




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Nouvelles problématiques liées à l'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque

Rising questions related to therapeutic hypothermia after cardiac arrest

N. Deye*, I. Malissin, P. Brun, A.-M. Amoli, B. Mégarbane, F.-J. Baud

Réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Disponible sur Internet le 27 février 2009

MOTS CLÉS

Hypothermie thérapeutique légère ;
Arrêt cardiaque ;
Effets secondaires ;
Neuroprotection ;
Syndrome d'ischémie-reperfusion ;
Anoxie cérébrale ;
Cardioprotection ;
Réchauffement

KEYWORDS

Mild therapeutic hypothermia;
Cardiac arrest;

Résumé Le pronostic global des arrêts cardiaques semble avoir été amélioré par l'introduction récente de l'hypothermie thérapeutique (HT) légère (32–34°C). Son action bénéfique, intimement liée à son effet neuroprotecteur, a ainsi permis d'augmenter la survie sans séquelle neurologique majeure d'adultes comateux au décours d'un arrêt cardiaque (AC) extrahospitalier, consécutif à un trouble du rythme réanimé avec succès. Cependant, plusieurs questions restent encore non résolues. Sa fenêtre thérapeutique précise et son mécanisme d'action exact sur le syndrome d'ischémie-reperfusion et l'anoxie cérébrale secondaire à l'AC ne sont pas complètement clarifiés. Les recommandations internationales ont inclus l'hypothermie induite et contrôlée dans l'arsenal thérapeutique utile après AC. Elles soulèvent également de nombreuses problématiques concernant ses modalités optimales d'application, comme les critères de sélection des patients à traiter, les techniques de refroidissement et de réchauffement à utiliser, la durée et la profondeur de l'hypothermie à appliquer, la surveillance et les traitements à lui associer. Les effets extraneurologiques de l'hypothermie, bénéfiques ou délétères, notamment sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire, méritent également d'être mieux précisés. Grâce à une meilleure évaluation du rapport bénéfice-risque et au traitement de ses potentiels effets secondaires, l'efficacité de l'HT après AC pourrait s'avérer croissante. Seule une meilleure compréhension de ses effets et de ses modalités d'implémentation pourra encore contribuer à améliorer le pronostic final de l'AC.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Mild therapeutic hypothermia (32–34°C) has been recently introduced into the international guidelines of cardiac arrest management, considering that the patient survival without neurological sequelae for out-of-hospital cardiac arrests following ventricular fibrillation has been improved with induced and controlled hypothermia. The benefit of therapeutic hypothermia is largely related to its neuroprotective effects. However, several issues remain unsolved to date. Consistently, the therapeutic window for

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.deye@lrb.aphp.fr (N. Deye).

Side effects;
Neuroprotection;
Anoxia;
Ischemia-reperfusion
syndrome;
Cardioprotection;
Rewarming

applying hypothermia and the exact mechanism of the hypothermia effects on the ischemia-reperfusion syndrome and the cerebral anoxia are only partially understood. Furthermore, this efficient treatment is associated with some side effects that could counterbalance its benefits. Although recommended by all international committees, the exact implementation modalities of hypothermia still remain to be clarified, including the patient-to-treat selection criteria, the most efficient cooling and rewarming devices, the cooling duration and depth, the optimal temperature monitoring, and the usefulness of the associated treatments. Beneficial or deleterious extraneurological hypothermia effects, mainly regarding the cardiovascular and the respiratory systems, have also not been yet completely elucidated. Taking into accounts its risk-benefit balance and treating its potential complications should enhance hypothermia benefits. Only a better understanding of its precise effects and its optimal implementation modalities would be helpful in order to improve the final cardiac arrest prognosis.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Malgré les progrès réalisés en réanimation et la publication régulière de recommandations [1], le pronostic de l'arrêt cardiaque (AC) demeure toujours aussi péjoratif. Environ deux tiers des patients admis à l'hôpital après AC extrahospitalier et un quart des patients récupérés après AC intrahospitalier décèdent de séquelles neurologiques [2]. Si le devenir des patients victimes d'AC est étroitement lié aux événements initiaux, comme le délai entre l'AC et le début des manœuvres de réanimation cardiopulmonaire, le recours ultérieur à des mesures neuroprotectrices efficaces, comme l'hypothermie thérapeutique (HT), semble également conditionner le pronostic final [3].

Les effets neuroprotecteurs de l'hypothermie ont été observés dès le milieu du 20^e siècle [4]. Plusieurs études expérimentales et cliniques ont ensuite permis de mieux comprendre ses mécanismes d'action, ses effets secondaires et ses modalités d'application. De nombreux domaines d'application ont alors été identifiés : l'anoxie cérébrale globale (après un AC ou après une encéphalopathie néonatale, avec des résultats très probants) ou focale (après un accident vasculaire cérébral ou un traumatisme crânien, mais avec des résultats encore discordants), mais également dans des pathologies extraneurologiques (comme l'infarctus du myocarde ou l'état de choc, mais avec des résultats très préliminaires). Plusieurs études à la fin des années 1990 ont mis en avant l'intérêt potentiel de l'HT après AC [5,6]. En 2002, deux essais randomisés prospectifs, l'un européen et l'autre australien [7,8], ont démontré l'amélioration significative de la survie et la diminution des séquelles neurologiques chez les patients traités par HT. Dès 2003, les experts ont donc modifié les recommandations internationales, en préconisant le recours systématique à une HT de 32 à 34 °C pendant 12 à 24 heures chez tout adulte comateux au décours d'un AC extrahospitalier consécutif à un trouble du rythme réanimé avec succès [1,9].

Il faut d'emblée signaler que l'appellation exacte de l'HT à appliquer semble encore débattue. En effet, une HT entre 32 et 35 °C est appelée par les Anglo-saxons « *mild therapeutic hypothermia* », c'est-à-dire une HT légère [10–12], alors que l'hypothermie modérée (*moderate hypothermia*) s'applique pour une température corporelle entre 28 et 32 °C, que l'hypothermie soit accidentelle ou

thérapeutique. L'application d'une HT légère – voire le maintien d'une normothermie (36,6 ± 0,4 °C) – est ainsi devenue courante en réanimation, pour prévenir ou limiter les lésions neurologiques après AC. Les recommandations internationales décrivent les mesures permettant de faciliter la réalisation de l'HT mais soulèvent de nombreux problèmes [9]. Ces derniers sont d'ordre physiopathologique mais également clinique, comme la sélection des patients à traiter, la technique de refroidissement à choisir, la durée de l'HT à appliquer, le monitoring à effectuer et les traitements associés à employer. D'autres problématiques d'ordre neurologique, cardiaque et respiratoire seront aussi abordées dans cet article.

Physiopathologie de l'HT

Rationnel de l'HT

Chez les patients réanimés après AC et ayant repris une activité circulatoire spontanée, la morbidité est liée à deux phénomènes [2,13] :

Le « syndrome postarrêt cardiaque » ou syndrome d'ischémie-reperfusion

Il peut être à l'origine de décès par défaillance multiviscérale. Ce syndrome apparaît généralement entre la quatrième et la 24^e heure avec un tableau clinique dont la forme stéréotypée comporte un état de choc à prédominance vasoplégique, une hypoperfusion tissulaire et une hyperthermie. La phase d'ischémie cérébrale est à l'origine d'une dépolarisation de la membrane cellulaire avec augmentation du calcium intracellulaire et d'une libération de glutamate responsable d'une toxicité neuronale. Secondairement, la phase de reperfusion est associée à de multiples cascades biochimiques à l'origine de lésions mitochondriales et de phénomènes d'apoptose aboutissant à la mort neuronale. Le relargage systémique de nombreux médiateurs de l'inflammation (radicaux libres, cytokines...) explique en grande partie le tableau clinique d'ischémie-reperfusion. La durée de ce syndrome est variable, allant de quelques heures à plusieurs jours, expliquant pourquoi les thérapeutiques protectrices devraient en théorie rester actives pendant une durée imprévisible a priori pour un patient donné.

Les lésions neurologiques anoxo-ischémiques

Ils définissent l'encéphalopathie postanoxique et sont à l'origine de la majorité des décès, principalement tardifs. Passées les premières heures ou jours, le pronostic de l'AC devient essentiellement neurologique, avec un risque d'évolution vers un état végétatif ou une encéphalopathie postanoxique survenant soit d'emblée soit après un intervalle libre de plusieurs jours à semaines. La leuco-encéphalopathie posthypoxique retardée a été décrite au décours de diverses situations d'hypoxie cérébrale comme l'AC, le choc ou certaines intoxications [14]. Elle témoigne d'une atteinte sélective de la substance blanche cérébrale avec démyélinisation extensive. L'intervalle libre séparant les lésions hypoxiques primaires et la récupération initiale d'une part, et la détérioration secondaire d'autre part, est variable, le plus souvent égal à trois semaines en moyenne mais pouvant atteindre parfois plusieurs mois. Il pourrait correspondre au délai entre l'apoptose des cellules gliales et la nécrose secondaire des gaines de myéline, la demi-vie de la myéline étant comprise entre trois et neuf jours et la nécrose de la myéline survenant dix à 14 jours après la mort des cellules gliales.

Ces deux éléments a priori consécutifs sont cependant intriqués

La défaillance multiviscérale peut par exemple inclure une composante de défaillance neurologique ou cardiovasculaire [2, 15]. De plus, les lésions anoxo-ischémiques primaires, liées à la durée de l'AC, sont secondairement majorées par le mécanisme de reperfusion cérébrale, induisant des lésions secondaires. Plusieurs thérapeutiques neuroprotectrices pharmacologiques tentant de palier à ces mécanismes ont été testées depuis plusieurs années avec des résultats décevants. Les résultats les plus probants ont été obtenus par l'application de l'HT, active notamment sur ce syndrome de reperfusion et conférant en partie cette neuroprotection, y compris lors d'une administration différée après l'agression initiale.

Problématiques physiopathologiques concernant l'action neuroprotectrice de l'HT à la phase d'ischémie et de reperfusion

Fenêtre thérapeutique de l'HT

Le dogme selon lequel les dégâts cérébraux sont irréversibles après cinq minutes d'AC non réanimé a été remis en question depuis les années 1980 par des données expérimentales, étudiant notamment la température du sujet considéré. Chez l'animal, une majorité de neurones peut ainsi rester viable même après 60 minutes d'ischémie cérébrale globale, en fonction de différents paramètres dont la température [16]. L'existence d'un délai supplémentaire a renforcé l'intérêt des thérapeutiques neuroprotectrices, comme l'hypothermie, même si la précocité de leur administration semble importante.

Appliquée expérimentalement avant la survenue de l'AC, l'HT est alors dénommée « hypothermie protectrice » (*protective hypothermia*) [17]. Réalisée lors de l'AC pendant la phase d'ischémie avant toute reperfusion, selon le concept d'une réanimation suspendue en hypothermie

et suivie d'une ressuscitation différée, elle est dénommée « hypothermie de préservation » (*preservative hypothermia*). Elle semble préserver la viabilité cérébrale de modèles animaux après 15 minutes d'absence de réanimation cardiopulmonaire (« no flow ») en hypothermie légère, 20 minutes en hypothermie modérée, 30 minutes en hypothermie profonde (entre 11 et 27 °C) et jusqu'à une heure pour des températures entre 6 et 10 °C [11]. Enfin, l'HT dite « de ressuscitation » (*resuscitative hypothermia*) est maintenant plus largement utilisée, précocement lors de la ressuscitation préhospitalière ou de manière différée après la reprise de l'activité circulatoire spontanée en intrahospitalier. Le délai optimal de mise en route de l'HT après AC ainsi que la durée précise de son application restent d'ailleurs débattus. Si la plupart des études animales ont confirmé l'intérêt d'un début le plus précoce possible de l'HT après induction de l'ischémie [18–20], quelques études ont montré des résultats plus mitigés : neuroprotection à court terme similaire si l'HT est réalisée pendant ou immédiatement après la phase d'ischémie (avec cependant inefficacité à plus long terme en cas de mise en route retardée d'une HT modérée) [21], mais aussi protection mise en route différée d'une HT prolongée [22].

Autres problématiques de l'HT

L'HT concourt à la prévention des lésions cérébrales hypoxiques et de reperfusion par de nombreux mécanismes (Tableau 1) [23–25]. Cependant, la physiopathologie de l'ensemble des éléments responsables des lésions cérébrales primaires et secondaires après AC n'est pas entièrement élucidée, suggérant le recours soit à une combinaison de multiples traitements actifs sur une cible spécifique donnée, soit à une thérapeutique « multifacette » active sur l'ensemble de ces phénomènes mis en jeu [11]. L'HT semble répondre à ce dernier critère, sans qu'il soit actuellement possible d'affirmer son efficacité sur l'ensemble des phénomènes incriminés. De plus, on ignore quel(s) mécanisme(s) d'action est (sont) prédominant(s) dans l'action bénéfique de l'HT, notamment la part liée à la baisse de la pression intracrânienne, celle liée à la baisse du métabolisme cérébral etc., et leur probable variabilité d'un patient à l'autre. Enfin, en dehors de ses effets neuroprotecteurs, l'effet protecteur de l'HT vis-à-vis des lésions cardiaques, pulmonaires, hépatiques voire rénales, possibles en cas de défaillance multiviscérale après AC, semble prometteur, et en tous cas non délétère, dans les différents modèles d'ischémie-reperfusion étudiés [24, 25].

D'autres éléments demeurent encore inconnus dans l'HT, comme la durée précise du refroidissement ou la température cible optimale. Ces paramètres pourraient être différents selon le terrain, l'organe, l'espèce, le type et la sévérité des lésions hypoxiques. Les études expérimentales laissent penser que l'HT doit pouvoir être adaptée à chaque individu, en permettant par exemple, de modifier sa durée devant un syndrome inflammatoire systémique persistant. Les modalités de la phase de réchauffement, dont les déterminants sont sa vitesse de réalisation et la nouvelle température cible, pourraient être à l'origine d'un échec de l'HT, notamment via la survenue d'effets « rebonds » ou de troubles hémodynamiques délétères. De même, les

Tableau 1 Principaux effets bénéfiques induits par l'hypothermie thérapeutique (HT) après arrêt cardiaque (AC).

Mécanisme protecteur	Effet bénéfique au niveau cerebral	Delai de survenue post-AC
Diminution de la production de radicaux libres lors des phénomènes d'ischémie - reperfusion	Réduction des lésions induites par le stress oxydatif	Plusieurs heures à plusieurs jours
Diminution de la cascade excitotoxique (acides aminés neuro-excitateurs) et de l'influx calcique intracellulaire	Inhibition de la production, du relargage et de l'activité de certains neurotransmetteurs (glutamate, lactate...) Blocage de l'activation des kinases et diminution de l'hyperexcitabilité secondaire à l'excitotoxicité	Depuis les premières minutes jusqu'à 72 heures
Stabilisation de la perméabilité membranaire	Limitation de l'acidose intracellulaire	Plusieurs heures à quelques jours
Préservation de l'intégrité mitochondriale	Augmentation de l'homéostasie énergétique	Plusieurs heures à plusieurs jours
Diminution de la demande métabolique cérébrale	Réduction de la consommation tissulaire en oxygène de 5 à 8% pour chaque degré de température abaissé (rétablissant un couplage normal avec le débit sanguin cérébral abaissé)	Plusieurs heures à quelques jours
Diminution de la réponse inflammatoire et immunitaire	Diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires	Depuis la première heure jusqu'au cinquième jour
Protection contre le phénomène de <i>thermo-pooling</i>	Réduction de l'hyperthermie (et de la souffrance cellulaire secondaire) dans les zones cérébrales lésées dont la température est de 2 à 3 °C plus élevée que la température centrale.	Quelques minutes à plusieurs jours
Protection vis à vis des mécanismes d'apoptose	Blocage (ou retard) des réactions enzymatiques responsables de la destruction neuronale (inhibition de la voie de la caspase)	Plusieurs heures à plusieurs jours voire semaines
Limitation de l'altération de la barrière hémato-méningée et de l'accroissement de la perméabilité vasculaire	Diminution de l'œdème cérébral et de l'hypertension intracrânienne	Plusieurs heures à plusieurs jours
Effet anticoagulant	Limitation de la formation de microthrombi délétères	Quelques minutes à quelques jours
Effet antiépileptique		Quelques heures à plusieurs jours

Adapté des références [23–25].

modalités de réalisation (externe versus interne) pourraient modifier le bénéfice thérapeutique escompté de l'HT, en influant par exemple sur la qualité des mécanismes de refroidissement usuels comme la conduction, la convection, la radiation ou l'évaporation [26]. Enfin, comme l'intérêt de l'HT n'est formellement établi que pour les AC extrahospitaliers sur trouble du rythme, des interrogations persistent sur son bénéfice pour les AC découverts avec un rythme « non choquable » (asystolie ou dissociation électromécanique), les AC intrahospitaliers et les AC survenant chez les enfants.

Sélection des patients à traiter par HT

Si le succès de l'HT a été documenté pour les étiologies de meilleur pronostic (troubles du rythme voire étiologie cardiaque de l'AC), il est difficile d'être formel sur son intérêt pour les autres rythmes initiaux ou étiologies dont le pronostic est globalement plus sombre. Les recommandations actuelles évoquent un bénéfice possible, bien que non encore démontré, chez les patients réanimés pour un AC intrahospitalier ou consécutif à un rythme autre qu'un rythme « choquable ».

Contre la réalisation large de l'hypothermie

Critères de non inclusion

Il est important de noter que les deux études princeps ont exclu un grand nombre de patients. Sur une période d'inclusion d'environ cinq ans, l'étude européenne n'a inclus que 8% des patients en AC recensés (275/3551), en fibrillation ou tachycardie ventriculaires sans pouls, et présumés d'origine cardiaque [8]. Elle excluait notamment les patients de moins de 18 ans et de plus de 75 ans, les AC survenus sans témoin ou après l'arrivée des secours médicalisés, les patients comateux avant l'AC (prise préalable de sédatifs) ou ceux répondant aux ordres verbaux après la reprise d'activité circulatoire spontanée, les cas où le délai entre l'AC et le début de la réanimation cardiopulmonaire était supérieur à 15 minutes et ceux où le délai entre l'AC et la reprise d'activité circulatoire était supérieur à 60 minutes, les femmes enceintes, les hypothermies inférieures à 30 °C, les états de choc (pression artérielle moyenne inférieure à 60 mmHg) persistant au-delà de 30 minutes après la reprise d'une activité circulatoire, une hypoxémie (SpO₂ inférieure à 85%) persistant au-delà de 15 minutes après la reprise d'une activité circulatoire ou une coagulopathie préexistante. Cela explique en grande partie l'apparent relatif bon pronostic à six mois dans le groupe « normotherme » par rapport aux données actuelles de la littérature (mortalité de 55 % et évolution neurologique favorable de 39%) [15]. Avec 77 patients inclus sur une période de 33 mois pour AC sur fibrillation ventriculaire, l'étude australienne excluait également les femmes de moins de 50 ans, les patients en état de choc « cardiogénique » (pression artérielle inférieure à 90 mmHg sous adrénaline) et les AC de cause neurologique ou toxique [7]. À partir de ces deux études, les experts ont recommandé des critères d'exclusion à la réalisation d'une HT : choc cardiogénique sévère, arythmie maligne, coagulopathie et grossesse [9], auxquels il convient d'ajouter le traumatisme, l'hémorragie sévère ou intracrânienne et l'existence d'une maladie terminale [11]. Enfin, certaines indications comme les AC intrahospitalier ou de l'enfant restent débattues [9]. On peut alors estimer que la population à traiter par HT représente 13 à 19% des AC extrahospitaliers [15].

Rôle des critères d'inclusion sur l'effet bénéfique de l'HT

La sélection des patients à traiter en routine doit tenir compte du fait que les résultats obtenus par l'HT sont meilleurs pour des AC dont le pronostic serait a priori plus favorable. Une étude de type cas-témoin comparant un groupe traité par HT à un groupe historique sans hypothermie a retrouvé deux facteurs prédictifs de bon pronostic : l'application d'une HT et un délai plus court entre l'AC et la récupération de l'activité circulatoire [27]. Plus le délai entre l'AC et la récupération de l'activité circulatoire était court (< 30 minutes), plus le bénéfice de l'HT était important. Ce résultat a été confirmé récemment [15,28]. À l'inverse, le bénéfice de l'HT, prouvé pour les patients inclus après AC sur trouble du rythme, n'était pas retrouvé pour les rythmes « non choquables ». Ainsi, l'HT pourrait ne pas être aussi bénéfique pour les patients dont le pronostic est globalement moins bon. Il en est

ainsi probablement de même des AC survenus sans témoin [25].

Rôle des effets secondaires et des thérapeutiques associées à l'HT

Les effets secondaires liés à l'emploi d'une HT nécessitent d'être connus et étroitement surveillés (Tableau 2) [23,29]. Une raison en faveur d'une utilisation restreinte de l'HT serait la majoration du risque d'effet indésirable, comme le risque d'infection ou de choc septique. Une tendance statistique à la survenue d'effets secondaires plus fréquents (+22%) et potentiellement liées à l'HT était retrouvée dans l'étude européenne [8]. Le nombre de patients nécessaires pour risquer de voir apparaître sous HT une pneumonie était de 12 patients, celui pour un saignement de 14 et celui pour un sepsis de 16 [9]. Dans l'étude australienne, le groupe traité par HT présentait un index cardiaque plus faible, des résistances vasculaires plus élevées et plus d'hyperglycémies [7]. Ainsi, il est utile avant d'appliquer toute HT d'évaluer le rapport bénéfice-risque, en considérant la pertinence de l'indication et le bénéfice escompté face au risque de survenue d'un effet secondaire.

La procédure d'HT nécessite l'emploi systématique de thérapeutiques associées comme celui d'un protocole strict de contrôle de la glycémie, pour éviter l'hyperglycémie délétère, et surtout d'une sédation-analgésie avec curarisation, permettant de lutter contre les frissons. Ces derniers entraînent en effet un réchauffement et augmentent la consommation globale en oxygène lors de la procédure de refroidissement. Si la baisse de la température induit une diminution de la consommation en oxygène, celle-ci semble cependant dépendre étroitement de la présence ou de l'absence de frissons [30]. Le recours à une sédation avec analgésie et curarisation était d'ailleurs systématique dans les deux études randomisées (midazolam 0,125 mg/kg par heure et fentanyl 2 µg/kg par heure initialement, ajustés secondairement si besoin, associés au pancuronium 0,1 mg/kg par deux heures pendant 32 heures dans l'étude européenne ; midazolam 2 à 5 mg et vécuronium 8 à 12 mg initialement, poursuivis selon besoin dans l'étude australienne). Des protocoles de sédation-analgésie plus intenses ont été récemment proposés [11]. Cependant, la nécessité de sédation-curarisation concomitante est valable en cas d'indication pertinente et serait en revanche en défaveur de l'élargissement des indications de l'HT. Par exemple, on conçoit aisément qu'en cas d'état neurologique dépassé ou de mort encéphalique, cette thérapeutique soit inutile et prolonge futillement les soins. De plus, le risque d'effets secondaires liés à la curarisation (neuromyopathie de réanimation) fait que certains auteurs ne l'utilisent pas systématiquement. Enfin, en raison d'une majoration de la charge de travail paramédicale, notamment pour l'HT réalisée de manière conventionnelle externe [31], une sélection plus stricte des patients à traiter pourrait s'envisager, notamment dans les « indications limites » où une HT moins profonde voire un simple contrôle de la normothermie pourrait être proposé.

Limites méthodologiques et influence sur l'application de l'HT

Si la randomisation discutable de l'étude australienne était basée sur le jour de la semaine, l'impossible réalisation

Tableau 2 Principaux effets secondaires de l'hypothermie inférieure ou égale à 35 °C.*Effets physiologiques pour maintenir la normothermie*

Chez le patient non sédaté : élévation thermique (générée par les frissons *, la vasoconstriction périphérique et l'augmentation de l'activité musculaire)

« Hibernation » en dessous de 30 °C (arrêt des frissons, baisse marquée du métabolisme)

Effets neurologiques

Si moins de 31 °C : trouble de conscience, coma

Effets hémodynamiques

Bradycardie*

Arythmies(*) (si < 32 °C) : supraventriculaires (< 30 °C) puis ventriculaires (< 28 °C)

Modifications électrocardiographiques

Augmentation modérée de la pression sanguine (moyenne 10 mmHg) et de la pression veineuse centrale(*)

Augmentation de la saturation veineuse mêlée en oxygène

Baisse du débit cardiaque(*)

Hypovolémie (par l'hyperdiurèse)*

Ischémie myocardique

Effets rénaux

Hyperdiurèse induite *

Dysfonction tubulaire et désordres hydroélectrolytiques * : hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie et hypocalcémie

Effets métaboliques

Diminution de la consommation en O₂ (sauf frissons), de la production de CO₂ et du métabolisme global de 6 à 7 % par °C * (sauf celui des acides gras) : hyperlactatémie *, acidose métabolique (modérée) *, augmentation de la production des acides gras, des corps cétoniques et du glycérol

Diminution de la sensibilité à l'insuline (insulinorésistance) et de la sécrétion d'insuline (hyperglycémie) *

Augmentation des taux circulants de catécholamines endogènes (adrénaline, noradrénaline) et du cortisol

Escarres

Effets immunohématologiques

Thrombopénie (modérée) *

Anomalies de la coagulation * (allongement du temps de saignement, du temps de céphaline activé, diminution du taux de prothrombine)

Saignement (risque hémorragique) *

Leucopénie (modérée) *

Anomalie des fonctions plaquettaires, des leucocytes (neutrophiles) et des macrophages

Suppression de la libération des médiateurs de l'inflammation

Augmentation du risque d'infection (*) (pneumonie, site opératoire...)

Effets digestifs

Altération du transit intestinal (iléus)* et de l'absorption digestive

Hyperamylasémie*, pancréatite

Cytolyse (modérée)*

Effets pharmacocinétiques

Altération du métabolisme et de la clairance de nombreux médicaments * (curares, propofol, fentanyl, phénytoïne, phénobarbital, verapamil, propranolol, etc).

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans l'HT légère sont indiqués par « * ». Le seuil thermique au-delà duquel ces effets apparaissent et leur intensité est variable d'un patient à l'autre et sont largement influencés par l'âge, la profondeur de l'hypothermie et les comorbidités (essentiellement cardiovasculaires).

Adapté de références [12,23,26,29].

en aveugle des deux études princeps pourrait être considérée comme un autre argument contre l'utilisation large de l'HT. On note d'ailleurs que l'HT reste sous-utilisée aux USA comme en Europe, y compris pour des indications reconnues [32,33]. Les principales raisons évoquées étaient alors l'insuffisance de preuve scientifique formelle et les difficultés techniques de réalisation. L'HT est également sous-utilisée en France. Une enquête sur l'AC a montré que l'HT externe n'était réalisée de façon systématique que dans un très petit nombre de services [34].

Pour la réalisation large de l'hypothermie

Élargissement des critères d'inclusion

Les études portant sur l'emploi systématique de l'HT après AC extrahospitalier sur trouble du rythme récupéré sont convaincantes, avec un niveau de preuve fort (classe I), associant plus de deux études randomisées contrôlées d'effectif suffisant et/ou méta-analyses [25]. Le niveau de preuve accumulé pour les AC survenus avec d'autres rythmes cardiaques est plus faible (classe III), comportant plusieurs essais non randomisés de type cas-témoin et études ani-

males. Cependant, une étude contrôlée et randomisée réalisant une HT légère après AC à l'aide d'un casque réfrigérant avait inclus des patients ayant présenté initialement une asystolie ou une dissociation électromécanique [35]. De manière intéressante mais non significative sur ce petit effectif ($p=0,15$), trois des 16 patients (19%) dans le groupe HT versus aucun des 17 patients (0%) dans le groupe «normotherme» présentaient un état neurologique satisfaisant à la sortie. Une étude récente de cohorte non randomisée incluant plus de 10% d'AC en asystolie a retrouvé une amélioration significative du pronostic grâce à un protocole d'HT [36]. D'autres données préliminaires suggèrent l'intérêt de l'HT après reprise d'une activité circulatoire stable suite à une asystolie ou une dissociation électromécanique [25]. Enfin, les deux études randomisées de 2002 avaient également inclus quelques patients après asystolie ou AC intrahospitalier.

Les chocs cardiogéniques après AC récupéré semblent aussi pouvoir bénéficier de l'HT en dépit d'effets délétères possibles sur l'hémodynamique. Une étude rétrospective récente semble démontrer la faisabilité de l'HT chez ces patients [37]. Bien que le taux de mortalité soit plus élevé en cas de choc, cette étude retrouve un taux de complications et un bénéfice sur la récupération neurologique comparables entre les groupes avec et sans choc cardiogénique. De plus, la fraction d'éjection ventriculaire, plus altérée chez les patients avec choc et traduisant une sidération myocardique notable, augmentait rapidement pendant la procédure d'HT. Plusieurs autres études de faisabilité ont également rapporté des effets bénéfiques de l'HT chez les patients en état de choc, y compris en cas d'index cardiaque mesuré à 2,1 l/min par mètre carré [27,28,38].

Autres études supportant une utilisation plus large de l'HT

L'étude randomisée d'Hachimi incluant des AC sur rythme «non choquable» [35] a été incluse dans les deux méta-analyses publiées confirmant l'effet bénéfique de l'HT après AC [39,40]. D'après ces études, le nombre de patients à traiter par HT pour sauver un patient avec un état neurologique satisfaisant à long terme est de six (intervalle de confiance 95% : 4–13) [15,39]. L'ensemble des études physiopathologiques (expérimentales) plaide également en faveur d'une application large de l'HT. De plus, la morbidité secondaire à une asystolie ou un AC intrahospitalier étant principalement due aux séquelles neurologiques anoxiques, il est probable que l'emploi de l'HT puisse être intéressante [15]. Comme il n'existe actuellement pas d'autre thérapeutique reconnue efficace, l'application de l'HT devrait être facilement employée dans de telles pathologies, sous réserve d'un monitoring strict et du contrôle de ses effets secondaires. Plusieurs publications récentes retrouvant une efficacité de l'HT sur la mortalité et les séquelles neurologiques des nouveau-nés après anoxo-ischémie et encéphalopathie néonatale (non induites par un trouble du rythme) plaident également en faveur de son utilisation plus large [25]. La ressemblance existant entre ces deux indications d'HT légère est d'ailleurs frappante : lésions anoxiques cérébrales globales et non focales, refroidissement souvent différé de

quelques heures par rapport au moment des lésions et nombre de patients à traiter par HT nécessaire pour sauver un patient avec état neurologique satisfaisant égal à six.

Enfin, le coût modéré de l'HT et sa facile application en réanimation sont d'autres arguments importants pour son emploi à grande échelle. L'utilisation de l'HT après AC extrahospitalier pourrait même autoriser une durée de séjour moindre en réanimation chez les survivants, en comparaison avec une cohorte historique [41]. Le nombre de vies potentiellement sauvées aux États-Unis a été récemment évalué à 12 000 par an et à 52 000 en cas d'emploi large de l'HT [15].

Effets secondaires de l'HT

La plupart des études appliquant une HT légère n'ont pas trouvé de majoration notable des risques d'infection ou de choc septique chez les patients traités. Si dans le groupe hypothermie de l'étude européenne, 37% des patients ont présenté une pneumonie et 13% un sepsis versus 29 et 7% respectivement dans le groupe normothermie, la différence statistique n'était pas significative [8]. De même, les effets négatifs de l'HT sur la coagulation étaient comparables. Dans l'étude européenne, malgré l'utilisation de thrombolytiques dans 20% des cas, le nombre d'hémorragies semblait plus important dans le groupe hypothermie mais n'atteignait pas le seuil de significativité (26% versus 19%). Contrairement à l'hypothermie modérée (<32°C) qui provoque des troubles plus graves de l'hémostase, l'HT légère ne semble pas entraîner de complication hémorragique, avec un taux de 3% rapporté dans un registre européen récent [42]. La connaissance de ces effets délétères potentiels et leur prévention pourrait permettre d'utiliser l'HT de manière sûre, et d'obtenir un rapport bénéfice-risque plus favorable, plaçant pour l'emploi de protocole précis de réalisation de l'HT [12,36].

Protocole de réalisation de l'HT

Profondeur et durée d'hypothermie

L'HT doit être légère pour être efficace [11]. Les détracteurs de la réalisation de l'HT ont avancé que, dans l'étude européenne portant sur l'effectif le plus large, le groupe témoin «normotherme» semblait présenter une légère hyperthermie ($\geq 37,5^\circ\text{C}$). Or, l'hyperthermie apparaît délétère dans de nombreuses pathologies neurologiques centrales (accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, neurochirurgie [24,25,43]) et est même associée à un pronostic défavorable dans les suites d'un AC [44]. De plus, compte tenu de l'importance du «thermo-pooling» cérébral, signifiant que certaines zones cérébrales peuvent atteindre des températures plus élevées de 2 à 3°C que la température centrale [24], cette hyperthermie relative pourrait avoir été délétère, en comparaison avec une réelle normothermie. Cependant, on ignore actuellement la température cible optimale de l'HT. D'après les deux études préceptes, elle pourrait se situer à 33°C (objectif de l'étude australienne) ou entre 32 et 34°C (objectif de l'étude européenne), mais il n'est pas impossible qu'une cible de 35°C produise

les mêmes résultats cliniques avec des effets secondaires moindres.

De même, la durée précise de l'HT n'est pas clarifiée. Les recommandations restent imprécises à ce sujet : « l'HT doit être appliquée entre au moins 12 et 24 heures » ! Ces recommandations découlent de l'interprétation réalisée d'après l'analyse des deux études princeps. La durée médiane de l'HT utilisée dans l'étude HACA était de 24 heures, avec un interquartile de 24 à 25 heures [8]. Dans le groupe traité par HT (137 patients), seuls 123 patients ont bénéficié d'une mesure précise de la température et la température cible n'a été atteinte que chez 118 patients. Chez ces patients, la durée médiane de l'HT était de 24 heures, mais avec un interquartile de 12 à 29 heures. Dans l'étude australienne, 43 patients du groupe traité par HT réalisée dès le préhospitalier (mais incluant cependant quatre patients n'ayant pas eu de réelle hypothermie) ont eu leur température maintenue à 33°C pendant 12 heures après leur arrivée à l'hôpital [7]. La durée d'HT a donc été variable d'un patient à l'autre selon la durée de la réanimation et de l'HT pré-hospitalière. Ainsi, une durée trop courte (< 12 heures) pourrait être dommageable et aggraver les lésions cérébrales, notamment les lésions de reperfusion. Il semble en effet que les patients qui présentent une hyperthermie après la période d'HT (effet « rebond ») pourraient constituer un groupe plus à risque [45]. Cette possibilité mérite d'être explorée, car alors l'application d'une HT plus prolongée pourrait permettre de minimiser les lésions neurologiques. Cependant, la prolongation de la période d'HT (à 72 heures par exemple) avec ses complications possibles et les thérapeutiques nécessairement associées (sédation voire curarisation) pourrait s'avérer inutile et même délétère chez certains patients sans atteinte neurologique majeure. Cette prolongation pourrait également majorer le délai nécessaire à l'évaluation du pronostic neurologique, augmenter le coût et la charge médicale et paramédicale sans bénéfice réel pour le patient.

Modalités techniques de réalisation de l'HT

Les méthodes de refroidissement sont multiples (Tableau 3) [12,26,29]. Parmi les plus utilisées, on distingue les méthodes externes (application d'air froid, de glace, ou de liquide froid, casque réfrigérant) et les méthodes internes (endovasculaire, perfusion de solutés froids, refroidissement par voie intranasale, médicament antipyrétique, circuits extracorporels). Les dernières recommandations internationales précisent que les méthodes de refroidissement externe ou interne peuvent indifféremment être initiées dans les minutes ou heures qui suivent l'AC [1]. Les systèmes de refroidissement utilisés dans les deux études princeps étaient, pour l'étude européenne [8], une technique de refroidissement externe par couverture véhiculant de l'air frais et, pour l'étude australienne, un refroidissement externe par packs de glaces appliqués dès le préhospitalier [7].

Les avantages et inconvénients de chacune des différentes techniques doivent être mis en balance :

- le coût d'acquisition et la disponibilité du matériel (important pour les consoles de refroidissement endovas-

culaire et de refroidissement par couvertures) et le coût des consommables ;

- le caractère invasif (méthode endovasculaire ou extracorporelle) et le caractère sélectif (cérébral) ou non ;
- la facilité de mise en œuvre ;
- les effets secondaires (brûlures cutanées pour les packs de glace posés à même la peau...) et contre-indications potentielles (surcharge vasculaire possible pour la perfusion des 30 ml/kg en 30 minutes de solutés salés froids) ;
- la précision dans l'induction de l'hypothermie, les stabilité et maintenance de la température cible (les systèmes asservis à la température du patient sont plus performants que les vessies ou les packs de glace) ;
- le contrôle précis du réchauffement ;
- la diminution des thérapeutiques de lutte contre l'hyperthermie (paracétamol ou autre antipyrétique) et de la charge en soins ;
- le délai d'obtention de la température cible et la vitesse de refroidissement (le délai d'atteinte de la température cible des systèmes endovasculaires est d'environ trois heures, comparativement aux 4–5 heures nécessaires pour certaines couvertures à eau associées à d'autres systèmes de refroidissement). Les systèmes récents de refroidissement à eau constituées de patchs adhésifs recouverts d'hydrogel permettent d'atteindre des vitesses de refroidissement comparables aux systèmes endovasculaires ;
- l'encombrement de la console de régulation de la température du système de refroidissement (les systèmes de perfusion de solutés froids, de refroidissement cérébral sélectif par voie nasale ou de plaques refroidissantes et autocollantes faites de cellules de glace mêlées à du graphite semblent plus facilement utilisables en préhospitalier).

Aucune technique n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport à l'autre dans des études contrôlées randomisées mais toutes ont fait l'objet d'études de faisabilité et d'innocuité chez l'animal et/ou l'homme [12,26,29,46]. Une étude récente a comparé l'efficacité de différentes méthodes pour induire une HT légère ou maintenir une normothermie stricte : les systèmes endovasculaires suivis des systèmes à eau puis des systèmes de gel collants étaient plus efficaces pour abaisser la température que les systèmes à air et le refroidissement conventionnel (perfusion de solutés froids et packs de glace) [47]. La meilleure stabilité de la température cible était assurée par le système endovasculaire.

Qualité de l'HT (rapidité de la mise en place et maintien de la température cible)

L'intérêt de l'obtention rapide de la température cible est basé sur les multiples études animales déjà décrites [18–20], retrouvant une amélioration du pronostic neurologique et/ou de la mortalité plus les délais de réalisation de l'HT et de l'atteinte de l'hypothermie cible sont courts. Ces études sont probablement extrapolables à l'homme mais avec certaines réserves [26]. Une étude prospective non randomisée récente a retrouvé en analyse multivariée qu'un délai d'obtention de l'hypothermie le plus rapide possible

Tableau 3 Principales méthodes disponibles de réalisation d'une hypothermie thérapeutique (HT).

Techniques de refroidissement périphérique externe	Vitesse (°C/h)	Maintien de l'HT
Contrôle de la température ambiante, exposition de la peau (déshabillage) ⁵	Lent	0
Éponges de bain, sprays d'alcool ou d'eau [£]	Lent	±
Packs de glace* (pas de contact direct avec la peau)	0,3 à 1,5	++
Ventilateur [°]	Lent	±
Cellules de glace adhésives*	3,0 à 3,4	+
Tunnel froid [°]	0,9 à 1,1	++
Tente refroidissante	1,2	+++
Lits à air refroidissant	?	++
Couverture/matelas à air	0,3	±
Couverture/matelas à eau*	(0,3 à) 0,9	++
Couvertures adhésives (patches, gels) à eau*	0,8 à 1,5	+++
Refroidissement cérébral sélectif par casque réfrigérant*	0,5 à 0,7	+
Lits spéciaux de refroidissement (liquide circulant)*	1,5 à 3,0	+++
Immersion (bain froid)*	6,6 à 9,3	+++
<i>Techniques de refroidissement interne</i>		
Médicament antipyrétique	Peu efficace (si fièvre « centrale »)	0
Refroidissement cérébral sélectif par voie nasale* (glace, liquide ou gaz)	?	?
Perfusion de liquide froid (de 30 à 60 ml/kg à 4 °C)*	0,6 à 3,2	0
Cathéter endovasculaire*	0,7 à 1,5	+++
Irrigation/lavage péritonéal ou pleural (peu utilisé)	?	++
Ventilation mécanique invasive [£]	?	?
Circuit extracorporel (veinoveineux ou arterioveineux)*	> 4,0	+++

Le maintien de l'hypothermie est exprimé en impossible (0), peu efficace (±), efficace (+ à +++ en fonction de l'efficacité croissante). Le mécanisme d'action principal permettant le refroidissement fait intervenir un principe de conduction*, de convection°, de radiation⁵ ou d'évaporation[£].

Adapté des références [12,26,29,46].

était prédictif d'un devenir neurologique favorable [48]. L'HT était réalisée par voie endovasculaire après AC intra- ou extrahospitalier (78%) sur trouble du rythme (84%) ou asystolie. Le délai médian d'obtention de la température cible était de 334 minutes en cas de bon pronostic (pas d'handicap ou léger handicap neurologique) versus 450 minutes en cas d'évolution neurologique défavorable (handicap sévère, coma, état végétatif, mort cérébrale). Une vitesse élevée de refroidissement de la température corporelle après AC pourrait permettre d'atténuer les lésions liées à la reperfusion après restauration de l'activité circulatoire. Les études actuelles visent donc à évaluer l'intérêt clinique de la réalisation plus précoce de l'HT, notamment dès le préhospitalier. L'application de packs de glace et de mise en condition ambiante est la première méthode utilisable [7,49]. La perfusion de solutés salés refroidis à 4 °C, avec des volumes allant de 14 à 40 ml/kg, entre dans ce cadre et semble prometteuse [50–55]. Les industriels tentent également de fabriquer de nouveaux dispositifs de refroidissement efficaces et facilement utilisables par voie externe (patches collants) ou interne (par voie nasale) [56,57]. On peut en rapprocher certains travaux expérimentaux évaluant l'intérêt et la faisabilité de la réalisation de l'HT par flush intra-aortique en préhospitalier, sur le lieu même de l'AC, avant toute reprise d'activité circulatoire [17]. L'obtention d'une température centrale d'environ 28 °C permettrait alors de transporter le plus rapidement possible le patient vers un centre hospitalier adapté et d'y réaliser une assistance circulatoire salvatrice.

Dans l'étude européenne, le délai médian d'obtention de la température cible a été de huit heures [8], et pour l'étude australienne de près de 2 h 30 [7,39]. La troisième étude randomisée a permis de réaliser une HT par casque réfrigérant avec une vitesse de 0,7 °C/heure et d'atteindre une température cible de 34 °C en environ quatre heures [35]. Enfin, les études évaluant l'efficacité de la perfusion de 30 ml/kg solutés froids permettent le plus souvent une diminution moyenne de la température d'environ 1,5 °C. Si la faisabilité de cette technique semble maintenant admise, leur supériorité n'a pas encore été prouvée. Un relais par une autre technique permet ensuite d'atteindre la température cible de 33 °C car cette technique ne permet pas seule le maintien en HT légère [58].

La température cible semble ne pas pouvoir être obtenue chez 20% des patients avec le refroidissement externe, avec de plus des délais prolongés [34]. Une étude rétrospective récente a montré une amélioration du pronostic neurologique avec le refroidissement endovasculaire [59]. Cependant, dans cette étude non randomisée, de nombreux patients du groupe HT « conventionnelle » (packs de glace) n'avaient finalement jamais atteint la température cible. Enfin, la température cible atteinte n'était pas toujours stable avec parfois des températures trop basses faisant courir des risques supplémentaires aux patients. La fréquence et le possible risque de dépassement de l'objectif thermique bas (< 32 °C) ont d'ailleurs été relevés dans une étude rétrospective récente utilisant des méthodes de refroidissement externe (packs de glace,

couverture/matelas refroidissants parfois associés à une perfusion de solutés à 4 °C [60]. Deux tiers des patients traités par une HT ciblée entre 32 et 34 °C y ont présenté au moins un épisode de température inférieure à 32 °C pendant le traitement.

L'association de différentes techniques de refroidissement est également étudiée et pourrait permettre d'assurer un refroidissement plus rapide et plus stable, comme la perfusion de solutés froids suivie d'une méthode endovasculaire ou externe [61,62]. Cependant, aucune étude n'a apporté la preuve formelle que l'amélioration de la qualité du refroidissement, tout comme celle du réchauffement, conditionnait le pronostic.

Vitesse de réchauffement

Le réchauffement devrait être lent, progressif et contrôlé (d'environ 0,25 à 0,5 °C par heure), essentiellement en raison du risque de collapsus cardiovasculaire. De plus, un réchauffement rapide peut entraîner une production accrue de CO₂ avec pour conséquence une augmentation brutale de la pression intracrânienne [29,63]. Le contrôle des frissons est essentiel au cours de l'HT, principalement lors des phases de refroidissement et de réchauffement. Le frisson sera contrôlé et la curarisation arrêtée après obtention d'une température supérieure à 35,5 à 36 °C [11,12]. Le réchauffement s'effectue soit activement par l'intermédiaire du système de contrôle de température (cathéter endovasculaire, couverture refroidissante) ou à l'aide d'une couverture chauffante (si la température est trop basse), soit passivement selon la température ambiante. Une fois le réchauffement obtenu, il est préférable d'éviter la survenue d'une hyperthermie « rebond », même si aucune étude clinique n'a pour l'instant formellement montré l'impact de cette mesure [45]. La description de cas cliniques d'évolution neurologique secondairement fatale et inattendue (coma avec diabète insipide central et œdème cérébral diffus), après un AC initialement récupéré et traité avec succès par HT, concomitant d'un rebond thermique à 39 °C prolongé et résistant aux techniques usuelles de refroidissement semble entrer dans ce cadre [64]. On ignore cependant s'il s'agit d'un effet délétère direct de l'hyperthermie ou d'un risque lié à l'HT par le biais d'un rebond hyperthermique après réchauffement avec activation de cytokines inflammatoires.

Surveillance de l'HT

Un monitoring continu de la température centrale est actuellement recommandé [1,9] et apparaît donc indispensable, spécialement lors des phases de refroidissement et de réchauffement progressif. Ce monitoring doit être réalisé soit par le biais de thermomètres adaptés à des mesures de températures inférieures à 35 °C (la plupart des thermomètres tympaniques ou buccaux ne permettant pas de telles mesures), soit préférentiellement à l'aide de systèmes intracorporels dédiés à cet usage (sonde vésicale, œsophagienne voire rectale, cathéter vasculaire). Le site idéal de monitoring devrait être simple et accessible, fiable et refléter en temps réel la température cérébrale, surtout au niveau des zones lésées. La température centrale, qui est la seule

mesurable et qui a été celle utilisée dans les études sur l'hypothermie, peut en effet différer de la température cérébrale de quelques degrés [24]. La valeur de la température centrale est très proche de celle de la température de l'artère pulmonaire, du bas œsophage ou de la vessie, territoires pour lesquels une surveillance continue est possible à l'aide du matériel adéquat. La surveillance discontinuée de la température tympanique serait en théorie possible mais impose une méthodologie irréprochable. Par ailleurs, les températures œsophagiennes, mais surtout vésicales, rectales et nasopharyngées reflètent mal la température du bulbe jugulaire, température la plus proche de la température cérébrale cependant peu usitée, principalement pendant les périodes de refroidissement et de réchauffement [65]. La température cérébrale peut par exemple dépasser les températures rectales et œsophagiennes de 1,2 à 1,9 °C en période de réchauffement en chirurgie cardiaque [26]. Si la température de référence reste donc la température sanguine (par cathétérisme invasif), la température vésicale lui est cependant bien corrélée [66] et a d'ailleurs été utilisée pour les patients de l'étude européenne. L'asservissement permanent du refroidissement à la température mesurée en continue permet à certains systèmes (matelas à air ou à eau et systèmes endovasculaires) d'obtenir facilement la température cible et garantir sa stabilité. Cependant, le site précis à monitorer reste encore à définir.

D'autres paramètres sont à surveiller pendant toute la procédure d'HT : risque de convulsions, risque infectieux, principalement pulmonaire, risque d'hyperglycémie et donc d'hypoglycémie en cas de traitement insulinique, niveau de sédation et de curarisation, équilibre acidobasique et troubles métaboliques et ioniques.

HT et évaluation neurologique

Évaluation du pronostic neurologique des patients sous HT

L'évaluation du devenir neurologique s'effectue principalement pendant la première semaine d'hospitalisation du patient [67]. La prédiction d'une survie correcte est extrêmement difficile à l'admission hospitalière car elle repose surtout sur des estimations souvent entachées d'imprécisions, comme la durée de « *no flow* » notamment. Les facteurs prédictifs du devenir de patients hospitalisés après AC et disponibles durant les premiers jours d'hospitalisation ont été largement étudiés. Une méta-analyse publiée en 1998 a identifié trois variables cliniques prédictives d'un mauvais pronostic après AC avec une spécificité de 100 % : l'absence de réactivité pupillaire et de réponse motrice aux stimuli nociceptifs au troisième jour et l'absence de réponse corticale somatosensitive dans la première semaine [68]. Une autre revue de la littérature publiée en 2004 a également permis de définir des critères cliniques précis et relativement similaires de mauvais pronostic de l'évolution neurologique [69] : les absences de réflexes cornéens et/ou de réactivité pupillaire et/ou de réponse à la douleur à la 24^e heure et l'absence de réponse motrice à la 72^e heure.

Cependant, les études évaluées dans ces revues ont principalement été réalisées en dehors de toute considération de l'effet potentiel de l'HT sur ces paramètres. Les facteurs d'évaluation du pronostic neurologique des encéphalopathies postanoxiques, principalement basés sur l'étude de Wijndicks et al. [70], ont d'ailleurs été récemment rappelés dans cette revue [67]. Les auteurs y précisent que l'interprétation des indices pronostiques peut être perturbée par de nombreux facteurs confondants, dont l'hypothermie, l'utilisation de sédatifs et la curarisation. Ainsi, la mise en œuvre d'une HT même transitoire, responsable en soi d'une baisse de la vigilance, peut gêner l'appréciation de certains de ces critères et être responsable d'un retard de réveil neurologique. De même, l'utilisation d'une sédation, d'une analgésie voire d'une curarisation, nécessaire à la réalisation de l'HT, peut également retarder le réveil neurologique du patient. Ces éléments seront donc à prendre en considération dans l'appréciation des données cliniques permettant la prise en charge et l'évaluation précoce d'un patient donné.

Enfin, l'évaluation neurologique des patients ayant été traités par HT est classiquement réalisée à la sortie de réanimation ou à distance à l'aide du score catégorisant les performances cérébrales (CPC) selon la classification de « Glasgow-Pittsburgh » (Tableau 4) [71]. L'évolution neurologique satisfaisante est représentée par un score CPC 1 ou 2, correspondant à une survie sans ou avec peu de séquelles neurologiques. Cependant, même si cette classification est robuste et permet d'harmoniser les différentes études, elle est probablement insuffisante pour évaluer tous les effets de l'HT sur le plan neurologique, de par son imprécision dans l'évaluation neurologique fine ou à plus long terme des patients récupérés [72].

Explorations neurologiques complémentaires et HT

L'utilisation des curares, largement recommandée pendant l'HT, rend nécessaire certaines explorations comme l'électroencéphalogramme (EEG), devant le possible risque de masquer une convulsion [73,74]. Cependant, l'hypothermie est reconnue comme pouvant modifier ces mêmes examens neurophysiologiques, ce qui pourrait en constituer une limite. L'EEG, au mieux enregistré en continu pendant toute la procédure d'HT, pourrait ainsi démasquer un éventuel état de mal épileptique à l'origine d'une agression cérébrale supplémentaire [75]. L'EEG peut prendre des aspects variables, allant de l'aspect de « *burst suppression* » (parfois favorisés par l'administration de substances sédatives ou d'antiépileptiques) jusqu'à un aspect parfois proche de la normale. Entre ces deux situations, le tracé est le plus souvent perturbé avec des ondes lentes θ - ou δ -diffuses, témoignant d'une souffrance cérébrale métabolique sans grande valeur pronostique [68]. La survenue d'un état de mal convulsif ou myoclonique est généralement associée à un mauvais pronostic neurologique et vital, mais sa valeur prédictive d'évolution défavorable n'est pas de 100 %, même après 72 heures [76,77]. Quelques patients ayant présenté un état de mal convulsif ou myoclonique sous HT et d'évolution finalement favorable ont été rapportés, ce d'autant que l'hypothermie pourraient interférer avec le seuil convulsif [78].

Tableau 4 Classification des performances cérébrales de Glasgow-Pittsburgh (*Cerebral performance categories* [CPC]).

CPC 1	Bonne performance cérébrale Patient conscient, alerte, capable de travailler et de mener une vie normale, mais pouvant avoir des difficultés psychologiques ou des désordres neurologiques mineurs à type de dysphasie modérée, hémiparésie non invalidante, ou anomalie(s) mineure(s) de(s) paire(s) crânienne(s)
CPC 2	Déficit cérébral modéré Patient conscient avec fonctions cérébrales suffisantes pour permettre un travail à temps partiel en environnement protégé ; ou patient capable de réaliser de façon indépendante les activités de la vie quotidienne (s'habiller, voyager en transports en commun, préparer à manger) ; mais pouvant présenter une hémiplégie, des convulsions, une ataxie, une dysarthrie, une dysphasie, une altération permanente des capacités de mémorisation ou des capacités mentales
CPC 3	Déficit cérébral sévère Patient conscient mais dépendant d'une tierce personne pour les actes de la vie quotidienne en raison de l'atteinte cérébrale (résidant soit en institution soit à domicile avec une aide très importante de l'entourage familial). Capacités cognitives limitées. État incluant une large gamme d'anomalies cérébrales, allant du patient ambulatoire avec séquelles mnésiques sévères ou démence empêchant toute autonomie jusqu'au patient paralysé, ne communiquant qu'avec les yeux « <i>locked-in syndrome</i> ».
CPC 4	Coma, état végétatif Patient inconscient, sans perception de l'environnement ni activité cognitive et sans aucune interaction verbale ou psychologique avec l'entourage
CPC 5	Décès ou état de mort encéphalique

D'après la référence [71].

L'absence bilatérale de la composante N20 des potentiels évoqués somesthésiques (PES) au troisième jour est prédictive d'un mauvais pronostic avec une spécificité de 100 % chez l'adulte et un taux de faux positif de 0,7 % [1,67,68]. Le recueil des PES à j3, donc réalisé en période de normothermie, ne semble ni influencé par l'administration préalable ou concomitante de drogues sédatives ni par l'hypothermie [79]. Enfin, le dosage dans les 72 premières heures après AC de certaines protéines plasmatiques (principalement la « *neuron specific enolase* » [NSE]) semble également un marqueur spécifique de l'intensité de la souffrance cérébrale, avec un seuil discriminant de 33 $\mu\text{g/L}$ prédictif d'un mauvais pronostic (taux de faux positif de 0 %) [67]. Cependant, le taux de NSE semble diminuer avec l'HT [48,80]. Cette baisse

pourrait témoigner soit de l'effet positif neuroprotecteur induit par l'HT, soit simplement de la baisse du métabolisme cérébral en hypothermie. L'intérêt pronostique de la protéine S 100 β est plus débattu, de même que son évolution lors d'HT [1,67,80,81].

HT et problématique cardiaque

Le syndrome de postressuscitation inclut une dysfonction myocardique sévère, à la fois systolique et diastolique, apparaissant après la restauration de la circulation normale et présente chez plus de 50 % des victimes ressuscitées [82]. Cette dysfonction peut intervenir après un AC de quelques minutes, et ce malgré une ressuscitation efficace et la restauration initiale d'une hémodynamique efficace.

Effets « rythmiques » de l'HT

La tachycardie sinusale initiale (quand la température se situe entre 36 et 35 °C) laisse place à une bradycardie au-dessous de 35 °C. Cette modification chronotrope semble en partie liée à la diminution du métabolisme mais également à l'effet de dépression cardiaque directe induite par l'hypothermie [83]. De nombreuses modifications ECG – à type de troubles de la conduction, du rythme, et d'anomalies des phases de dépolarisation/repolarisation – peuvent survenir au cours de l'HT [12,23]. Elles peuvent être responsables d'un allongement des segments PR et QT, d'un élargissement des complexes de QRS (principalement constatés en cas de température abaissée au-dessous de 33 °C). L'onde J d'Osborn apparaît habituellement en dessous de 32 °C et se rencontre dans 80 % des cas en dessous de 30 °C. Ces anomalies électriques peuvent parfois masquer d'authentiques signes d'ischémie myocardique ou de dyskaliémie. Le risque d'arythmie (rythme jonctionnel ou réentrée) lors d'hypothermies légère à modérée est théoriquement faible mais se majore significativement quand la température corporelle baisse au-dessous de 30 °C [26]. Il est donc fortement conseillé de surveiller étroitement le patient pour éviter toute hypothermie profonde car le risque d'arythmie potentiellement grave augmente de façon exponentielle au-dessous de 30 °C, température cependant rencontrée dans plus de 10 % des cas dans l'étude de Merchant déjà décrite [60]. La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus souvent observée dans les hypothermies modérées à profondes (> 50 %), parfois suivie de tachycardie ou fibrillation ventriculaires, principalement si la température corporelle tombe au-dessous de 28 °C [12,26]. Ces troubles rythmiques sont généralement difficiles à traiter car la sensibilité des cellules myocardiques à la défibrillation et aux traitements anti-arythmiques diminue nettement en cas d'hypothermie profonde et la pharmacocinétique de nombreux médicaments dont les anti-arythmiques est modifiée par l'hypothermie. Les complications rythmiques ont été décrites chez 32 et 36 % des patients des groupes normothermes et hypothermes de l'étude européenne (différence non significative) et aucune ischémie myocardique n'a été relevée dans le groupe hypotherme [8]. La fréquence relevée dans les derniers registres sur l'HT est plus faible, de l'ordre de 6 % [42]. Si la prudence nécessite de réadapter l'objectif thermique en cas troubles du rythme et de cor-

riger les éventuels troubles métaboliques [29], on ignore si ces arythmies quoique rares sont plus liés à la pathologie cardiaque sous jacente qu'à l'HT elle-même.

La consommation myocardique en oxygène est variable selon la phase de l'HT

À la phase initiale de l'hypothermie, il existe une augmentation des besoins en oxygène dont le mécanisme probable est une augmentation des catécholamines plasmatiques et du débit cardiaque [26]. Chez des sujets sains non sédatisés et traités par HT à 35 °C induite par solutés froids, la mise sous β -bloquants concomitante a été également étudiée [84]. Dans le groupe hypothermie, une augmentation de 20 % de la perfusion myocardique, mesurée par tomographie par émission de positrons a été observée. Cet effet n'a pas été observé chez les patients traités par β -bloquants. Les résistances coronaires étaient identiques chez les patients en hypothermie et en normothermie, et la prise de β -bloquant ne modifiait pas ce paramètre. Les catécholamines plasmatiques (adrénaline et noradrénaline) augmentaient de 120 % et 251 % respectivement durant la période d'hypothermie, à l'origine d'une vasoconstriction périphérique et d'une augmentation de la pression artérielle d'environ 10 mmHg. L'hypothermie à 35 °C semblait entraîner une augmentation de la fréquence cardiaque, de l'activité adrénergique, de la vasoconstriction périphérique, de la pression artérielle moyenne et de la perfusion myocardique, sans argument en faveur d'une vasoconstriction coronaire.

Secondairement, avec la baisse progressive de la température, la fréquence cardiaque et le métabolisme des cellules myocardiques diminuent, permettant une réduction de la postcharge ventriculaire et des besoins myocardiques en oxygène. En cas d'HT légère, le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique diminue d'environ 25 %, à l'inverse des résistances vasculaires (systémiques et pulmonaires), de la pression veineuse centrale et de la saturation veineuse mêlée en oxygène qui augmentent [26,29]. En cas d'hypothermie inférieure ou égale à 30 °C, la contractilité ventriculaire gauche diminue encore, semblant fréquence-dépendante, avec une dysfonction systolo-diastolique.

À l'inverse du sujet sain, il a été décrit chez les patients avec coronaropathie préexistante, une possible vasoconstriction coronaire au cours de l'HT. La dysfonction endothéliale associée à l'athérosclérose a été incriminée pour expliquer cette vasoconstriction. Un risque théorique d'ischémie myocardique chez le patient coronarien pourrait ainsi apparaître, notamment au cours de l'induction d'une HT quand apparaît la tachycardie. Cependant, aucune ischémie myocardique significative n'a été relevée dans le groupe hypotherme de l'étude européenne [8].

Protection myocardique par l'HT

L'HT pourrait selon certains auteurs se révéler également protectrice en diminuant la taille de nécroses myocardiques étendues [85]. De multiples études animales ont montré que l'hypothermie réalisée au cours d'un infarctus de myocarde pouvait diminuer la taille de la lésion myocardique [26,85]. Cependant, plusieurs études n'ont pas retrouvé cet effet quand l'HT était induite après la phase de reper-

fusion [12]. Dans une série de 42 patients ayant bénéficié d'une coronarographie et d'une angioplastie pour infarctus de myocarde, 21 patients ont été traités par hypothermie pendant trois heures après la reperfusion [86]. La diminution des lésions myocardiques constatée chez les patients sous HT n'était pas significative par rapport aux patients sans HT. Aucun effet délétère, en dehors de frissons sans conséquence, n'était constaté chez ces patients coronariens. Une autre étude réalisée chez des patients ayant un infarctus du myocarde antérieur et traités par HT inférieure à 35°C au moment de la reperfusion avaient une taille d'infarctus significativement moindre par rapport aux patients contrôles (neuf versus 18%) [85]. Cependant, chez ces patients non sédatisés, la température centrale était le plus souvent abaissée moins rapidement que ne durait la procédure d'angioplastie. L'HT précoce pourrait donc être prometteuse si le refroidissement est réalisé plus vite avant la reperfusion coronaire. La faisabilité de la réalisation de l'HT (par voie externe ou endovasculaire) chez des patients présentant un sus-décalage du segment ST à l'ECG est maintenant documentée dans plusieurs études pilotes [12]. Ces publications laissent en tous cas penser que l'HT n'est probablement pas délétère chez les patients devant bénéficier d'une procédure d'angioplastie après AC. D'ailleurs, la réalisation concomitante de la coronarographie et d'une HT chez des patients en AC après fibrillation sur infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST a été récemment exposée en termes de faisabilité et d'innocuité [87]. Enfin, il est important de rappeler que la thrombolyse ne contre-indique pas non plus la réalisation de l'HT [11].

Problématiques respiratoires liées à l'HT

La survenue d'une hypothermie, accidentelle ou thérapeutique, est bien connue pour ses effets sur les PaO₂ et PaCO₂. En dehors de la baisse de la PO₂ avec le déplacement de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, l'hypothermie va entraîner une augmentation de la solubilité et une baisse du métabolisme et de la production de CO₂, avec physiologiquement une augmentation du pH et une baisse de la PaCO₂ [29]. La capnie doit être maintenue en réanimation le plus proche possible de sa valeur normale, si l'on veut éviter une aggravation des lésions cérébrales. En effet, l'hypocapnie, responsable d'une vasoconstriction cérébrale importante, permet de diminuer la pression intracrânienne mais entraîne un risque d'ischémie cérébrale. L'hypercapnie, responsable à l'inverse d'une vasodilatation artériolaire cérébrale, peut entraîner une hypertension intracrânienne. Lors de la mise en hypothermie puis lors du réchauffement, les modifications de température entraînent le plus souvent des variations importantes de la production de CO₂. Le niveau de capnie, totalement régulé par les réglages ventilatoires chez un patient sédaté et curarisé, doit être surveillé à l'aide de mesures gazométriques régulières, particulièrement pendant les phases de refroidissement et de réchauffement. Enfin, on ignore quelles sont les modifications précises induites par l'HT légère sur l'arbre trachéobronchique (risque d'atélectasie, d'occlusion de la sonde d'intubation, de lésions bronchiques et d'altération des mouvements ciliaires) et sur

l'abaissement de la barrière isotherme, responsable d'une sous- ou surhumidification des voies aériennes après AC traité par HT en fonction du mode d'humidification utilisé [88]. En effet, peu d'études se sont attachées à évaluer l'impact du type de ventilation mécanique et d'humidification sur le pronostic après admission en réanimation d'un AC ressuscité.

Deux théories différentes concernant l'analyse des gaz du sang artériel selon les variations de température semblent s'affronter dans l'hypothermie induite et contrôlée. Ainsi, deux stratégies du management des valeurs de la PaCO₂ et du pH ont été décrites :

La théorie de l' α -stat

Elle est fondée sur des études physiologiques anciennes [89]. Elle démontre que le but de la régulation du pH chez certains mammifères et animaux poïkilothermes (dont la température centrale dépend du milieu ambiant) est de maintenir constant le rapport entre formes dissociées et non dissociées du groupement imidazole de l'histidine intracellulaire. Ce rapport, dit rapport α , conditionne la stabilité électrochimique et permet d'assurer l'électronégativité intracellulaire. Dans cette théorie, le pH et la PaCO₂ sont donc variables selon la température pour permettre un rapport α constant [90]. Lors de l'analyse des gaz du sang selon cette stratégie, il ne faut pas tenir compte de la correction du pH et de la PaCO₂ à la température du patient. L'objectif de l'adaptation thérapeutique est donc de maintenir un pH à 7,40 et une PaCO₂ à 40 mmHg mesurés à 37°C.

La théorie du pH-stat

Elle est basée sur la mise en évidence, chez certains mammifères hibernants, du maintien constant du pH quelle que soit la température. Pour permettre cette stabilité, il est nécessaire d'induire une hypoventilation pour augmenter la PaCO₂. Cette théorie nécessite donc la correction des gaz du sang à la température du patient, pour équilibrer le pH et la PaCO₂. L'interprétation de ces valeurs physiologiques va influencer la thérapeutique et notamment le réglage des paramètres ventilatoires. L'augmentation de la PaCO₂, lié à la théorie du pH-stat, pourrait augmenter le débit sanguin cérébral et l'oxygénation tissulaire [91].

La correction des valeurs de pH, PaCO₂, et de PaO₂ selon la température du patient lors de l'analyse des gaz du sang reste cependant très controversée, y compris dans les études récentes sur l'HT [92]. De nombreuses études ont tenté de démontrer la supériorité de l'une ou l'autre des deux théories, sous circulation extracorporelle chirurgicale en hypothermie, sans qu'aucune conclusion définitive ne puisse être donnée [90,91]. Il est donc difficile d'établir des recommandations devant le faible niveau de preuve, et l'attitude de corriger les gaz du sang à la température du patient, comme celle de ne pas les corriger, est donc acceptable. Cependant, si l'une des techniques est privilégiée, il faut probablement ne pas en changer pendant toute la durée de la prise en charge en hypothermie du patient.

Conclusion

Les preuves scientifiques accumulées en faveur de l'HT légère (32–34°C) dans l'AC faisant suite à un trouble du rythme sont de haut niveau, à condition que cette hypothermie induite et contrôlée soit réalisée dans des conditions strictes de monitoring et associée au traitement de ses éventuelles complications. Par ailleurs, le bénéfice procuré par l'HT semble probable, même s'il est possiblement moindre, dans les autres cas d'AC. Cependant, de nombreuses problématiques persistent encore tant au niveau de la compréhension de la physiopathologie de ses effets bénéfiques, que pour les modalités de sélection des patients et d'implémentation de la procédure. On peut néanmoins espérer que dans les années à venir, l'HT sera de plus en plus utilisée et que de nouvelles études permettront d'éclaircir ces zones d'ombres encore persistantes, contribuant alors à améliorer le pronostic de l'AC.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Références

- [1] International Liaison Committee On Resuscitation. International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Part 4: Advanced life support. *Resuscitation* 2005;67:213–47.
- [2] Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30:2126–8.
- [3] Herlitz J, Castren M, Friberg H, Nolan J, Skrifvars M, Sunde K, et al. Postresuscitation care: what are the therapeutic alternatives and what do we know? *Resuscitation* 2006;69:15–22.
- [4] Benson DW, Williams Jr GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1959;38:423–8.
- [5] Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30:146–53.
- [6] Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schorkhuber W, Mullner M, et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia after cardiac arrest (HACA) study group. *Stroke* 2000;31:86–94.
- [7] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557–63.
- [8] The 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.
- [9] Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International liaison committee on resuscitation. *Circulation* 2003;108:118–21.
- [10] Safar P. Resuscitation of the ischemic brain. In: Albin MS, editor. *Textbook of neuroanesthesia with neurosurgical and neuroscience perspectives*. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 557–93.
- [11] Sterz F, Behringer W, Holzer M. Global hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest. *Acute Card Care* 2006;8:25–30.
- [12] Deye N, Mégarbane B, Baud F. Acute heart failure treatment and brain protection. In: Mebazaa A, Zanade F, Parillo J, editors. *Acute Heart Failure Syndromes: practical approach for physicians*. New York - Paris: Springer; 2007. p. 700–11.
- [13] Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainau JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2004;10:208–12.
- [14] Peter L, Nighoghossian N, Jouvet A, Derex L, Hermier M, Philippeau F, et al. Delayed postanoxic leukoencephalopathy. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:1085–8.
- [15] Deem S, Hurford WE. Respiratory controversies in the critical care setting. Should all patients be treated with hypothermia following cardiac arrest? *Respir Care* 2007;52:443–50, discussion 50-1.
- [16] Hossmann KA. Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats. *Crit Care Med* 1988;16:964–71.
- [17] Janata A, Bayegan K, Weihs W, Vet MM, Schratte A, Holzer M, et al. Emergency preservation and resuscitation improve survival after 15 minutes of normovolemic cardiac arrest in pigs. *Crit Care Med* 2007;35:2785–91.
- [18] Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993;21:1348–58.
- [19] Abella BS, Zhao D, Alvarado J, Hamann K, Vanden Hoek TL, Becker LB. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation* 2004;109:2786–91.
- [20] Zhao D, Abella BS, Beiser DG, Alvarado JP, Wang H, Hamann KJ, et al. Intra-arrest cooling with delayed reperfusion yields higher survival than earlier normothermic resuscitation in a mouse model of cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;77:242–9.
- [21] Dietrich WD, Busto R, Alonso O, Globus MY, Ginsberg MD. Intracerebral but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:541–9.
- [22] Colbourne F, Li H, Buchan AM. Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6h after severe forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:742–9.
- [23] Lher E. L'hypothermie induite en réanimation: un sujet brûlant? *Reanimation* 2005;14:177–85.
- [24] Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med* 2004;30:556–75.
- [25] Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008;371:1955–69.
- [26] Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality – Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 2004;30:757–69.
- [27] Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006;34:1865–73.
- [28] Oddo M, Ribordy V, Feihl F, Rossetti AO, Schaller MD, Chiolerio R, et al. Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: a prospective study. *Crit Care Med* 2008;36:2296–301.
- [29] Lemiale V, Deye N, Cariou A. Techniques d'hypothermie. In: Collège National des Enseignants de Réanimation Médicale. Boles JM, Dreyfuss D, Jaeger A, Offenstadt G, Saulnier F, Wolff M, Zeni F, editors *Traité de réanimation médicale (seconde version révisée)*. Paris: Elsevier Masson; 2009. In press.

- [30] Hata JS, Shelsky CR, Hindman BJ, Smith TC, Simmons JS, Todd MM. A prospective, observational clinical trial of fever reduction to reduce systemic oxygen consumption in the setting of acute brain injury. *Neurocrit Care* 2008;9:37–44.
- [31] Vaga A, Busch M, Karlsen TE, Nilsen OB, Soreide E. A pilot study of key nursing aspects with different cooling methods and devices in the ICU. *Resuscitation* 2008;76:25–30.
- [32] Laver SR, Padkin A, Atalla A, Nolan JP. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a survey of practice in intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2006;61:873–7.
- [33] Merchant RM, Soar J, Skrifvars MB, Silfvast T, Edelson DP, Ahmad F, et al. Therapeutic hypothermia utilization among physicians after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006;34:1935–40.
- [34] Chakarian JC, Clabault K, Lesault PF, Lamia B, Girault C, Tamion F, et al. Faisabilité et morbidité de l'hypothermie induite dans les arrêts cardiorespiratoires dans la pratique courante d'un CHU. *Réanimation* 2003;12:2325 (SP191).
- [35] Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001;51:275–81.
- [36] Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29–39.
- [37] Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:188–94.
- [38] Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:137–42.
- [39] Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:414–8.
- [40] Cheung KW, Green RS, Magee KD. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *Cjem* 2006;8:329–37.
- [41] Storm C, Steffen I, Schefold JC, Krueger A, Oppert M, Jorres A, et al. Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Crit Care* 2008;12:R78.
- [42] Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007;35:1041–7.
- [43] Diring MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004;32:1489–95.
- [44] 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;161:2007–12.
- [45] Pichon N, Amiel JB, Francois B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 2007;11:R71.
- [46] Holzer M. Devices for rapid induction of hypothermia. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008;42:31–8.
- [47] Hoedemaekers CW, Ezzahiti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007;11:R91.
- [48] Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2008.
- [49] Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K. Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1277–83.
- [50] Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003;56:9–13.
- [51] Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silfvast T. Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study. *Resuscitation* 2004;62:299–302.
- [52] Kim F, Olsufka M, Longstreth Jr WT, Maynard C, Carlbom D, Deem S, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 2007;115:3064–70.
- [53] Bruel C, Parienti JJ, Marie W, Arrot X, Daubin C, Du Cheyron D, et al. Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2008;12:R31.
- [54] Bernard SA, Rosalion A. Therapeutic hypothermia induced during cardiopulmonary resuscitation using large-volume, ice-cold intravenous fluid. *Resuscitation* 2008;76:311–3.
- [55] Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Prehospital induction of therapeutic hypothermia during CPR: a pilot study. *Resuscitation* 2008;76:360–3.
- [56] Covaciu L, Allers M, Enblad P, Lunderquist A, Wieloch T, Rubertsson S. Intranasal selective brain cooling in pigs. *Resuscitation* 2008;76:83–8.
- [57] Bayegan K, Janata A, Frossard M, Holzer M, Sterz F, Losert UM, et al. Rapid non-invasive external cooling to induce mild therapeutic hypothermia in adult human-sized swine. *Resuscitation* 2008;76:291–8.
- [58] Kliegel A, Janata A, Wandaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:46–53.
- [59] Feuchtl A, Gockel B, Lawrenz T, Bartelsmeier M, Stellbrink C. Endovascular cooling improves neurological short-term outcome after prehospital cardiac arrest. *Intensivmed* 2007;44:37–42.
- [60] Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, Soar J, Ong ME, Schmidt GA, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med* 2006;34:S490–4.
- [61] Kliegel A, Losert H, Sterz F, Kliegel M, Holzer M, Uray T, et al. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest—a feasibility study. *Resuscitation* 2005;64:347–51.
- [62] Kim F, Olsufka M, Carlbom D, Deem S, Longstreth Jr WT, Hanrahan M, et al. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2005;112:715–9.
- [63] Vigue B, Geeraerts T, Le Guen M, Engrand N, Ract C. Therapeutic hypothermia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:838–44.
- [64] Bergman R, Tjan DH, Adriaanse MW, van Vugt R, van Zanten AR. Unexpected fatal neurological deterioration after successful cardiopulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2008;76:142–5.
- [65] Nussmeier NA, Cheng W, Marino M, Spata T, Li S, Daniels G, et al. Temperature during cardiopulmonary bypass: the dis-

- crepancies between monitored sites. *Anesth Analg* 2006;103:1373–9.
- [66] Moran JL, Peter JV, Solomon PJ, Grealy B, Smith T, Ashforth W, et al. Tympanic temperature measurements: are they reliable in the critically ill? A clinical study of measures of agreement. *Crit Care Med* 2007;35:155–64.
- [67] Boveroux P, Kirsch M, Boly M, Massion P, Sadzot B, Lambermont B, et al. Évaluation du pronostic neurologique dans les encéphalopathies postanoxiques. *Reanimation* 2008;17:613–7.
- [68] Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998;352:1808–12.
- [69] Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *Jama* 2004;291:870–9.
- [70] Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203–10.
- [71] Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991;84:960–75.
- [72] van Alem AP, de Vos R, Schmand B, Koster RW. Cognitive impairment in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J* 2004;148:416–21.
- [73] Hovland A, Nielsen EW, Kluver J, Salvesen R. EEG should be performed during induced hypothermia. *Resuscitation* 2006;68:143–6.
- [74] Legriel S, Troche G, Bedos JP. Status epilepticus after discontinuation of induced hypothermia—an incidental association? *Resuscitation* 2006;70:159–60.
- [75] Rundgren M, Rosen I, Friberg H. Amplitude-integrated EEG (aEEG) predicts outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Intensive Care Med* 2006;32:836–42.
- [76] Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007;69:255–60.
- [77] Hui AC, Cheng C, Lam A, Mok V, Joynt GM. Prognosis following Postanoxic Myoclonus Status epilepticus. *Eur Neurol* 2005;54:10–3.
- [78] Sunde K, Dunlop O, Rostrup M, Sandberg M, Sjöholm H, Jacobsen D. Determination of prognosis after cardiac arrest may be more difficult after introduction of therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2006;69:29–32.
- [79] Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2005;33:1736–40.
- [80] Tiainen M, Roine RO, Pettila V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003;34:2881–6.
- [81] Hachimi-Idrissi S, Zizi M, Nguyen DN, Schiettecate J, Ebinger G, Michotte Y, et al. The evolution of serum astroglial S-100 beta protein in patients with cardiac arrest treated with mild hypothermia. *Resuscitation* 2005;64:187–92.
- [82] El-Menyar AA. The resuscitation outcome: revisit the story of the stony heart. *Chest* 2005;128:2835–46.
- [83] Polderman KH. Hypothermia in practice: role of cytokines, haemodynamic management and prevention of complications. *Intensive Care Med* 2004;30:2284–5.
- [84] Frank SM, Satitpunwaycha P, Bruce SR, Herscovitch P, Goldstein DS. Increased myocardial perfusion and sympathoadrenal activation during mild core hypothermia in awake humans. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:503–8.
- [85] Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:276–86.
- [86] Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1928–34.
- [87] Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation* 2007;74:227–34.
- [88] Lellouche F, Qader S, Taille S, Lyazidi A, Brochard L. Under-humidification and over-humidification during moderate induced hypothermia with usual devices. *Intensive Care Med* 2006;32:1014–21.
- [89] Reeves RB. An imidazole alphastat hypothesis for vertebrate acid-base regulation: tissue carbon dioxide content and body temperature in bullfrogs. *Respir Physiol* 1972;14:219–36.
- [90] Duvelleroy M, Vicaut E. Équilibre acido-basique et gaz du sang. In: Janvier G, Lehot JJ, editors. *Circulation extracorporelle: principes et pratique*. Arnette: Rueil Malmaison; 2004. p. 219–27.
- [91] Duebener LF, Hagino I, Sakamoto T, Mime LB, Stamm C, Zurakowski D, et al. Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral microcirculation: alpha-stat versus pH-stat. *Circulation* 2002;106:1103–8.
- [92] Kornecki A, Morrison G. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 2008;359:1179, author reply 80.