

# Place de l'hypothermie en réanimation



# Hypothermie en réanimation

- Quels effets par quels mécanismes ?
- Quelles indications ?
- Quels effets secondaires ?
- Comment la conduire ?



# Mécanisme principal

- Baisse de la Cmr02

Tableau 1

Modification de la consommation en oxygène cérébral (CMRO<sub>2</sub> en ml/100 g par minute) lors de l'hypothermie sur un cerveau en fonctionnement normal et lorsque la partie fonctionnelle de l'activité cérébrale est supprimée par le thiopental (EEG plat) (d'après [1]).

Température (°C)	CMRO <sub>2</sub> cerveau en fonctionnement normal	Q10	CMRO <sub>2</sub> cerveau sous suppression métabolique (thiopental)	Q10
37	4,95		2,70	
28	2,23	2,5	1,38	2,1
18	0,45	5,0	0,54	2,5



N Bruder, AFAR 2009

# Autres mécanismes

Effets protecteurs de l'hypothermie sur le cerveau.

Mécanisme	Action
Prévention apoptose	Inhibition des caspases, Fas et Bax
Diminue la dysfonction mitochondriale	Diminue le métabolisme, préserve les stocks d'ATP, amélioration de la fonction mitochondriale
Diminution des radicaux libres	Ralentissement des réactions enzymatiques
Limite les lésions de reperfusion	Diminue la réaction inflammatoire, limite la production d'acides aminés excitateurs et de radicaux libres
Diminue la perméabilité de la BHE et limite l'œdème cérébral	Effet stabilisant de membrane
Préserve l'homéostasie intracellulaire	Limite l'influx de calcium, diminue la fuite membranaire
Diminution du métabolisme	Diminution de la demande en O <sub>2</sub> et glucose de 5 à 8 %/°C
Effets anticoagulants	Diminution des microthromboses cérébrales
Protection contre l'épilepsie	L'hypothermie augmente le seuil épiléptogène

N Bruder, AFAR 2009

Zhang H, Neurol res 2008

# Hypothermie en réanimation

## Pour qui ?

- Arrêt cardiaque



- Hypoxie néonatale



- Traumatisé crânien grave

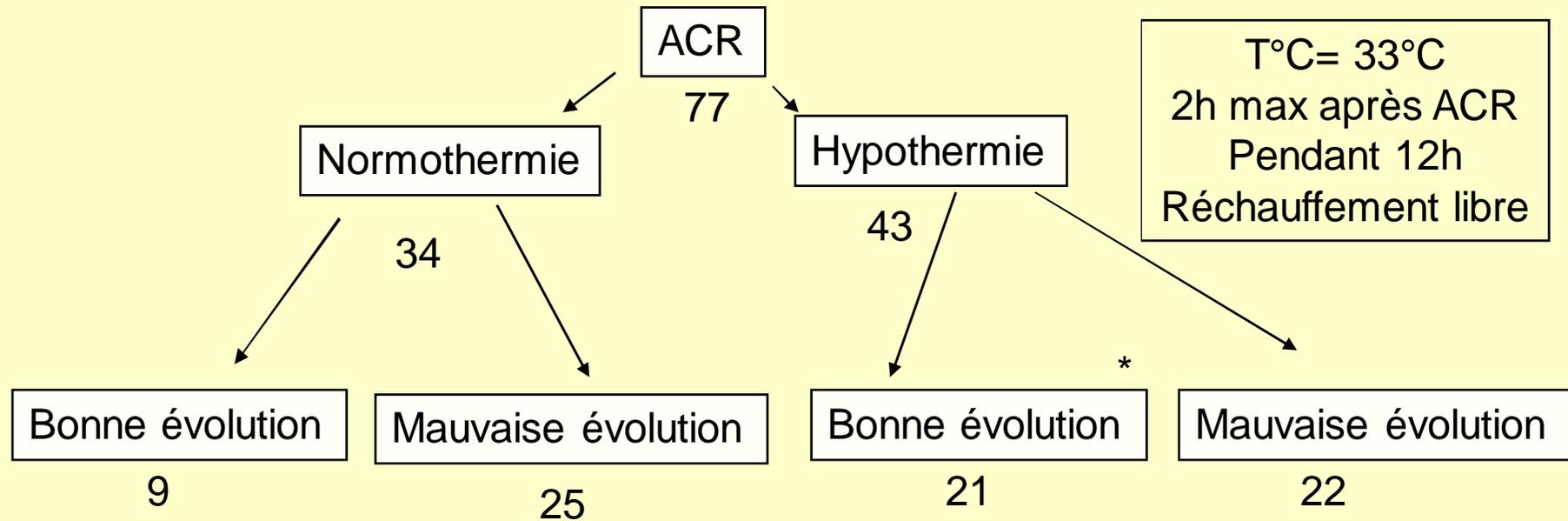


# Arrêt cardiaque



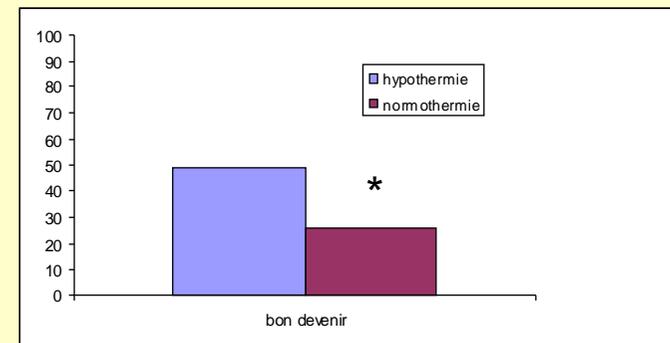
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

Bernard, NEJM 2002



T°C= 33°C  
 2h max après ACR  
 Pendant 12h  
 Réchauffement libre

**OR bonne vs mauvaise évolution**  
**5.25 (IC 95: 1.47-18.76, p = 0.011)**

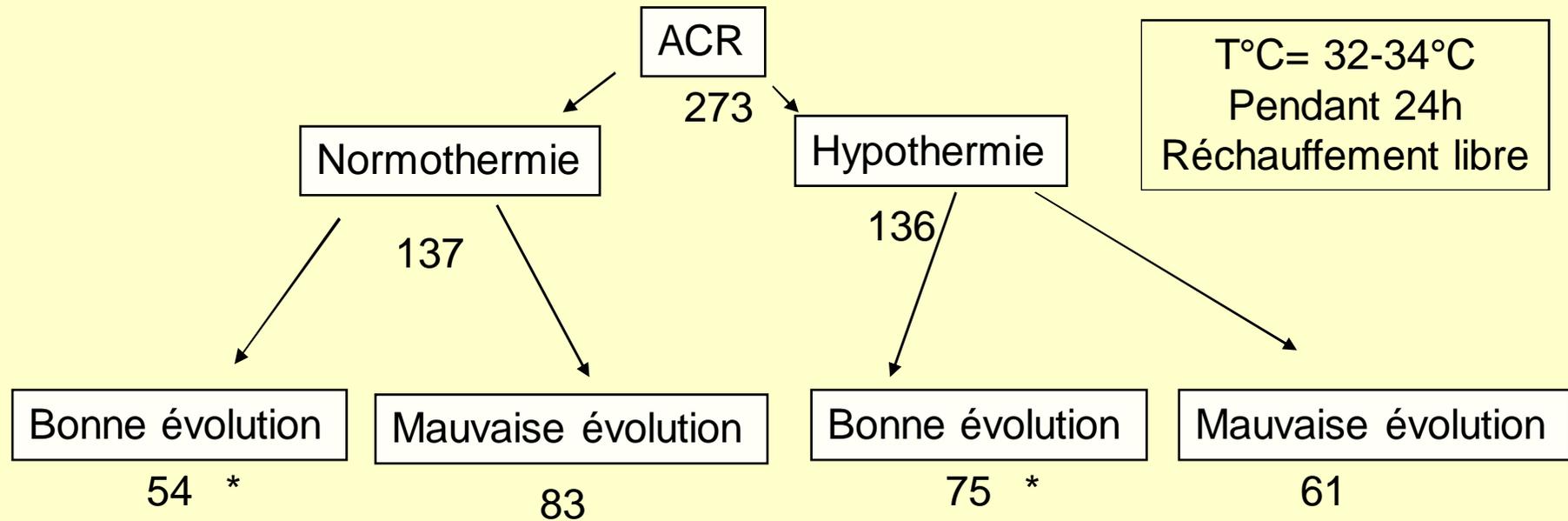


# Arrêt cardiaque

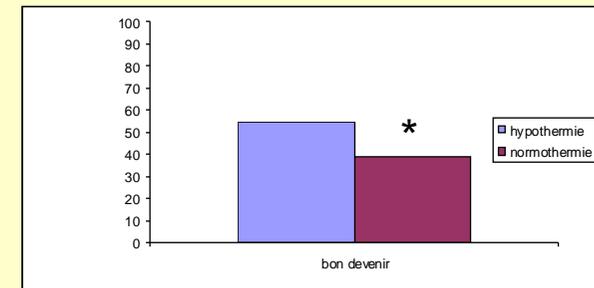


The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

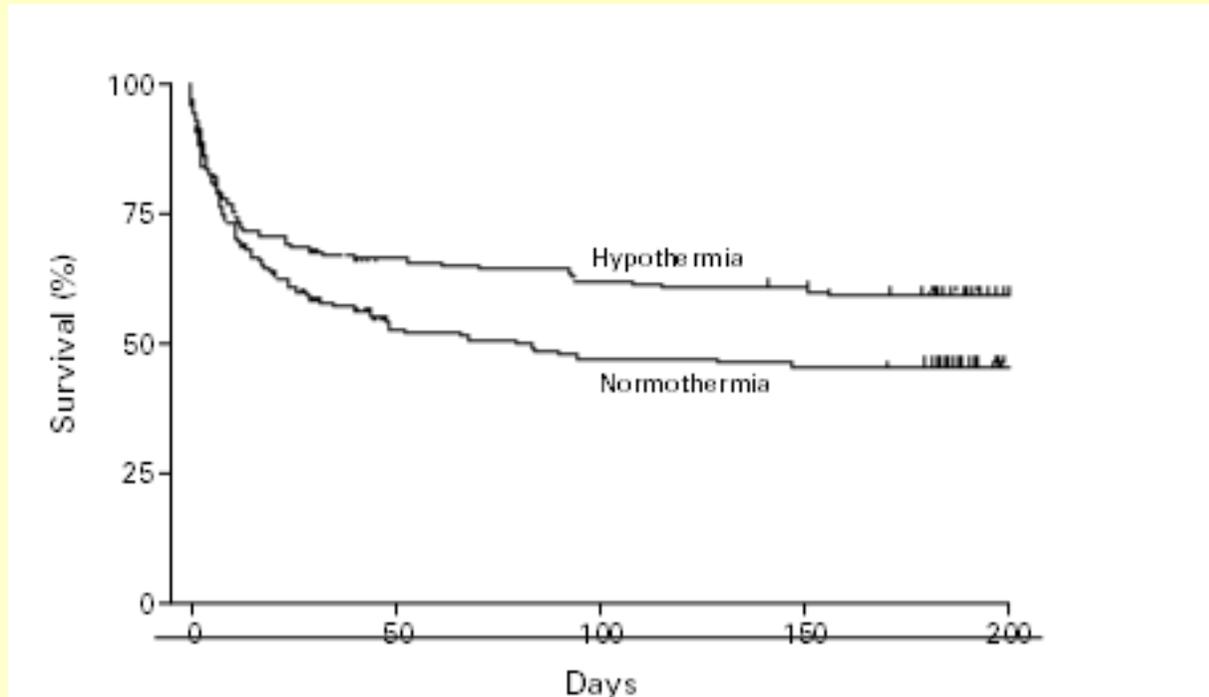
Holzer, NEJM 2002



RR bonne vs mauvaise évolution  
1.4 (IC 95: 1.08-1.81)



# Arrêt cardiaque



Holzer, NEJM 2002

# Arrêt cardiaque

Méta-analyse portant sur ces 2 études plus une

**Table 2.** Long and short-term neurologic recovery

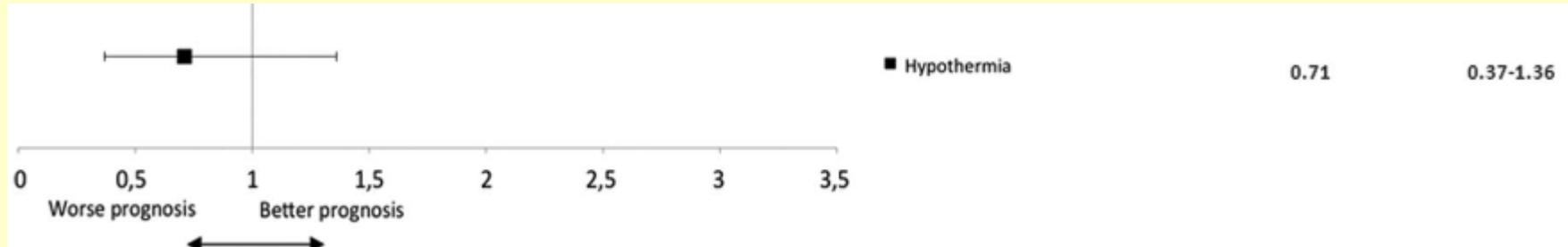
Trial	Hypothermia No. (%)	Normothermia No. (%)	Risk Ratio (95% CI)	p Value
Alive at hospital discharge with favorable neurologic recovery				
HACA (41) <sup>a</sup>	72/136 (53)	50/137 (36)	1.51 (1.14–1.89) <sup>b</sup>	.006 <sup>b</sup>
Bernard (42)	21/43 (49)	9/34 (26)	1.75 (0.99–2.43) <sup>b</sup>	.052 <sup>b</sup>
Hachimi-Idrissi (49)	3/16 (19)	0/17 (0)	7.41 (0.83–∞) <sup>c</sup>	.15 <sup>c</sup>
Summary estimate			1.68 (1.29–2.07)	



Holzer, CCM 2005

Nombre de patients à traiter : 6 patients [4-13]

# Arrêt cardiaque sur rythme non choquable



Dumas, circulation, 2011

Outcome and multivariable logistical regression for favourable neurological outcome and death.

	Non-hypothermia (no./total no. (%))	Hypothermia (no./total no. (%))	Odds ratio (95% CI <sup>a</sup> )	<i>p</i>
Favourable neurological outcome <sup>b,c</sup>	55/239 (23)	47/135 (35)	1.84 (1.08-3.13)	0.024
Death <sup>d</sup>	180/239 (75)	82/135 (61)	0.56 (0.34-0.93)	0.025



Testori, resuscitation 2011

# Place de l'hypothermie après arrêt cardiaque

## Recommandation AHA

ROSC After VF/Pulseless VT

« therapeutic hypothermia in comatose patients (Class I, LOE B) should be started »

ROSC After PEA/Asystole

« hypothermia may be considered when the patient is comatose » (Class IIb, LOE C)

	CLASS I Should be done Procedure/Treatment SHOULD be performed/ administered	CLASS IIa Should be done ARRIVAL of data with favorable outcome would be REASONABLE to per- form procedure/treatment Treatment	CLASS IIb Should be done ARRIVAL of data with uncertain benefit, additional evidence may be helpful Procedure/Treatment MAY BE CONSIDERED	CLASS III Should not be done Procedure/Treatment should NOT be performed/ administered (unless it is NOT KNOWN AND/OR MAY BE BENEFICIAL)
<b>LEVEL A</b> Multiple randomized controlled trials or meta-analyses Evidence from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is cost-effective</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being cost-effective</li> <li>Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's confidence interval may not be conclusive</li> <li>Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not cost-effective and may be harmful</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>
<b>LEVEL B</b> Limited randomized controlled trials Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is cost-effective</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being cost-effective</li> <li>Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's confidence interval may not be conclusive</li> <li>Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not cost-effective and may be harmful</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>
<b>LEVEL C</b> Very limited randomized controlled trials Only consensus opinion of experts, case reports, or case series, or standard of care	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is cost-effective</li> <li>Only expert opinion, case reports, or case series, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being cost-effective</li> <li>Only emerging expert opinion, case reports, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's confidence interval may not be conclusive</li> <li>Only emerging expert opinion, case reports, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not cost-effective and may be harmful</li> <li>Only expert opinion, case reports, or standard of care</li> </ul>



Circulation, Neumar RW, 2010

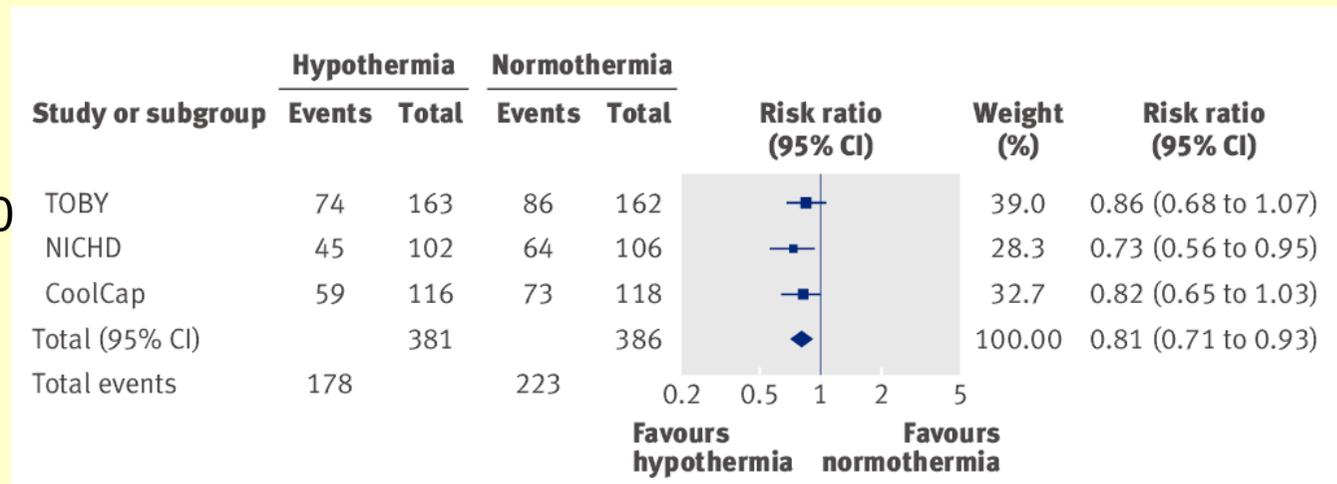
# Encéphalopathie anoxique néonatale



- Méta-analyse de 3 ER (NICHD, CoolCap et Toby)
- Hypothermie modérée entre 33.5 et 34.5 pendant 72h, à 6 heures de l'anoxie néonatale; réchauffement en 4h
- 767 enfants suivi sur 18 mois
  - Baisse de la mortalité et du handicap sévère.
- Nombre de patients à traiter pour effet favorable 9 [5-25]

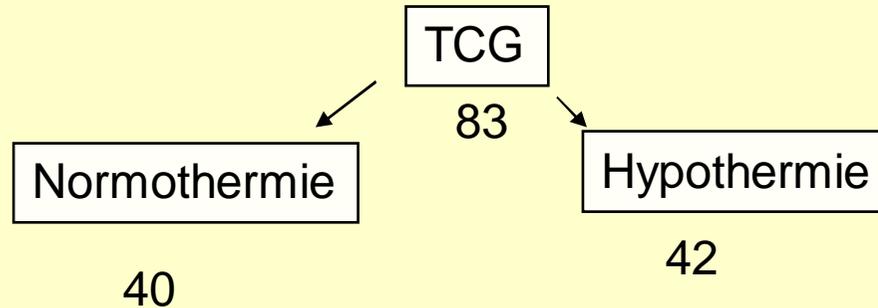


Edwards AD, BMJ, 2010



# Hypothermie et TCG

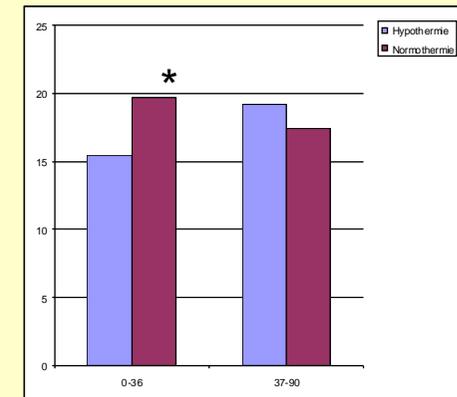
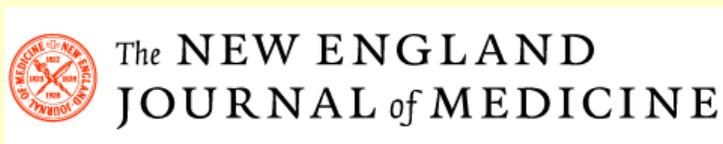
## L'espoir



T°C= 33°C  
10h max après TCG  
Pendant 24h

OR bonne vs mauvaise évolution 0.5 (0.2-1.2)  
**Sous groupe GCS 5-7 : 0.2(0.1-0.9)**

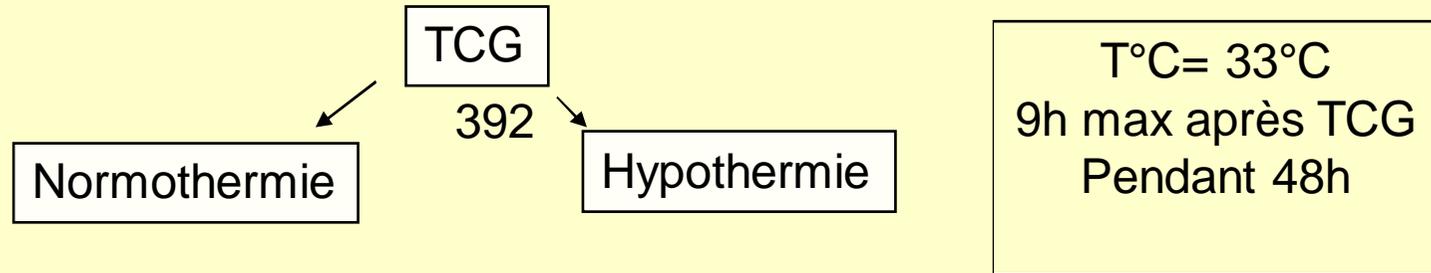
Marion NEJM 1997



PIC



# Hypothermie et TCG : ça se complique



	<i>Hypothermie</i>	<i>Normothermie</i>	<i>p</i>
<i>Décès</i>	53 (28%)	48 (27%)	0.79
<i>Mauvaise évolution</i>	108 (57%)	102 (57%)	0.99

\*

Clifton NEJM 2001

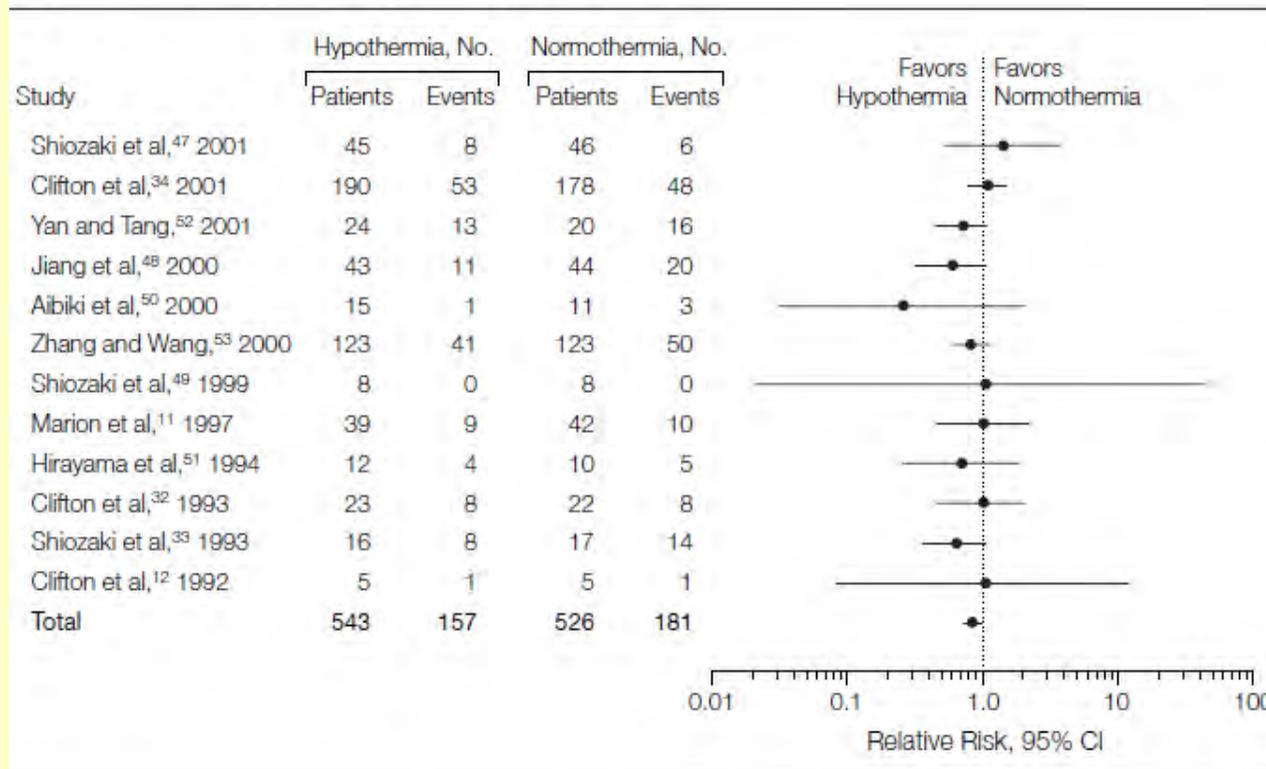


The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE



# Méta-analyse: l'espoir renaît

Figure 2. Mortality in Therapeutic Hypothermia

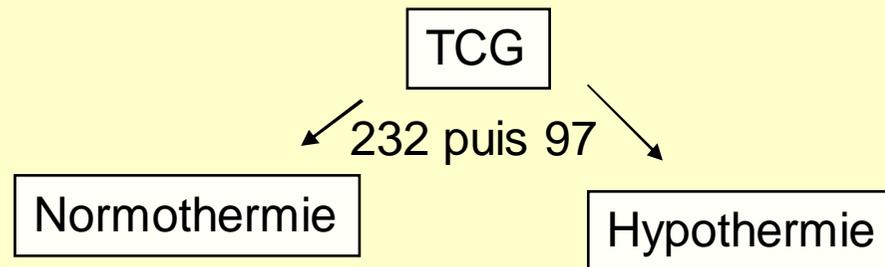


McIntyre 2003, JAMA

OR 0.81 [IC95 0.69-0.96 ]



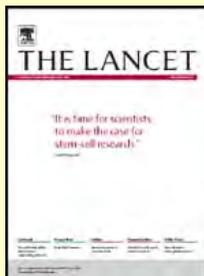
# Hypothermie et TCG : ça se complique vraiment NABISH II



T°C= 35°C  
2.5h max après TCG  
Jusqu'à amélioration  
Réchauffement progressif

	<i>Hypothermie</i>	<i>Normothermie</i>	<i>p</i>
<i>Décès</i>	12 (23%)	8 (18%)	0.52
<b>Mauvaise évolution</b>	31 (60%)	25 (56%)	0.67

Effet significatif dans sous groupe avec hématorne opéré  
RR 0.44 [0.22-0.88] sur une bonne évolution (ns sur décès)



Clifton, Lancet 2011

# Hypothermie et HTIC dite « réfractaire »

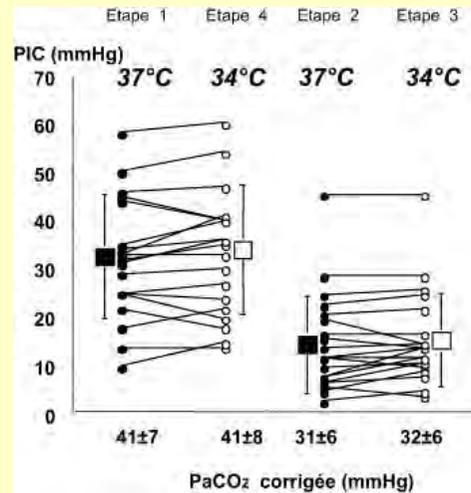
- Hypothermie inefficace dans la littérature comme neuroprotecteur chez TCG mais toutes les études (sauf NABIH II) montrent une baisse de la PIC.

## Traitement HTIC ?

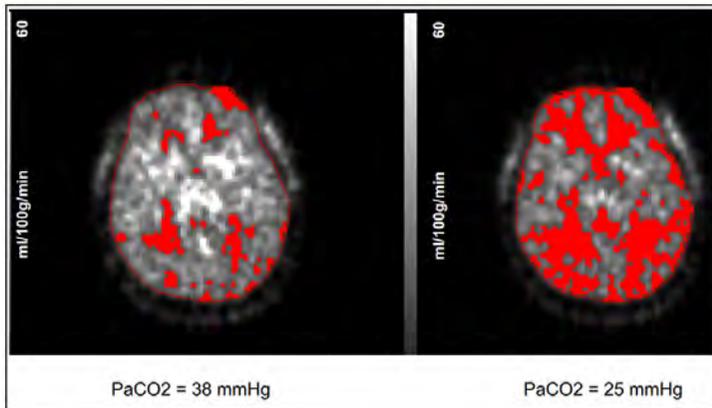


# Mécanisme d'action lors de l'HTIC

- En plus de la baisse de la  $C_{mrO_2}$ .
- Facteur confondant est **la baisse de la  $PaCO_2$**  lors de la baisse  $T^\circ C$



Vigue, AFAR 2006



- Risque d'ischémie cérébrale liée à l'hypocapnie

Coles JP, CCM 2002



# Mécanisme d'action HT lors de l'HTIC

- Mais HT baisse la PtiO2 ?

	<i>Hypothermie</i>	<i>Normothermie</i>	<i>p</i>
<b>PtiO2</b>	30+/- 22	33 +/- 24	< 0.05

Sokup, Neurol Res 2002

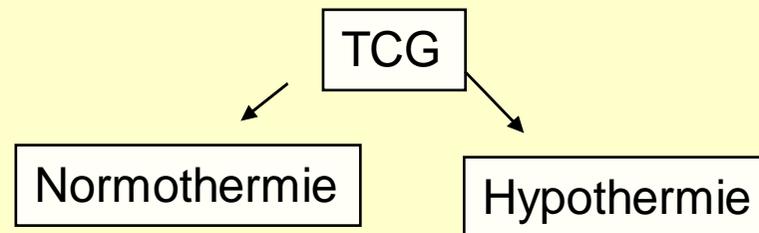
- Modification courbe dissociation Hb  
Masque désaturation SvJ02



Tremey B, AFAR 2004



# Etudes en cours dans le TCG



- Eurotherm

- N=1800 ?
- Depuis Nov 2009
- 32-35°C si HTIC réfractaire niveau 1

- Polar

- 33° pendant 72h
- N=512
- Depuis Nov 2010
- Réchauffement progressif 0.17°/h en fonction PIC



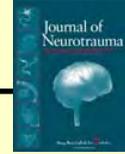
# Synthèse: hypothermie et TCG

- Hypothermie n'est pas un traitement validé lors du TCG.
- Toujours un sujet de controverse.
- Utilisé néanmoins par de nombreuses équipes dans les HTIC réfractaires.



# Traumatisme crânien- exemple de protocole de traitement de l'HTIC

*Guidelines for management of TBI. J Neurotrauma. 2008*



**Mesures générales** : Sédation, ventilation mécanique et optimisation de l'hématose, normalisation de la capnie, optimisation de la PPC, Normothermie, normoglycémie, normonatrémie, Proclive 15-30°

**Mesures spécifiques** : DVE, Osmothérapie

HTIC réfractaire : PIC > 20 – 25 mmHg pendant 15 – 30 min

**Coma barbiturique**

**Hypocapnie contrôlée**

**Hypothermie thérapeutique**

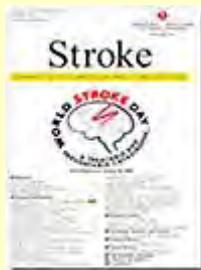
**Craniectomie décompressive**



# AVC

- Essai IctuS-L
- Thrombolyse +/- hypothermie

NS



HemmenT, stoke, 2010

Table 3. Outcome Measures Between HY and NT Patients

	HY (Groups 2, 5, 6; n=28)	NT (Groups 1, 3, 4; n=30)	Fisher Exact Test P
mRS 0-1 at 90 days	5	7	0.747
NHSS at 90 day (mean±SD)	6.3 (±6.6)	3.8 (±3.0)	0.355
At least one SAE (%)	75	43.3	0.018
Pneumonia (%)	50	10	0.001
All ICH (%)	28.6	20	0.752
Symptomatic ICH (%)	3.6	10	0.609
Mortality by 90 days (%)	21.4%	16.7	0.744

SAE indicates serious adverse event; ICH, intracerebral hemorrhage.

# Hypothermie et coeur



## Majoration du remplissage et des catécholamines

Clifton, NEJM 2001



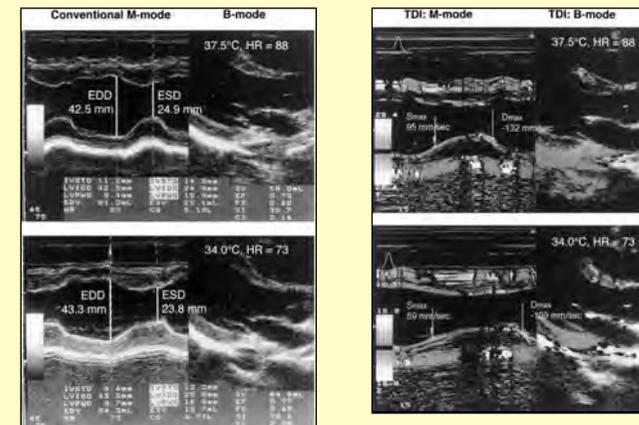
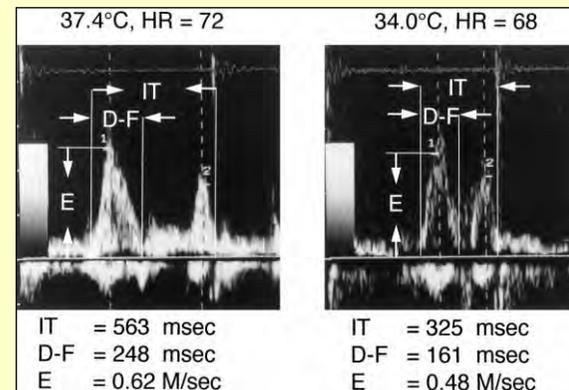
## Baisse des performances du VG surtout diastoliques

Kuwagata, J trauma, 1999



## Risque trouble rythme et spasme coronaire

Nabel, circulation 1998

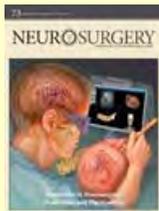


# Hypothermie et hémostasie



Thrombopénie modérée et thrombopathie;  
Tests biologiques peu modifiés

Kettner anesth analg, 2003



Absence de majoration du saignement  
cérébral

Resnick, neurosurgery, 1994



L'hypothermie est au cœur de la triade  
léthale du choc hémorragique

Tieu World J surg, 2007

Variable	n	Body core temperature		
		36°C	34°C	32°C
PT (%)	16	85.7 ± 13	84.4 ± 10	81.9 ± 11.2*
APTT(s)	16	34.2 ± 4.4	33.9 ± 4.6	34.7 ± 4.6
Factor VII activity (%)	16	112.4 ± 16.8	121.4 ± 20.6	117 ± 20.3
Platelet count (1000/mL)	16	207 ± 55	207 ± 53	196 ± 56*
Hematocrit (%)	16	33 ± 4	33.1 ± 4	33.7 ± 4.2
Closure time (s)	10	84 ± 15.1	86.8 ± 12.5	79.2 ± 17
r at 37°C (mm)	10	11 ± 2.2	10.1 ± 2.5	10.6 ± 3.6
r at body temperature (mm)	10	11.5 ± 1.7	10.6 ± 2.6	13.1 ± 4.6*
k at 37°C (mm)	10	4.5 ± 0.9	4.2 ± 1.4	4.9 ± 1.4
k at body temperature (mm)	10	4.8 ± 1	5.1 ± 1.8	7.2 ± 3.8*
α Angle at 37°C (°)	10	61.4 ± 4.7	65.1 ± 6.7	60.7 ± 8.3
α Angle at body temperature (°)	10	61.8 ± 6.3	60.8 ± 8.2	52.9 ± 15*
MA at 37°C (mm)	10	57.6 ± 5.9	56 ± 5.5	56.1 ± 5.8
MA at body temperature (mm)	10	57.3 ± 5	57 ± 6.5	55.5 ± 5.4

PT – prothrombin time; APTT – activated partial thromboplastin time; r – reaction time; k – clot formation time; MA – maximum amplitude.  
Data are mean ± sd.  
\* P = 0.05 compared with a 36°C body core temperature.

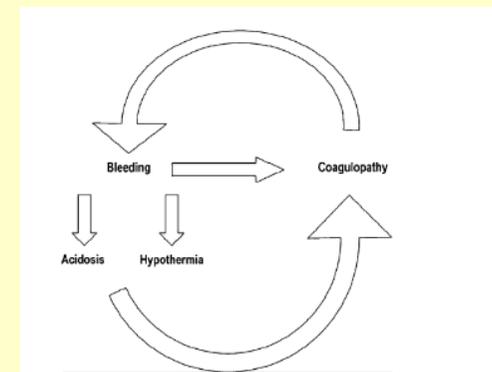


Figure 1. Depiction of lethal triad. Blood loss leads to acidosis

# Hypothermie et infection



Risque de PAVM majoré  
Diagnostic difficile de PAVM  
en hypothermie avec effet  
cumulatif probable des  
barbituriques

Ishikawa K, J trauma 1999



Infections du site opératoire  
majorées

Kurz A, NEJM, 1996

Table 2. Postoperative Findings in the Two Study Groups.\*

VARIABLE	NORMOTHERMIA (N = 104)	HYPOTHERMIA (N = 96)	P VALUE
<b>All patients</b>			
Infection — no. of patients (%)	6 (6)	18 (19)	0.009
ASEPSIS score	7±10	13±16	0.002
Collagen deposition — μg/cm	328±135	254±114	0.04
Days to first solid food	5.6±2.5	6.5±2.0	0.006
Days to suture removal	9.8±2.9	10.9±1.9	0.002
Days of hospitalization	12.1±4.4	14.7±6.5	0.001

# Hypothermie et milieu intérieur



## Hypomagnésémie et hypophosphorémie

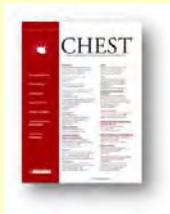
Polderman, J neurosurgery, 2001



## Dyskaliémie

Attention majorée par l'utilisation des barbituriques

Jaffres, ICM, 2004



## Déséquilibre glycémique

Lehot, chest 1992



## Modification du cytochrome P450

Tortorici, CCM, 2007

# Hypothermie et complication des méthodes de refroidissement



Risque thrombose cathéter, accès veineux: 40% hors hypothermie

A gentile, Critical Care, 2012

AMSURG

Cathéter pour hypothermie:

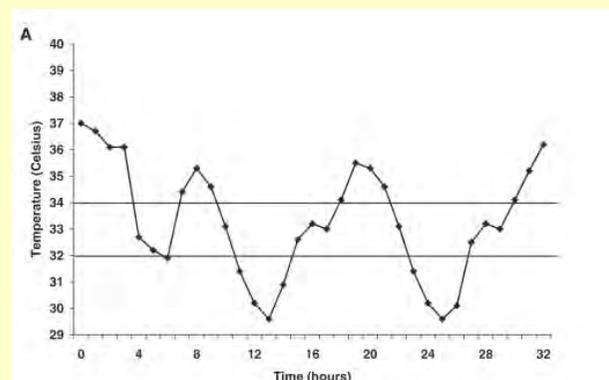
75% thrombose à J4

Simosa HF, Am Surg, 2007



Overcooling

Merchant; CCM, 2006



# Hypothermie et Réchauffement



## Risque d'hyperhémie et d'HTIC

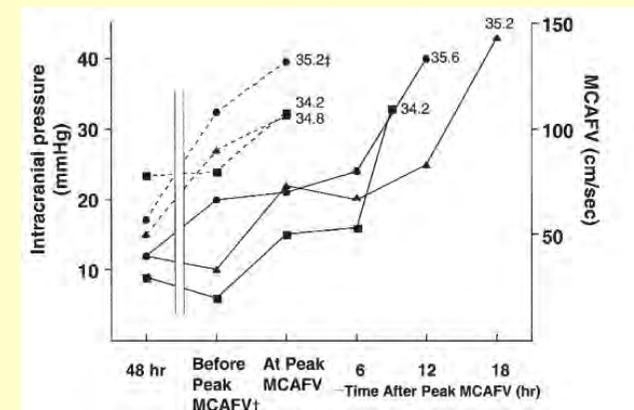
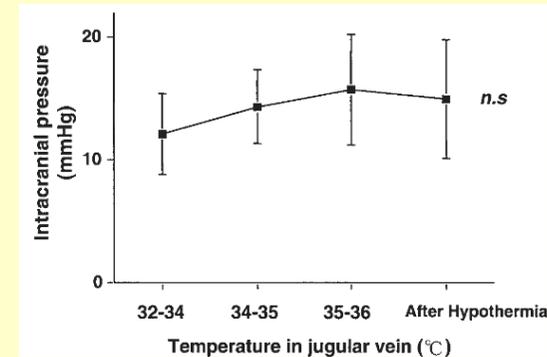
Idia, j neurosurg, 2003

Results of TCD ultrasonography studies performed during hypothermia therapy in Group B

Factor	Temperature (°C) in JV			p Value*
	32-34	34-35	35-36	
FV <sub>MCA</sub> †	46.3 ± 11.8	61.3 ± 12.1	50.0 ± 17.8	NS
PI <sub>MCA</sub>	0.98 ± 0.18	0.93 ± 0.26	0.92 ± 0.16	NS

Results of TCD ultrasonography studies performed during hypothermia therapy in Group A\*

Factor	Temperature (°C) in JV			p Value‡
	32-34	34-36	32-34†	
FV <sub>MCA</sub> §	61.7 ± 14.6	115.3 ± 14.5	64.3 ± 8.1	<0.05
PI <sub>MCA</sub>	0.99 ± 0.30	0.74 ± 0.06	1.07 ± 0.27	NS



Surveillance du réchauffement: monitoring multimodal



Mécanisme neuroprotecteur

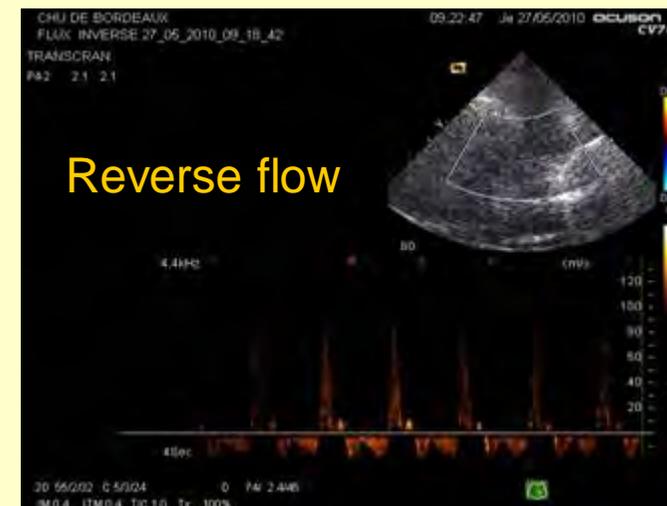
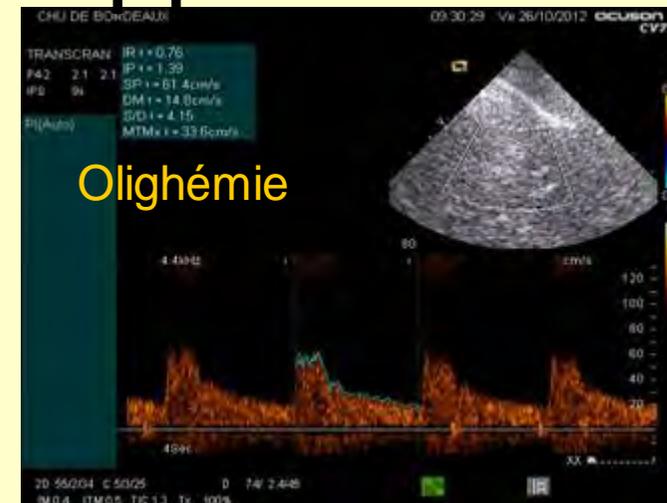
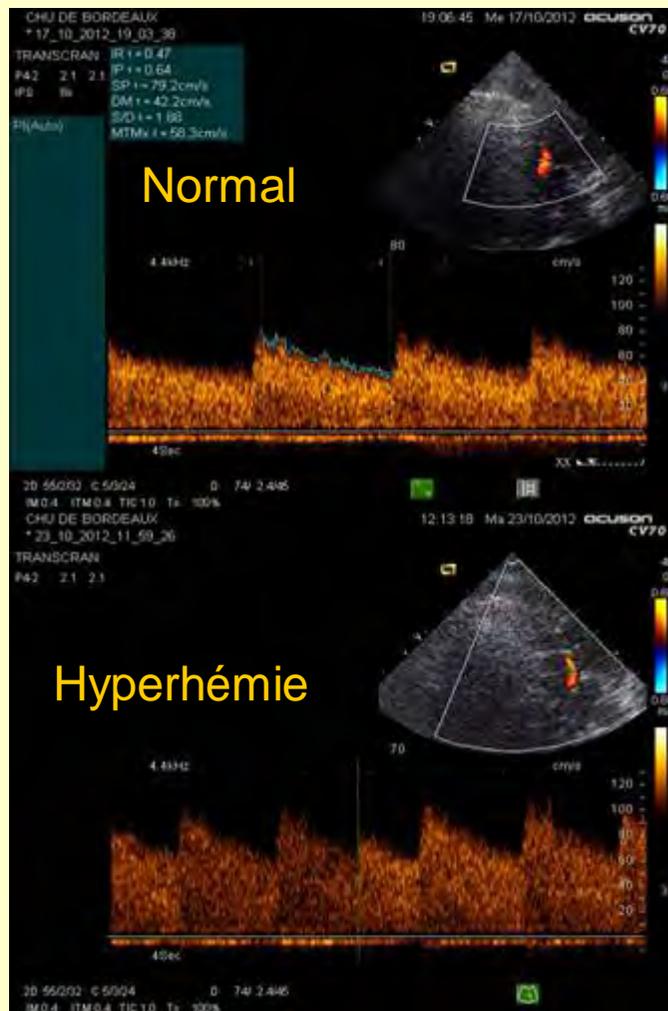
Indications

Effets secondaires

Méthodes



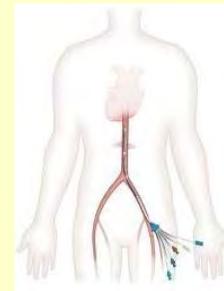
# Surveillance du doppler trans crânien- Rappel



# Méthodes de refroidissement



- Internes
  - Fluide
  - Cathéter



- Externes
  - Ancienne
  - Nouveau asservis à T° C



# Méthodes de refroidissement

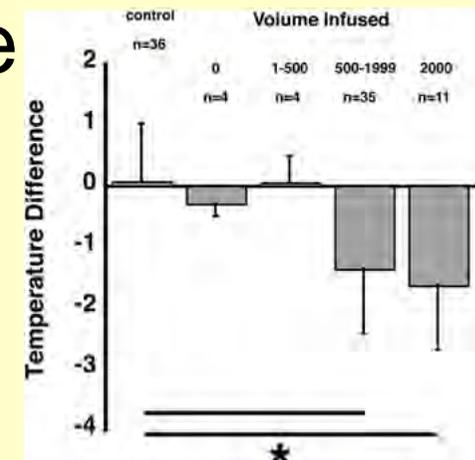
- Etudes princeps sur ACC sont faites avec méthodes simples
  - Pack glace, solutés froids

- Pour l'induction de l'hypothermie

- Solutés froids: 30-60ml/kg de salé iso
- Pas d'OAP démontrés.
- Epuisement temporel

Kim F, circulation 2007

Kliegel A, Resuscitation, 2007



# Méthodes de refroidissement

- Comparaison couverture refroidissante vs cathéter invasif



Tomte O, CCM, 2011

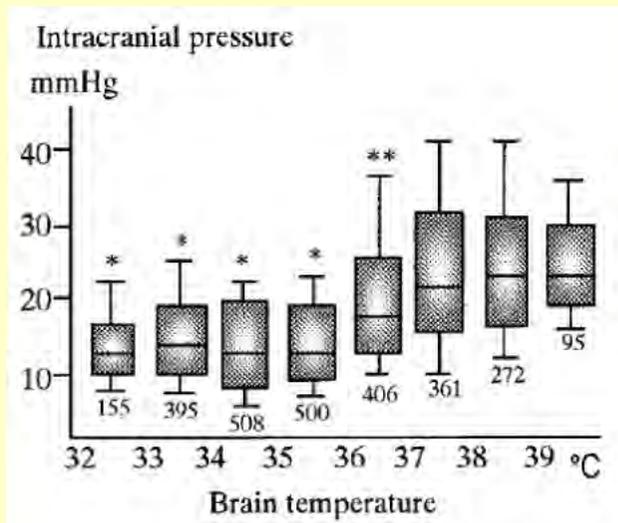
**Table 2.** Therapeutic hypothermia timing and outcomes

Parameter	Surface Cooling (n = 92)	Core Cooling (n = 75)	p <sup>a</sup>
Initial temperature (°C), n = 55, 57	35.8 (34.6, 36.5)	35.5 (34.5, 36.2)	.149
Arrest to initiation of cooling (min), n = 83, 61	60 (40, 90)	65 (50, 108)	.206
Arrest to 34°C (min), n = 90, 69	273 (158, 330)	270 (190, 360)	.479
Initiation of cooling to 34°C (min), n = 81, 56	170 (83, 240)	188 (86, 256)	.391
Adjuvant initial cooling	76 of 92 (83)	59 of 75 (79)	.520
Maintained hypothermia (hours)	24 (24, 24)	24 (24, 24)	.431
Postcooling fever (>38°C)	59 of 92 (64)	45 of 75 (60)	.584
Time in intensive care unit, primary hospital (hr)	156 (78, 252)	130 (74, 213)	.278
Time in hospital, primary hospital (day)	7 (4, 13)	6 (4, 13)	.502
Time on respirator, all hospitals (hr), n = 74, 68	124 (51, 215)	89 (44, 239)	.550
Survival to final hospital discharge with good neurologic function (CPC 1-2)	34 of 90 (38) <sup>b</sup>	34 of 75 (45)	.326
Survival to follow-up <sup>d</sup>	39 of 88 (44) <sup>f</sup>	35 of 75 (47)	.764
CPC 1 at follow-up <sup>d</sup>	32 of 88 (36)	31 of 75 (41)	
CPC 2 at follow-up <sup>d</sup>	2 of 88 (2)	3 of 75 (4)	
CPC 3 at follow-up <sup>d</sup>	3 of 88 (3)	1 of 75 (1)	
CPC 4 at follow-up <sup>d</sup>	2 of 88 (2)		
CPC 5 at follow-up <sup>d</sup> (dead)	49 of 88 (56)	40 of 75 (53)	

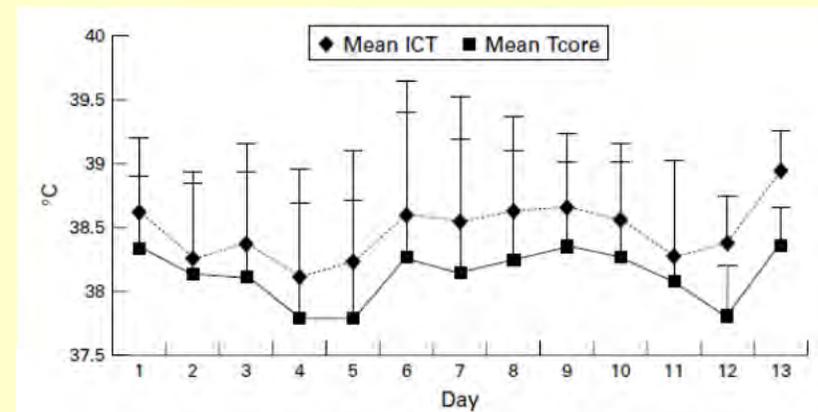
Equivalence

# L'ennemi caché : l'hyperthermie

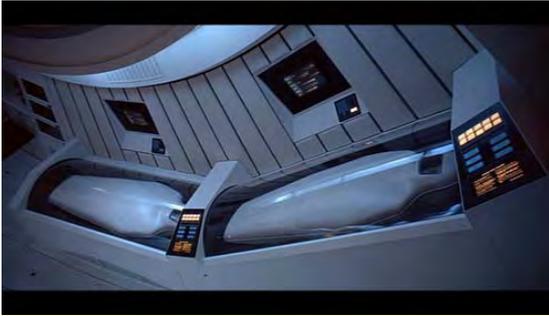
- L'hyperthermie est catastrophique chez le cérébrolésé



Tokutomi T et al. Neurosurgery 2003

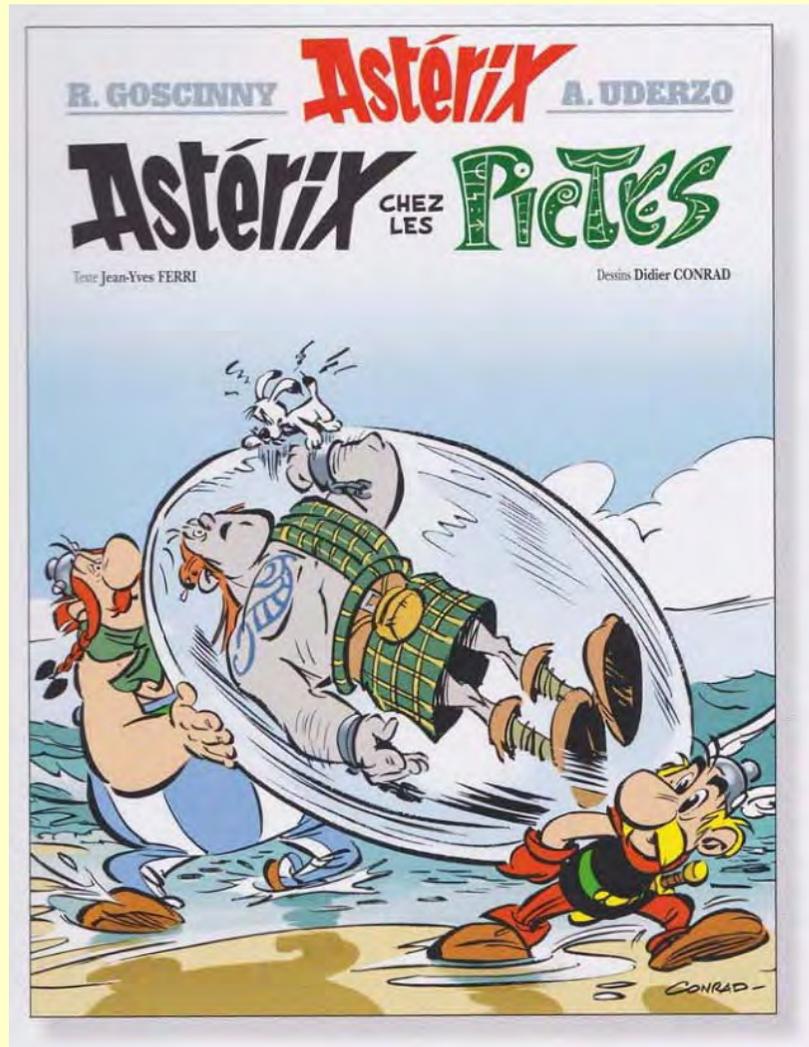


Rossi S et al. JNNP 2001



# Points clés

- Hypothermie puissant neuroprotecteur
  - Recommandée dans arrêt cardiaque et hypoxie néonatale.
  - Pas de recommandations pour autres pathologies mais utilisée comme dernière ligne du traitement de l'HTIC dans le traumatisme crânien.
- Nombreux effets secondaires à considérer.
- Le réchauffement est une période critique qui doit être progressif et basé sur la tolérance du patient
- Aucun dispositif invasif vs non invasif n'a montré de supériorité mais tout système qui est asservi à la température est à utiliser préférentiellement



**Cas clinique de survie  
après 15 jours dans eau  
glacée**

Ferri, Editions Albert René, 2013