

Hypothermie induite ou pas et comment ?

Guillaume Debaty^{1,2}, Christophe Borne¹

1. SAMU 38, Pôle Urgences Médecine Aiguë – CHU Grenoble Alpes
2. Université Grenoble Alpes / CNRS / TIMC-IMAG UMR 5525 / Equipe PRETA, Grenoble

Adresse pour correspondance :

SAMU 38 – Pôle Urgences Médecine Aiguë

CHU Grenoble Alpes – CS 10217

38043 Grenoble Cedex 09

Points essentiels

1. Le contrôle ciblé de la température (CCT) comprend 3 phases : l'induction, l'entretien et le réchauffement contrôlé
2. De nombreuses méthodes existent pour réaliser un CCT, les méthodes avec contrôle asservi à la température corporelle sont à privilégier.
3. Un CCT entre 32-36°C est recommandé (arrêt cardiaque extrahospitalier et rythme initial choquable) ou suggéré (rythme initial non choquable et/ou arrêt cardiaque intrahospitalier) chez les patients ayant récupérés une activité circulatoire et comateux après arrêt cardiaque
4. La durée optimale du CCT n'est pas connue, mais devrait être d'au moins 24 heures

Introduction

Les effets protecteurs de l'hypothermie sont connus depuis l'antiquité. Après de premiers essais thérapeutiques dans les années 1950, un regain d'intérêt pour cette méthode s'est développé depuis les années 2000. Cette thérapeutique a notamment démontré son intérêt dans le cas de patients réanimés après un arrêt cardiaque. Une hypothermie modérée thérapeutique prolongée est le seul traitement ayant montré un bénéfice avec une amélioration du pronostic neurologique et de la survie des patients comateux admis à l'hôpital (1-3). Cette thérapeutique fait partie depuis 2003 des recommandations de l'« International Liaison Committee on Resuscitation » (ILCOR) (4).

Elle nécessite, comme pour tout médicament, de définir un profil strict de contrôle de la température, aussi bien pour la cible, la durée et le mode d'administration. Il est maintenant recommandé d'abandonner le terme d'hypothermie induite thérapeutique pour utiliser celui de « contrôle ciblé de la température (CCT) » (5). À la manière d'une anesthésie générale, le CCT est séparé en 3 phases nécessitant une surveillance et un contrôle précis pour limiter les effets indésirables : l'induction, l'entretien, et le réchauffement contrôlé.

Le CCT est également utilisé dans le traitement de l'hypoxie néonatale (6) et des patients victimes de traumatisme crânien grave avec hypertension intracrânienne (7). D'autres pathologies, comme les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, les méningites, le sepsis grave, l'infarctus du myocarde voire le choc hémorragique, pourraient bénéficier de stratégies spécifiques de CCT (8).

Définitions et différents seuils d'hypothermie

L'hypothermie est définie comme une température inférieure à 35°C. Le terme d'hypothermie thérapeutique était utilisé pour définir une baisse intentionnelle de la température centrale dans un objectif de prise en charge d'une pathologie. L'hypothermie est classée en différents stades en fonction de la température : hypothermie légère de 32-35°C, hypothermie modérée de 28-32°C, hypothermie profonde en dessous de 28°C (9). Les définitions de l'hypothermie (légère, modérée et profonde) ont été décrites de façon différente dans plusieurs études et les seuils de température sont assez larges. Chaque profil de température présente une balance entre les effets bénéfiques et délétères spécifiques.

Pour ces raisons, il est maintenant recommandé de parler de contrôle ciblé de la température (CCT). De plus la température cible doit clairement être précisée, et ce pour chacune des phases du traitement. Le CCT est divisé en 3 phases distinctes : l'induction, définie comme le changement intentionnel de la température initiale jusqu'à la température cible, l'entretien qui correspond à un contrôle ciblé et précis d'une température pendant une durée définie puis la phase de réchauffement avec un changement du profil thermique vers une nouvelle température (5).

Conséquences physiopathologiques de l'hypothermie

La réponse initiale de l'organisme lors de l'exposition au froid est de générer de la chaleur corporelle par l'apparition de frissons et une forte stimulation du système sympathique.

L'hypothermie induit une réponse physiologique au niveau des différents organes qui varient avec sa profondeur.

Effets métaboliques

Le métabolisme total de l'organisme diminue proportionnellement avec la profondeur de l'hypothermie avec pour reflet une diminution de la consommation en oxygène. On estime que la consommation d'oxygène diminue de 6% par degré Celsius de baisse de température centrale(10).

Effets cardio-vasculaires

Au niveau cardiovasculaire, le stress lié au froid induit initialement une augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde. La stimulation du système nerveux autonome favorise une tachycardie et une vasoconstriction périphérique qui induisent une augmentation initiale de la pression artérielle et des résistances vasculaires systémiques. (10)

Après la phase initiale de tachycardie, la diminution de la fréquence cardiaque est quasi linéaire avec la température. La diminution du débit cardiaque est essentiellement liée à la diminution de la fréquence cardiaque. Les paramètres hémodynamiques sont néanmoins adaptés aux besoins en oxygène de l'organisme aux différents niveaux de température. En dessous de 32°C, des arythmies auriculaires ou ventriculaires peuvent survenir. Une fibrillation auriculaire est fréquente. Au niveau de l'ECG, on observe un allongement des intervalles PR, QRS et QT et des anomalies des ondes T.(11) Les ondes J d'Osborn peuvent être présentes et apparaissent habituellement en dessous de 32°C.(12) En dessous de 30°C le cœur devient particulièrement irritable et une fibrillation ventriculaire peut survenir.

Effets respiratoires

Au niveau respiratoire, l'exposition au froid entraîne initialement une hyperventilation puis rapidement une diminution proportionnelle aux besoins métaboliques. La production de CO₂ diminue de 50% pour chaque diminution de 8°C, il est donc normal chez les patients ventilés d'avoir une EtCO₂ diminuée en cas d'hypothermie.(13)

Effets sur le système nerveux

L'hypothermie modérée entraîne des troubles de la mémoire, du jugement et un ralentissement idéomoteur. Avec la diminution de la température centrale, les troubles de la conscience se majorent et en dessous de 30°C la plupart des patients sont comateux. La diminution du métabolisme cérébral est de 6 à 10% par degré Celsius entre 35 et 25°C.

L'électroencéphalogramme est anormal en dessous de 33,5°C et silencieux autour de 19-20°C. Les potentiels visuels évoqués sont également diminués avec la baisse de température.

L'autorégulation cérébrale est protégée jusqu'au tour de 25°C. (14)

Cette diminution du métabolisme cérébral confère une neuroprotection largement utilisée en chirurgie cardiaque. La circulation peut ainsi être interrompue de façon sûre jusqu'à 30 et 45 min entre 13 et 18°C.

Autres effets

Au niveau rénal, bien que la réduction de pression artérielle et de débit cardiaque diminue la filtration glomérulaire, le débit urinaire est souvent maintenu en raison de la dysfonction de la réabsorption tubulaire du sodium et d'une inhibition de la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH).(15) La vasoconstriction initiale favorise également la diurèse.

Une hyperglycémie est également fréquente, car l'hypothermie diminue la sécrétion d'insuline ainsi que la sensibilité des récepteurs membranaires à l'insuline en dessous de 30°C.

L'agrégation plaquettaire et les facteurs de coagulation sont réduits avec l'hypothermie, entraînant une coagulopathie importante en dessous de 34°C. (16)

Effets bénéfiques de l'hypothermie en terme de neuroprotection durant la phase post-arrêt cardiaque

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans l'amélioration du devenir neurologique des patients après reperfusion. La diminution du métabolisme cérébral permet de rétablir une balance favorable avec le débit sanguin cérébral, lui-même diminué au décours d'une agression cérébrale. (17, 18)

Le CCT permet de limiter les phénomènes d'initiation de l'apoptose cellulaire et de diminuer le relargage local d'acides aminés neuroexcitateurs, tels que le glutamate et le lactate, lié au dysfonctionnement des canaux calciques lors de l'ischémie. (18, 19) Les diminutions du syndrome de réponse inflammatoire systémique, de la production de radicaux libres, ainsi que de la perméabilité vasculaire et membranaire permettent de limiter les lésions induites lors de la reperfusion après une phase d'ischémie (19-21).

En théorie il existe une fenêtre thérapeutique de quelques heures, peut-être quelques jours, durant lesquelles les lésions peuvent être contrôlées ou diminuées par des traitements comme le CCT. Comme les mécanismes lésionnels peuvent être réenclenchés par des nouveaux épisodes ischémiques, une augmentation de la pression intra crânienne ou un réchauffement trop rapide, la durée de traitement ne doit pas être trop courte. De plus la prévention et la prise en charge des effets indésirables sont indispensables car les effets bénéfiques peuvent être facilement contrebalancés par une mauvaise gestion des complications (18, 19).

Différentes modalités de mise en œuvre et de contrôle de l'hypothermie possibles en préhospitalier et en intrahospitalier

On peut classer les méthodes de CCT en trois catégories principales : les méthodes conventionnelles, les systèmes de refroidissement de surface et les systèmes de contrôle intravasculaire (22).

Méthodes conventionnelles de CCT

La perfusion de soluté froid et la glace pure ou en sacs sont les méthodes les plus simples. La perfusion de NaCl à 4°C a été utilisée en préhospitalier pour induire l'hypothermie mais n'est pas adaptée pour maintenir la température cible. Une perfusion de 30 ml/kg permet une diminution entre 1,2 et 2,1 °C de la température centrale dans un délai très court. Néanmoins, en préhospitalier cette méthode d'induction a récemment été associée à une augmentation du risque de récurrence de l'arrêt cardiaque et à une augmentation de la fréquence des œdèmes pulmonaires (23). L'induction pendant la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) avant la reprise d'activité circulatoire n'a pas été associée à une amélioration du taux de biomarqueurs de souffrance cérébrale ou tissulaire, et n'a également pas montré de bénéfice sur le devenir des patients (24).

Les méthodes conventionnelles ont l'avantage d'un coût réduit et d'une facilité de mise en place, en revanche elles nécessitent une surveillance rapprochée des patients car un refroidissement trop important, associé à des effets délétères a été décrit (25).

Systèmes de refroidissement de surface

De nombreux dispositifs sont actuellement commercialisés incluant des couvertures refroidissantes à air et des systèmes de pads adhésifs avec gel refroidissant ou avec circulation d'eau froide. Ces dispositifs incluent le plus souvent un système de rétrocontrôle de la température (permettant de maintenir la température dans la zone cible pendant la phase d'entretien) (26, 27). Ces méthodes permettent d'obtenir la température cible entre 2 et 8 heures.

Dispositifs de refroidissement endovasculaire

Il existe deux dispositifs disponibles actuellement : le thermoguard XP (Zoll) et le InnerCool Rtx (Philips). Ils utilisent un cathéter central. Ils permettent une induction très rapide avec une diminution de la température allant de 5 à 6°C/h, un contrôle très précis pendant la phase d'entretien (+/- 0.1°C) et un réchauffement contrôlé. Une étude française comparant un CCT par refroidissement externe à un refroidissement endovasculaire chez 400 patients démontrait un délai diminué pour atteindre la température cible, un contrôle plus précis de la température et un réchauffement mieux contrôlé dans le groupe endovasculaire. Les auteurs ne mettaient toutefois pas en évidence de différence significative sur le devenir neurologique des patients à 90 jours. Une tendance pour une meilleure survie était toutefois observée dans le groupe endovasculaire (28).

Autres méthodes

Le dispositif rhinochill est un système de refroidissement intranasal. Il a montré son efficacité pour induire un refroidissement en préhospitalier. Son évaluation pour l'amélioration du devenir neurologique est en cours. D'autres dispositifs ont également été évalués dans des études pilotes ou expérimentales (ECLS, ultrafiltration rénale, dispositif oesophagien...).

Recommandations 2015 sur le contrôle ciblé de la température lors de la phase post-arrêt cardiaque

Le résultat des études récentes publiées sur l'utilisation du CCT chez les patients comateux après arrêt cardiaque réanimés a conduit à une mise à jour des recommandations internationales.(29)

Il est recommandé de maintenir une température constante, ciblée entre 32°C et 36°C pour les patients chez qui le CCT est utilisé. La meilleure cible (32-34°C ou 36°C) n'est pas clairement établie et pourrait être différente selon les sous-groupes de patients. Dans les études cliniques, le bénéfice a été établi principalement chez les patients ayant présenté un arrêt cardiaque préhospitalier avec un rythme initial choquable. Le CCT est donc recommandé dans cette population. Bien que le niveau de preuve soit plus faible le CCT est

également suggéré pour les patients avec un rythme initial non choquable ainsi que pour les patients ayant présenté un arrêt cardiaque intrahospitalier.

Si un CCT est employé, il faut probablement que la température cible soit maintenue 24 heures.

À la phase préhospitalière (pendant la RCP, immédiatement après RACS ou pendant le transport), il n'est pas recommandé d'effectuer un refroidissement préhospitalier en utilisant une perfusion rapide de grands volumes de liquide froid par voie intraveineuse. Les autres modalités de refroidissement, ne faisant pas appel à la perfusion de liquides froids, sont insuffisamment étudiées à ce jour. Si une hypothermie thérapeutique est débutée pendant le transport, elle doit s'intégrer dans une prise en charge sécurisée et médicalisée, comportant notamment un monitoring de la température et un contrôle adéquat de la ventilation mécanique.

A ce jour, il n'y a pas de données disponibles indiquant qu'une technique spécifique de refroidissement améliore la survie par rapport à une autre. Cependant, les dispositifs avec rétrocontrôle, asservis sur la température-patient, permettent un contrôle de température plus précis par rapport aux techniques non contrôlées (30, 31).

Élément de mauvais pronostic, le rebond hyperthermique est probablement délétère sur le cerveau et doit être évité (32). Ainsi, le réchauffement devrait être atteint lentement de manière contrôlée : la vitesse optimale n'est pas connue, mais il faut probablement cibler une vitesse comprise entre 0,25 et 0,5 °C de réchauffement par heure (33).

Conclusion

Le CCT est une des seules thérapeutiques ayant montré un intérêt pour améliorer le devenir des patients réanimés après arrêt cardiaque. Son utilisation nécessite de bien définir la température cible (entre 32 et 36°C) et de la maintenir de façon précise. Différentes méthodes sont disponibles pour induire, maintenir et contrôler le réchauffement. Tout rebond hyperthermique en fin de réchauffement est délétère et doit être évité.

Références

1. Group HACAS: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563.
3. Soar J, Nolan JP: Mild hypothermia for post cardiac arrest syndrome. *Bmj* 2007;335:459-460.
4. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, et al: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003;57:231-235.

5. Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, et al: Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med* 2011;39:1113-1125.
6. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, 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.
7. Bouzat P, Francony G, Oddo M, et al: Hypothermie thérapeutique en traumatologie crânienne grave. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:787-791.
8. Bouglé A, Daviaud F, Cariou A. Hypothermie Thérapeutique. In: Conférences d'actualisation de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation; 2013; Paris; 2013. p. 1-13.
9. Danzl DF, Pozos RS: Accidental hypothermia. *N Engl J Med* 1994;331:1756-1760.
10. Wong KC: Physiology and pharmacology of hypothermia. *West J Med* 1983;138:227-232.
11. Mattu A, Brady WJ, Perron AD: Electrocardiographic manifestations of hypothermia. *Am J Emerg Med* 2002;20:314-326.
12. Higuchi S, Takahashi T, Kabeya Y, et al: J waves in accidental hypothermia. *Circ J* 2014;78:128-134.
13. Swain JA: Hypothermia and blood pH. A review. *Arch Intern Med* 1988;148:1643-1646.
14. Ehrlich MP, McCullough JN, Zhang N, et al: Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann Thorac Surg* 2002;73:191-197.
15. Sabharwal R, Johns EJ, Egginton S: The influence of acute hypothermia on renal function of anaesthetized euthermic and acclimatized rats. *Exp Physiol* 2004;89:455-463.
16. Dirkmann D, Hanke AA, Gorlinger K, et al: Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesth Analg* 2008;106:1627-1632.
17. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, et al: Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1895-1899; discussion 1919-1821.
18. Polderman KH: Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37:S186-202.
19. Holzer M: Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 2010;363:1256-1264.
20. Adrie C, Laurent I, Monchi M, et al: Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2004;10:208-212.
21. Polderman KH, Ely EW, Badr AE, et al: Induced hypothermia in traumatic brain injury: considering the conflicting results of meta-analyses and moving forward. *Intensive Care Med* 2004;30:1860-1864.

22. Vaity C, Al-Subaie N, Cecconi M: Cooling techniques for targeted temperature management post-cardiac arrest. *Crit Care* 2015;19:804.
23. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al: Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:45-52.
24. Debaty G, Maignan M, Savary D, et al: Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1832-1842.
25. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, et al: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med* 2006;34:S490-494.
26. Heard KJ, Peberdy MA, Sayre MR, et al: A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:9-14.
27. Haugk M, Sterz F, Grassberger M, et al: Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation* 2007;75:76-81.
28. Deye N: Interest of endovascular cooling after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:S3.
29. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al: European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:202-222.
30. Deye N, Cariou A, Girardie P, et al: Endovascular Versus External Targeted Temperature Management for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized, Controlled Study. *Circulation* 2015;132:182-193.
31. Vaity C, Al-Subaie N, Cecconi M: Cooling techniques for targeted temperature management post-cardiac arrest. *Crit Care* 2015;19:103.
32. Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, et al: Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1056-1061.
33. Arrich J, European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study G: Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007;35:1041-1047.