

Conséquences cardiovasculaires de l'hypothermie

Cardiovascular Impact of Hypothermia

S. Champion · S. Voicu · N. Deye

Reçu le 31 janvier 2015 ; accepté le 5 mars 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'hypothermie définie par une température inférieure ou égale à 35°C est fréquemment rencontrée en réanimation. Elle peut être soit accidentelle, soit thérapeutique et semble alors jouer un rôle de protection dans certains processus d'ischémie-reperfusion. L'hypothermie a de multiples conséquences cardiaques et vasculaires, incluant une bradycardie succédant à une tachycardie première, une conservation initiale de la contractilité myocardique en cas d'hypothermie légère à modérée, avec une stabilité ou une baisse de l'index cardiaque s'accroissant dans les hypothermies plus profondes. Il existe également une diminution des besoins métaboliques myocardiques et globaux, avec augmentation de la SvO₂ rendant la balance délivrance/consommation en oxygène stable ou favorable, malgré l'hypoxie et l'hypocapnie usuelles. L'hypothermie induit enfin une augmentation des résistances vasculaires périphériques, malgré une diminution de la réponse aux catécholamines, et une tendance à l'hypovolémie essentiellement liée à la diurèse induite par le froid.

La plupart de ces éléments, associés à une possible cardioprotection spécifique, paraissent favorables à l'hypothermie. Cependant, l'hypothermie est également associée à des risques, notamment rythmiques (fibrillation atriale initialement, puis ventriculaire en dessous de 30-32°C), métaboliques (hydro-électrolytique, pharmacocinétique), ainsi qu'à des perturbations de la coagulation pouvant parfois induire des conséquences cardiovasculaires délétères. La profondeur précise du contrôle thermique – incluant l'hypothermie légère – est actuellement débattue dans l'arrêt cardiaque et l'anoxie néonatale. L'hypothermie thérapeutique reste une voie de recherche prometteuse dans le traitement de l'état de choc cardiogénique et la revascularisation de l'infarctus du myocarde.

Mots clés Cœur · Hypothermie · Hypothermie thérapeutique · Hypothermie accidentelle · Vaisseaux

Abstract Hypothermia, defined as body temperature equal to or inferior to 35°C is often encountered in the intensive care patients. It can be accidental or therapeutic, in which case it plays a role in certain ischemia-reperfusion processes. Hypothermia has multiple cardiac and vascular effects including initial tachycardia followed by bradycardia; a preservation of myocardial contractility in case of mild or moderate hypothermia, and an initially stable or decreased cardiac index that decreases further during profound hypothermia; a decrease in myocardial and overall metabolic requirements with an increase in SvO₂ resulting in a favorable or stable ratio of oxygen delivery/consumption despite the usual hypoxia-hypocapnia; an increase in overall vascular resistance despite a decrease in sensitivity to exogenous catecholamines; a tendency to hypovolemia essentially due to cold-induced diuresis.

Most of these effects, associated with a possible specific cardioprotection, seem favorable to hypothermia. Nevertheless, hypothermia is associated to a risk of rhythm disturbance (atrial fibrillation then ventricular fibrillation under 30-32°C), metabolic (electrolytes and pharmacokinetics) disturbance, and coagulation abnormalities that may induce deleterious cardiovascular effects. The precise depth of the targeted temperature management -including mild hypothermia- is at present debated in cardiac arrest and neonatal hypoxia. Therapeutic hypothermia remains a promising research topic in the treatment of cardiogenic shock and myocardial revascularization in myocardial infarction.

Keywords Heart · Hypothermia · Therapeutic hypothermia · Accidental hypothermia · Vessels

Introduction

La température corporelle normale chez l'homme oscille le plus souvent entre 36,5°C et 37,5°C. L'hypothermie est définie par une température centrale – dite du « noyau » ou « core » – inférieure ou égale à 35°C. Sa mesure doit être

S. Champion · S. Voicu · N. Deye (✉)
Réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière,
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 2 rue Ambroise Paré,
F-75010 Paris
e-mail : nicolas.deye@lrb.aphp.fr

réalisée par voie rectale, nasopharyngée, œsophagienne, vésicale ou intravasculaire, en se méfiant de la faible fiabilité des températures buccale, cutanée (axillaire...) ou épitympanique, sauf avec un matériel spécifique pour cette dernière.

L'hypothermie peut être accidentelle (HA) ou thérapeutique (HT) [1]. L'HA peut se rencontrer lors d'accidents environnementaux (HA « primitive ») ou de pathologies causales sous-jacentes (HA « secondaire ») [2,3]. L'HT est une procédure visant à abaisser de manière induite et contrôlée la température du patient [1,4]. Le niveau thermique précis permettant de classer les hypothermies selon leur profondeur a longuement été débattu. Usuellement, on considère les hypothermies, HA comme HT, comme légères pour des températures centrales mesurées entre 32°C et 35°C ; elles sont appelées *mild hypothermia* par les Anglo-saxons. Le plus souvent, une température corporelle entre 28°C et 32°C définit une hypothermie dite modérée, qu'elle soit accidentelle ou thérapeutique, et correspond à la *moderate hypothermia* anglosaxonne. En dessous de 28°C, l'HA est dite sévère ou profonde. Ce niveau reste d'ailleurs exceptionnellement utilisé dans l'HT, car pouvant être associé à des effets secondaires propres importants. Actuellement, pour l'HT et concernant ces différentes appellations, il apparaît plus intéressant de parler de contrôle thermique ou de contrôle de la température [5]. Cette thermomodulation contrôlée sera ainsi ciblée à un niveau de température situé en dessous de la température spontanée du patient. On parle alors de contrôle ciblé de la température (CCT) ou *Targeted Temperature Management (TTM)* à 36°C ou ciblé à 33°C par exemple, ce dernier correspondant finalement à l'HT légère. Les circonstances d'implémentation de l'HT sont dominées par le post-arrêt cardiaque (AC) et les lésions d'anoxo-ischémie néonatale essentiellement. L'HT peut également être proposée dans certains traumatismes crâniens sévères avec hypertension intracrânienne, dans certains infarctus cérébraux ou du myocarde, ou lors de certaines chirurgies cardiaques ou thoraciques non abordées dans cette mise au point.

Concernant l'AC, les deux essais randomisés prospectifs de 2002 ont montré l'amélioration significative de la survie et la diminution des séquelles neurologiques chez les patients traités par HT entre 32 et 34°C pendant 12 à 24 heures et chez tout adulte comateux réanimé avec succès au décours d'un arrêt cardiaque extrahospitalier consécutif à un trouble du rythme [6,7]. L'HT a ainsi prouvé son bénéfice en termes de neuroprotection comparativement à une absence de contrôle thermique et est donc recommandée par les sociétés savantes depuis 2003 [5,8]. Cependant, la récente publication d'une large étude randomisée multicentrique comparant deux niveaux de contrôle thermique différents appliqués pendant 28 heures (33°C vs 36°C) est venue réévaluer cette thérapeutique [9]. Cette étude n'infirmait pas l'intérêt du contrôle thermique en post-AC, mais rapporte un effet comparable entre un CCT à 36°C (correspondant à un

abaissement modérément au-dessous de la normothermie stricte) et une HT à 33°C. L'abondance des publications concluantes dans le domaine de la néonatalogie utilisant 72 heures d'HT ciblée entre 32,5°C et 35,5°C permet d'affirmer l'intérêt du CCT dans l'encéphalopathie postanoxique, même si la profondeur précise de ce contrôle peut être discutée [10]. Cependant, il ne faut pas négliger la possibilité de survenue d'effets secondaires liés à l'hypothermie, accidentelle ou thérapeutique, qui sont maintenant largement connus, notamment sur le plan cardiovasculaire [2,3,11-13]. Enfin, la cardiopathie sous-jacente pourrait modifier les conséquences cardiovasculaires de l'hypothermie et sera envisagée dans les sous-chapitres. Il faut rappeler également qu'un nombre important d'études visant à explorer les conséquences cardiovasculaires de l'hypothermie provient de patients sous circulation extracorporelle ou après AC récupéré (provoquant lui-même une sidération myocardique), ce qui rend l'interprétation des modifications cardiovasculaires parfois délicate dans ce domaine. Nous aborderons ici successivement les conséquences cardiaques, vasculaires, puis plus générales de l'hypothermie, que celle-ci soit accidentelle ou thérapeutique.

Effets cardiaques de l'hypothermie

Effets de l'hypothermie sur la fréquence et le rythme cardiaques

Effets rythmiques de l'HT

À la phase initiale de l'hypothermie, on observe une tachycardie essentiellement secondaire à une stimulation sympathique. La profondeur d'hypothermie où celle-ci apparaît est d'environ 35°C dans l'HA et est possible entre 35-36°C. Une tachycardie peut également être observée en cas d'utilisation de solutés de remplissage salés froids à l'induction de l'HT [14]. Si la température décroît encore, celle-ci laisse place à une bradycardie sinusale extrêmement fréquente en dessous de 35°C et constante en dessous de 32°C. Les modifications de la fréquence cardiaque sont variables d'un individu à l'autre, d'une pathologie à l'autre, en fonction de l'état du tonus sympathique sous-jacent, ainsi que de l'utilisation de certains médicaments (cardiotropes ou neurotropes). Cette modification chronotrope semble en partie liée à la diminution du métabolisme, mais également à un effet direct altérant la fonction des canaux ioniques cardiaques secondaire à l'hypothermie [4,11]. Cette bradycardie, qui est à respecter dans la plupart des cas, est en partie responsable de la baisse du débit cardiaque parfois observée lors de l'hypothermie, ainsi que de l'augmentation de l'espace QT pouvant participer à l'induction d'arythmies. En cas de limitation du flux coronaire, cette bradycardie pourrait participer

à l'amélioration de la perfusion coronaire en augmentant la durée de la diastole. En normothermie, la force myocardique augmente physiologiquement avec la fréquence cardiaque. À l'opposé, en hypothermie, la relation force myocardique-fréquence devient inverse [15]. La force myocardique devient donc en hypothermie plus importante si la fréquence cardiaque diminue. Ainsi, la bradycardie pourrait être bénéfique en termes de contractilité dans ce contexte.

De nombreuses modifications électrocardiographiques peuvent survenir au cours de l'HT, incluant des troubles de la conduction, du rythme, et des anomalies des phases de dépolarisation/repolarisation [1,4]. Il peut en résulter un allongement des segments PR et QT et un élargissement des complexes QRS essentiellement constatés en cas d'abaissement de température au-dessous de 33°C [16]. L'onde J d'Osborn apparaît habituellement en dessous de 32°C, se majore si la température décroît et se rencontre dans 80 % des cas en dessous de 30°C. Elle correspond sur l'ECG à une onde en dos de chameau (delta inversé) formant un ressaut avec épaulement du bas de la portion ascendante de l'onde R en forme de crochetage (Fig. 1). Elle est caractéristique, mais non spécifique, de l'hypothermie, car elle peut se rencontrer dans certaines pathologies cérébrales (traumatisme crânien), l'angor de Prinzmetal ou l'hypercalcémie. Ces modifications sont la conséquence d'une augmentation du courant des canaux K^+ épicaux par rapport au courant endocardique, avec création d'un gradient de voltage transmural [17]. Ces anomalies électriques peuvent parfois masquer d'authentiques signes d'ischémie myocardique ou de dyskaliémie ou à l'inverse mimer une onde de Pardee ou une repolarisation précoce.

Le risque d'arythmie, par rythme jonctionnel, réentrée ou genèse de substrats pro-arythmogènes, est faible lors d'une hypothermie légère à modérée, mais se majore significativement quand la température baisse en dessous de 30°C [11,18]. Il faut donc surveiller étroitement le déroulement de l'HT pour éviter toute hypothermie profonde. En effet,

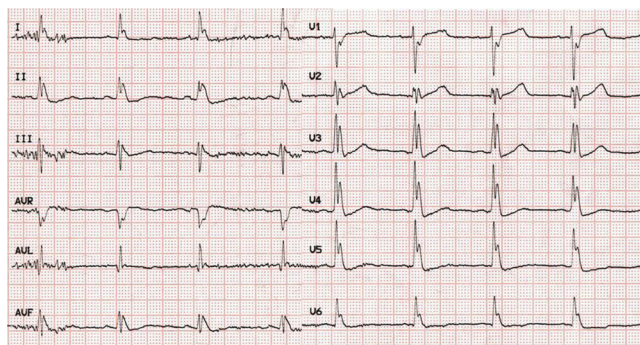


Fig. 1 Électrocardiogramme d'une hypothermie (avec bradycardie sinusale, allongement des QRS et QT, troubles de repolarisation et onde J d'Osborn)

le risque d'arythmie potentiellement sévère augmente de façon exponentielle en dessous de 30°C, température pourtant décrite jusqu'à 10 % des cas d'applications de l'HT. La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus souvent observée dans les HA modérées à profondes (> 50 %) et peut survenir dès 32°C. Elle est parfois suivie de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire, principalement si la température corporelle diminue en dessous de 28°C (mais peut survenir en dessous de 30°C). Enfin, la bradycardie extrême suivie d'asystolie est fréquente dans l'HA sévère ou profonde. La présence d'un pouls ou son absence conditionne d'ailleurs la thérapeutique dans l'HA selon la possibilité ou non d'assistance circulatoire [2,3]. Aussi, il est recommandé de mobiliser avec précaution – voire le moins possible – les patients en hypothermie profonde pour éviter tout arrêt circulatoire, de même que lors de la phase initiale de réchauffement, où apparaissent les phénomènes « d'after-drop » (baisse de température lors de traitement initial) et de « rescue collapse ». Ceux-ci semblent engendrés par la vasodilatation, qui diminue les résistances vasculaires périphériques, et par l'afflux de sang-froid « périphérique » vers le « noyau », parfois majorés par un réchauffement des extrémités. De même, on doit éviter toute stimulation intempestive cardiaque comme la pose d'une sonde gastrique ou œsophagienne pourvoyeur d'arythmie dans ce contexte.

Les complications rythmiques ont été décrites chez 36 % des patients mis en HT dans l'étude européenne (sans différence entre patients hypothermes et normothermes) et aucune ischémie myocardique n'a été relevée dans le groupe hypothermie [6]. La fréquence des différentes arythmies relevées dans les registres sur l'HT semble plus faible, restant de l'ordre de 10 % [12,19]. Dans les méta-analyses récentes, le risque d'arythmie avec l'HT par rapport au groupe normothermie semble identique ou non significativement majoré [20,21]. Certains auteurs ont suggéré que l'HT pourrait être pro-arythmogène [22]. À l'inverse, dans d'autres études, l'hypothermie modérée était associée à un risque moindre de fibrillation ventriculaire et à une amélioration du pronostic des patients réanimés d'AC rendant l'hypothermie modérée sûre sur le plan rythmique [23,24]. Cependant, on ignore si ces arythmies sont davantage liées à la pathologie cardiaque sous-jacente qu'à l'hypothermie elle-même.

Les troubles rythmiques sont généralement plus difficiles à traiter en hypothermie [4,11]. En effet, en dessous de 30°C et en hypothermie profonde, la sensibilité des cellules myocardiques à la défibrillation, aux médicaments anti-arythmiques et à l'adrénaline diminue et la pharmacocinétique de nombreux médicaments, dont les anti-arythmiques, est modifiée [24-26]. À l'inverse, la défibrillation par choc électrique externe pourrait être facilitée en hypothermie légère à 33°C pour des raisons de mécanique thoracique (impédance) ou des causes électrophysiologiques et métaboliques. Les experts suggèrent d'utiliser dans l'AC

en hypothermie une moindre dose d'adrénaline et moins de chocs électriques externes (jusqu'à 3 mg en bolus et trois chocs électriques maximum), en attendant le réchauffement de la température $>30^{\circ}\text{C}$ [2,27]. Dans l'HA, les recommandations européennes conseillent même de ne pas administrer d'adrénaline jusqu'à 30°C puis, quand la température devient $>30^{\circ}\text{C}$, de doubler les intervalles usuels en administrant 1 mg toutes les 6 à 10 minutes [28].

Il conviendra toujours de contrôler les désordres hydro-électrolytiques, en particulier l'hypokaliémie, mais aussi l'hypocalcémie, l'hypomagnésémie et l'hypophosphorémie chez les patients hypothermes, afin de prévenir les risques rythmiques [4,29]. À la lumière des dernières publications [9], il est probablement utile de réadapter l'objectif thermique en cas de troubles du rythme dans l'HT en utilisant une profondeur de contrôle thermique moins importante.

Précharge ventriculaire

En hypothermie, on observe une augmentation des résistances vasculaires périphériques, liée en particulier à une vasoconstriction prédominante dans le territoire cutané, surtout si l'HT a été induite par un refroidissement externe de surface. Après un effet de « remplissage » par ce biais (vasoconstriction d'un territoire vasculaire non contraint), on observe une diurèse accrue, favorisée par une augmentation des taux d'hormones natriurétiques, par diminution de l'hormone antidiurétique et de la réabsorption sodique rénale dans le tubule contourné distal appelée *cold diuresis* [11,30]. Cet effet peut potentiellement être majoré par l'hyperglycémie favorisée par la résistance à l'insuline, parfois responsable d'une diurèse osmotique survenant dans ce contexte. Ainsi, si l'hypothermie est prolongée suffisamment sans correction de cet « hyperdébit urinaire », les patients deviennent hypovolémiques. Cette hypovolémie peut ainsi participer à la baisse du débit cardiaque en hypothermie en l'absence de correction.

Postcharge ventriculaire

En hypothermie, on observe une augmentation du taux de catécholamines endogènes et de médiateurs vasoactifs, tels qu'endothéline ou thromboxane A2 [4,11]. Chez des volontaires sains refroidis à 35°C , l'adrénaline et la noradrénaline augmentaient de 120 % et 251 % respectivement, à l'origine d'une vasoconstriction périphérique et d'une augmentation de la pression artérielle d'environ 10 mmHg [4,22]. L'augmentation des résistances vasculaires, notamment systémiques, participe à l'augmentation de la pression artérielle, essentiellement diastolique ; elle est possiblement responsable d'une baisse discrète des débit/index cardiaques et de la pression artérielle systolique (par augmentation de la postcharge) [7].

Cardioprotection spécifique liée à l'hypothermie

L'hypothermie peut conduire à une relative protection des organes, à l'image de la neuroprotection constatée après un AC parfois prolongé, dans l'HA par exemple [3,4]. De nombreuses voies semblent conduire à cette possible cardioprotection spécifique liée à l'hypothermie : la diminution des surcharges sodique, calcique et en radicaux libres, qui sont secondaires au phénomène d'ischémie-reperfusion, la diminution de l'activation neutrophilique et des macrophages [31]. L'hypothermie permet aussi une meilleure préservation des stocks de glycogène et d'adénosine triphosphate, la diminution de l'hyperhémie réactionnelle et de l'apoptose et le maintien de l'imperméabilité des membranes mitochondriales et des signaux de survie cellulaire. Cette ubiquité d'action explique probablement en grande partie l'engouement pour l'HT, considérée comme traitement « multifacettes », plutôt que vers d'autres méthodes ne bloquant qu'une seule de ces voies.

De nombreux modèles animaux ont montré la diminution de la taille de l'infarctus par atténuation du phénomène d'ischémie-reperfusion et par amélioration du flux coronaire, principalement si l'HT est obtenue avant la reperfusion [4]. La chronologie paraît ainsi fondamentale pour assurer la cardioprotection, avec une application de l'HT avant reperfusion qui semble indispensable à son efficacité. Cependant, les études cliniques restent plus discordantes dans ce domaine relatif au possible effet cardioprotecteur [26,32-35]. En effet, l'hypothermie induite après reperfusion coronaire ne diminue pas la taille de l'infarctus [26,34], mais pourrait améliorer le phénomène de « no-reflow », qui représente l'absence de flux en aval de l'occlusion artérielle malgré l'ouverture de l'artère par angioplastie ou stent [36]. L'étude récente CHILL-MI apporte d'autres éléments de réponse, notamment sur l'intérêt du préconditionnement par HT [37]. Cette étude randomisée et réalisée en aveugle des éléments cliniques a évalué l'efficacité de l'HT endovasculaire associée à un bolus de sérum physiologique froid à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. L'HT était effective ($<35^{\circ}\text{C}$) chez 76 % des patients du bras traité au moment de la reperfusion au prix d'un retard de reperfusion myocardique de 9 minutes. Dans cette étude, l'HT n'a cependant pas permis de diminuer significativement la taille de l'infarctus évaluée par imagerie par résonance magnétique et par le dosage des enzymes cardiaques par rapport au groupe contrôle. Néanmoins, l'incidence de survenue d'une insuffisance cardiaque à J45 était statistiquement diminuée dans le groupe hypothermie (3 vs 14 %, $p=0,047$). Dans l'étude du sous-groupe des patients ayant un infarctus antérieur précoce (durée entre 1 et 4 heures), la taille de l'infarctus était significativement diminuée (-33 %). Cette étude n'exclut pas définitivement l'intérêt de l'HT dans l'infarctus du myocarde. Elle ajoute des preuves quant à la faisabilité de la

technique chez des patients éveillés et des arguments en faveur de son efficacité potentielle dans les infarctus récents (<4 heures), essentiellement antérieurs. D'autres études sont attendues afin de valider cette possibilité d'efficacité de l'HT – déjà entrevue dans des études préalables – concernant les plus gros infarctus [4].

Une température de 32°C semble expérimentalement plus efficace en termes de cardioprotection que 35°C [38]. Plus la température est basse, meilleur pourrait être l'effet cardioprotecteur, mais moyennant un risque rythmique plus élevé surtout si la température descend en dessous de 30°C. Néanmoins, après l'étude *TTM* ne retrouvant pas d'intérêt en faveur de l'utilisation d'une température trop basse, une validation prospective du seuil de température optimal permettant une cardioprotection efficace devient nécessaire [9].

Fonction ventriculaire et contractilité

L'hypothermie profonde peut induire une dépression cardiaque spécifique, surtout lorsque la température baisse en dessous de 30°C [39]. En effet, en dessous de ce seuil, la contractilité ventriculaire diminue, entraînant une dysfonction systolodiastolique [4]. L'hypothermie réalisée chez des patients sains, non sédatisés, peut également induire une diminution du volume d'éjection systolique d'environ 25 % [40]. Néanmoins, la contractilité ventriculaire semble préservée, voire améliorée, lors de l'hypothermie légère à modérée [41,42]. Celle-ci semble liée à une modification de la sensibilisation du myocarde au calcium sans augmentation du besoin métabolique [43]. En plus de ce phénomène, il faut également rapporter le rôle potentiel de l'accumulation de calcium avec augmentation de la phosphorylation de la cTnI retrouvée dans l'HA [44,45]. Il existe également des arguments en faveur d'une dysfonction diastolique modérée induite par l'hypothermie, même si celle-ci semble variable selon le degré d'hypothermie et le modèle [39,46]. La bradycardie induite par l'hypothermie est habituellement jugée suffisante pour que cette dysfonction diastolique ne soit pas cliniquement patente. Dans un sous-groupe de patients de l'étude *TTM* explorés hémodynamiquement, il n'a pas été noté de différence significative entre les patients des groupes 33°C et 36°C concernant la fraction d'éjection et différents paramètres de la fonction systolodiastolique ventriculaire gauche [47].

Choc cardiogénique et hypothermie

Dans un modèle d'état de choc cardiogénique induit par un infarctus massif chez le cochon, l'HT induite après reperfusion (pour ne pas influencer l'effet cardioprotecteur) a permis une amélioration du volume d'éjection et de la pression artérielle, mais pas du débit cardiaque par rapport au groupe contrôle [48]. Dans cette étude, l'amélioration de l'oxygéné-

tion, de la SvO₂ et la baisse de la mortalité ont été attribuées à une meilleure adéquation de la balance entre besoins métaboliques et apports, ainsi qu'à l'amélioration de la perfusion myocardique par le biais de la bradycardie. Ainsi, dans l'arsenal thérapeutique de l'état de choc cardiogénique, l'HT pourrait être utile au-delà de son rôle cardioprotecteur. Certains auteurs ont ainsi suggéré que l'HT pourrait avoir un rôle dans la prise en charge de certains patients en état de choc cardiogénique par défaillance myocardique en dehors de la situation d'AC [49]. Si une étude préliminaire incluant 12 patients a récemment confirmé la faisabilité de l'HT et l'amélioration de la fonction cardiaque dans ce contexte [50], d'autres études sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de l'HT (NCT00846222, NCT01890317).

Chez des patients en état de choc post-AC traités par HT et comparés à des patients normothermes via un score de pro-pension, l'index cardiaque restait en effet stable malgré la bradycardie induite par l'hypothermie, avec fraction d'éjection ventriculaire gauche augmentant de 43 % à 55 % à l'échographie [51]. Cependant, dans cette étude non randomisée, la fraction d'éjection n'était pas très abaissée, orientant vers des chocs non purement cardiogéniques. De plus, l'hypothermie ne permettait pas de diminution des doses de dobutamine, à l'inverse de celles de la noradrénaline, témoignant plus d'un effet d'épargne en vasopresseurs induit par l'HT. On recense également plusieurs études incluant un nombre limité de patients hémodynamiquement instables ou en état de choc après AC et traités par HT : l'index cardiaque et la SvO₂ y augmentaient au cours des premières heures de réanimation et le pronostic ne semblait pas altéré en comparaison avec des patients traités sans hypothermie [51-53]. Il est difficile de conclure à une efficacité ou même à l'absence d'effets secondaires de l'HT sur ces données parcel-laires, vu l'absence de groupe contrôle ou de randomisation. La conclusion semble être que l'HT reste faisable, même en cas d'état de choc dans les suites d'un AC.

En analyse post-hoc de l'ensemble de l'effectif de l'étude multicentrique *TTM* (n=950), on retrouvait dans le groupe 33°C (vs 36°C) une fréquence cardiaque moindre (-7 c/min soit -10 %) associée à une élévation du lactate (+0,6 mmol/L soit +30 %), mais une pression artérielle moyenne et une fraction d'éjection ventriculaire gauche à J1 similaires [54]. Un besoin accru en vasopresseurs, défini par un score SOFA cardiovasculaire à 4 (vs ≤ 3) dans les 36 premières heures de traitement, était plus fréquemment retrouvé dans le groupe 33°C vs 36°C (54 % vs 45 % respectivement). La pression artérielle basse et le score SOFA cardiovasculaire étaient associés à une mortalité plus élevée, mais indépendamment du niveau thermique. Ces données orientent vers un effet cardiovasculaire dépendant de la cible de température (33°C ou 36°C), ici en défaveur d'une température trop basse, malgré l'absence de différence de SvO₂ ou de mortalité entre les deux groupes. Enfin, dans l'autre analyse post-hoc de

l'étude *TTM* s'intéressant aux 139 patients en état de choc modéré à l'admission, la mortalité était similaire chez les patients du groupe 33°C comparés à ceux du groupe 36°C et la profondeur de température n'était pas significativement un facteur de surmortalité en analyse multivariée [55]. Cependant, la différence semblait significative après ajustement pour différentes co-variables en défaveur du groupe 33°C comme présenté dans les résultats additionnels. Le lactate, le besoin en vasopresseurs et le score cardiovasculaire du SOFA étaient plus élevés dans le groupe 33°C. Cette élévation de lactate ne pouvait pas s'expliquer uniquement par un débit hépatique moindre et la température plus basse (altération de la clairance du lactate), car le lactate restait plus élevé pendant plusieurs jours après réchauffement. Ces éléments récents, en défaveur d'une baisse importante de température chez les patients en état de choc post-AC, imposent la prudence concernant l'utilisation d'une température d'HT trop basse en cas de niveau élevé de catécholamines.

Consommation et apport myocardiques en oxygène : notion d'épargne myocardique

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 est probablement lié aux augmentations des catécholamines plasmatiques endogènes et du débit cardiaque [11]. La mise sous β -bloquants concomitante a été également étudiée chez des sujets sains non sédatisés, en HT à 35°C induite par solutés froids [4,40]. Dans le groupe hypothermie seule, on observait une augmentation de 20 % de la perfusion myocardique, effet qui n'était pas observé chez les patients traités par β -bloquants. Les résistances coronaires étaient identiques dans les groupes hypothermie et normothermie, avec ou sans β -bloquant. Les catécholamines plasmatiques augmentaient, induisant la vasoconstriction périphérique et l'augmentation de la pression artérielle déjà décrite. L'hypothermie à ce niveau de température (35°C) semblait donc 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. Secondairement, avec la baisse progressive de la température en dessous de ce niveau, la fréquence cardiaque et le métabolisme des cellules myocardiques diminuent, permettant une réduction des besoins myocardiques en oxygène. En cas d'HT légère, le débit cardiaque 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.

Au total, en hypothermie, on observe une diminution des besoins métaboliques globaux (VO_2) de 5 % à 10 % par degré décroissant de température et des besoins myocardiques [4,11], ainsi qu'une baisse (inférieure ou égale) du débit car-

diaque et de la délivrance aux tissus (DO_2). Il y a donc un équilibre, voire une amélioration de la balance hémodynamique globale (DO_2/VO_2) favorable à l'hypothermie, comme en témoigne l'élévation quasi-constante de la SvO_2 [46]. Ainsi, dans le sous-groupe de l'étude *TTM* déjà décrit [47], on observait chez les patients les plus hypothermes (33°C vs 36°C) une baisse de l'index cardiaque (-0,4 L/min/m² soit -20 %), mais sans altération de la SvO_2 , pouvant indiquer des besoins métaboliques moindres à 33°C qu'à 36°C.

Vasoconstriction coronaire

Il ne semble pas y avoir d'argument en faveur d'une vasoconstriction coronaire chez le sujet sain lors de l'application d'une hypothermie [4]. À l'inverse, 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 modèle animal évoque d'ailleurs une dysfonction endothéliale coronaire spécifique au post-AC induit électriquement [56]. Un risque théorique d'ischémie myocardique chez le patient coronarien pourrait ainsi apparaître, notamment initialement au cours de l'induction d'une HT quand apparaît la tachycardie. Cependant, aucune ischémie myocardique significative n'a été relevée dans le groupe hypothermie de l'étude européenne [6]. Néanmoins, un triplement des complications cardiovasculaires, potentiellement d'origine ischémique ou rythmique, a été relevé en cas d'hypothermie péri-opératoire [22].

Effets vasculaires de l'hypothermie

Vasoconstriction et épargne en vasopresseurs

La baisse de température élève quasi-constamment les résistances vasculaires périphériques par vasoconstriction des artérioles périphériques participant à l'augmentation de la pression artérielle. De manière proche dans le cadre du choc septique, la lutte contre l'hyperthermie avec comme objectif la normothermie vs l'absence de contrôle thermique (c'est-à-dire l'hyperthermie dans ce contexte), permet une épargne en vasopresseurs par ce biais notamment [57].

Dans une étude observationnelle de type comparaison « avant-après » introduction d'un protocole de soins (permettant une amélioration de la mortalité à un an en post-AC), un besoin accru de catécholamines pour maintenir une pression artérielle moyenne >65 mmHg avait été rapporté dans le groupe traité par HT par rapport au groupe contrôle [58]. Néanmoins, l'étude n'était pas contrôlée et le protocole de contrôle thermique, d'analgésie et de sédation avait été mis en cause pour expliquer les différences

observées. Dans le sous-groupe des patients de l'étude *TTM* explorés hémodynamiquement [47], la fréquence cardiaque, le volume d'éjection systolique et l'index cardiaque étaient plus bas dans le groupe 33°C (vs 36°C), contrastant avec des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires augmentées malgré des posologies de sédatifs, d'analgésiques et de catécholamines identiques.

Malgré une augmentation des catécholamines endogènes, on observe en hypothermie une baisse de la sensibilité aux catécholamines exogènes, même si leur métabolisme d'élimination est altéré. Cette diminution de sensibilité pourrait expliquer le recours parfois plus prolongé aux catécholamines dans certains groupes de patients hypothermes. Accessoirement, on peut noter la possibilité de réponses particulières à l'hypothermie selon les différentes circulations régionales. Expérimentalement en HA, il semble exister à basse température une dissociation entre les réponses diminuées myocardique et vasculaire [59,60]. Un changement d'affinité des récepteurs adrénergiques des vaisseaux dépendant de la température pourrait en être la cause. En ce qui concerne le cerveau, on peut observer une protection de la perte de l'autorégulation de la vascularisation cérébrale lors de traumatismes crâniens ou en post-AC. L'importance des lésions cérébrales est possiblement un autre phénomène jouant un rôle dans ce contexte, pouvant expliquer en partie la perte vs la conservation de l'autorégulation cérébrale, mais aussi l'effet potentiel de l'hypothermie sur ce phénomène vasculaire [61].

Microcirculation

L'intérêt concernant les modifications de la microcirculation au cours de l'hypothermie remonte à plus de 50 ans [62]. L'HT pourrait être associée à une atteinte de la microcirculation dans divers modèles animaux, avec des résultats cependant parfois discordants [63,64]. Expérimentalement, la microcirculation cérébrale paraît préservée dans un modèle de rat avec traumatisme crânien en cas d'HT suivie de réchauffement progressif, mais pas en cas de normothermie ou de réchauffement rapide, semblant mettre en avant également la notion de rapidité de modification thermique comme facteur clé [65]. Dans un autre modèle animal, l'HT était associée à une moindre altération de la microcirculation cérébrale post-AC, pouvant être en rapport avec un allongement du temps de coagulation et moins de microthromboses cérébrales [63]. En post-AC, il a été démontré une altération de la microcirculation potentiellement associée au pronostic défavorable des patients [56]. On rapporte expérimentalement chez l'humain une fonction endothéliale préservée sous hypothermie [66,67]. Cependant, la microcirculation semble altérée chez les nouveau-nés traités par HT par rapport aux normothermes [68]. Le rôle majeur de la

microcirculation dans l'hémodynamique au cours de l'hypothermie reste donc encore à préciser.

Effets généraux de l'hypothermie avec retentissement cardiovasculaire potentiel

Effets anticoagulants ou prothrombotiques liés à l'hypothermie

La cascade enzymatique de la coagulation et la fibrinolyse sont inhibées au cours de l'hypothermie [69]. Une diminution de température était associée à un risque hémorragique opératoire accru [22]. Néanmoins, au cours des études humaines sur l'HT, les effets cliniques de l'hypothermie sur la coagulation semblaient comparables. Contrairement à l'hypothermie modérée ou profonde (<32°C), qui provoque des troubles plus graves de l'hémostase, l'HT légère ne semble pas entraîner de complication hémorragique majeure, avec un taux de l'ordre de 5 % dans les derniers registres et un risque de saignement augmenté en cas de procédure invasive, mais sans conséquence en terme de mortalité [12,19]. Ces éléments rassurants semblent confirmés par les méta-analyses récentes, qui ne retrouvent qu'un surrisque hémorragique modéré (sans sur-risque d'hémorragie fatale) ou l'absence de sur-risque [21,70]. Une recommandation de prudence sur l'utilisation des anticoagulants, et en particulier l'héparine non fractionnée chez les patients hypothermes, a néanmoins été formulée [26,71]. Thrombopénie et thrombocytopathies restent toujours possibles dans le cadre des hypothermies et sont donc à prendre en considération [4,50].

À l'inverse, on observe au cours de l'hypothermie légère à modérée une augmentation de la réactivité plaquettaire, avec résistance aux antiagrégants inhibiteurs de l'ADP et possiblement à l'aspirine [72]. Ceci est démontré chez l'homme pour le clopidogrel et semble exister dans une moindre mesure pour le prasugrel et le ticagrelor [73,74]. L'HT semble sans effet sur le traitement anti-GP2b3a par abciximab [75]. Il en résulte un risque de thrombose artérielle dans cette population de coronariens souvent porteurs d'endoprothèses coronaires [76,77].

Modifications pharmacocinétiques liées à l'hypothermie

Avec la diminution du métabolisme global, on observe une altération du métabolisme et de l'élimination des médicaments en hypothermie [11,78]. Les médicaments ayant une voie métabolique active ou une sécrétion tubulaire rénale verront leur concentration plasmatique augmentée, alors que l'hypothermie ne semble pas altérer le flux global (rénal « passif ») ou la liaison aux protéines plasmatiques [79]. Le rôle des cytochromes dans ces modifications toxicologiques

semble être important [78]. Plusieurs molécules ont été étudiées, incluant le midazolam, les curares et le fentanyl, mais une altération pharmacocinétique est possible pour de nombreuses molécules, notamment à visée cardiovasculaire.

Autres variations induites par l'hypothermie pouvant avoir des conséquences cardiovasculaires

L'hyperdiurèse induite par l'hypothermie et pouvant entraîner des répercussions hémodynamiques a été abordée ci-dessus. Par ailleurs, on observe lors d'hypothermies des modifications de l'équilibre acido-basique et ventilatoire [4,80]. On pourra alors retrouver une alcalose respiratoire initiale, une hypoxie, une hypocapnie (par diminution de la production de CO₂), avec bradypnée secondaire par hypoventilation d'origine centrale. Ensuite, dans l'HA, en l'absence de réchauffement et induit par l'hypoperfusion, l'hypoxie tissulaire et la bradypnée, se développe une acidose mixte avec hyperkaliémie (voire hypercapnie) de mauvais pronostic. Ces modifications, ainsi que la baisse du métabolisme, peuvent conditionner le réglage du respirateur et celui des apports caloriques. Il peut s'y associer une hémococoncentration, un iléus réflexe, ou encore une réaction hépatocellulaire ou pancréatique. On observe enfin un risque accru d'infection chez les patients hypothermes, l'hypothermie semblant altérer les défenses immunitaires [12,13,22], même si les dernières méta-analyses ne sont pas concluantes sur le sujet [20,21]. Ainsi, un patient vasoplégique en cours d'hypothermie doit probablement être considéré comme suspect d'infection, d'autant que la mesure de la température n'est plus un élément de surveillance dans ce contexte. Le sepsis sous-jacent peut probablement conditionner également la demande en oxygène, globale et/ou myocardique.

Impact cardiovasculaire de la méthode d'induction et de la phase de l'HT

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 [4,11]. Le frisson débute habituellement lorsque la température baisse en dessous de 35,5-36°C, d'autant que la méthode appliquée refroidit la peau, pour disparaître ensuite en dessous d'environ 33°C. Le recours à une sédation avec analgésie et curarisation était d'ailleurs systématique dans les études randomisées du post-AC, entraînant parfois un retentissement cardio-vasculaire. Le caractère systématique de ces thérapeutiques est cependant actuellement discuté.

Si l'HT par voie endovasculaire permet de diminuer rapidement et efficacement la température centrale, d'autres méthodes sont utilisées, incluant le refroidissement cutané, nasal, carotidien, péritonéal ou péricardique. Enfin, la réali-

sation d'une HT par bolus de solutés froids et/ou par voie endovasculaire (parfois même associée à des couvertures chauffantes) est faisable chez les patients conscients avec l'usage de drogues diminuant le frisson (meperidine ou pethidine ± buspirone). Des modifications des conséquences cardiovasculaires liées à ces différentes modalités d'induction, de maintien et surtout de réchauffement (rendant cette phase probablement la plus « critique ») de l'HT sont possibles.

Par exemple, la perfusion de solutés « salés » froids parfois utilisée pour induire une HT permet la correction d'une éventuelle hypovolémie, mais peut à l'inverse diminuer la pression de perfusion coronaire. Cependant, cette technique simple, faisable et efficace au moins initialement, pourrait être également responsable d'œdème pulmonaire, d'acidose et de tachycardie avec élévation de la pression artérielle [14]. Une première grande étude randomisée comparant l'induction préhospitalière de l'HT réalisée en post-AC vs une mise en route de l'hypothermie différée en intrahospitalier ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de devenir favorable, ni de survie [81]. Aucun patient n'y présentait d'œdème pulmonaire pendant la perfusion, ni de récurrence d'AC pendant le transfert. Dans une autre étude randomisée multicentrique plus récente, l'induction préhospitalière de l'HT réduisait plus vite la température corporelle à l'arrivée à l'hôpital par rapport au groupe contrôle, mais les survies à la sortie de l'hôpital, le réveil et le décès sans éveil après AC étaient similaires dans les deux groupes [82]. À l'inverse, les nombres de récurrences d'AC, d'acidoses, d'hypoxies, de désaturations en oxygène à l'admission, ainsi que d'œdèmes pulmonaires radiographiques étaient significativement plus importants dans le groupe HT préhospitalière. Si les recommandations internationales de 2010 précisent que la perfusion rapide d'une solution de remplissage froide en intraveineux de 30 mL/kg ou l'utilisation de packs de glace sont des méthodes simples, faisables et sûres en post-AC, il faudra probablement attendre les recommandations de 2015 pour conclure si leur emploi reste toujours utile du fait de ces résultats et de leur risque cardiovasculaire potentiel.

Conclusion

L'hypothermie, thérapeutique ou accidentelle, a des conséquences cardio-vasculaires incluant notamment : 1/ une bradycardie avec le plus souvent conservation de la contractilité myocardique mais une diminution modérée de l'index cardiaque en cas d'hypothermie légère à modérée ; 2/ une diminution des besoins métaboliques myocardiques et globaux rendant la balance délivrance/consommation d'oxygène stable ou favorable à l'hypothermie ; 3/ une augmentation des résistances vasculaires périphériques, malgré une

diminution de la réponse aux catécholamines exogènes ; 4/ une tendance à l'hypovolémie essentiellement par diurèse induite par le froid. La plupart de ces éléments, associés à une possible cardioprotection spécifique, peuvent globalement paraître favorables à l'HT. Cependant, l'hypothermie est grevée d'un risque rythmique accru (fibrillation auriculaire initialement, puis ventriculaire en dessous 30-32°C), avec perturbations métaboliques (hyperglycémie, métabolisme médicamenteux...) et de l'hémostase (inhibition de la coagulation et de l'activation plaquettaire), pouvant induire des conséquences cardio-vasculaires délétères. Ce risque cardiovasculaire accru est largement décrit en cas d'hypothermie périopératoire. L'emploi d'un contrôle ciblé de la température, dont l'hypothermie thérapeutique, reste intéressant dans certaines pathologies, comme l'encéphalopathie néonatale ou l'arrêt cardiaque, sous réserve d'une évaluation correcte de la balance bénéfico-risque, notamment sur le plan cardio-vasculaire. L'hypothermie thérapeutique reste également une voie de recherche actuelle valide dans le traitement de l'état de choc cardiogénique et de l'infarctus du myocarde.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Lher E (2005) L'hypothermie induite en réanimation : un sujet brûlant ? *Réanimation* 14:177-85
- Brown DJ, Brugger H, Boyd J, et al (2012) Accidental hypothermia. *N Engl J Med* 367:1930-8
- Briot R, Brun J, Debaty G (2010) Prise en charge d'une hypothermie accidentelle. *Réanimation* 19:707-15
- Deye N, Malissin I, Brun P, et al (2009) Nouvelles problématiques liées à l'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque. *Réanimation* 18:223-38
- Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, et al (2011) Targeted temperature management in critical care: A report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med* 39:1113-25
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549-56
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557-63
- Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, et al (2010) Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 122:S250-75
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al (2013) Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 369:2197-206
- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al (2013) Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003311
- Polderman KH (2009) Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 37:S186-202
- Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, et al (2011) Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 39:57-64
- Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, et al (2011) Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med* 39:1359-64
- Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, et al (2007) 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* 115:3064-70
- Lewis ME, Al-Khalidi AH, Townend JN, et al (2002) The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 39:102-8
- Chhabra L, Devadoss R, Liti B, et al (2013) Electrocardiographic changes in hypothermia: a review. *Ther Hypothermia Temp Manag* 3:54-62
- Matei VA, Barth HA, Elefteriades JA, et al (2010) Hypothermia-related electrocardiographic abnormalities: Osborn waves. *Anesthesiology* 112:1518
- Hsieh YC, Lin SF, Lin TC, et al (2009) Therapeutic hypothermia (30 degrees C) enhances arrhythmogenic substrates, including spatially discordant alternans, and facilitates pacing-induced ventricular fibrillation in isolated rabbit hearts. *Circ J* 73:2214-22
- Arrich J (2007) Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 35:1041-7
- Arrich J, Holzer M, Havel C, et al (2012) Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD004128
- Xiao G, Guo Q, Shu M, et al (2012) Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 30:91-100
- Sessler DI (2001) Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 95:531-43
- Otake H, Shite J, Paredes OL, et al (2007) Catheter-based transcoronary myocardial hypothermia attenuates arrhythmia and myocardial necrosis in pigs with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 49:250-60
- Boddicker KA, Zhang Y, Zimmerman MB, et al (2005) Hypothermia improves defibrillation success and resuscitation outcomes from ventricular fibrillation. *Circulation* 111:3195-201
- Rhee BJ, Zhang Y, Boddicker KA, et al (2005) Effect of hypothermia on transthoracic defibrillation in a swine model. *Resuscitation* 65:79-85
- Erlinge D (2011) A Review of Mild Hypothermia as an Adjunctive Treatment for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Ther Hypothermia Temp Manag* 1:129-41
- Wira CR, Becker JU, Martin G, et al (2008) Anti-arrhythmic and vasopressor medications for the treatment of ventricular fibrillation in severe hypothermia: a systematic review of the literature. *Resuscitation* 78:21-9
- Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al (2010) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 81:1400-33
- Polderman KH, Herold I (2009) Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 37:1101-20
- Raper JD, Wang HE (2013) Urine Output Changes During Post-cardiac Arrest Therapeutic Hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag* 3:173-7

31. Alva N, Palomeque J, Carbonell T (2013) Oxidative stress and antioxidant activity in hypothermia and rewarming: can RONS modulate the beneficial effects of therapeutic hypothermia? *Oxid Med Cell Longev* 2013:957054
32. Gotberg M, Olivecrona GK, Koul S, et al (2010) A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 3:400–7
33. Erlinge D, Gotberg M, Grines C, et al (2013) A pooled analysis of the effect of endovascular cooling on infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction. *EuroIntervention* 8:1435–40
34. Schwartz BG, Kloner RA, Thomas JL, et al (2012) Therapeutic hypothermia for acute myocardial infarction and cardiac arrest. *Am J Cardiol* 110:461–6
35. Tissier R, Chenoune M, Ghaleh B, et al (2012) The small chill: mild hypothermia for cardioprotection? *Cardiovasc Res* 88:406–14
36. Hale SL, Herring MJ, Kloner RA (2013) Delayed treatment with hypothermia protects against the no-reflow phenomenon despite failure to reduce infarct size. *J Am Heart Assoc* 2:e004234
37. Erlinge D, Gotberg M, Lang I, et al (2014) Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 63:1857–65
38. Miki T, Liu GS, Cohen MV, et al (1998) Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction? *Basic Res Cardiol* 93:372–83
39. Filseth OM, How OJ, Kondratiev T, et al (2010) Post-hypothermic cardiac left ventricular systolic dysfunction after rewarming in an intact pig model. *Crit Care* 14:R211
40. Frank SM, Satitpunwaycha P, Bruce SR, et al (2003) Increased myocardial perfusion and sympathoadrenal activation during mild core hypothermia in awake humans. *Clin Sci (Lond)* 104:503–8
41. Nishimura Y, Naito Y, Nishioka T, et al (2005) The effects of cardiac cooling under surface-induced hypothermia on the cardiac function in the in situ heart. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 4:101–5
42. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, et al (2010) Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol (Oxf)* 199:43–52
43. Jacobshagen C, Pelster T, Pax A, et al (2010) Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium. *Clin Res Cardiol* 99:267–76
44. Kondratiev TV, Wold RM, Aasum E, et al (2008) Myocardial mechanical dysfunction and calcium overload following rewarming from experimental hypothermia in vivo. *Cryobiology* 56:15–21
45. Han YS, Tveita T, Prakash YS, et al (2010) Mechanisms underlying hypothermia-induced cardiac contractile dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298:H890–7
46. Schwarzl M, Steendijk P, Huber S, et al (2011) The induction of mild hypothermia improves systolic function of the resuscitated porcine heart at no further sympathetic activation. *Acta Physiol (Oxf)* 203:409–18
47. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, et al (2014) Targeted Temperature Management at 33 degrees C Versus 36 degrees C and Impact on Systemic Vascular Resistance and Myocardial Function After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Sub-Study of the Target Temperature Management Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 7:663–72
48. Gotberg M, van der Pals J, Olivecrona GK, et al (2010) Mild hypothermia reduces acute mortality and improves hemodynamic outcome in a cardiogenic shock pig model. *Resuscitation* 81:1190–96
49. Stegman BM, Newby LK, Hochman JS, et al (2012) Post-myocardial infarction cardiogenic shock is a systemic illness in need of systemic treatment: is therapeutic hypothermia one possibility? *J Am Coll Cardiol* 59:644–47
50. Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H, et al (2013) Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation* 84:319–25
51. Zobel C, Adler C, Kranz A, et al (2012) Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med* 40:1715–23
52. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, et al (2007) Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 51:137–42
53. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, et al (2006) From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 34:1865–73
54. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C, et al (2014) Hemodynamics and Vasopressor Support During Targeted Temperature Management at 33 degrees C Versus 36 degrees C After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Post Hoc Study of the Target Temperature Management Trial. *Crit Care Med* 43:318–27
55. Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N, et al (2014) The association of targeted temperature management at 33 and 36 degrees C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial. *Intensive Care Med* 40:1210–9
56. Kern KB, Zuercher M, Cragun D, et al (2008) Myocardial microcirculatory dysfunction after prolonged ventricular fibrillation and resuscitation. *Crit Care Med* 36:S418–21
57. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al (2012) Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 185:1088–95
58. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al (2007) Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 73:29–39
59. Kondratiev TV, Myhre ES, Simonsen O, et al (2006) Cardiovascular effects of epinephrine during rewarming from hypothermia in an intact animal model. *J Appl Physiol* (1985) 100:457–64
60. Han YS, Tveita T, Kondratiev TV, et al (2008) Changes in cardiovascular beta-adrenoceptor responses during hypothermia. *Cryobiology* 57:246–50
61. Voicu S, Deye N, Malissin I, et al (2014) Influence of alpha-stat and pH-stat blood gas management strategies on cerebral blood flow and oxygenation in patients treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a crossover study. *Crit Care Med* 42:1849–61
62. Keen G, Gerbode F (1963) Observations on the microcirculation during profound hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 45:252–60
63. Chun-Lin H, Jie W, Xiao-Xing L, et al (2011) Effects of therapeutic hypothermia on coagulopathy and microcirculation after cardiopulmonary resuscitation in rabbits. *Am J Emerg Med* 29:1103–10
64. He X, Su F, Taccone FS, et al (2012) Cardiovascular and microvascular responses to mild hypothermia in an ovine model. *Resuscitation* 83:760–6
65. Suehiro E, Ueda Y, Wei EP, et al (2003) Posttraumatic hypothermia followed by slow rewarming protects the cerebral microcirculation. *J Neurotrauma* 20:381–90
66. Fischer S, Renz D, Wiesnet M, et al (1999) Hypothermia abolishes hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 74:135–44
67. Lage SG, Kopel L, Bernoche CS, et al (2014) Therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest: endothelial function evaluation. *Resuscitation* 85:e47–48

68. Ergenekon E, Hirfanoglu I, Beken S, et al (2013) Peripheral microcirculation is affected during therapeutic hypothermia in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 98:F155–7
69. Gong P, Zhang MY, Zhao H, et al (2013) Effect of mild hypothermia on the coagulation-fibrinolysis system and physiological anticoagulants after cardiopulmonary resuscitation in a porcine model. *PLoS One* 8:e67476
70. Stockmann H, Krannich A, Schroeder T, et al (2014) Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 85:1494–503
71. Wahby KA, Jhahria S, Dalal BD, et al (2014) Heparin dosing in critically ill patients undergoing therapeutic hypothermia following cardiac arrest. *Resuscitation* 85:533–7
72. Straub A, Krajewski S, Hohmann JD, et al (2011) Evidence of platelet activation at medically used hypothermia and mechanistic data indicating ADP as a key mediator and therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:1607–16
73. Bjelland TW, Hjertner O, Klepstad P, et al (2010) Antiplatelet effect of clopidogrel is reduced in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 81:1627–31
74. Ibrahim K, Christoph M, Schmeinek S, et al (2014) High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 85:649–56
75. Frelinger AL, 3rd, Furman MI, Barnard MR, et al (2003) Combined effects of mild hypothermia and glycoprotein IIb/IIIa antagonists on platelet-platelet and leukocyte-platelet aggregation. *Am J Cardiol* 92:1099–101
76. Joffre J, Varenne O, Bougouin W, et al (2014) Stent thrombosis: an increased adverse event after angioplasty following resuscitated cardiac arrest. *Resuscitation* 85:769–73
77. Penela D, Magaldi M, Fontanals J, et al (2013) Hypothermia in acute coronary syndrome: brain salvage versus stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol* 61:686–7
78. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM (2007) Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 35:2196–204
79. Zhou J, Poloyac SM (2011) The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism and response: cellular mechanisms to organ function. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 7:803–16
80. Karnatovskaia LV, Festic E, Freeman WD, et al (2014) Effect of therapeutic hypothermia on gas exchange and respiratory mechanics: a retrospective cohort study. *Ther Hypothermia Temp Manag* 4:88–95
81. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al (2010) Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation* 122:737–42
82. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al (2014) Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 311:45–52