

RECOMMANDATIONS DU GI-MIPN (GROUPE D'INTÉRÊT MÉDECINE INTENSIVE PÉDIATRIQUE ET NÉONATALE) POUR LE CONTRÔLE CIBLÉ DE LA TEMPÉRATURE DE PATIENTS PÉDIATRIQUES AVEC UNE ATTEINTE CÉRÉBRALE DANS LES SERVICES DE SOINS INTENSIFS

Barbara Brotschi, Janet Kelly, Bjarte Rogdo, Martin Stocker, Tom Riedel, Tilmann Humpel, Jürg Hammer, Peter Rimensberger, Marie-Hélène Perez, Bernhard Frey

Traduction Rudolf Schlaepfer

Introduction

Nous cherchons depuis des années un traitement efficace permettant de réduire les troubles neurologiques des patients ayant subi un traumatisme ou une atteinte hypoxique-ischémique du cerveau. Plusieurs expérimentations animales ont démontré qu'après une atteinte cérébrale la température corporelle, respectivement la température cérébrale peut influencer le développement neurologique¹. De nombreuses études avec des patients ayant subi un traumatisme crânio-cérébral (TCC) ou des lésions hypoxiques-ischémiques suite à un arrêt cardiovasculaire, ont confirmé les résultats des expérimentations animales; il faut néanmoins considérer les différents tableaux cliniques (lésions traumatiques vs hypoxiques-ischémiques) et les différents protocoles d'étude. Les premières études ont analysé les effets d'une hypothermie thérapeutique légère (température cible 32-34°C) sur le développement neurologique^{2,3}. Des résultats clairs en faveur de l'hypothermie thérapeutique (HT) comparée à la température normale (36-37.5°C) ont livré des études avec des nouveau-nés présentant une encéphalopathie hypoxique-ischémique suite à une asphyxie périnatale². Les études incluant des patients pédiatriques avec un TCC ou une encéphalopathie hypoxique-ischémique après arrêt cardio-circulatoire ne mettaient pas en évidence des effets positifs de l'HT⁴⁻⁶. Il existe néanmoins des données dans la littérature indiquant qu'un contrôle ciblé de la température, visant une normothermie stricte, permet de réduire les troubles neurologiques chez ces patients^{7,8}. La fièvre (température corporelle > 38.5°C) a un effet négatif sur le développement neurologique de ces patients. Il s'agit d'éviter activement la fièvre et non pas de la combattre.

La fièvre est un symptôme fréquent chez les patients avec une lésion cérébrale, indépendamment de son origine. Il existe de nombreuses causes de cette fièvre. Rarement il s'agit d'une infection. À l'origine de la fièvre se trouvent dans la plupart des cas des pyrogènes libérés par les neurones endommagés⁹. On trouve des données dans la littérature indiquant que la fièvre pendant les premiers jours influence, en tant que facteur indépendant, le développement neurologique ultérieur autant des patients après TCC qu'après une atteinte hypoxique-ischémique^{7,8}. Les troubles neurologiques sont dus à l'excitotoxicité, à des radicaux oxygène, à la protéolyse, à l'endommagement de la barrière hémato-encéphalique et à d'autres processus aggravés par la fièvre. Plusieurs études montrent que les patients ayant une température corporelle spontanément plus basse pendant les premiers jours de la maladie, présentaient par la suite moins de troubles neurologiques^{7,8}.

Actuellement le contrôle ciblé de la température (CCT) au moyen d'un appareil de refroidissement avec un système de contrôle de la température avec feedback représente la méthode de choix. Avec ces appareils on obtient une normothermie ou hypothermie avec un minimum de variations de la température.

Le CCT est actuellement discuté dans la littérature surtout pour les pathologies suivantes en pédiatrie: TCC, encéphalopathie hypoxique-ischémique après arrêt cardio-circulatoire, accident vasculaire cérébral (AVC), état épileptique et encéphalopathies hypoxiques-ischémiques du nouveau-né. On rapporte aussi un effet sur l'évolution neurologique par le CCT chez l'enfant après une hémorragie intracérébrale,



Barbara Brotschi

Correspondance:
barbara.brotschi
@kispi.uzh.ch

sous-arachnoïdienne ou épidurale, ou une infection du système nerveux central. Les données sont pourtant très limitées. Ces pathologies ne sont donc pas mentionnées dans les recommandations du GI-MIPN.

Encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né

L'HT légère (température corporelle centrale de 33-34°C pendant 72 heures) est actuellement le traitement standard des nouveau-nés à terme ou peu-prématurés présentant une encéphalopathie hypoxique-ischémique modérée ou sévère après une asphyxie périnatale. L'analyse Cochrane de l'année 2013 a montré que la mortalité et les séquelles neurologiques sont moindres dans le groupe avec hypothermie²⁾. Tant Azzopardi et al. que Shankran et al. ont démontré par leurs études que l'effet positif de l'hypothermie sur le développement neurologique était décelable aussi à l'âge de 6-7 ans¹⁰⁾. Il faut pourtant mentionner que 40-50% des nouveau-nés traités par l'HT présentent quand-même des troubles neurologiques importants. À l'heure actuelle l'HT est le seul traitement établi que nous pouvons offrir à ces patients. De nombreuses questions persistent concernant la température cible, la durée du traitement et le choix des patients.

Traumatisme cranio-cérébral

Plusieurs études ont examiné la HT chez des enfants après un TCC sévère⁴⁾. Les résultats de ces études ne révèlent aucune différence concernant l'évolution neurologique et la mortalité entre les deux groupes (groupe hypothermie vs contrôle). La méta-analyse de Crompton conclut que dans le groupe hypothermie la mortalité était de 66% plus élevée et 10% de moins avaient un développement neurologique positif¹¹⁾. Dans toutes ces études la température corporelle était strictement contrôlée dans le groupe hypothermie (32-34°C) autant que dans le groupe contrôle, en visant la normothermie (36.5-37.5°C). En se basant sur les données actuelles, les guidelines ne recommandent pas l'hypothermie prophylactique pour ce groupe de patients mais de cibler par contre une normothermie stricte¹²⁾. Si la pression intracrânienne ne se laisse pas contrôler en normothermie, les nouvelles directives pour la prise en charge des TCC sévères de Kochanek conseillent une hypothermie légère (32-33°C)¹²⁾. Lorsqu'on applique l'hypothermie pour contrôler une pression intracrânienne élevée, il est important de réchauffer les patients très lentement après la phase aiguë (0.5-1.0°C / 12-24 heures). Le GI-MIPN soutient les nouvelles directives de Kochanek et al. et reprend ces recommandations (*tableau 1*).

Arrêt cardio-circulatoire intra- et extra-hospitalier

Plusieurs études rétrospectives, incluant différentes populations de patients et protocoles de HT, n'ont pas mis en évidence d'effets positifs de l'HT après un arrêt cardio-circulatoire³⁾. La différenciation entre arrêt cardio-circulatoire intra- et extra-hospitalier (IHCA vs. OHCA) est pourtant important. L'OHCA se produit en général suite à des problèmes respiratoires avec hypoxie prolongée, induisant l'arrêt cardio-circulatoire. L'IHCA peut avoir diverses origines, les maladies car-

diaques primaires étant nettement plus fréquentes. Dans le THAPCA trial Moler et al. ont donc examiné ces deux groupes de patients séparément par une étude prospective^{5, 6)}. Dans les deux études ils n'ont pas constaté, pour le groupe hypothermie, de bénéfice concernant la survie avec un développement neurologique favorable. Les guidelines PALS actuelles de l'AHA concernant l'OHCA, datant de 2015, recommandent soit une HT (32-34°C) ou normothermie (36-37.5°C) pendant 2 jours, suivis de normothermie pour 3 jours supplémentaires¹³⁾. Il n'existe pas de recommandations concernant la HT pour l'IHCA. Les guidelines PALS recommandent une normothermie stricte avec une prévention agressive de la fièvre¹³⁾. Les recommandations de l'ILCOR vont dans le même sens que les recommandations de l'AHA mentionnées, l'ILCOR ne donnant pas d'indication concernant la durée¹⁴⁾. En juin de l'année dernière une méta-analyse incluant des études récemment publiées en plus de celles mentionnées ci-dessus a été publiée¹⁵⁾. Les auteurs concluent que l'évidence en faveur ou défaveur de la HT lors d'IHCA ou OHCA n'est actuellement pas claire¹⁵⁾. En raison des données actuellement disponibles le GI-MIPN recommande la normothermie après un IHCA ou OHCA (*tableau 1*).

Accident vasculaire cérébral

Il n'existe à ce jour pas d'étude ayant examiné le CCT chez des enfants avec un AVC. La Société française de médecine intensive a publié en 2012 des guidelines, recommandant une normothermie stricte et prévention agressive de toute fièvre aussi chez les patients pédiatriques. Des directives concernant la prise en charge aiguë d'enfants avec AVC ont été publiées en 2016¹⁶⁾. Certaines recommandations se basent sur des données à partir de patients adultes. Dans un résumé complet on recommande la normothermie aussi pour les enfants¹⁶⁾. Il n'existe pas d'évidence que les patients pédiatriques avec AVC tirent avantage d'une HT. Les différentes guidelines s'accordent par contre sur le fait qu'il faut absolument éviter la fièvre. Le GI-MIPN recommande donc de maintenir les enfants avec AVC en stricte normothermie (*tableau 1*). En raison des données insuffisantes sur la durée de la normothermie, nous ne pouvons faire aucune recommandation là-dessus.

État épileptique

L'état épileptique prolongé et l'hypoxie-ischémie partagent des mécanismes physiopathologiques à l'origine des dommages neuronaux (p.ex. excitotoxicité et stress oxydatif). On a donc supposé que l'HT pourrait réduire les séquelles neurologiques aussi dans une situation d'état épileptique. Des expérimentations animales ont par ailleurs démontré que l'HT réduit les séquelles neurologiques, supprime les convulsions et diminue à long terme les troubles cognitifs. Il n'existe néanmoins à ce jour aucune étude qui aurait examiné le traitement d'un état épileptique réfractaire par HT chez l'enfant. Cependant, il a récemment été démontré que l'HT arrête ou au moins diminue les convulsions¹⁷⁾. Plusieurs descriptions de cas relatent qu'une hypothermie légère (32-34°C) réduit les convulsions sans récurrence pendant la phase de réchauffement. Mal-

Pathologie	Contrôle ciblé de la température
Traumatisme cranio-cérébral	Normothermie 36-37.5°C, si la pression intracrânienne ne se laisse pas contrôler en normothermie alors hypothermie 32-33°C, réchauffement 0.5-1°C / 12-24h
Arrêt cardio-circulatoire extra-hospitalier	Normothermie 36-37.5°C pendant 5 jours
Arrêt cardio-circulatoire intra-hospitalier	Normothermie 36-37.5°C pendant 5 jours
Accident vasculaire cérébral	Normothermie 36-37.5°C
Etat épileptique réfractaire	Normothermie 36-37.5°C
Encéphalopathie hypoxique-ischémique modérée ou sévère du nouveau-né	Hypothermie 33-34°C pendant 72h, réchauffement 0.2-0.5°C / 1h ensuite normothermie 36-37.5°C

Tableau 1. Recommandations actuelles du GI-MIPN concernant le contrôle ciblé de la température de patients pédiatriques avec une atteinte cérébrale dans les services de soins intensifs.

gré ces indices que lors d'un état épileptique prolongé l'HT peut avoir un effet positif sur la durée des convulsions, le GI-MIPN recommande, jusqu'à l'obtention de résultats plus explicites, une normothermie stricte (tableau 1).

Conclusions

On trouve dans la littérature de nombreuses données indiquant que la température corporelle influence le développement neurologique ultérieur des patients avec une lésion cérébrale d'origine hétérogène. Des températures élevées semblent accentuer la destruction cellulaire après un événement aigu, alors que la normothermie exerce un effet protecteur. La normothermie semble être une méthode simple protégeant le cerveau d'une mort cellulaire supplémentaire. La fièvre devrait être activement évité de manière prophylactique au moyen d'un appareil de refroidissement commandé par feedback. Il n'existe que peu d'évidence pour l'application de l'HT après une atteinte du cerveau chez les patients pédiatriques au-delà de l'âge néonatal. Il n'y a que des études de cas qui pouvaient montrer qu'une HT légère pourrait avoir un effet positif chez les enfants avec un état épileptique réfractaire. Concernant les autres lésions cérébrales, il n'y a actuellement aucune recommandation pour l'application systématique de l'HT en pédiatrie. Le tableau 1 résume les recommandations actuelles du GI-MIPN.

Références

- 1) Miller JA. Factors in Neonatal Resistance to Anoxia. I. Temperature and Survival of Newborn Guinea Pigs Under Anoxia. Science. 1949; 110 2848:113-4.
- 2) Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1:CD003311.
- 3) Doherty DR, Parshuram CS, Gaboury I, Hoskote A, Lacroix J, Tucci M, et al. Hypothermia therapy after pediatric cardiac arrest. Circulation. 2009; 119 11:1492-500.
- 4) Adelson PD, Wisniewski SR, Beca J, Brown SD, Bell M, Muizelaar JP, et al. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2013; 12 6:546-53.
- 5) Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. N Engl J Med. 2015; 372 20:1898-908.
- 6) MolerFW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. Therapeutic Hypothermia after In-Hospital Cardiac Arrest in Children. N Engl J Med. 2017; 376 4:318-29.
- 7) Bao L, Chen D, Ding L, Ling W, Xu F. Fever burden is an independent predictor for prognosis of traumatic brain injury. PLoS One. 2014; 9 3:e90956.
- 8) Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schorkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. Arch Intern Med. 2001; 161 16:2007-12.
- 9) Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. Stroke. 2008; 39 11:3029-35.
- 10) Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yoltan K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. N Engl J Med. 2012; 366 22:2085-92.
- 11) Crompton EM, Lubomirova I, Cotlarciuc I, Han TS, Sharma SD, Sharma P. Meta-Analysis of Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury in Adult and Pediatric Patients. Crit Care Med. 2017; 45 4:575-83.
- 12) Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, Totten AM, Adelson PD, Selden NR, et al. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury. Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, Executive Summary. Pediatr Crit Care Med. 2019; 20 3:280-9.
- 13) de Caen AR, Berg MD, Chameides L, Gooden CK, Hickey RW, Scott HF, et al. Part 12: Pediatric Advanced Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2015; 132 18 Suppl 2:S526-42.
- 14) Maconochie IK, de Caen AR, Aickin R, Atkins DL, Biarent D, Guerguerian AM, et al. Part 6: Pediatric basic life support and pediatric advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation. 2015; 95:e147-68.
- 15) Buick JE, Wallner C, Aickin R, Meaney PA, de Caen A, Maconochie I, et al. Paediatric targeted temperature management post cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation. 2019; 139:65-75.
- 16) Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. Pediatr Neurol. 2016; 56:8-17.

- 17) Buttram SD, Au AK, Koch J, Lidsky K, McBain K, O'Brien N, et al. Feasibility Study Evaluating Therapeutic Hypothermia for Refractory Status Epilepticus in Children. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2015; 5 4:198-202.

En raison de la limitation du nombre de références, toutes les déclarations ne sont pas référencées. Une liste détaillée de références est disponible auprès de l'auteur.

Auteurs

Dr. med. Barbara Brotschi, Universitätskinderspital Zürich
 Dr. med. Janet Kelly, Universitätskinderspital Zürich
 Dr. med. Bjarte Rogdo, Ostschweizer Kinderspital St. Gallen
 Dr. med. Martin Stocker, Kinderspital - Luzerner Kantonsspital, Luzern
 Dr. med. Tom Riedel, Département Kinder- und Jugendmedizin, Kantonsspital Graubünden, Chur
 Prof. Dr. med. Tilmann Humpel, Universitätsklinik für Kinderchirurgie und Kinderheilkunde Bern
 Prof. Dr. med. Jürg Hammer, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)
 Prof. Dr. med. Peter Rimensberger, Hôpital Universitaire de Genève (HUG), Genève
 Dr. med. Marie-Hélène Perez, CHUV centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne
 Prof. Dr. med. Bernhard Frey, Universitätskinderspital Zürich

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.