

De l'hypothermie thérapeutique au contrôle ciblé de la température : une conférence de consensus sur fond de nombreuses incertitudes

From therapeutic hypothermia to targeted temperature management: a consensus conference with several persistent uncertainties

N. Deye

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Les effets protecteurs ou délétères des modifications thermiques ont été pressentis de longue date, depuis l'Antiquité jusqu'au XVIII^e siècle. Les travaux pionniers de Hugh Rosomoff et de Peter Safar ont par la suite permis, dès les années 1950, de décrire les effets neuroprotecteurs de l'hypothermie. La seconde partie du XX^e siècle coïncidera avec une redécouverte plus expérimentale de l'hypothermie thérapeutique, permettant de mieux quantifier son rapport bénéfice/risque (en faveur d'une hypothermie modérée) et d'apprécier les pathologies cibles concernées. Cette recherche a conduit dans les années 1990–2000 à la réalisation de plusieurs études pilotes humaines évaluant son intérêt, dans l'arrêt cardiaque et plus généralement chez le patient cérébrolésé. La recherche a alors littéralement « explosé » en termes de nombre de publications depuis le début des années 2000, en grande partie lié aux deux études princeps de 2002 sur le bénéfice de l'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque [1,2]. Plusieurs essais dans le traumatisme crânien ont aussi vu le jour à cette période, mais avec des résultats plus contradictoires [3,4]. Enfin, les publications de 2005 utilisant l'hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie du nouveau-né ont mis en avant cette option thérapeutique [5–7]. Depuis lors, l'application d'une hypothermie ou le maintien de la normothermie est devenue quasi routinière en soins intensifs ou en réanimation pour tenter de prévenir ou de limiter l'apparition de lésions neurologiques supplémentaires lors de certaines agressions cérébrales.

Des recommandations issues d'une conférence de consensus internationale, à laquelle a participé la SRLF en 2009, viennent d'être publiées par notre revue *Annals of Intensive Care* [8]. Elles préconisent en premier lieu de remplacer le terme d'hypothermie thérapeutique par celui de

« contrôle ciblé de la température » ou *targeted temperature management*, incluant le niveau chiffré de la profondeur du refroidissement. Elles exposent clairement les bases physiopathologiques justifiant l'intérêt du contrôle thermique et statuent sur ses indications formelles à la fois dans l'encéphalopathie anoxo-ischémique survenant après asphyxie néonatale mais également dans les troubles de conscience persistants de l'adulte après arrêt cardiaque récupéré sur arythmie ventriculaire, avec respectivement une faible et une forte recommandation du contrôle thermique à 33–35,5° C dans la première et à 32–34° C dans la seconde.

Pour la réanimation de l'arrêt cardiaque de l'adulte, les experts de l'ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) avaient déjà recommandé cette thérapeutique dès 2003 pour certains patients ciblés. Le contrôle de la température en post-arrêt cardiaque a ensuite été intégré aux recommandations quinquennales sur la prise en charge de l'arrêt cardiaque de 2005, reconduites sans grande modification en 2010 [9]. Les experts y recommandent (classe IIa) l'application d'une hypothermie thérapeutique pendant 12 à 24 heures chez les patients adultes comateux (ne répondant pas de manière significative aux ordres verbaux) et ayant repris une activité circulatoire spontanée après un arrêt cardiaque extrahospitalier sur arythmie ventriculaire. La conférence de consensus apparaît donc parfaitement en phase avec ces recommandations, confortées d'ailleurs par plusieurs méta-analyses concordantes publiées sur le sujet [10,11]. À l'opposé, pour les arrêts cardiaques intrahospitaliers ou secondaires à un autre rythme qu'une fibrillation ventriculaire (asystolie ou dissociation électromécanique), il existe une nuance entre les recommandations d'experts et celles du jury de la conférence de consensus. Les experts mettent ainsi en exergue un possible intérêt du contrôle thermique dans ces cas, même si le niveau de preuve reste faible (classe IIb), alors que la conférence de consensus préfère ne faire aucune recommandation dans ces cas, signifiant non pas l'absence d'effet positif ou délétère mais plutôt la nécessité d'obtenir des études supplémentaires pour pouvoir

N. Deye (✉)

Service de réanimation médicale et toxicologique,
hôpital Lariboisière, Paris, France
e-mail : nicolas.deye@lrb.aphp.fr

statuer. Cette divergence semble d'ailleurs confortée par une étude française récemment publiée [12].

Pour le nouveau-né, après les études prometteuses de 2005 mais du fait de l'absence de preuves formelles autorisant l'hypothermie comme standard de soins, de nouveaux essais randomisés ont été nécessaires [13,14]. Comme pour l'arrêt cardiaque de l'adulte, plusieurs méta-analyses concordantes ont renforcé l'intérêt du contrôle précoce de la température dans l'encéphalopathie post-asphyxie périnatale, essentiellement en cas d'acidose métabolique ou de score d'Apgar bas associé à des signes neurologiques comme l'encéphalopathie ou les convulsions [15]. C'est pourquoi, dans la mesure où le contrôle thermique ciblé à 32–35° C pendant 72 heures ne faisait pas encore partie des dernières recommandations des sociétés de néonatalogie et de pédiatrie américaines de 2006, la conférence de consensus représente une avancée certaine dans ce domaine et confirme l'avis des experts. Ainsi, l'ILCOR dans ses recommandations de 2010 précise que l'hypothermie thérapeutique devrait être proposée dans les six heures suivant une encéphalopathie modérée ou sévère du nouveau-né à terme ou proche du terme, dans les néonatalogies disposant de protocoles bien définis [9].

À l'instar des pathologies globales comme l'arrêt cardiaque ou l'encéphalopathie néonatale, le contrôle thermique pourrait également trouver sa place dans certaines pathologies neurologiques focales comme l'accident vasculaire cérébral ischémique. Les recommandations paraissent cependant impossibles en l'état actuel des connaissances sur ce domaine d'application potentielle, ce qui ne signifie pas l'absence d'effet positif ou négatif [8]. De même, bien que suspecté depuis longtemps, l'intérêt de l'hypothermie dans le traumatisme crânien peine à être démontré. Il semble largement lié au contrôle de la pression intracrânienne, ce qui pourrait expliquer en grande partie, au côté de l'extrême diversité de présentation de cette pathologie, les résultats non probants des derniers travaux [16,17]. C'est pourquoi la conférence de consensus a admis l'effet bénéfique probable du contrôle thermique sur l'hypertension intracrânienne après traumatisme crânien, mais a jugé, à juste titre, ne pas pouvoir conclure à une recommandation en faveur de son usage pour améliorer le pronostic des patients, ses effets sur le handicap neurologique et la mortalité restant controversés [8]. Si l'hypothermie thérapeutique dans le cadre du contrôle de la pression intracrânienne en neurotraumatologie doit rester l'apanage de certains centres, il est probable que les essais en cours sur le sujet apporteront un nouvel éclairage dans cette indication potentielle (the Eurotherm trial : www.eurotherm3235trial.eu). C'est également le cas de l'accident vasculaire cérébral où les données restent encore insuffisantes, alors que le syndrome d'ischémie-reperfusion y est pourtant un phénomène important, voisin de celui du post-arrêt cardiaque. Même si les experts recommandent une

prise en charge agressive de l'hyperthermie lors de la période aiguë, aucune étude randomisée ni méta-analyse n'a pu apporter à ce jour la preuve formelle que le contrôle de la température pouvait améliorer le pronostic des patients de neuroréanimation [18]. Au total, la conférence de consensus [8], habituellement plus neutre que des recommandations d'experts, a permis de nuancer l'intérêt du contrôle thermique, parfois élevé au niveau de preuve scientifique maximale (niveau 1) pour son application dans l'arrêt cardiaque après arythmie, l'encéphalopathie néonatale post-anoxique et la réduction de l'hypertension intracrânienne avec œdème cérébral [19]. De plus, comme le relèvent les auteurs du consensus, le niveau de preuve scientifique reste « modéré » pour les deux indications recommandées, du fait de problèmes méthodologiques et des questions toujours en suspens [8,11].

Il persiste ainsi beaucoup d'inconnues, parfaitement soulevées par la conférence [8], dont les modalités de réalisation du contrôle thermique (incluant la phase de réchauffement, la durée du traitement et les moyens utilisés). Les résultats des nombreux essais actuellement en cours, comme celui évaluant la température cible exacte après arrêt cardiaque (National Clinical Trial : NCT01020916), sont ainsi largement attendus. Il persiste enfin deux pathologies « intriquées » où les effets du contrôle thermique semblent incertains voire négatifs : l'arrêt cardiaque chez l'enfant [20,21] et le traumatisme crânien chez l'enfant où l'hypothermie pourrait même s'avérer délétère [22]. Nul doute que de nouvelles études viendront répondre à ces questions persistantes. La sortie récente et concomitante de deux livres consacrés uniquement au management de la température, dont l'un est directement issu des communications de la conférence de consensus, témoigne de l'intérêt actuel du corps médical pour cette thérapeutique d'avenir [23,24].

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549–56
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557–63
3. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al (2001) Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 344:556–63
4. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al (1997) Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 336:540–6

5. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al (2005) Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 32:11–7
6. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al (2005) Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 365:663–70
7. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al (2005) Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 353:1574–84
8. Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, et al (2011) Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Ann Intensive Care* (in press)
9. Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, et al (2010) Part 1: executive summary: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 122:S250–S275
10. Arrich J, Holzer M, Herkner H, Mullner M (2009) Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004128
11. Nielsen N, Friberg H, Gluud C, et al (2010) Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated: a systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol* [Epub ahead of print]
12. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al (2011) Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and non-shockable patients?: insights from a large registry. *Circulation* 123:877–86
13. Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, et al (2008) Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 372:801–3
14. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al (2009) Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 361:1349–58
15. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al (2010) Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 340:c363
16. Sydenham E, Roberts I, Alderson P (2009) Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001048
17. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al (2011) Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol* 10:131–9
18. Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng MC, Dippel DW (2009) Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001247
19. Polderman KH (2008) Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 371:1955–69
20. Doherty DR, Parshuram CS, Gaboury I, et al (2009) Hypothermia therapy after pediatric cardiac arrest. *Circulation* 119:1492–500
21. Sloniewsky D (2011) Pediatric patients with out-of hospital cardiac arrest: is therapeutic hypothermia for them? *Crit Care Med* 39:218–9
22. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, et al (2008) Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 358:2447–56
23. Nunnally Marc E (2010) Therapeutic hypothermia in the ICU. *Soc Crit Care Med publisher*
24. Dietrich Dalton W (2010) Therapeutic hypothermia and temperature management. *Mary Ann Liebert publishers*