

Place de l'hypothermie en réanimation

Vincent Cottenceau, Laurent Petit, Denis André

*Réanimation chirurgicale et traumatologique, Groupe Hospitalier Pellegrin
(Bordeaux)*

Introduction

L'effet neuroprotecteur de l'hypothermie est connu depuis fort longtemps aux vues des témoignages de survie après arrêt cardiaque prolongé dans les lacs glacés. L'une des applications thérapeutiques est l'hypothermie maîtrisée dans la chirurgie à cœur arrêté avec des résultats satisfaisants pour la chirurgie de la crosse aortique par exemple. Les mécanismes bénéfiques de l'hypothermie ne se limitent pas à la neuroprotection et une meilleure connaissance de leur existence a permis d'en étendre ses applications cliniques. Ainsi plusieurs indications médicales (arrêt cardiaque, anoxie néonatale) se sont imposées en réanimation dans les années 2000 ; d'autres indications restent discutées, (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral). Cette thérapeutique est grevée bien entendu de nombreuses complications qu'il est nécessaire de connaître pour les prévenir ou les traiter lorsque cela reste possible.

1. Mécanisme neuroprotecteur

A notre connaissance, l'hypothermie est un des plus puissants et des plus anciens neuroprotecteurs. Son mécanisme d'action est essentiellement lié à une diminution de toutes les vitesses des processus biochimiques de l'organisme : réduction de la dépense énergétique, de la consommation d'oxygène et la production de CO₂ de tous les organes [1]. Par exemple, à 18°C, la consommation cérébrale en O₂ du cerveau correspond environ à 10 % de son état de veille à 37°C. Pour les hypothermies modérées (32-35°), les effets sont moindres mais présents dans de nombreuses études.

Néanmoins, la diminution du métabolisme n'explique pas à lui seul l'action neuroprotectrice et de nombreux autres facteurs sont décrits.

A été démontrée une diminution de la production des acides aminés excitateurs, en particulier dans les zones péri-ischémiques. L'hypothermie agit également comme stabilisateur de membranes ce qui joue un rôle protecteur sur la barrière hémato-encéphalique lors d'une ischémie. Elle semble prévenir l'apoptose

(inhibition des caspases, Fas et Bax) et minorer la dysfonction mitochondriale (diminution du métabolisme, préservation des stocks d'ATP) ce qui joue un rôle sur l'homéostasie intracellulaire (limitation de l'influx de calcium et diminution de la fuite membranaire). Des effets anticoagulants par diminution des microthromboses participent également aux mécanismes neuroprotecteurs. Une augmentation du seuil épileptogène [2] ainsi qu'une diminution des effets inflammatoires post-ischémiques par diminution des radicaux libres est également constatée.

Ces effets favorables lors de la phase de reperfusion expliquent que l'effet neuroprotecteur persiste alors même que l'hypothermie est mise en œuvre après la phase d'ischémie ou d'anoxie [3].

De ces effets bénéfiques sur le cerveau, découlent trois grandes familles d'indications thérapeutiques à l'hypothermie en réanimation. Les deux premières : l'arrêt cardiaque et l'hypoxie-ischémie néonatale sont largement admises, la dernière concernant le traumatisme crânien et le traitement de l'hypertension intracrânienne réfractaire est beaucoup plus controversée. On peut inclure certains malades de neuroréanimation à cette dernière si l'on considère les lésions cérébrales au sens large (accident vasculaire cérébral ischémique, hémorragie sous arachnoïdienne, lésion médullaire cervicale) même s'il n'existe pas de consensus établi.

2. Indication

2.1. Arrêt cardiaque

La place de l'hypothermie est décrite dans l'indication de l'arrêt cardio-respiratoire depuis le milieu des années 50. Le niveau de preuve s'est renforcé par la suite pour aboutir à deux essais randomisés contrôlés en 2002 publiés dans le prestigieux NEJM [4,5].

Dans la première étude, monocentrique, 77 patients sont randomisés pour recevoir une hypothermie à 33°C pendant 12h, 2h au maximum après l'arrêt cardiaque. L'autre groupe de patients reste en normothermie. Dans le groupe

hypothermie, 49 % des patients ont une bonne évolution neurologique *versus* 26 %. L'odd ratio d'une bonne évolution neurologique est de 5,25 (IC 95 : 1,47-18,76, $p = 0,011$) [4].

Dans la deuxième étude randomisée en aveugle sur le devenir, 273 patients sont inclus ; 136 sont traités par hypothermie à 32-34° (pendant 24h au minimum ; les autres restent en normothermie ; 55 % des patients traités par hypothermie contre 39 % vont bien évoluer. Les résultats sont comme précédemment significatifs avec un risque relatif de bonne évolution de 1,4 [IC 95 : 1,08- 1,81]). Ces résultats sont mêmes significatifs en terme de mortalité avec un gain dans le groupe hypothermie : RR 0,74 [IC 95 : 0,58-0,94] [5].

Une métaanalyse prenant en compte ces deux études plus une troisième semblable en termes de résultats, renforçait les convictions avec un risque relatif à 1,68; (IC 95 à 1,29–2,07) [6]. Le nombre de patient à traiter pour obtenir un résultat bénéfique était calculé à 6 [4,7,13].

Néanmoins, ces études princeps ne portent que sur des malades en arrêt cardiorespiratoire avec un rythme initial de type tachycardie ou fibrillation ventriculaire pris en charge en extra hospitalier. Ainsi, il existe une controverse sur les autres causes d'arrêt cardiaque avec une étude française ne retrouvant pas de bénéfice à une hypothermie pour les autres rythmes que fibrillation ventriculaire (FV) et tachycardie ventriculaire (TV) et une étude autrichienne qui y parvient [8].

Dans cette étude française portant sur 437 arrêts cardiaques sur rythme non choquable, 261 patients bénéficient d'une hypothermie modérée ; 68 vont avoir une bonne évolution neurologique avec un odd ratio non significatif 0,71 [0,37-1,36] [8]. L'étude autrichienne portant sur 374 patients dont 135 sont mis en hypothermie à 32-34°C pour un arrêt cardiaque sur rythme non choquable prouve le contraire : l'OR d'un bon pronostic pour une hypothermie est à 1,84 pour un IC 95 non significatif (1,08-3,13) [9].

Un certain consensus peut être trouvé avec les recommandations internationales de l'American Heart Association de 2010 qui préconisent de mettre en hypothermie modérée tout patient qui présente un ACR (entre 32 et 34°C) et ce pour 12 à 24h quel que soit le rythme ; recommandation grade I pour le FV et TV extrahospitalière et IIB pour les autres origines de patients ou les rythmes non chocables.

2.2. Anoxie néonatale

Une autre indication consensuelle d'utilisation de l'hypothermie est l'hypoxémie néonatale.

Les recommandations semblent assez claires avec des essais randomisés et un bon niveau de preuve [10-13]. Une métaanalyse de trois des grands essais randomisés regroupant 767 enfants dont 381 en hypothermie conclut à un effet favorable de l'hypothermie lors d'une anoxie néonatale (RR 0,81 pour IC 95 % 0,71-0,93). Il faudrait traiter 9 enfants pour obtenir un effet favorable (IC 95 % : 5-25). Les conditions de l'hypothermie sont bien codifiées avec une hypothermie dans les 6 heures suivant l'anoxie néonatal pour une durée de 72h à une température de 33,5- 34,5°C, le réchauffement doit être progressif (sur 4 heures).

2.3. Traumatisme crânien

Dans le traumatisme crânien, l'hypothermie peut être discutée à visée neuroprotectrice ou dans le traitement d'une hypertension intracrânienne.

2.3.1. A visée neuroprotectrice

La littérature à ce sujet est abondante depuis les années 90. Une des principales premières études en faveur de l'hypothermie était celle de Marion et coll. en 1997. Dans cette étude portant sur 82 patients, une hypothermie des 36 premières heures débutée à partir de la 10^{ème} heure permettait de contrôler la PIC de manière significative et montrait une différence significative en terme de devenir (bon versus mauvais) pour un sous-groupe de patient au score de Glasgow les moins bas (5-7) ; un OR avait été calculé à 0,2 (0,1-0,9) alors que les résultats restaient non significatifs pour l'ensemble des patient : OR 0,5 (0,2-1,2) [14].

Ces résultats très prometteurs devaient malheureusement ne pas être confirmés par une autre étude du NEJM publiée en 2001 par Clifton et coll. Dans leur étude de plus grande envergure ; 392 patients sont randomisés pour recevoir soit une normothermie soit une hypothermie à 33°C pendant 48h dans les 10 h du

traumatisme, l'évolution des patients était similaire avec 57 % de mauvaise évolution [15].

La revue systématique de la littérature de l'équipe de la Cochrane data base sur l'hypothermie effectuée par le groupe de Sydenham et coll. conclut à l'absence de preuve d'un bénéfice pour une utilisation de l'hypothermie chez les traumatisés crâniens graves [16].

De nombreuses autres études sont disponibles avec des niveaux de preuve différents, elles ont été synthétisées dans au moins neuf métanalyses ; une des plus importantes porte sur 12 études ; elle est à la limite de la significativité (OR 0,81 [0,69-0,96]) et a entretenu le débat [17].

Un coup de gourdin (sur le crâne ?) était assené en 2011 par l'étude NABIH II en défaveur de l'hypothermie dans le traumatisme crânien. Dans cette étude randomisée contrôlée portant sur 232 traumatisés crâniens graves, il n'était pas montré d'effet sur le devenir ni la mortalité du groupe de patients recevant une hypothermie à 35°C malgré un début très précoce (2,5h). Seul un sous-groupe de patients (hématomes sous duraux opérés) semblait bénéficier d'une hypothermie thérapeutique [18].

Le débat n'est pour autant toujours pas clos puisque deux études randomisées et contrôlées sont en cours : EUROTHERM débutée en novembre 2009 qui prévoit d'inclure 1800 patients et qui traite les accès de PIC réfractaire par hypothermie et l'étude POLAR où une hypothermie à 33°C est réalisée pendant plus de 72h et suivie d'un réchauffement titré sur la PIC. Cette étude débutée en novembre 2010 a prévu d'inclure 512 patients.

2.3.2. A visée de contrôle de l'HTIC

A l'image de l'étude EUROTHERM, l'utilisation de l'hypothermie semble s'orienter plutôt vers un traitement de l'HTIC réfractaire que vers une attitude prophylactique à visée neuroprotectrice où tous les patients sans distinction seraient traités car en dehors de NABIH II toutes les études montrent que l'hypothermie diminue la PIC [19].

Cependant, un des principaux mécanismes de réduction de la PIC semble être la diminution du métabolisme basal avec une réduction de la PaCO₂. Une étude française de Viguié et coll. a montré que lorsque l'on normalisait la PaCO₂ après une

mise en hypothermie, la PIC qui diminuait initialement reprenait ses valeurs initiales [20].

Il faut rappeler le danger d'une hyperventilation qui engendre une baisse de la capnie et une vasoconstriction secondaire. Il est clairement établi que cette dernière augmente les territoires ischémiques. Il existe d'ailleurs des recommandations fortes pour maintenir une normoventilation chez le patient cérébrolésé [21].

D'autre part, des travaux expérimentaux et cliniques montrent une absence d'amélioration voir une aggravation de l'oxygénation cérébrale lors d'une hypothermie (baisse de la P_{tiO_2} de 33 ± 24 mmHg à 30 ± 22 mmHg $p < 0.005$) [22,23].

Il existe aussi des modifications de la courbe de dissociation de l'hémoglobine induite par l'hypothermie. Ainsi à PaO_2 constante, la $SvJO_2$ sera plus élevée et peut donc masquer une désaturation [24].

Toute la question est de savoir si la baisse du débit sanguin cérébral est couplée avec une baisse du métabolisme. Pour les défenseurs de l'hypothermie, l'existence d'un découplage entre le débit sanguin cérébral et la $CMRO_2$ lors d'une hypothermie rendrait son utilisation bénéfique en opposition à l'hyperventilation où le couplage débit-métabolisme serait conservé (effet néfaste reconnu de l'hyperventilation)

Malgré tous ces écueils et interrogations, l'hypothermie reste dans l'arsenal thérapeutique de très nombreuses équipes lors des HTIC réfractaires avec un niveau de preuve pas plus solide que d'autres traitements comme les barbituriques ou la craniectomie par exemple.

En l'état actuel des choses, l'hypothermie est un traitement qui n'est pas référencé dans les recommandations actuelles mais admis par de nombreuses équipes lors des HTIC dites « réfractaires ».

2.3.3. Autres cérébrolésions

L'accident vasculaire cérébral est une des voies de recherche prometteuse pour l'hypothermie.

Les travaux expérimentaux sur un modèle d'AVC animal montrent une diminution de la zone infarctique de 44 % [IC 95 : 40-47] [25].

Malheureusement, les résultats cliniques ne sont pas aussi nets : dans l'étude IctUs-L (les patients victimes d'AVC sont thrombolysés et randomisés pour recevoir ou non une hypothermie), les résultats sont non significatifs en terme de devenir et de mortalité avec même un taux de complications supérieur dans le bras hypothermie (50 % vs 10 % de pneumopathie) [26].

Une récente métaanalyse sur le sujet concluait à l'absence de preuve pour utiliser l'hypothermie lors de l'AVC [27].

Plusieurs essais sont en cours pour répondre à cette question comme l'étude IctUS 2/3 ayant prévue d'inclure 400 patients.

D'autres pathologies sont des voies de recherche à l'étude : encéphalopathie hépatique, l'hémorragie sous arachnoïdienne, l'état de mal épileptique, le choc cardiogénique, les blessés médullaires.

2.3.4. Digression sur la normothermie

L'hypothermie fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature mais il ne faut jamais perdre de vue que la norme est comme son nom l'indique la normothermie. Or nous savons que l'hyperthermie est très délétère pour le cérébrolésé. De plus l'hyperthermie augmente considérablement la PIC [28]

L'hyperthermie est très fréquente et pas toujours facile à contrôler en particulier chez les traumatismés crâniens. D'autre part la température cérébrale est parfois différente de la température centrale (classiquement 1°C) mais peut varier dans une étude en moyenne de 0,3°C avec des bornes hautes et basses de - 0,7 à 2,3°C [29].

La place des systèmes de contrôle de la température est particulièrement intéressante dans cette indication et toute une littérature est en train d'apparaître sur ce sujet [30].

3. Effets secondaires de l'hypothermie

Les effets délétères de l'hypothermie sont nombreux et ont fait l'objet d'une publication très complète dans les AFAR [31].

Si l'on se penche plus particulièrement sur les effets secondaires pour les patients traumatisés crâniens graves, plusieurs types d'effets secondaires sont retrouvés.

Dans un premier temps les effets secondaires retrouvés sont conceptuels. En effet l'hypothermie a montré qu'elle entraînait une hypocapnie et que c'était majoritairement son effet sur la diminution de PIC observée. Cette partie a déjà été développée dans l'exposé et ne sera pas redéveloppée ici.

Ensuite surviennent les nombreux autres effets secondaires, d'abord des conséquences cardiovasculaires. Il a été montré que le recours au remplissage vasculaire augmentait ; il en était de même pour l'utilisation de catécholamines [15]. On retrouve une bradycardie, une baisse du débit cardiaque et une hypotension artérielle.

Une étude rapporte une diminution des compétences cardiaques du ventricule gauche lors d'une hypothermie ; les conséquences portent essentiellement sur la fonction diastolique, la fonction cardiaque droite restant conservée. Ces éléments sont potentiellement délétères sur l'hémodynamique générale des patients traumatisés crâniens graves. De plus l'hémodynamique est beaucoup sollicitée dans la thérapie hypertensive qui suit le concept de Rosner chez les traumatisés crâniens graves et toute dysfonction myocardique est à risque d'une défaillance. Néanmoins cette étude montre une stabilité du débit cardiaque [32]. Enfin ont été décrits des troubles du rythme ou des spasmes coronaires lors d'hypothermie trop profonde et surtout lors du réchauffement.

L'autre conséquence la plus préoccupante lors d'une hypothermie reste son impact sur la coagulation. Une étude portant sur 16 patients mis en hypothermie pour de la neurochirurgie rapporte des modifications de la coagulation avec une relative thrombopénie mais aussi une thrombopathie et une modification de l'hémostase primaire avec surtout une diminution très faible de la voie extrinsèque comme le montre la diminution modérée du TP (de $85,7 \pm 13$ à $81,9 \pm 11$, $p < 0,005$) [33]. Les modifications biologiques de l'hémostase semblent donc faibles même si ces résultats doivent être tempérés du fait que les tests sont réalisés lors d'une hypothermie de très courte durée. Sur le plan clinique, une étude montre même que l'hypothermie ne modifie pas le risque de ressaignement intracérébral (30 *versus* 31 %) [34]. Néanmoins ces résultats encourageants doivent être fortement tempérés par les conséquences délétères de l'hypothermie lors d'un polytraumatisme par une

majoration du saignement ; l'hypothermie avec l'acidose et hypocoagulabilité sont au cœur du concept de la triade létale hémorragique [35].

L'hypothermie (de même que les barbituriques) conduit par ailleurs à majorer les risques infectieux. Le diagnostic est rendu difficile par le fait que les critères de pneumopathies nosocomiales sont absents (pas de fièvre, leucopénie). L'association hypothermie et barbituriques semble d'ailleurs cumulative [36]. Par ailleurs, depuis les années 90, il est démontré que l'hypothermie peropératoire est un facteur de risque d'infection du site opératoire [37].

Les milieux intérieurs sont modifiés par l'hypothermie qui entraîne une hypophosphatémie et une hypomagnésémie qu'il faudra contrôler [38]. Surtout il peut exister d'importants troubles de la kaliémie. Là encore, il pourrait exister un effet cumulatif avec les barbituriques eux aussi bien connus pour entraîner des modifications majeures de la kaliémie. La période du réchauffement est probablement la plus à risque pour ces désordres métaboliques [39].

Des modifications endocriniennes sont également à craindre avec des hyperglycémies sévères voir des modifications des hormones thyroïdiennes [40,41]. Des troubles de l'alimentation entérale peuvent survenir avec quelques cas rapportés de pancréatites nécrotiques [42]. Des perturbations du cytochrome P450 sont également possible avec un risque accru de surdosage [43].

Il ne faut pas négliger les risques liés au cathéter (risque de thrombose) chez des patients à fort risque thrombotique souvent non anti-coagulés à la phase initiale [44]. Il existe par ailleurs un très fort risque de sur-traitement (hypothermie trop profonde et inférieure à 35°C) avec un contrôle de la température plus ou moins asservi et réactif [45,46].

Le moment le plus critique lors d'une hypothermie est le réchauffement avec un grand risque d'hyperhémie cérébrale et d'augmentation de la pression intracrânienne. Il est donc recommandé de réchauffer les patients le plus doucement possible sous contrôle d'un monitoring sans hésiter à revenir en arrière en cas de mauvaise tolérance. La vitesse du réchauffement et sa mauvaise tolérance sont probablement les points clé de la faillite pour de nombreuses études à prouver l'intérêt de l'hypothermie chez le traumatisé crânien grave et expliquent en partie les polémiques sur les design d'étude. [47]

4. Modalités de mise en œuvre

Différentes méthodes existent pour diminuer la température, ce sont les méthodes internes ou externes [48].

La méthode probablement la plus ancienne mais qui reste très efficace utilise des solutés froids. Elle est très efficace puisque 30 à 60 ml/kg de salé isotonique ont montré qu'ils diminuaient la température centrale de 1 à 2,5 °C [49]. Cette technique n'a d'ailleurs pas montré d'incidence sur la fonction myocardique (absence d'OAP dans les études). Cette méthode ne peut être utilisée qu'au moment de l'induction de l'hypothermie car elle a montré son épuisement dans le temps [50].

Pour les méthodes externes, elles sont très nombreuses, souvent artisanales (packs de glace, tunnel froid, patchs adhésifs d'eau ou de gel, refroidissement sélectif avec des casques ou dispositif intra-nasal). Ces techniques sont plus ou moins efficaces, stables et exposent parfois à des risques (électrocution, gelures, un des risques principal est celui d'une température excessivement basse « overcooling » délétère) [51].

Les industriels ont mis au point des techniques plus modernes et plus efficaces (couverture à eau), avec système de « feed back » sur la température centrale. Ces dernières permettent de mieux contrôler la température mais aussi le réchauffement [43]. Le prix est bien entendu exorbitant.

A noter que les deux études princeps sur l'ACC utilisaient des techniques ultrasimples de type pack de glace ou couverture à air [4,5].

On peut pour mémoire citer quelques méthodes anecdotiques de refroidissement par technique sélective cérébrale chez l'enfant [52].

Pour les méthodes internes, ce sont des cathéters intravasculaires qui semblent avoir le meilleur rendement en terme de stabilité de température et de délai d'obtention d'une température cible. Néanmoins ces résultats sont à mettre en balance avec un risque accru de thrombose veineuse profonde (jusqu'à 75 % si laissé plus de 4 jours) [45]. Une étude randomisée comparant invasif *versus* non invasif et portant sur plus de 167 patients montre une équivalence en terme de devenir et de mortalité [53].

Pour clore ce chapitre, il faut rappeler que les recommandations ne préconisent aucun système vis-à-vis d'un autre.

5. Conclusion

L'hypothermie est un puissant neuroprotecteur recommandé lors de l'arrêt cardiaque et de l'anoxie néonatale. Les autres indications potentielles (traumatisme crânien, AVC...) ne font pas l'objet de recommandations à ce jour et ces techniques sont utilisées comme thérapeutiques ultimes. Les effets secondaires de ce traitement sont nombreux et doivent être pris en considération. Le réchauffement est une période critique et doit être progressif et basé sur la tolérance du patient. Aucun dispositif invasif ou non invasif n'a montré de supériorité mais tout système qui est asservi à la température est à utiliser préférentiellement.

Bibliographie

- [1] Bruder N, Velly L, Codaccioni J-L. Hypothermie et hypertension intracrânienne. *Ann Françaises Anesthésie Réanimation* 2009;28:365–70.
- [2] Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:267–78.
- [3] Zhang H, Zhou M, Zhang J, Mei Y, Sun S, Tong E. Therapeutic effect of post-ischemic hypothermia duration on cerebral ischemic injury. *Neurol Res* 2008;30:332–6.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Müllner M, et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:414–8.
- [8] Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, et al. Is Hypothermia After Cardiac Arrest Effective in Both Shockable and Nonshockable Patients? Insights From a Large Registry. *Circulation* 2011;123:877–86.
- [9] Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2011;82:1162–7.
- [10] Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulse TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32:11–7.
- [11] Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663–70.
- [12] Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574–84.
- [13] Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349–58.
- [14] Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:540–6.
- [15] Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR Jr, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556–63.
- [16] Sydenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. In: The Cochrane Collaboration, Sydenham E, editors. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
- [17] McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC, Moher D, Hutchison JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA J Am Med Assoc* 2003;289:2992–9.
- [18] Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2011;10:131–9.

- [19] Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2011;10:131–9.
- [20] Vigué B, Geeraerts T, Le Guen M, Engrand N, Ract C. [Therapeutic hypothermia]. *Ann Françaises Anesthésie Rénanimation* 2006;25:838–44.
- [21] Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, Smielewski P, Aigbirihio F, Donovan T, et al. Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Care Med* 2002;30:1950–9.
- [22] Soukup J, Zauner A, Doppenberg EMR, Menzel M, Gilman C, Bullock R, et al. Relationship between brain temperature, brain chemistry and oxygen delivery after severe human head injury: the effect of mild hypothermia. *Neurol Res* 2002;24:161–8.
- [23] Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 2002;88:188–92.
- [24] Tremey B, Vigué B. [Changes in blood gases with temperature: implications for clinical practice]. *Ann Françaises Anesthésie Rénanimation* 2004;23:474–81.
- [25] Van der Worp HB, Sena ES, Donnan GA, Howells DW, Macleod MR. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain J Neurol* 2007;130:3063–74.
- [26] Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke J Cereb Circ* 2010;41:2265–70.
- [27] Lakhan SE, Pamplona F. Application of mild therapeutic hypothermia on stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke Res Treat* 2012;2012:295906.
- [28] Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, Yamaguchi S, Ishikawa K, Shigemori M. Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism. *Neurosurgery* 2003;52:102–111; discussion 111–112.
- [29] Rossi S, Zanier ER, Mauri I, Columbo A, Stocchetti N. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:448–54.
- [30] Hoedemaekers CW, Ezzahti 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 Lond Engl* 2007;11:R91.
- [31] Francony G, Decléty P, Bouzat P, Picard J, Payen J-F. [Hazards of therapeutic hypothermia]. *Ann Françaises Anesthésie Rénanimation* 2009;28:371–4.
- [32] Kuwagata Y, Oda J, Ninomiya N, Shiozaki T, Shimazu T, Sugimoto H. Changes in left ventricular performance in patients with severe head injury during and after mild hypothermia. *J Trauma* 1999;47:666–72.
- [33] Kettner SC, Sitzwohl C, Zimpfer M, Kozek SA, Holzer A, Spiss CK, et al. The effect of graded hypothermia (36 degrees C-32 degrees C) on hemostasis in anesthetized patients without surgical trauma. *Anesth Analg* 2003;96:1772–1776, table of contents.
- [34] Resnick DK, Marion DW, Darby JM. The effect of hypothermia on the incidence of delayed traumatic intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 1994;34:252–255; discussion 255–256.
- [35] Tieu BH, Holcomb JB, Schreiber MA. Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J Surg* 2007;31:1055–64.
- [36] Ishikawa K, Nagase T, Nakajima D, Seki N, Ohira M, Miyajima N, et al. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. VIII. 78 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro. *DNA Res Int J Rapid Publ Reports Genes Genomes* 1997;4:307–13.
- [37] Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996;334:1209–15.

- [38] Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, Vandertop WP, Girbes ARJ. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 2002;28:1563–73.
- [39] Jaffres P, Broux C, Falcon D, Lavagne P, Jacquot C. Dyskalemia and cerebral insult: therapeutic barbiturate coma, endogenous catecholamine release or both? *Intensive Care Med* 2004;30:1694.
- [40] Lehot JJ, Piriz H, Villard J, Cohen R, Guidollet J. Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Chest* 1992;102:106–11.
- [41] Meissner W, Krapp C, Kauf E, Dohrn B, Reinhart K. Thyroid hormone response to moderate hypothermia in severe brain injury. *Intensive Care Med* 2003;29:44–8.
- [42] Ura H, Asai Y, Mori K, Nara S, Yoshida M, Itoh Y. Total necrosis of the pancreas and renal cortex secondary to hypothermia therapy. *J Trauma* 2002;52:987–9.
- [43] Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 2007;35:2196–204.
- [44] Gentile A, Petit L, Masson F, Cottenceau V, Bertrand-Barat J, Freyburger G, et al. Subclavian central venous catheter-related thrombosis in trauma patients: incidence, risk factors and influence of polyurethane type. *Crit Care Lond Engl* 2013;17:R103.
- [45] Simosa HF, Petersen DJ, Agarwal SK, Burke PA, Hirsch EF. Increased risk of deep venous thrombosis with endovascular cooling in patients with traumatic head injury. *Am Surg* 2007;73:461–4.
- [46] Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, Soar J, Ong MEH, 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:S490–494.
- [47] Iida K, Kurisu K, Arita K, Ohtani M. Hyperemia prior to acute brain swelling during rewarming of patients who have been treated with moderate hypothermia for severe head injuries. *J Neurosurg* 2003;98:793–9.
- [48] Seder DB, Van der Kloot TE. Methods of cooling: practical aspects of therapeutic temperature management. *Crit Care Med* 2009;37:S211–222.
- [49] Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, 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.
- [50] 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.
- [51] Heard KJ, Peberdy MA, Sayre MR, Sanders A, Geocadin RG, Dixon SR, et al. A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:9–14.
- [52] Wang H, Olivero W, Lanzino G, Elkins W, Rose J, Honings D, et al. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg* 2004;100:272–7.
- [53] Tømte Ø, Drægner T, Mangschau A, Jacobsen D, Auestad B, Sunde K. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 2011;39:443–9.