'animal avant l'ACR, ont des effets limités sur les lésions histologiques créées par l'interruption circulatoire. Cependant, en dépit de nombreuses tentatives, aucun traitement médicamenteux administré à la phase aiguë de la réanimation n'a fait la preuve définitive de sa capacité à diminuer les conséquences de l'ischémie cérébrale globale induite par l'arrêt cardiorespiratoire. Actuellement, l'hypothermie modérée (32 à 34°C) entretenue pendant 12 à 24 heures à la phase précoce de l'ACR, constitue le seul traitement efficace sur les lésions neurologiques. Après les premières études animales de l'équipe de Peter Safar qui montraient une amélioration du pronostic neurologique, les études cliniques préliminaires, réalisées dans les années 90, ont montré l'intérêt de l'hypothermie au décours d'un ACR extrahospitalier sur des petits nombres de patients. En 1997, comparant une série historique de 22 patients traités en normothermie avec une série de 22 patients traités par hypothermie, Stephen Bernard et al. (7) ont montré la faisabilité, l'innocuité et l'intérêt thérapeutique de l'hypothermie. En 2002, deux études randomisées, l'une européenne et l'autre australienne (8)(9), ont confirmé le bénéfice de l'hypothermie thérapeutique au décours d'un ACR. Au cours de ces 2 études, plus de 200 patients ont été inclus au décours immédiat d'un ACR lié à une fibrillation ventriculaire. Les résultats de ces deux études convergeaient pour montrer une amélioration significative de la survie et une diminution des séquelles neurologiques chez les patients traités par hypothermie. D'après ces études, le nombre de patients à traiter par hypothermie pour sauver un patient avec état neurologique satisfaisant à distance serait de 6 (intervalle de confiance 95% : 4-13). Le rôle bénéfique de l'hypothermie après ACR sur rythme choquable a été confirmé dans plusieurs travaux observationnels, dont l'analyse d'une large base de données rassemblant 1145 patients (10).

Les 2 études pivots n'avaient pas inclus les patients en état de choc post-arrêt cardiaque, mais des données récentes suggèrent que le bénéfice persiste dans cette population, notamment ceux qui avaient un rythme choquable (11). De même, la preuve de l'efficacité de ce traitement chez les patients pris en charge avec un rythme cardiaque non choquable (asystolie, rythme sans pouls) est mal établie, car les données sont essentiellement observationnelles et souvent rétrospectives. En 2007, les résultats du registre européen HACA-R (Hypothermia After Cardiac Arrest Registry) ont été publiés. Dans le sous-groupe des patients avec rythme sans pouls ou avec asystolie ( $n=197$ ), l'hypothermie était associée avec une mortalité hospitalière significativement plus faible, mais elle ne modifiait pas la proportion du critère composite (Cerebral Performance Categories score  $>2$  ou mortalité hospitalière) (12). Dans l'étude de Dumas et al, si l'hypothermie thérapeutique était associée avec un pronostic

neurologique favorable chez les patients dont le rythme initial était une FV ou une TV (44% vs. 29% ;  $p < 0,001$ ), ce bénéfice n'était pas retrouvé chez les patients dont le rythme initial était un rythme sans pouls ou une asystolie (15% vs. 17% ;  $p = 0,48$ ) (10). Kim et al. (13) ont récemment réalisé une méta-analyse s'intéressant particulièrement au bénéfice de l'hypothermie chez ces patients. Ils ont inclus deux essais randomisés ( $n = 44$  patients) et douze études non randomisées ( $n = 1292$  patients). L'analyse des études randomisées ne permettait pas de conclure à un bénéfice de l'hypothermie sur la mortalité à 6 mois. En revanche, l'analyse des études non randomisées permettait de retrouver un bénéfice en termes de mortalité hospitalière en faveur de l'hypothermie. Ce bénéfice n'était pas retrouvé sur le pronostic neurologique. Il faut préciser que la majorité des études retenues dans l'analyse étaient observationnelles ou comprenaient de nombreux biais, limitant l'applicabilité des résultats retrouvés (13). Devant ces résultats contradictoires, un essai contrôlé randomisé semble aujourd'hui nécessaire pour statuer sur le bénéfice d'une hypothermie thérapeutique chez les patients dont le rythme initial était un rythme sans pouls ou une asystolie.

Actuellement, les recommandations internationales de prise en charge de l'arrêt cardiaque chez l'adulte comprennent une hypothermie maintenue pendant 12 à 24 heures au décours d'un ACR extrahospitalier particulièrement lorsqu'il est lié à une fibrillation ventriculaire. De plus, pour la plupart des experts, la réalisation d'une hypothermie thérapeutique doit être discutée pour toutes les victimes d'ACR, quels que soient le lieu de survenue ou le rythme cardiaque initial (14).

### **Traumatisme craniocérébral**

Après un traumatisme craniocérébral (TCC) expérimental (responsable des dommages dits « primaires »), des lésions secondaires, potentiellement réversibles, sont fréquemment observées et sont essentiellement en rapport avec l'œdème cérébral et l'hypertension intracrânienne. Ces dommages secondaires sont favorisés par la survenue d'un phénomène d'ischémie-reperfusion au niveau des zones traumatisées. Au regard de ses effets cellulaires et tissulaires, l'hypothermie modérée limite l'importance de ces lésions secondaires. De nombreuses évaluations cliniques portant sur la neuroprotection conférée par l'hypothermie ont été réalisées dans le domaine du TCC. Les principales études cliniques ont cependant montré des résultats divergents sur le pronostic neurologique lorsqu'une hypothermie modérée était induite chez des patients présentant un coma d'origine traumatique (15). Ainsi, s'il est bien établi que l'hypothermie pouvait permettre de réduire la pression intracrânienne (PIC) lorsque celle-ci était anormalement élevée après un TCC, l'effet en termes d'amélioration du pronostic demeure plus controversé. L'étude de Marion et al. (15) publiée en 1997 a comparé 40 patients traités par hypothermie modérée (32-33°C) avec 42 patients traités par normothermie. Cette étude a permis de montrer un bénéfice sur le pronostic neurologique chez les patients traités par hypothermie (62% d'évolution neurologique favorable vs 38% dans le groupe contrôle,  $p = 0,05$ ), sans augmentation du taux de complications. En revanche, en 2001, une large étude multicentrique randomisée portant sur 392 patients ne montrait pas d'impact de l'hypothermie sur le pronostic neurologique, malgré une diminution de la PIC dans le groupe des patients traités par hypothermie. Néanmoins, cette dernière étude a fait l'objet de nombreuses critiques méthodologiques, portant en particulier sur les délais

d'institution de l'hypothermie (8<sup>e</sup> heure en moyenne) et sur le caractère systématique du réchauffement induit à la 48<sup>e</sup> heure quel que soit le niveau de PIC. Enfin, l'analyse détaillée des résultats montrait qu'il existait des disparités importantes entre les centres investigateurs en termes de remplissage vasculaire, faisant soupçonner une inhomogénéité des thérapeutiques. Les deux méta-analyses publiées par la suite n'ont pas permis de résoudre la controverse. Si la méta-analyse réalisée par le groupe Cochrane en 2002 ne montrait pas de bénéfice en faveur de la réalisation d'une hypothermie thérapeutique après un TCC(16), celle réalisée en 2003 et regroupant 12 études dont les caractéristiques d'hypothermie (rapidité d'obtention, durée et délais de réchauffement) étaient différentes, permettait au contraire de conclure à un bénéfice de l'hypothermie prolongée dans cette indication (17). Une nouvelle méta-analyse du même groupe portant sur 23 essais avec un total de 1614 patients randomisés a été publiée en 2009. Cette méta-analyse ne permettait pas de conclure à un bénéfice de l'hypothermie dans la prise en charge des patients traumatisés crâniens graves. Plus récemment, une nouvelle étude multicentrique a été réalisée pour comparer l'introduction précoce d'une hypothermie thérapeutique chez des patients traumatisés crâniens graves. Après la randomisation qui avait lieu en pré hospitalier, les patients randomisés dans le groupe hypothermie étaient placés à 35°C. Ceux qui ne présentaient pas de contre-indications étaient dans un deuxième temps placés à 33°C pour une durée de 48h à l'aide d'un dispositif externe (Arctic Sun Temperature Management System ; Medivance, Louisville, CO, USA). Alors que l'analyse statistique prévoyait l'inclusion de 240 patients, l'étude a été arrêtée précocement pour cause de futilité après 97 patients. Un pronostic neurologique défavorable était retrouvé chez 60% des patients dans le groupe hypothermie vs. 56% dans le groupe normothermie ( $p=0,67$ ). Les patients ayant nécessité l'évacuation chirurgicale d'un hématome et randomisés dans le groupe hypothermie avaient cependant un pronostic plus favorable que ceux randomisés dans le groupe normothermie ( $p=0,02$ ). En revanche, dans le sous-groupe des patients avec des lésions cérébrales diffuses, l'utilisation de l'hypothermie était associée à une surmortalité sans que la différence n'atteigne le seuil de significativité (27% vs. 9%,  $p=0,08$ ). Au total, l'hypothermie conserve une place indiscutable dans la stratégie thérapeutique au cours de la réanimation du TCC, sous contrôle de la PIC et de l'hémodynamique cérébrale. Cependant, son emploi systématique ne peut être recommandé en routine mais doit rester l'apanage de centres expérimentés. Il demeure cependant difficile de conclure quant à la profondeur et à la durée optimales dans cette indication. Enfin, il a également été montré que le réchauffement devait être progressif pour éviter le rebond d'hypertension intracrânienne (4).

### **Encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI) néo-natale**

Chez le nouveau-né ayant présenté une encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI), deux études cliniques récentes ont relancé l'intérêt pour cette méthode de traitement. Ces études multicentriques randomisées ont souligné l'intérêt de l'hypothermie au décours de l'anoxie post-natale. Dans le premier essai, 208 enfants présentant une encéphalopathie modérée à sévère ont été inclus et traités soit en hypothermie à 33,5°C pendant 72 heures, soit en normothermie. Les résultats ont montré une diminution significative de la mortalité et/ou des séquelles neurologiques majeures, plus particulièrement chez les enfants ayant une

encéphalopathie modérée. Dans le deuxième essai, 234 enfants présentant des anomalies électroencéphalographiques (EEG) post-natales à la suite d'un phénomène anoxo-ischémique ont été inclus. Les résultats ont montré qu'une hypothermie modérée permettait de diminuer significativement l'importance des séquelles neurologiques observées avec un recul de 18 mois dans le sous-groupe des encéphalopathies les moins sévères à l'EEG. Ces premiers résultats ont depuis été confirmés dans plusieurs études multicentriques randomisées. Ainsi, Zhou et al. a montré dans une étude portant sur 194 enfants et publiée en 2010 que l'utilisation d'une hypothermie sélective de la tête permettait de réduire un critère combiné associant mortalité et handicap sévère à 18 mois de 49 à 31% (OR: 0.47; 95% CI: 0.26-0.84;  $p=0,01$ ). En 2009, l'étude nord-américaine TOBY ne retrouvait pas de différence du même critère composite chez 325 enfants, mais retrouvait en revanche une augmentation significative du nombre d'enfants survivants sans séquelles neurologiques (44% vs. 28%, OR: 1,57; 95% CI: 1.16-2.12;  $p=0,003$ ). De même, la survenue du critère composite décès ou séquelle lourde à 18 mois était significativement plus bas dans le groupe hypothermie (51%) par rapport au groupe normothermie (83%) ( $p=0,001$ ; odds ratio [OR]: 0.21 [95% intervalle de confiance [IC]: 0.09–0.54]) dans l'étude européenne neo.nEURO.network publiée en 2010. Ces résultats ont été une nouvelle fois retrouvés dans une étude néo-zélandaise, australienne et nord-américaine en 2011 chez 221 enfants. Ces résultats concordants ont été confirmés par deux méta-analyses publiées en 2010(18) et 2012. La recommandation actuelle est de débiter précocement ( $\leq 6$  h) une procédure d'hypothermie thérapeutique (33-34°C) pour une durée de 72h chez les nouveau-nés avec EIH (score de Sarnat II et III).

## AUTRES INDICATIONS NEUROLOGIQUES POTENTIELLES

Outre les situations précédentes, l'effet bénéfique de l'HT est actuellement en cours d'exploration dans d'autres pathologies cérébrales aiguës.

### Accident vasculaire cérébral ischémique

Il existe des arguments qui plaident en faveur de l'utilisation de l'hypothermie au décours d'un AVC d'origine ischémique. Dans les études animales, l'hypothermie modérée (33°C) diminue la taille de l'infarctus et améliore le pronostic neurologique. Une hypothermie plus profonde ne semble pas plus efficace (19). D'après ces études expérimentales, l'hypothermie doit être réalisée rapidement car les lésions potentiellement réversibles, situées autour de la zone d'infarctissement (zone de pénombre), évoluent en quelques heures vers des lésions définitives (4). Les données cliniques, non contrôlées et à faible effectif, sont peu nombreuses. Ainsi, il a été montré que le contrôle de l'hyperthermie au décours d'un AVC était un facteur associé à une évolution favorable (20). Les études pilotes, portant sur le refroidissement externe par couverture, casque réfrigérant ou dispositif intra vasculaire, ont montré la faisabilité de l'hypothermie (avec un objectif de 35°C) chez des patients conscients (21). Une étude pilote internationale a évalué la faisabilité d'une hypothermie à 33° pendant 24h à l'aide d'un dispositif intravasculaire chez 40 patients présentant un AVC ischémique. Dans cette étude, il n'existait pas de complication associée à l'usage de l'hypothermie. En revanche, l'hypothermie ne modifiait pas le pronostic des patients. L'étude multicentrique ICTuS a

confirmé la faisabilité d'une procédure d'hypothermie à l'aide d'un dispositif intra-vasculaire chez 18 patients présentant un AVC ischémique de moins de 12h. Après ces études de faisabilité, une étude de plus grande envergure évaluant l'usage combiné d'une hypothermie thérapeutique et d'une thrombolyse intra veineuse a été publiée en 2010. Dans cette étude réalisée chez 59 patients pris en charge dans les 6h d'un AVC ischémique, une hypothermie thérapeutique à 33°C (33,4°C ± 0,6) ne modifiait pas le pronostic, malgré une incidence significativement plus importante de pneumonies dans le groupe hypothermie (50 vs. 10,  $p=0,001$ ). Deux études devraient permettre de statuer sur le bénéfice d'une hypothermie dans la prise en charge de l'AVC ischémique ayant bénéficié d'une thrombolyse. L'étude nord-américaine ICTuS2/3 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01123161>) est déjà en cours. L'étude européenne EuroHYP-1 devrait débuter au mois de mai 2013 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833312?term=euroHYP&rank=1>). En attendant les résultats de ces études multicentriques randomisées, les recommandations préconisent d'éviter l'hyperthermie mais ne comportent pas l'utilisation de l'hypothermie dans cette situation(22).

### **Hémorragie méningée**

Des études animales et quelques observations cliniques isolées suggèrent que l'hypothermie, utilisée notamment à la phase aiguë, pourrait réduire le risque de survenue et l'intensité du vasospasme observé au décours de l'hémorragie méningée. Des données animales plus récentes suggèrent que l'hypothermie pourrait avoir un rôle bénéfique sur le métabolisme, le développement de l'œdème et sur la microcirculation cérébrale. Une revue récente, qui regroupe l'ensemble des observations concernant l'hypothermie utilisée dans ce contexte, souligne l'intérêt éventuel de ce traitement pour diminuer les séquelles neurologiques. L'hypothermie a été testée au cours de la chirurgie d'un anévrysme intracrânien dans les suites d'une hémorragie sous-arachnoïdienne. Dans cette étude multicentrique et randomisée publiée en 2005, cette stratégie ne permettait pas d'améliorer le pronostic neurologique des patients opérés, et était associée avec une incidence accrue de bactériémies(23). Il n'existe pas de telle étude dans la prise en charge initiale des patients avec une HSA.

### **Méningites**

Les études animales ont montré que l'hypothermie pratiquée sur un modèle de méningite à streptocoque diminuait l'inflammation locale et la pression intracrânienne. L'existence d'un effet thérapeutique bénéfique, reposant sur une amélioration des performances cérébrales, n'est cependant pas démontrée. Sur la base de ces études animales, l'étude IHOTOTAM (InducedHypothermia To TreatAdultMeningitis) a récemment tenté de démontrer qu'une hypothermie modérée (32-34°C) permettait d'améliorer le pronostic à 3 mois des méningites bactériennes. Cependant, cette étude a été arrêtée avant son terme devant la constatation d'une surmortalité significative dans le groupe hypothermie.

### **EFFETS EXTRA-NEUROLOGIQUES**



Bien qu'elle fasse partie des réactions adaptatives fréquemment observées au cours de différentes affections aiguës, la fièvre est de longue date suspectée d'aggraver le pronostic de certaines pathologies.

## **Sepsis**

La fièvre apparaît ici en réponse à la stimulation de substances pyrogènes endogène et exogène. Ce phénomène adaptatif a des effets potentiellement bénéfiques : diminution de la prolifération bactérienne et virale par altération d'enzymes spécifiques, effets cytoprotecteurs, diminution de l'expression des médiateurs de l'inflammation. Par ailleurs, la fièvre permet une majoration de l'activité des cellules effectrices (macrophages, polynucléaires) aboutissant à une élimination plus rapide des pathogènes. Mais l'ascension thermique chez les patients présentant un état septique est également à l'origine d'une majoration de la consommation d'oxygène. Il est également largement reconnu et démontré que la distribution en oxygène aux tissus chez ces patients va être altérée par les modifications physiopathologiques induites par le sepsis. Jusqu'à très récemment, les données issues de la littérature s'intéressant au contrôle thermique au cours du sepsis étaient peu conséquentes. En effet, quelques travaux ont mis en avant un éventuel bénéfice du contrôle thermique principalement sur le plan métabolique dans le cadre de populations non sélectionnées dont le critère principal était biologique et non clinique (24). En 1997, une première étude a été réalisée par Bernard et al. Celle-ci consistait à administrer de l'ibuprofène chez des patients septiques. Le rationnel physiopathologique était principalement basé sur le contrôle des syndromes inflammatoires dont la fièvre est un des composants majeurs. Cette étude randomisée multicentrique n'a pas atteint son objectif principal qui était une réduction de la mortalité, même si il a été constaté sur le plan biologique une réduction du lactate, de la dépendance aux vasopresseurs chez les patients traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens. Plus récemment, Schortgen et al. (25) ont publié la première étude contrôlée, randomisée, multicentrique s'intéressant spécifiquement au contrôle thermique par refroidissement externe chez les patients en état de choc septique. Le dessin de l'étude SEPSIS-COOL reposait sur la randomisation de patients en deux groupes. Dans le groupe « normothermie » l'objectif de température était de 36,5-37°C, les patients du groupe contrôle ne bénéficiaient pas de refroidissement externe. 200 patients ont été randomisés dans 7 services de réanimation français. Les critères d'inclusion étaient la présence d'un choc septique, la mise sous ventilation mécanique, l'administration d'une sédation et une température au moment de l'inclusion supérieure ou égale à 38,3°C. L'objectif principal était une diminution de la dépendance aux vasopresseurs à 48 heures chez les patients traités par refroidissement externe. Celui-ci n'a pas été atteint. L'effet du contrôle thermique sur la dépendance aux vasopresseurs est seulement retrouvé à 12 heures et 24 heures après l'inclusion. Ces résultats ne sont pas biaisés par une absence d'efficacité du traitement sur le contrôle thermique, en effet, les objectifs de température étaient atteints dans le groupe interventionnel. Concernant le taux de mortalité qui faisait partie des résultats secondaires de cette étude, on observait une différence significative en faveur du traitement par refroidissement externe avec une diminution de la mortalité à j14 qui n'était pas confirmée lorsque l'on s'intéressait à la mortalité en réanimation ou à la mortalité hospitalière. Même si l'objectif principal n'a pas été atteint, certains résultats de ce travail

apparaissent comme des signaux positifs, que ce soit pour la mortalité à J 14, la résolution plus rapide du choc et la moindre nécessité d'augmenter les doses de catécholamines, l'ensemble de ces paramètres est significativement influencé par un refroidissement externe visant à obtenir une normothermie. Comme le discutent les auteurs, ces résultats encourageants doivent être modérés par plusieurs facteurs. En effet, la population de cette étude était très sélectionnée puisque les patients du fait de leur pathologie majoritairement pulmonaire étaient sédatisés et curarisés ce qui permettait de réaliser un refroidissement externe sans problème de tolérance. On peut également noter que l'origine principalement bactérienne de l'infection a pu également participer à l'effet bénéfique du contrôle thermique chez ces patients qui bénéficiait également d'une antibiothérapie. Il est effectivement probable que dans le cas d'infections virales l'hyperthermie réactionnelle soit nécessaire au contrôle de la pathologie. SEPSIS-COOL n'était pas dessinée pour déterminer si le contrôle thermique influençait la mortalité des patients en état de choc septique mais permet de vérifier que c'est un traitement sûr, bien toléré sans effet secondaire majeur. Elle est probablement un point de départ à des études plus larges qui se concentreraient à montrer un impact sur la mortalité dans cette catégorie de patients. Elle ne répond pas également à plusieurs questions concernant ce type de traitement. En effet, quel serait l'impact chez ces patients d'une hypothermie plus profonde et d'une durée plus prolongée ? Ces questions pour lesquelles plusieurs études sont réalisées chez les patients admis dans les suites d'un arrêt cardiaque extrahospitalier, nécessiteront probablement de futurs travaux chez les patients septiques.

### **Choc hémorragique**

Au cours du choc hémorragique expérimental, quelques études animales ont montré une amélioration du pronostic neurologique dans le groupe traité par hypothermie (26). Il n'existe cependant pas d'étude clinique permettant de recommander son emploi.

### **Infarctus du myocarde en phase aiguë**

Expérimentalement, l'hypothermie semble réduire la taille de l'infarctus du myocarde (27). Chez l'homme, les études préliminaires, peu nombreuses et visant essentiellement à asseoir la faisabilité de l'hypothermie dans ce contexte, ont rapporté des résultats contradictoires en terme d'effet bénéfique potentiel (28). L'étude COOL-MI (Cooling as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction) était une étude multicentrique randomisée réalisée chez 357 patients. Les auteurs ne sont pas parvenus à démontrer un bénéfice de cette stratégie sur l'ensemble de la population étudiée. En revanche, ils ont pu montrer chez un faible nombre de patients ( $n=16$ ) que ceux dont la température avait été baissée  $<35^{\circ}\text{C}$  avant la reperfusion présentaient une zone infarctée significativement plus petite que les patients contrôle (9.3% vs. 18.2% ;  $p=0.05$ ).

## **CONCLUSION**

L'hypothermie est désormais couramment employée au décours d'un certain nombre d'agressions cérébrales, particulièrement au décours de l'arrêt cardio-respiratoire et du

traumatisme crânien. Son intérêt reste à démontrer dans d'autres domaines (AVC, anoxie néonatale, sepsis...) mais son utilisation en pratique clinique est désormais facilitée par différentes techniques qui permettent de réaliser et de maintenir aisément le niveau de température souhaité. La meilleure compréhension de ses mécanismes d'action et le raffinement des techniques de refroidissement devraient permettre d'affiner ses indications et ses modalités d'emploi.

## RÉFÉRENCES

1. Polderman KH, Ely EW, Badr AE, Girbes ARJ. Induced hypothermia in traumatic brain injury: considering the conflicting results of meta-analyses and moving forward. *Intensive Care Med.* 2004;30(10):1860-1864.
2. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdés I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke J. Cereb. Circ.* 1989;20(7):904-910.
3. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a « sepsis-like » syndrome. *Circulation.* 2002;106(5):562-568.
4. 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(5):757-769.
5. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2004;30(11):2126-2128.
6. Laurent I, Monchi M, Chiche J-D, Joly L-M, Spaulding C, Bourgeois B, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40(12):2110-2116.
7. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.* 1997;30(2):146-153.
8. 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(8):557-563.
9. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(8):549-556.

10. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation*. 2011;123(8):877-886.
11. Zobel C, Adler C, Kranz A, Seck C, Pfister R, Hellmich M, et al. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit. Care Med*. 2012;40(6):1715-1723.
12. Arrich J, European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit. Care Med*. 2007;35(4):1041-1047.
13. Kim Y-M, Yim H-W, Jeong S-H, Klem ML, Callaway CW. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation*. 2012;83(2):188-196.
14. Ewy GA. Cardiocerebral resuscitation: the new cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 26 avr 2005;111(16):2134-2142.
15. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N. Engl. J. Med*. 1997;336(8):540-546.
16. Gadkary CS, Alderson P, Signorini DF. Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Syst. Rev. Online*. 2002;(1):CD001048.
17. McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC, Moher D, Hutchison JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *Jama J. Am. Med. Assoc*. 2003;289(22):2992-2999.
18. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;340:c363.
19. Maier CM, Ahern K v, Cheng ML, Lee JE, Yenari MA, Steinberg GK. Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: effects on neurologic outcome, infarct size, apoptosis, and inflammation. *Stroke J. Cereb. Circ*. 1998;29(10):2171-2180.
20. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke J. Cereb. Circ*. 2000;31(2):410-414.
21. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jørgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute

stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 2000;31(9):2251-2256.

22. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J. Cereb. Circ.* 2013;44(3):870-947.
23. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(2):135-145.
24. Manthous CA, Hall JB, Olson D, Singh M, Chatila W, Pohlman A, et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;151(1):10-14.
25. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185(10):1088-1095.
26. Hachimi-Idrissi S, Yang X, Nguyen DN, Huyghens L. Combination of therapeutic mild hypothermia and delayed fluid resuscitation improved survival after uncontrolled haemorrhagic shock in mechanically ventilated rats. *Resuscitation.* 2004;62(3):303-310.
27. Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(2):276-286.
28. Ly HQ, Denault A, Dupuis J, Vadeboncoeur A, Harel F, Arsenault A, et al. A pilot study: the Noninvasive Surface Cooling Thermoregulatory System for Mild Hypothermia Induction in Acute Myocardial Infarction (the NICAMI Study). *Am. Heart J.* 2005;150(5):933.