

Patrick M. KOCHANEK - Peter SAFAR† - Donald W. MARION - Samuel A. TISHERMAN - Robert S.B. CLARK - Steven T. DE KOSKY  
Article posthume en hommage à Peter Safar (paru dans le journal de l'ITACCS)

# L'hypothermie thérapeutique après traumatisme crânien ou choc hémorragique

Ce travail a pour objectifs d'informer le lecteur des études récentes portant sur l'intérêt de l'hypothermie dans le traitement des traumatisés crâniens et du choc hémorragique, mais aussi de détailler les mécanismes potentiels d'un effet bénéfique. Il souhaite présenter l'état de la recherche de l'Université de Pittsburgh, permettre de débattre des effets secondaires et des limites de l'hypothermie thérapeutique, et évoquer les futures applications.



Peter SAFAR †

## HISTORIQUE

Une des études les plus anciennes concernant les effets bénéfiques de l'hypothermie dans le traitement des traumatismes crâniens est celle que Charles Phelps rapporte en 1897 dans son fameux livre « *Traumatismes du cerveau et de ses membranes* ».

« *Raser la tête est préconisé comme moyen de faciliter le diagnostic, mais en même temps comme concours au traitement car cela permet l'application efficace de glace, qui, comme la trépanation, est essentielle. L'application de glace serait contre-indiquée lors d'hémorragie et lacérations cérébrales isolées sans contusion, mais puisque ces lésions sont constamment compliquées de cette manière, elle peut être considérée comme un recours correct lorsque de tels symptômes se manifestent, sans réfléchir au diagnostic exact* ».

Au début des années 40, Fay a étudié l'intérêt d'une hypothermie intentionnelle dans les lésions cérébrales traumatiques. Ces travaux furent suivis de plusieurs études et rapports émis entre 1948 et 1970 par d'autres pionniers spécialisés dans la traumatologie cérébrale, Woringer, Sedzimir, Lazorthes et Campan, dans la traumatologie médullaire, comme Albin. Bigelow et Swan, pour leur part, ont abordé l'hypothermie en chirurgie cardio-thoracique. Siebke et Colin, eux, se sont penchés sur les noyades manquées. Wolfe, Benson, Ravitch et Safar se firent un nom au sujet de l'arrêt cardio-respiratoire, Rush restant le premier à proposer une hypothermie profonde dans cette indication. Si ces études ont grandement enrichi les connaissances, elles ne démontraient pas de manière convaincante que l'hypothermie était bénéfique et n'ont pas entraîné une application généralisée de l'hypothermie en réanimation.

Tous ces travaux notaient des difficultés nombreuses, notamment dans la réalisation et le maintien d'une hypothermie profonde et stable. Par ailleurs, ces travaux souffraient de l'absence d'études comparées en normothermie.

De plus, certaines observations décrivant des complications infectieuses chez des patients traités par hypothermie modérée domptèrent l'enthousiasme des chercheurs.

## Etudes de laboratoire sur l'application de l'hypothermie thérapeutique en traumatologie cérébrale et en présence d'un choc hémorragique.

Au milieu des années 80, apparut un regain d'intérêt dans la recherche concernant aussi bien la prévention des complications d'une hypothermie subie, que dans l'exploitation thérapeutique de cette hypothermie. Les travaux portaient essentiellement sur des modèles expérimentaux associant hypothermie et ischémie cérébrale chez des rats et chez des singes, ou hypothermie et arrêt cardio-respiratoire et noyade manquée chez des chiens. Le développement de trois nouveaux concepts fut au centre de la résurgence d'un intérêt pour l'hypothermie.

L'hypothermie légère (*diminution de la température de 3 à 5°C*) était efficace pour réduire les lésions cérébrales secondaires.

La durée de l'hypothermie légère nécessaire pour un effet bénéfique pourrait n'être que transitoire (*1 à 2 heures*).

La température du cerveau, et non celle du corps, était la cible efficace. Il est d'abord important de bien définir les niveaux de température dont

on parle. Il est communément admis de considérer une hypothermie comme légère entre 34 et 36°C, modérée entre 28 et 32°C, profonde entre 15 et 25°C, et enfin majeure en dessous de 15°C. L'intérêt de l'utilisation de l'hypothermie dans le traitement des traumatismes cérébraux a été à nouveau soulevé par les observations cliniques de Clifton et al. qui a noté une corrélation inverse entre le devenir fonctionnel et la température cérébrale. Des travaux expérimentaux, conduits chez le rat et le chien, sont allés dans le même sens. De récentes études contrôlées de laboratoire concernant l'utilité de l'hypothermie en réanimation chez des modèles de choc hémorragique développées à partir des études de Crippen ont été con-

■  
« *corrélation inverse entre le devenir fonctionnel et la température cérébrale* »  
■

## Mots clés

Hypothermie, protection cérébrale, traumatisme cranien, souffrance cérébrale.

## Résumés

L'intérêt d'une hypothermie intentionnelle dans les lésions cérébrales est un sujet débattu depuis plus de 100 ans. Dans les années plus récentes, des travaux ont été conduits dans le cadre de la traumatologie cérébrale, mais aussi de la traumatologie médullaire, de la chirurgie cardio-thoracique et dans celui des noyés. Peter Safar et l'école de Pittsburgh sont des pionniers dans ce domaine, et notamment dans le cadre des arrêts cardio-respiratoires hors de l'hôpital. Les travaux les plus récents vont dans le sens d'une association d'une hypothermie légère induite et d'un apport de médicaments tels que les antagonistes du glutamate.

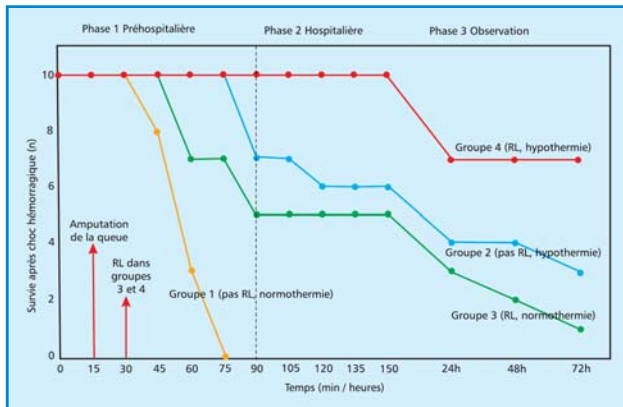
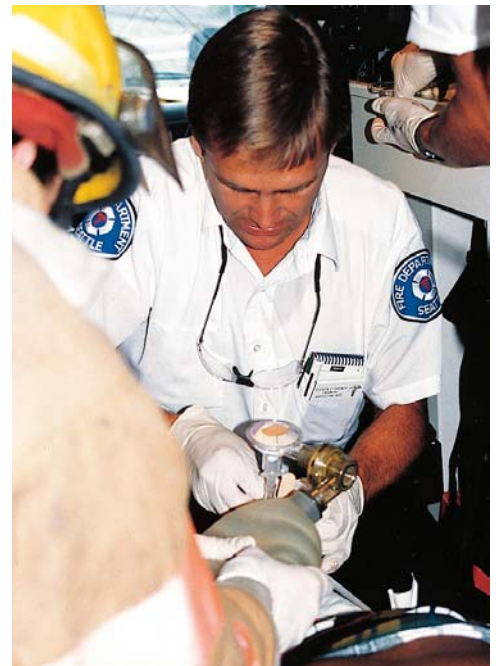


Figure 1 : Survie après choc hémorragique contrôlé (CHC). Groupe 1: normothermie. Groupe 2: hypothermie à 30°C appliquée entre 15 et 120 minutes. Groupe 3: normothermie et apport de Ringer Lactate. Groupe 4: hypothermie et apport de Ringer Lactate. Le taux de survie est plus élevé à 72 heures dans le groupe 4. Kim et al.

duites par notre équipe et par celles de Meyer et Horton. Cet effet positif sur la ressuscitation a été démontré chez des modèles de choc hémorragique contrôlé et non contrôlé (figure 1), et, ce, aussi bien en hypothermie légère que modérée. Tishermari et son équipe, notamment,

ont particulièrement mis en évidence l'intérêt d'une hypothermie sur les patients en choc hypovolémique devant subir une chirurgie de sauvetage. Le principal travail concernant « la vie suspendue » est certainement à mettre au crédit de Capone et qui a rapporté le recouvrement total des fonctions cérébrales de chiens ayant un choc hémorragique normo-thermique d'une heure suivi d'un arrêt circulatoire hypothermique profond d'une heure. Cette application de l'hypothermie en réanimation est en cours de développement. Des travaux sont en cours conduits par les médecins militaires concernant les blessés trouvés sans pouls. Des techniques jouant sur « la vie suspendue » pour le transport et la réparation des plaies extra-crâniennes potentiellement mortelles sont à l'étude.



Prise en charge d'un traumatisme crânien à Seattle. Photo Urgence Pratique.

perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, entre autres. Son action sur le taux d'Interleukine 1 Béta a été prouvée (Figure 2). L'hypothermie ne doit être envisagée que comme un facteur favorable s'ajoutant aux autres traitements.

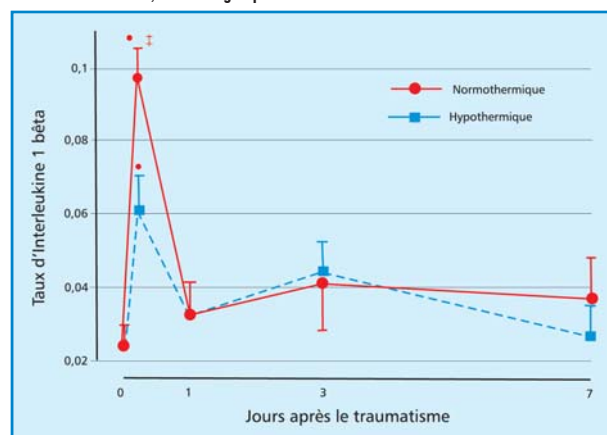
**Travaux cliniques portant sur l'hypothermie thérapeutique dans les lésions cérébrales traumatiques.**

Bien que la majorité des travaux portant sur l'usage transitoire d'une hypothermie légère portent plus sur les lésions ischémiques que traumatiques, les applications cliniques ont surtout été développées en traumatologie. Marion et collaborateurs rapportent un effet bénéfique d'une hypothermie modérée (32°C durant 24 heures), dans les hypertensions intracrâniennes sur traumatisme fermé. Clifton a noté une réduction, avec ce traitement, des convulsions post traumatiques. Plus récemment, Marion a pu démontrer que l'hypothermie légère (32°C) transitoire (24 heures) améliorerait le devenir fonctionnel à 6 mois des traumatisés crâniens graves. Son étude portait sur 82 patients randomisés. Le bénéfice de l'hypothermie s'étend à 12 mois pour le sous groupe de patients admis avec un score de Glasgow compris entre 5 et 7 (Tableau 1). Il a pu mettre en évidence une réduction de la concentration d'Interleukine bêta et de glutamate dans le liquide céphalo-rachidien, et ce, comparativement à des sujets ne bénéficiant pas de l'hypothermie. Cet effet suggère un possible effet de l'hypothermie sur les réactions inflammatoires et neuro-toxiques post traumatiques. Il faut noter que cette réduction de concentration en Interleukine et glutamate ne s'accompagnait pas d'une réduction de la consommation d'oxygène, donc ne pouvait être mise sur le compte d'une simple réduction du métabolisme.

**Pourquoi l'hypothermie ? Explications en faveur d'une hypothermie intentionnelle dans les cas de traumatisme cérébral et choc hémorragique.**

Nous avons essayé d'analyser les travaux de laboratoire et les études cliniques portant sur la réanimation cérébrale des traumatismes cérébraux ischémiques ou traumatiques pour tenter de démontrer l'efficacité reproductible de l'hypothermie. En fait la cascade de lésions secondaires à une souffrance cérébrale, qu'elle qu'en soit la cause, conduit à penser que la conduite thérapeutique doit être multiple. Il est licite de penser que l'hypothermie peut influencer sur divers facteurs négatifs comme la genèse des œdèmes cérébraux, l'hypertension intra-crânienne, l'anoxie cellulaire, la

Figure 2 : Taux d'Interleukine1 bêta à différents temps d'un travail expérimental dans lequel un groupe de rats a bénéficié d'une température cérébrale maintenue à 32°C pendant 4 heures après un traumatisme cérébral, versus un groupe en normothermie. Goss et al.



**Bibliographie**

- Phelps C.: Principles of Treatment In Traumatic Injuries of the Brain and Its Membranes. Appleton and Company. New York. P.223. 1897.
- Fay T.: Observations on prolonged human refrigeration. NY State J Med 40: 1351. 1940.
- Lazorthes G., Campan L.: Hypothermia in the treatment of craniocerebral traumatism. - J Neurosurg 15: 162-167. 1958.
- Safar P.: Resuscitation from clinical death. Crit Care Med 16: 923-941. 1988.
- Crippen D. Safar P. Et al.: Improved survival of hemorrhagic shock with oxygen and hypothermia in rats. Resuscitation 21: 271-281, 1991.
- Kim S-H, Safar P., et al.: Hypothermia and minimal fluid resuscitation increase survival after uncontrolled hemorrhagic shock in rats. J Trauma 42: 213-222. 1997.
- Meyer D., et al.: Effect of moderate hypothermia in the treatment of canine hemorrhagic shock. Ann Surg 207: 462. 1998.
- Goss], et al.: Hypothermia attenuates the normal increase in interleukin 1b RNA and nerve growth factor following traumatic brain injury in the rat. J Neurotrauma 12: 159-167, 1995.
- Clifton G et al.: Marked protection by



Scores de Glasgow comparatifs à 3, 6, et 12 mois

| Glasgow                                   | A 3 mois    |              | A 6 mois    |              | A 12 mois   |              |
|---|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|   | Hypothermie | normothermie | hypothermie | normothermie | hypothermie | normothermie |
| <b>Tous patients</b>                      |             |              |             |              |             |              |
| Décès                                     | 8 (20)      | 9 (21)       | 8 (20)      | 10 (24)      | 9 (23)      | 10(24)       |
| Etat végétatif                            | 6(15)       | 11(26)       | 3(8)        | 7(17)        | 3(8)        | 8(19)        |
| Coma                                      | 11(28)      | 5(36)        | 7(18)       | 11(26)       | 3(8)        | 8(19)        |
| Obnubilation                              | 8(20)       | 4(10)        | 7(18)       | 8(19)        | 9(23)       | 5(12)        |
| Etat normal                               | 7(18)       | 3(7)         | 15(38)      | 6(14)        | 15(38)      | 11(26)       |
| <b>Total</b>                              | <b>40</b>   | <b>42</b>    | <b>40</b>   | <b>42</b>    | <b>39</b>   | <b>42</b>    |
| <b>Patients avec Glasgow entre 5 et 7</b> |             |              |             |              |             |              |
| Décès                                     | 2(9)        | 5(19)        | 2(9)        | 6(23)        | 2(9)        | 6(23)        |
| Etat végétatif                            | 2(9)        | 7(27)        | 1(5)        | 3(12°)       | 1(5)        | 4(15)        |
| Coma                                      | 6(27)       | 9(35)        | 3(14)       | 8(31)        | 3(14)       | 6(23)        |
| Obnubilation                              | 6(27)       | 3(12)        | 4(18)       | 6(23)        | 5(23)       | 2(8)         |
| Etat normal                               | 6(27)       | 2(8)         | 12(55)      | 3(12)        | 11(50)      | 8(31)        |
| <b>Total</b>                              | <b>22</b>   | <b>26</b>    | <b>22</b>   | <b>26</b>    | <b>22</b>   | <b>26</b>    |

Tableau 1

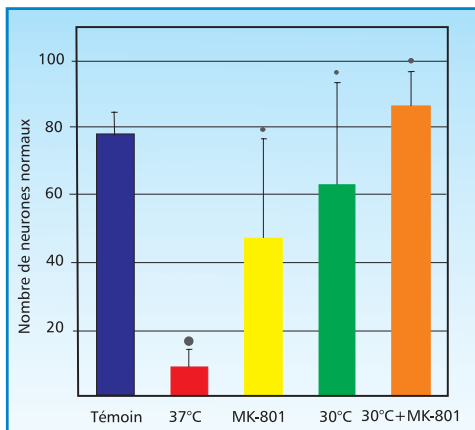


Figure 3 : Commentaires : Neurones normaux au niveau du striatum mesurés à deux mois dans différents groupes subissant une ischémie cérébrale comparés à un groupe témoin. Dietrich et al.

Limites et complications de l'hypothermie thérapeutique.

L'hypothermie est associée à des effets secondaires, comme, notamment, la réduction des réactions inflammatoires et l'augmentation du risque infectieux. Ces effets sont à mettre en relation avec la durée de l'hypothermie. Dans les traumatismes crâniens, ni Marion, ni Clifton n'ont pu observer d'augmentation des infections, aussi bien avec 24 heures qu'avec 48 heures d'hypothermie. Ce risque n'émerge que pour des applications prolongées ou en présence de sujets à risque, ou de chirurgie abdominale associée, par exemple.

Une atteinte des facteurs de la coagulation a pu, aussi être évoquée. Ces effets adverses ne seraient notables qu'au dessous d'un seuil de température de 30°C. Dans leurs travaux, Marion et al. n'ont pu trouver de réduction des taux de plaquettes ou de prothrombine. Par contre, Frank et al ont noté une morbidité cardiaque plus élevée après chirurgie (non cardiaque) pour les patients en hypothermie légère, par rapport à ceux en hypothermie. Les complications systémiques, pour une hypothermie transitoire de courte durée, sont finalement minimales. Il reste à en connaître les effets sur les mécanismes de défense endogènes du cerveau. Gross



Prise en charge d'un traumatisme crânien par le SAMU 30. Photo Urgence Pratique.

aurait noté que 4 heures seulement d'hypothermie suffisaient pour inhiber la production des facteurs de croissance induits par un traumatisme cérébral chez le rat. D'un autre côté, Dietrich a pu montrer qu'une à trois heures d'hypothermie pouvaient retarder la destruction de zones cérébrales lésées. Plus récemment, Colbourne et al. ont suggéré qu'une hypothermie prolongée pouvait produire des bénéfices durables.

Le futur

La plupart des études théoriques et cliniques vont dans le sens d'une combinaison de différentes thérapeutiques. Les travaux les plus récents (Dietrich et al.) suggèrent, dans les souffrances cérébrales, d'associer une hypothermie légère par séquences courtes de trois heures, et l'apport d'antagoniste du Glutamate (MK-801). Cette association induit une synergie d'effets sur un modèle d'ischémie cérébrale (Figure 3).

D'autres travaux doivent être conduits, associant l'hypothermie, à des agents anti-inflammatoires, et, peut-être, à des facteurs de croissance.

Patrick M. KOCHANÉK, M.D. Peter SAFAR, M.D.†  
 Donald W. MARION, M.D. Samuel A. TISHERMAN, M.D.  
 Robert S.B. CLARK, M.D. and Steven T. DE KOSKY, M.D.  
 Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh Brain Trauma Research Center and Departments of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Neurosurgery, Surgery Md Psychiatry, University of Pittsburgh School of medicine, Pittsburgh, PA.

Bibliographie (suite)

moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 11: 114-121. 1991.

- Safar P. et al.: Protecting the brain during severe hemorrhagic shock. *Prehosp Disaster Med (Suppl)*. 1997.

- Marion D. Et al.:The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: A preliminary report. *J Neurosurg* 79: 363-368. 1993.

- Marion D. Et al.: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 336: 540-546, 1997.

- Safar P. et al.: Cerebral resuscitation after cardiac arrest : Research initiatives and future directions. *Ann Emerg Med.* 22; 58-83, 1993.

- Dietrich WD. et al.: Intraischemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 13: 541-549, 1993.

- Colbourne F. Et al.: Delayed postischemic hypothermia: A six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci* 15: 7250. 1995.

- Dietrich WD. et al.: Effect of delayed MK-801 treatment with or without immediate post ischemic hypothermia on chronic neuronal survival after global forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 15: 960-968. 1995.

- Safar P., Xiao F., Radovsky A. et al.: Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion. *Stroke* 27: 105-113, 1996.

Cet article a été soumis au comité de lecture d'Urgence Pratique et validé.