

HYPOTHERMIE LÉGÈRE OU MODÉRÉE : PLACE DANS LA PRISE EN CHARGE DU TRAUMATISÉ CRÂNIEN GRAVE EN 2004

M. Le Guen, N. Engrand, B. Vigué

Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre.

INTRODUCTION

L'hypothermie est définie par une température corporelle inférieure à 36°C. En fonction des mécanismes d'adaptation et des conséquences de l'hypothermie, trois niveaux ont été décrits : hypothermie légère entre 33 et 36°C, modérée entre 28 et 33°C et profonde quand inférieure à 28°C [1].

Dans le cadre des traumatisés crâniens graves, après des résultats extrêmement prometteurs au laboratoire, une étude multicentrique évaluant l'hypothermie modérée provoquée n'a pas montré d'amélioration pronostique de ces patients [2]. Loin d'avoir stoppé l'intérêt pour cette thérapeutique, cette absence de résultat a été suivie de nombreuses publications : méta-analyses [3-5], revues générales [6], critiques méthodologiques, et même nouvelle étude clinique monocentrique [7], toutes cherchant à réhabiliter ce traitement aux yeux de la communauté scientifique. L'hypothermie modérée reste donc pour de nombreuses équipes, et malgré des résultats cliniques décevants, un traitement potentiellement bénéfique pour les patients traumatisés crâniens graves.

1. LES ARGUMENTS EXPÉRIMENTAUX

L'impressionnante liste de publications positives sur les capacités de l'hypothermie modérée à préserver le capital neuronal et à lutter efficacement contre l'œdème cérébral en cas d'agression ischémique, constitue l'attrait majeur de ce traitement. De nombreuses études expérimentales ont été conduites in vitro et in vivo sur des modèles d'ischémie et de traumatisme crânien. Elles ont souligné différents sites et voies d'action possibles de l'hypothermie modérée. De plus, il a été montré que les processus à l'origine de la neuroprotection cérébrale se mettent en place dans les minutes qui suivent l'institution de l'hypothermie, et peuvent perdurer plusieurs jours après le traumatisme initial. Cette réponse étalée dans le temps dépend des processus mis en jeu.

Le premier niveau d'action de l'hypothermie est métabolique. En effet, il est établi depuis longtemps que la diminution de 1°C de la température cérébrale ou corporelle réduit les besoins métaboliques du cerveau, de l'organisme de 6 à 7 % jusqu'à 28°C [1]. Ainsi

une diminution globale des besoins réduit le risque ischémique, qui existe notamment au sein des zones de pénombre, zones où les lésions neuronales peuvent être réversibles, par le rééquilibrage de la balance métabolique entre demande et apport en oxygène. De plus, la baisse du débit sanguin cérébral, consécutive à la baisse de consommation métabolique (effet de couplage métabolique) participe majoritairement à un deuxième effet, qui est la diminution de la pression intra-crânienne (PIC) par réduction directe du volume de l'un des trois compartiments de la boîte crânienne : le compartiment intra-vasculaire (les deux autres compartiments sont le cerveau et le LCR).

Pourtant, plus récemment des études sur le chien ont montré que l'hypothermie modérée ne réduisait pas significativement la demande métabolique, et la recherche s'est alors orientée vers les mécanismes cellulaires et moléculaires. Ainsi, l'hypothermie modérée permet elle l'épargne de la barrière hémato-encéphalique [8], et l'inhibition du phénomène de dépolarisation hypoxique [9].

Par ailleurs depuis quelques années de nombreuses équipes s'intéressent aux réactions moléculaires qui succèdent au traumatisme crânien, afin de déterminer les agents neuroprotecteurs ou au contraire neurotoxiques. Les lésions secondaires observées sont la conséquence de la mise en jeu d'une cascade inflammatoire à l'origine d'une altération de la barrière hémato-encéphalique, ainsi que des phénomènes d'excitotoxicité. Des éléments monocytaires migrent localement et vont produire de multiples chemokines et cytokines pro-inflammatoires, conjointement aux cellules constitutives du système nerveux central (astrocytes). Ces cellules vont libérer des éléments en excès qui deviennent délétères (neuromédiateurs tels que glutamate et radicaux libres de l'oxygène) [10]. Ces différents phénomènes aboutissent à la constitution de lésions typiques d'ischémie-reperfusion [11], qu'aggravent en cercle vicieux un œdème cérébral [12]. Tout ceci participe à la majoration de l'hypertension intra-crânienne (HTIC) [13], et aboutit à une destruction neuronale irréversible, à l'origine de la mort cérébrale ou d'handicaps fonctionnels lourds.

Dans cette cascade inflammatoire, il semble que l'hypothermie agisse à différents niveaux. D'abord, elle réduit notablement la libération d'acides aminés excitateurs, et de radicaux libres [14, 15]. Par ailleurs on observe des diminutions de l'interleukine (IL)1B dans le liquide céphalo-rachidien, d'IL6 plasmatique et du nombre de réactions inflammatoires cytotoxiques [16]. Enfin, à plus long terme, il semble que l'hypothermie atténué considérablement les phénomènes de mort cellulaire programmée ou apoptose et de création des radicaux libres à la reperfusion post-ischémique [17].

2. LA CONTROVERSE CLINIQUE

Les arguments expérimentaux initiaux prometteurs, car abondant dans le sens de la préservation du système nerveux central, ainsi que le contrôle de l'HTIC, ont conduit à la pratique d'une hypothermie modérée chez le traumatisé crânien. Pourtant, en clinique, les conclusions restent controversées.

Ainsi, après quelques études non randomisées et hétérogènes, trois publications parues en 1993 ont consacré l'hypothermie modérée comme thérapeutique incontournable dans la prise en charge des traumatisés crâniens graves. Une étude de 33 patients a montré une réduction significative de la mortalité chez les sujets placés en hypothermie (32°C) par comparaison aux patients maintenus en normothermie (<39°C) [18]. Sur 40 patients, Marion et coll. [19] ont montré l'efficacité de l'hypothermie modérée sur la baisse de la PIC, suivie d'un gain en terme de survie. Enfin, Clifton et Coll. [20] ont rapporté les effets prometteurs d'un essai randomisé incluant 46 patients.

Plus tard, ces auteurs [21, 22] ont tenté de mieux préciser les conditions dans lesquelles on pouvait espérer un bénéfice net de l'hypothermie. Par analogie aux résultats obtenus au laboratoire, ils accordaient une grande importance à la précocité du refroidissement après le traumatisme et à la brièveté de l'hypothermie modérée dans le temps (24 à 48 heures). C'était la neuroprotection qui était au centre des préoccupations, alors que le contrôle de l'HTIC restait un objectif très secondaire.

En 2001, l'élan imprimé depuis quelques années a été anéanti par une étude multicentrique randomisée, dont les résultats infirmaient l'efficacité de l'hypothermie sur la survie à long terme, et surtout montraient une augmentation des effets indésirables comme la pneumopathie acquise ou les épisodes d'hypotension artérielle au réchauffement [2]. Un arrêt brutal a été donné à l'engouement et à la pratique de l'hypothermie modérée, d'autant qu'une méta-analyse Cochrane publiée en 2002 a confirmé l'absence d'efficacité de l'hypothermie [5]. L'hypothermie est alors devenue une thérapeutique de deuxième ligne chez les patients graves avec HTIC réfractaire, sous-groupe de patients dont la mortalité prévisible est d'emblée maximale.

Pourtant de nombreux articles ont discuté les résultats de l'étude de Clifton et Coll. [2] par une critique des conditions de l'étude multicentrique avec forte hétérogénéité des centres, une critique des conditions même de l'hypothermie (rapide et brève), et une critique du nombre important d'hypotension, facteur pronostic péjoratif en lui-même. Les principales critiques sont surtout venues des équipes responsables de cette publication négative [23].

3. LE SUCCÈS DE L'HYPOTHERMIE DANS L'ARRÊT CARDIAQUE

Les défenseurs de l'hypothermie modérée ont été stimulés par les résultats obtenus dans la réanimation de l'arrêt cardiaque. L'arrêt circulatoire récupéré est une situation évidente d'ischémie-reperfusion cérébrale. Des études animales prometteuses [12] suivies d'études humaines préliminaires [24] ont montré des résultats encourageants.

En 2002, deux études prospectives randomisées ont montré l'amélioration du pronostic des patients mis sous hypothermie après arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire [25-26]. Les résultats de ces deux études étaient très favorables à l'hypothermie modérée et ne démontraient aucune augmentation du nombre de complications. L'éditorial joint à ces deux études soulignait leurs résultats similaires et l'absence de complications notamment en terme de coagulopathie, et recommandait la pratique de l'hypothermie modérée dans tous les cas d'arrêts cardiaques récupérés quelle que soit leur cause, en attendant des études cliniques complémentaires. Cette recommandation a été réaffirmée par l'ILCOR (International Liaison Committee On Resuscitation) en 2002 [27].

Ces travaux positifs ont relancé l'étude de l'hypothermie dans de nombreuses situations cliniques d'ischémie cérébrale : accident vasculaire cérébral ischémique, hémorragie méningée et traumatisme crânien.

4. LES EFFETS DÉLÉTÈRES DE L'HYPERTHERMIE

La réflexion autour des effets bénéfiques de l'hypothermie s'est évidemment accompagnée d'une analyse des effets de l'hyperthermie. Si l'intérêt de l'hypothermie reste discuté, il est maintenant clairement établi que toute hyperthermie, même transitoire, a des effets délétères, et qu'elle doit être combattue éventuellement de façon active. Ainsi, dans un modèle d'ischémie cérébrale focale, la fièvre accélère significativement la transformation du tissu endommagé en tissu nécrosé [28]. De plus, le risque relatif de décès chez l'animal est 4 fois plus élevé pour une simple augmentation de 1°C de la

température corporelle [29]. Ces effets aggravant de l'hyperthermie ont été largement confirmés chez l'homme dans les situations d'ischémie cérébrale : soit après traumatisme crânien [30], soit après accident cérébral ischémique. Les séquelles neurologiques ont été multipliées par deux en cas d'hyperthermie après AVC ischémique [31].

Or l'hyperthermie est fréquente dans le contexte d'agression cérébrale aiguë. Une étude expérimentale a montré que 75 % des traumatisés crâniens présentaient une élévation de température corporelle ($> 38,4^{\circ}\text{C}$), et que le risque augmentait avec le temps [32]. Ces chiffres élevés vont dans le sens d'études antérieures [30], et démontrent l'attention que le clinicien doit porter à ce symptôme, synonyme de morbidité et d'allongement de durée de séjour en unité de soins intensifs. Une revue a récemment souligné l'ensemble des conséquences néfastes de l'hyperthermie mal contrôlée, miroir inversé des effets attendus par l'hypothermie, à l'origine d'une morbidité non négligeable et d'une augmentation de la PIC [33]. Enfin, s'il peut parfois exister une confusion entre fièvre spécifique et infection, il ne faut pas oublier que l'hyperthermie post-traumatique reste une entité individualisable marquée par la présence d'une fièvre à l'exclusion de tout problème infectieux, avec bradycardie relative, peu de sueurs, absence de variation nycthémérale, et résistance aux différents traitements antipyrétiques. Ce dernier point rend le maintien de la normothermie parfois difficile, avec un large recours aux méthodes de refroidissement externe [33].

Combattre l'hyperthermie est donc devenu l'un des objectifs prioritaires en neuro-réanimation. Cependant, la difficulté pour maintenir la normothermie est parfois importante. L'on doit recourir alors aux mêmes techniques que pour l'hypothermie modérée : renforcement de la sédation, curarisation, glaçage externe, avec les mêmes risques de complications (pneumopathies, hypotension). Combattre l'hyperthermie aboutit donc parfois à se mettre dans une situation clinique identique à la mise en place d'une hypothermie.

5. L'HYPOTHERMIE COMME MOYEN DE LUTTE CONTRE L'HTIC

Le contrôle de l'HTIC réfractaire est le plus souvent l'un des objectifs secondaires de l'hypothermie. Pour certaines équipes, cet effet a même toujours été le principal but. Ainsi, dès 1993, Shiozaki insistait sur la PIC significativement plus basse chez les sujets hypothermes [22]. Par la suite cette constatation a été souvent reprise même si l'explication physiopathologique reste encore floue.

Le principe retenu est essentiellement la diminution du secteur intra-vasculaire liée à la diminution du débit sanguin cérébral engendrée par la baisse du métabolisme. Mais il existe très peu d'études analysant ce phénomène. Nous nous sommes intéressés au possible rôle du CO_2 dans les variations du débit sanguin cérébral et de la PIC sur 20 patients traumatisés crâniens graves [34]. Ces patients ont successivement été placés dans 4 situations de température et de PaCO_2 différentes, afin d'évaluer le rôle de ces paramètres sur la PIC. La première période de référence consistait au maintien de la normothermie (37°C) et de la normocapnie ($\text{PaCO}_2 = 35 \text{ mmHg}$), puis les constantes ventilatoires étaient modifiées afin d'induire une baisse de la PaCO_2 (normothermie-hypocapnie). Après un retour aux valeurs initiales, une hypothermie était débutée sans modification ventilatoire de façon à obtenir la même valeur de PaCO_2 que lors de l'étape précédente (hypothermie-hypocapnie). Enfin, une baisse de la ventilation minute permettait le retour à une valeur de capnie «normale» (étape normocapnie-hypothermie). L'analyse de cette séquence, qui a pour limite principale le facteur temps, montrait que la PIC et les vitesses moyennes sur l'artère cérébrale moyenne en doppler transcranien étaient étroitement corrélées aux modifications de la PaCO_2 ($P < 0,001$). En effet les valeurs de PaCO_2 et de PIC étaient similaires entre les étapes 1-4 et 2-3 (Figure 1) [34]. Mais si le

contrôle efficace de la PIC passe par les variations de la ventilation, l'induction d'une hypocapnie seule est délétère dans les territoires ischémiques, et doit être contrebalancée par une diminution de la consommation métabolique, soit dans ce cas par la pratique d'une hypothermie modérée.

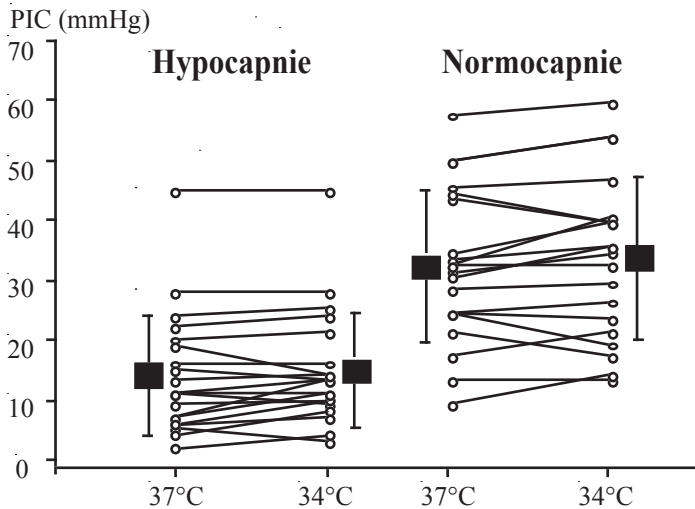


Figure 1 : variation de la PIC (mmHg) chez 20 patients traumatisés crâniens sévères en fonction de la température et de la $PaCO_2$. Les variations de la PIC ne dépendent que de la $PaCO_2$ corrigée et non de la température [35].

6. QUELS PATIENTS REFROIDIR ?

Dans les premières études publiées, il était entendu que l'hypothermie devait s'adresser aux traumatisés crâniens graves, c'est-à-dire présentant un score de Glasgow (GCS) < 8. L'étude de Marion et Coll. [21] définissait même un sous-groupe de patients (GCS entre 5 et 7) pour lesquels l'hypothermie semblait conduire à une plus grande amélioration de pronostic. Cette tendance a ultérieurement été confirmée par la méta-analyse Cochrane [5] et par une nouvelle étude clinique [7] : meilleur pronostic neurologique à 6 mois chez les patients présentant un GCS entre 5 et 6 (32 % vs à 12 %). Par ailleurs, l'institution retardée de l'hypothermie ne semble pas avoir d'influence sur le pronostic. Au total, les patients susceptibles de bénéficier de l'hypothermie modérée seraient donc plutôt les traumatisés crâniens graves (GCS < 8) dont la sévérité n'est pas extrême (GCS > 4). De plus, l'initiation du traitement peut être retardé en fonction de l'état clinique.

Les patients avec des HTIC sévères semblent bénéficier le plus de l'hypothermie [34, 35]. L'hypothermie modérée (33°C) permettait un meilleur contrôle d'une HTIC réfractaire, par comparaison à une sédation profonde sous barbituriques [7].

Enfin, il faut noter que les patients spontanément hypothermes à l'arrivée à l'hôpital ont un pronostic meilleur à condition de préserver cette hypothermie lors de la réanimation initiale. Ainsi, 76 % des patients spontanément hypothermes puis réchauffés avaient une évolution neurologique péjorative comparé au 52 % des hypothermies entretenues lorsque l'on analyse à posteriori les données recueillies lors de la «National Acute Brain Injury Study : hypothermia» [2].

7. QUAND REFROIDIR ?

Peu d'études se sont intéressées à cette question mais de nombreux éléments font penser que l'introduction rapide de l'hypothermie est une bonne alternative. Les arguments proviennent notamment des deux études réalisées sur la réanimation d'arrêts cardio-respi-

ratoires [25, 26]. En effet, dans ces deux cas, l'application de l'hypothermie était précoce, au plus tard dans les 8 heures. De la même façon, par référence aux études animales, la plupart des études concernant le traumatisé crânien instituaient ce traitement dans les 24 premières heures.

Cependant le cas du traumatisé crânien n'est pas totalement superposable à celui de l'arrêt cardiaque. Des épisodes d'ischémie-reperfusion peuvent se produire secondairement, entraînant une possible action neuroprotectrice de l'hypothermie au delà des premières heures. La mise en hypothermie à distance du traumatisme conserve aussi un autre intérêt par son action inhibitrice sur les phénomènes d'apoptose. Ces intérêts théoriques, et le contrôle impératif de la PIC justifient la présence de l'hypothermie dans les algorithmes décisionnels comme thérapeutique de deuxième ligne, même à distance du traumatisme, comme moyen de lutte contre l'œdème cérébral constitué et l'HTIC réfractaire.

8. COMMENT REFROIDIR ?

Cette question est abordée précisément dans un autre chapitre du présent ouvrage et ne sera donc pas développée ici. Le refroidissement externe est la technique la plus courante et nécessite la curarisation pour éviter les frissons. Dernièrement, des techniques de refroidissement interne se rapprochant de la circulation extra-corporelle sont apparues. Il s'agit de cathéters centraux (Radiant Medical, CA et Alsius corporation) similaires en diamètre à des cathéters d'hémodilution, utilisant un circuit externe accessoire refroidissant [36]. L'intérêt principal de ces cathéters réside non pas dans la vitesse d'obtention de la température fixée comme objectif, mais dans le maintien dans des marges étroites de cet objectif [36, 37]. L'évaluation de ces cathéters est en cours d'étude : lutte contre l'hyperthermie, importance des frissons et besoin de curares.

Il est bien sûr essentiel pour surveiller efficacement la température d'un patient, d'employer un monitoring continu. Cependant la température rectale, la plus souvent étudiée, ne reflète pas forcément la température cérébrale bien qu'une étroite corrélation entre température rectale et température intra-crânienne existe ($r = 0,96$) [38]. En effet, il existe des écarts avec, le plus souvent, une température cérébrale supérieure. La mise en place, avec la PIC, de moyen de monitoring direct de la température cérébrale est donc à l'ordre du jour.

9. HYPOTHERMIE LÉGÈRE OU MODÉRÉE

Les recommandations du niveau d'hypothermie à atteindre au cours du traumatisme crânien sont passées de modérée à légère. En effet, les premières études appliquaient une température corporelle de 33°C. Or en 2002, ce niveau d'hypothermie a été remis en cause par une étude qui analysait chez 30 patients, à différents niveaux de températures intra-crânienne et corporelle, les niveaux de PO₂ et de PCO₂ périphérique et cérébrale [38]. Cette étude a montré que jusqu'à 35°C, il n'existe pas de modification dans les mesures tissulaires de PO₂, PCO₂ et pH. Mais en dessous de 35°C, la PO₂ tissulaire s'effondre avec apparition d'une ischémie cérébrale délétère. Les auteurs concluaient donc à la nécessité de maintenir un niveau de température centrale entre 35° et 36°C. Ces données sont accentuées par l'étude récente de Shiozaki dans laquelle 22 patients présentant une PIC réfractaire > 40 mmHg malgré une hypothermie à 33°C, ne bénéficiaient pas d'un approfondissement de cette hypothermie à 31°C (100 % de décès) [39].

10. LA DURÉE D'HYPOTHERMIE ET LE RÉCHAUFFEMENT

Les premières études ont pratiqué une hypothermie de courte durée (< 48h), démontrant essentiellement son impact sur l'HTIC. Les études sur l'arrêt cardio-respiratoire quant à elles ont été réalisées pendant 12 [26] ou 24 heures [25].

Ainsi, si le bénéfice de l'hypothermie pour le contrôle de l'HTIC est démontré, se discute la prolongation sur plusieurs jours de ce traitement, le temps que l'HTIC soit résolue. Par ailleurs, des phénomènes de rebond de l'HTIC au réchauffement ont été décrits dans le cas des traumatisés crâniens, dans les jours suivant le traumatisme. Différentes équipes ont évalué la poursuite de l'hypothermie pendant plusieurs jours sur des critères de survie ou de pronostic fonctionnel. Mais aucune étude n'a permis d'établir des critères prédictifs du succès de la levée de l'hypothermie. Il semble qu'une élévation brutale de PIC au cours du réchauffement au-delà du seuil considéré comme délétère doit conduire à retarder le réchauffement. Le plus souvent, les auteurs retiennent comme critères de réchauffement soit une normalisation complète de la PIC, soit une amélioration des images scannographiques (diminution de l'œdème cérébral, absence ou diminution d'effet de masse ou de déviation de la ligne médiane). Certaines équipes maintiennent alors leurs patients en hypothermie 48 heures de plus sans majoration des effets secondaires indésirables, en particulier infectieux [7].

A l'inverse de la période initiale de refroidissement, le réchauffement doit être lent avec recours systématique aux curares pour éviter tout frisson producteur de CO₂ et déstabilisant pour l'hémodynamique cérébrale. De plus cette méthode permet d'assurer un contrôle plus strict de la PAM et de la PIC. En effet, la récurrence d'une HTIC peut conduire à suspendre le réchauffement et reprendre l'hypothermie [40]. Tester la compliance cérébrale avant tout réchauffement, par hypoventilation (augmentation de 5 mmHg de la capnie) permet de prédire l'évolution de la PIC en normothermie, et peut éviter les HTIC brutales, qui obligent à refroidir de nouveau le patient en urgence [34].

11. QUELLES CONTRE-INDICATIONS ?

L'intérêt de l'hypothermie réside aussi dans sa réalisation possible quelque soit les conditions, puisqu'il n'existe pas de contre-indication formelle, et finalement que peu d'effets secondaires [7]. Ceux décrits tels que les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sont probablement facilités par la curarisation des patients (facteur confusionnel). De plus, dans les travaux publiés, les divers effets secondaires décrits ne modifiaient pas significativement le devenir des patients et notamment leur durée moyenne de séjour [41].

12. LES PIÈGES DE L'HYPOTHERMIE : LES TROUBLES HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES ET LE SEUIL DE SVJO₂

Il existe des modifications physiologiques en hypothermie, susceptibles de provoquer des complications si elles ne sont pas connues des praticiens.

L'équilibre hydro-électrolytique peut être modifié. L'hypothermie s'accompagne régulièrement d'une polyurie avec un risque d'hypovolémie relative [42], qu'il convient d'anticiper par le remplissage vasculaire et l'utilisation de catécholamines en cas d'hypotension. D'autres désordres électrolytiques peuvent survenir, consécutifs à des phénomènes de transfert cellulaire, et provoquer, au moment du refroidissement ou du réchauffement, la survenue de troubles du rythme. Une attention particulière doit être portée à la kaliémie et à la magnésémie [7].

Une seconde modification concerne les mesures éventuelles de la saturation veineuse jugulaire en oxygène (SvjO₂). En effet, l'hypothermie modifie l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (déplacement de la courbe à gauche) (Figure 2) avec dans le même temps une diminution du métabolisme cérébral. Ces différents phénomènes associés doivent faire interpréter avec une grande prudence les chiffres de SvjO₂, qui sont majorés en hypothermie, et considérés à tort comme des perfusions de luxe alors qu'il s'agit plutôt d'un défaut de transfert de l'oxygène aux cellules cérébrales. Une démonstration mathématique de ce phénomène a été donnée par Dexter sur des enfants en hypothermie profonde (17°C) pendant une CEC [43]. Ainsi s'il est établi que la PaO₂ correspondant à une saturation de 50 % (P₅₀) est de 26.8 mmHg à 37°C, il est connu que cette P₅₀ diminue d'environ 1 mmHg pour chaque baisse de 1°C de la température. La P₅₀ à 34°C sera alors d'environ 21.9 mmHg. En conséquence, si l'on souhaite obtenir une PaO₂ stable à 26 mmHg à 34°C (PaO₂ seuil qui contrôle la diffusion de l'O₂ aux tissus), il est nécessaire d'obtenir au minimum une SvjO₂ à 62 %, largement supérieure au seuil de 50 % considéré par toutes les équipes comme la valeur en dessous de laquelle il faut pratiquer un acte thérapeutique.

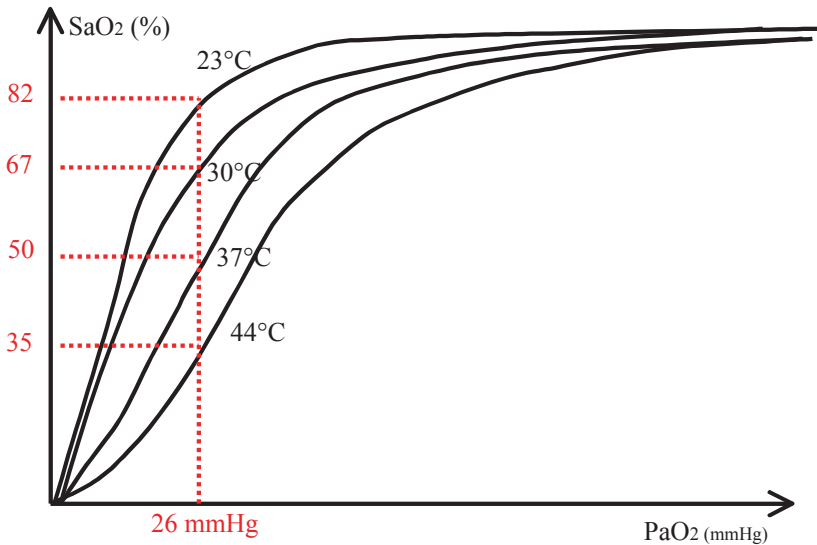


Figure 2 : Modifications de la courbe de dissociation de l'hémoglobine en fonction de la température. Pour une même PaO₂ de 26 mmHg, il existe des différences importantes de saturation de l'hémoglobine (SaO₂) à chaque niveau de température. La définition d'un seuil ischémique de SaO₂ est donc modifiée avec la température. Plus la température est basse, plus l'affinité de Hb pour l'O₂ augmente, et moins l'O₂ est disponible pour les tissus.

CONCLUSION

L'hypothermie protège assez efficacement le cerveau de perturbations liées à l'ischémie-reperfusion. En situation clinique, ce constat est validé pour l'arrêt cardiaque (situation type d'ischémie-reperfusion). Dans le cas du traumatisme crânien, la problématique est plus complexe et les résultats sont plus discutés. Des perturbations liées à l'ischémie-reperfusion peuvent être importantes dès les premières heures, mais sont aussi susceptibles de se développer dans les jours qui suivent. L'induction de l'hypothermie plutôt recommandée précocément, peut donc être différée en fonction de l'évolution du patient.

Le premier intérêt de l'hypothermie est le contrôle de l'HTIC, phénomène capable par lui-même d'engendrer des épisodes ischémiques. La baisse de la PIC permet de contrôler temporairement l'hémodynamique cérébrale, toutefois aucun article n'a encore montré que l'hypothermie permettait une amélioration nette du pronostic de ces patients.

Il est nécessaire de bien connaître les modifications physiologiques qu'entraîne l'hypothermie, au risque de déprécier ce traitement par ignorance. Des troubles hydro-électrolytiques peuvent survenir (hypovolémie, hypokaliémie, hypomagnésémie), une pneumopathie est plus difficile à détecter (absence de fièvre, hypoxémie tardive). Des modifications de la PaCO₂, comme de la SvjO₂ peuvent, si elles sont ignorées et négligées, aggraver l'ischémie cérébrale au lieu de l'éviter.

Pourtant de plus en plus de travaux récents semblent montrer une amélioration significative du pronostic neurologique à long terme, sans complication notable, ce qui pourrait se rapprocher des nombreux travaux expérimentaux positifs.

Des incertitudes demeurent sur la durée de réalisation et les moyens de prédiction d'une levée d'hypothermie sans incident. Evaluer la compliance cérébrale en se servant des modifications de capnie semble un outil intéressant.

Enfin, même si le recours à l'hypothermie peut toujours se discuter, la littérature est convaincante sur la lutte impérative contre toute élévation de température corporelle pendant la prise en charge de ces patients. Cette lutte s'apparente, en théorie mais aussi lors de sa mise en œuvre, à mise en place de l'hypothermie.

Des mécanismes physiopathologiques précis à la mise en œuvre pratique, il reste encore beaucoup à comprendre dans le contrôle de la température comme moyen de neuroprotection cérébrale. Les résultats extraordinaires établis au laboratoire se heurtent encore à l'extrême variabilité des situations cliniques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Steen PA, Newberg L, Milde JH, Michenfelder JD. Hypothermia and barbiturates: individual and combined effects on canine cerebral oxygen consumption. *Anesthesiology* 1983;58:527-32
- [2] Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin H, McCauley S, Kenneth R, Muizelar JP, Wagner F, Marion D, Luersen TG, Chesnut RM, Schwartz M. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-63
- [3] Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003;31:2041-51
- [4] Harris O, Colford JM, Good MC, Matz PG. The role of hypothermia in the management of severe brain injury: a meta-analysis. *Arch neurol* 2002;59:1077-83
- [5] Gadkary CS, Alderson P, Signorini DF. Therapeutic hypothermia for head injury (Cochrane Review) in The Cochrane Library, Issue2, 2003
- [6] Inamasu J, Ichikizaki K. Mild hypothermia in neurologic emergency: an update. *Ann Emerg Med* 2002;40:220-30
- [7] 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
- [8] Dietrich WD, Alonso O, Busto R, Globus MYT, Ginsberg MD. Post-traumatic brain hypothermia reduces histopathological damage following concussive brain injury in the rat. *Acta Neuropathol* 1994;87: 250-8
- [9] Chen Q, Chopp M, Bodzin G, Chen H. Temperature modulation of cerebral depolarisation during focal cerebral ischemia in rats: correlation with ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:130-5
- [10] Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Otto VI, Stahel PF, Kossmann T. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock* 2001;16:165-77
- [11] Colbourne F, Corbett D. Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Res* 1994;65:265-72
- [12] Kawai N, Nakamura T, Okauchi M, Nagaos S. Effects of hypothermia on intracranial pressure and brain edema formation: studies in a rat acute subdural hematoma model. *J Neurotrauma* 2000;17:193-202

- [13] Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A. Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 minutes in dogs. Effect on cerebral and cardiac outcome. *Stroke* 1990;21:1600-6
- [14] Mori K, Maeda M, Miyazaki M, Iwase H. Effects of mild (33 degrees C) and moderate (29 degrees C) hypothermia on cerebral blood flow and metabolism, lactate, and extracellular glutamate in experimental head injury. *Neurol Res* 1998;20:719-26
- [15] Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. Effects of normothermic versus mild hyperthermic forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1990;21:1318-25
- [16] Chatzipanteli K, Wada K, Busto R, Dietrich WD. Effects of moderate hypothermia on constitutive and inducible nitric oxide synthase activities after traumatic brain injury in the rats. *J Neurochem* 1999;72:2047-52
- [17] Horiguchi T, Shimizu K, Ogino M, Suga S, Inamasu J, Kawase T. Postischemic hypothermia inhibits the generation of hydroxyl radical following transient forebrain ischemia in rats. *J Neurotrauma* 2003;20:511-20
- [18] Shiozaki T, Nakajima Y, Tameda M, Tasaki O, Inoue Y, Ikegawa H, Matsushima A, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 1993;79:363-68
- [19] 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
- [20] Clifton GL, Allen S, Barrodale P, Plenger P, Berry J, Koch S, Fletcher J, Hayes RL, Choi SC. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 1993;10:263-71
- [21] Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Wisniewski SR, DeKosky PM. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:540-6
- [22] Shiozaki T, Sugimoto H, Tameda M, Oda J, Tanaka H, Hiraide A, Shimazu T. Selection of severely head injured patients for mild hypothermia therapy. 1998;89:206-11
- [23] Clifton GL, Choi SC, Miller ER, Levin HS, Smith KR, Muizelaar JP, Marion DW, Luerssen TG. Intercenter variance in clinical trials of head trauma-experience of The National Acute brain Injury Study: Hypothermia. *J Neurosurg* 2001;95:751-5
- [24] Bernard SA, Jones BM, Home MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1991;30:146-53
- [25] Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346 :549-56
- [26] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63
- [27] Hachimi-Idrissi S, Huyghens L: International Liaison Committee On Resuscitation. Advanced cardiac life support update: the new ILCOR cardiovascular resuscitation guidelines. International Liaison Committee on Resuscitation. *Eur J Emerg Med.* 2002;9:193-202
- [28] Reglodi D, Somogyvari-Vigh A, Vigh S, Kozicz T, Arimura A. Postischemic spontaneous hyperthermia and its effects in middle cerebral artery occlusion in the rat. *Exp Neurol* 2000;163: 399-407
- [29] Wang Y, Hu W, Perez-Trepichio AD, Ng TC, Furlan AJ, Majors AW, Jones SC. Brain tissue sodium is a ticking clock telling time after arterial occlusion in rat focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000;31:1386-91
- [30] Jones PA, Andrews PJD, Midgley S, Anderson SI, Piper IR, Tocher JL, Housley AM, Corrie JA, Slatery J, Dearden NM, Miller JD. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesth* 1994;6:4-14
- [31] Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS. Body temperature in acute stroke : relation to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. *Lancet* 1996;347:422-5
- [32] Stocchetti N, Rossi S, Zanier ER, Colombo A, Beretta L, Citerio G. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2002;28:1555-62
- [33] Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, Raghupathi R, McIntosh TK. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiol Dis* 2003;12:163-73
- [34] Vigué B, Ract C, Zlotine N, Leblanc PE, Samii K, Bissonnette B. Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected PaCO₂ in patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2000;26:722-28
- [35] Shiozaki T, Kato A, Tameda M, Hayakata T, Hashiguchi N, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. Little benefit from mild hypothermia therapy for severely head injured patients with low intracranial pressure. *J Neurosurg* 1999;91:185-91

- [36] Scmutzhard E, Engelhard W, Beer R, Brosner G, Pfausler B, Spiss H, Unterberger I, Kampfl A. Safety and efficacy of a novel intravascular cooling device to control body temperature in neurologic intensive care patients: a prospective pilot study. *Crit Care Med* 2002;30:2481-88
- [37] Keller E, Imhof HG, Gasser S, Terzic A, Yonekawa Y. Endovascular cooling with heat exchange catheters: a new method to induce and maintain hypothermia. *Intensive Care Med* 2003;29:939-43.
- [38] Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 2002;88:188-92
- [39] Shiozaki T, Nakajima Y, Taneda M, Tasaki o, Inoue Y, Ikegawa H, Matsushima A, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia. *J Neurosurg* 2003;99:47-51
- [40] Suehiro E, Ueda Y, Wie EP, Kontos HA, Povlishock JT. Posttraumatic hypothermia followed by slow rewarming protects the cerebral microcirculation. *J Neurotrauma* 2003;20:381-90
- [41] Zhi D, Zhang S, Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol* 2003;59: 381-85
- [42] Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot G, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001;32:2033-35
- [43] Dexter F, Hindman BL. Theoretical analysis of cerebral venous blood hemoglobin's oxygen saturation as an index of cerebral oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass: a counter-proposal to the "luxury perfusion" hypothesis. *Anesthesiology* 1995;83: 405-12