

Conséquences de l'hypothermie peropératoire

J Fusciardi, F Lebrun

Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital Jean Bernard, CHU, 86000 Poitiers

POINTS ESSENTIELS

- Dans la plupart des chirurgies, l'hypothermie non intentionnelle, même modérée, doit être prévenue, car elle complique le réveil et peut augmenter la morbidité postopératoire.
- Au réveil, elle induit : frisson, hypoventilation alvéolaire potentielle, augmentation de la durée du séjour, ischémie myocardique.
- La morbidité cardiovasculaire de l'hypothermie existe en dehors du frisson.
- L'hypothermie modérée augmente le saignement et la transfusion.
- L'hypothermie est aussi un facteur d'infection pariétale accrue et de durée d'hospitalisation augmentée.
- Une hypothermie modérée suffit à améliorer la tolérance à l'ischémie cérébrale expérimentale transitoire. L'implication clinique de ceci n'est pas claire, notamment en chirurgie cardiaque, où l'intérêt de l'hypothermie systématique est discuté.

Classiquement 50-65 % des patients de chirurgie générale opérés sous anesthésie générale ou spinale développent une hypothermie non intentionnelle, définie comme modérée ($\geq 34^{\circ}\text{C}$) (*mild hypothermia* des auteurs anglo-saxons) [1] [2] [3]. Même en cas de chirurgie hémorragique ou de terrains à risque, les méthodes actuelles de prévention, dominées par le réchauffement actif de la peau au contact de l'air ambiant, permettent d'empêcher des hypothermies marquées. C'est la raison pour laquelle nous n'envisagerons ici qu'essentiellement les conséquences de l'hypothermie modérée.

En dehors de situations chirurgicales particulières, pour la majorité des actes chirurgicaux, l'hypothermie est un phénomène non désiré, insidieux, potentiellement ou effectivement délétère. Sa morbidité prouvée ou potentielle s'exprime en période postopératoire, soit au réveil (frisson, interférences pharmacocinétiques, ischémie myocardique, hypoxémie), soit en période postopératoire (saignement, infection).

Nous envisagerons d'abord ces effets post-opératoires indésirables, avant de discuter la place possible de l'hypothermie volontaire dans des situations particulières : ischémie cérébrale, chirurgie cardiaque.

CONSÉQUENCES POSTOPÉRATOIRES INDÉSIRABLES OU MORBIDES

Hypothermie et réveil de l'anesthésie

La disparition des effets résiduels de l'anesthésie s'accompagne d'une remontée parallèle du seuil inférieur de déclenchement des mécanismes de lutte contre le froid, qui se rapproche du seuil physiologique de 36,6°C de température corporelle moyenne [4] [5]. En cas d'hypothermie persistante, on observe alors les mécanismes de protection : vasoconstriction, frissons.

Frisson

Caractéristiques

Par le passé certaines discussions ont eu lieu quant à la nature « thermorégulatrice » du tremblement observé au réveil. Les auteurs ont initialement attribué ces mouvements involontaires, soit à une désinhibition d'un réflexe spinal [6], soit à la douleur postopératoire, soit à la libération de substances pyrogènes, soit à une diminution de l'activité sympathique [7], soit à des contractions toniques induites par un halogéné [8] et non à une réponse thermorégulatrice.

Il devient alors difficile, devant un tremblement, d'identifier un frisson. Ce problème a été démembré par 2 études [7] [9]. Sessler et al ont déterminé à partir d'une étude clinique et électromyographique chez des volontaires sains, des critères permettant de distinguer un frisson thermorégulateur d'un autre tremblement non thermorégulateur. Selon ces auteurs, le frisson se caractérise comme un tremblement survenant exclusivement au cours d'un stress hypothermique s'accompagnant d'une vasoconstriction cutanée et de signes électromyographiques spécifiques qui sont de deux types : une contraction tonique *waxing and waning* [7] [9], dont l'analyse spectrale retrouve un rythme ondulatoire de 4 à 8 cycles par minute, et des clonus avec mouvements de flexion de 5 à 7 Hz qui apparaissent chez le patient hypotherme, et qui résulteraient d'une modification du frisson thermorégulateur par les substances anesthésiques. Le seuil de déclenchement, situé au-dessous de 36,5°C, dépend de la température corporelle moyenne, où la température centrale intervient pour 66-80 % et la température cutanée moyenne pour 20-33 % [4] [10]. Ceci explique que le sujet normal puisse déclencher un frisson en rapport avec le seul abaissement, rapide et intense, de la température cutanée sans que la température centrale soit encore abaissée [11], ou qu'un sujet normal ayant une température centrale abaissée puisse ne pas déclencher un frisson si la température cutanée est maintenue par une lampe radiante [12] [13]. L'amplitude du frisson thermorégulateur augmente avec l'allègement de l'anesthésie, et le seuil de déclenchement a été déterminé à 0,4 % téléexpiratoire pour l'isoflurane [7]. Les connexions nerveuses et les neurotransmetteurs par lesquels le signal chemine de l'hypothalamus vers les fibres musculaires squelettiques restent très mal connus [14].

Implications

Le frisson thermorégulateur est responsable d'un inconfort du patient, durable dans la mémoire, d'une augmentation de la pression intra-oculaire, d'une augmentation de la tension au niveau des cicatrices majorant la composante pariétale de la douleur postopératoire [15].

Il est également impliqué dans l'hypoventilation alvéolaire et l'ischémie myocardique postopératoires.

Conséquences ventilatoires du frisson et de l'hypothermie

Les conséquences du frisson sur le métabolisme sont d'amplitude très variable. Pour certains, le frisson thermorégulateur est responsable d'une augmentation de 135 à 486 % de la consommation en oxygène ($\dot{V}O_2$) par rapport à des patients non frissonnants. Cette augmentation de la $\dot{V}O_2$ s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque, d'une baisse de la $S\dot{V}O_2$, d'une élévation de la pression artérielle systolique ainsi que des taux circulants de norépinéphrine et épinéphrine [16]. Chez le sujet sain, il n'existe aucune relation entre la $\dot{V}O_2$ et la PaO₂, ce qui est en faveur d'une bonne adaptation de la ventilation à la demande métabolique [17]. En revanche, lorsque la réserve ventilatoire est diminuée ou que le shunt intrapulmonaire est augmenté en période postopératoire, le frisson s'accompagne d'hypoxémie [17]. Chez des patients âgés ou en cas d'imprégnation morphinique persistante, deux facteurs qui influent sur la réponse thermorégulatrice et le seuil de déclenchement du frisson [18] [19], l'augmentation de $\dot{V}O_2$ est plus limitée (+ 30 %) [20].

L'hypothermie provoque une hypoventilation alvéolaire d'importance variable. La diminution de la ventilation minute, par baisse du volume courant (VT) et de la fréquence respiratoire, ne concernerait que des hypothermies marquées (< 31°C). Ainsi, chez deux groupes de chiens, l'un en hypothermie marquée, l'autre en normothermie, endormis à concentrations équivalentes d'halothane, l'hypoventilation alvéolaire est plus marquée en hypothermie [21]. Pour des hypothermies moindres (32 à 36°C), la dépression ventilatoire est moindre : le VT reste stable, mais la commande ventilatoire reste déprimée car le débit inspiratoire moyen augmente (VT/TI). De plus, l'hypothermie marquée (< 31°C) altère aussi la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie [22] [23]. Finalement, chez un patient encore hypotherme au réveil, deux facteurs peuvent majorer l'hypoventilation alvéolaire habituelle : augmentation de la demande métabolique par le frisson et dépression de la commande ventilatoire par l'hypothermie modérée. Ceci, indépendamment de l'interférence cinétique entre hypothermie et élimination des produits de l'anesthésie [24].

Conséquences de l'hypothermie sur la pharmacocinétique des produits d'anesthésie

La pharmacocinétique de toutes les substances utilisées en anesthésie est modifiée par l'hypothermie. Ainsi, la CAM des halogénés est diminuée par l'hypothermie de 5 %/°C ce qui peut entraîner un retard de réveil [25]. De plus tous les halogénés modifient le seuil de vasoconstriction et cela, de manière inversement proportionnelle à leur concentration. Par exemple, l'isoflurane diminue le seuil de vasoconstriction de 3°C par volume % d'isoflurane téléexpiratoire [26]. Ainsi, les patients soumis à de fortes concentrations d'halogénés auront une susceptibilité plus grande à l'hypothermie. L'intensité de la vasoconstriction, lorsqu'elle apparaît, ne semble pas différente entre un entretien par fentanyl/N₂O comparé à un entretien par isoflurane/N₂O [26].

In vitro, l'affinité de la morphine pour les récepteurs mu diminue (augmentation de la constante de dissociation : K_a) en hypothermie, alors que l'affinité pour la naloxone ne semble pas altérée [27]. De plus, si la t_{1/2} alpha n'est pas modifiée par une température à 30°C, en

revanche, à la fois la $t_{1/2}$ bêta, la concentration plasmatique et la concentration dans le LCR sont augmentées [28]. L'administration de morphinique doit donc être prudente chez les patients hypothermes, au moment du réveil.

L'action des curares est également modifiée par l'hypothermie. Les curares de durée d'action intermédiaire (vécuronium, atracurium) ont une durée de récupération du bloc neuromusculaire augmentée de 45 % pour le vécuronium et de 60 % pour l'a atracurium [29] [30]. En revanche, le délai d'action du vécuronium n'est pas modifié par une baisse de la température. La physiopathologie des modifications de la cinétique des curares n'est pas connue. Dans l'étude de Heier et al, la durée de l'antagonisation par la néostigmine n'est pas prolongée par l'hypothermie chez cinq patients étudiés [31]. L'hypothermie rend imprécis le monitoring de la curarisation. En effet, il existe une relation linéaire entre la réduction de l'amplitude du Twitch (10-15 %/°C) au niveau de l'adducteur du pouce et la baisse de la température centrale [31]. L'implication clinique est double : d'une part, il existe un risque de curarisation résiduelle au réveil ; d'autre part, pour améliorer la fiabilité du monitoring, il faut réchauffer soit le corps entier soit le site de mesure pour obtenir une température supérieure à 35-35,5°C [31].

Concernant les narcotiques IV, seul le propofol a fait l'objet d'une étude pharmacocinétique. Deux minutes après l'injection, les concentrations plasmatiques sont augmentées de 24 % chez des patients maintenus à 34°C par rapport à ceux maintenus à 37°C. Ni le volume de distribution, ni le débit sanguin hépatique ne sont différents entre les deux groupes. Cet effet résulte d'une diminution de la clairance intercompartimentale dans un modèle à trois compartiments [30]. Afin de diminuer les effets secondaires du propofol (hypotension artérielle) chez le patient hypotherme, la posologie devra donc être diminuée.

L'augmentation de puissance des hypnotiques et le ralentissement du métabolisme des drogues expliquent qu'une hypothermie peropératoire modérée retarde la sortie de salle de surveillance postinterventionnelle (SSPI). Ainsi, en chirurgie digestive, une température de 34,8°C en fin d'intervention prolonge le réveil de 40 min, lorsque la température n'est pas prise en compte dans les critères de sortie du réveil. Lorsque la normothermie est intégrée comme critère de sortie, la durée de séjour en SSPI augmente de 90 min. Ceci est un facteur d'augmentation des coûts. Les déterminants indépendants d'une prolongation de séjour en SSPI après chirurgie digestive (estomac, côlon) sont la température de fin d'intervention et l'âge élevé des patients [32].

Frisson, hypothermie et ischémie myocardique

L'hypothermie modérée est responsable d'arythmies cardiaques, d'une augmentation des résistances vasculaires systémiques et d'une déviation de la courbe de Barcroft vers la gauche entraînant une diminution de la libération périphérique de l'O₂ [33]. De plus, comme évoqué précédemment, le réveil peut s'accompagner d'une augmentation de la consommation en O₂ majorée par le frisson thermorégulateur [34]. Dès lors, le déséquilibre de la balance myocardique en O₂ pourrait expliquer la survenue plus fréquente d'ischémie myocardique postopératoire ou troubles du rythme ventriculaire en cas d'hypothermie persistante [24]. En fait, le frisson du réveil n'explique pas l'ensemble de la morbidité cardiovasculaire liée à l'hypothermie de fin d'intervention [24] [35] [36]. Chez 300 patients de chirurgie vasculaire, la survenue peropératoire d'ischémie myocardique et d'épisodes de tachycardie ventriculaire n'est pas liée au niveau de température centrale [34] [35]. Leur incidence est la même en normothermie (36,7°C) et en hypothermie (35,4°C). En revanche, en postopératoire

ces événements sont plus fréquents en cas d'hypothermie. Le frisson du réveil n'est pas en cause car son incidence ne diffère pas entre les deux groupes dans cette étude [35]. Ces événements résulteraient d'une élévation des catécholamines plasmatiques, qui sont multipliées par 7 pour une diminution de 1,2 °C de la température [36]. C'est donc la vasoconstriction thermorégulatrice, à laquelle est souvent associé le frisson thermorégulateur, qui serait à l'origine de l'ischémie myocardique. Au niveau thérapeutique cela implique qu'en cas de frissons chez le coronarien, ce n'est pas la curarisation mais l'approfondissement de l'anesthésie et/ou de l'analgésie qui est le traitement adapté. En d'autres termes il est suggéré que, de même que l'anesthésie générale abaisse la réponse catécholaminergique à l'hypothermie peropératoire, son utilisation au réveil d'un patient hypotherme et ischémique exerce un effet cardiaque favorable en freinant la réponse hormonale vasoconstrictrice au froid et/ou au réveil. La relation de cause à effet entre hypothermie et ischémie postopératoire est d'une haute probabilité car ces auteurs ont également identifié la prévention par le réchauffement peropératoire et la prémédication par β -bloquants comme étant deux prédicteurs indépendants de la réduction de morbidité cardiovasculaire postopératoire [35].

Prévention et traitement de l'hypothermie et du frisson postopératoire

Dans tous les cas, il est donc nécessaire de prévenir le frisson thermorégulateur et, lorsque celui-ci survient, de le traiter. La prévention, essentiellement par le réchauffement cutané peropératoire, doit avoir pour but de maintenir la température au-dessus de 36°C voire au-dessus de la température pré-induction [15].

Le traitement du frisson thermorégulateur postopératoire a fait l'objet d'une abondante littérature. Tous les morphiniques altèrent la thermorégulation par leurs liaisons aux récepteurs mu hypothalamiques dont la stimulation diminuerait de façon parallèle le seuil de déclenchement du frisson et le seuil de vasoconstriction. Cependant, la péthidine, dont la DE 50 est de 0,18 mg · kg⁻¹ [37], est plus efficace puisqu'elle diminue de manière deux fois plus importante le seuil du frisson par rapport au seuil de vasoconstriction et son action est peu inhibée par de fortes doses de naloxone (0,5 mg · kg⁻¹ · min⁻¹) [19]. Cette efficacité de la péthidine s'explique par une double action sur les récepteurs mu et sur les récepteurs kappa dont la localisation préférentielle est la moelle épinière [38] [39] [40]. Cependant, si l'objectif prioritaire est de maîtriser les conséquences métaboliques du frisson, la curarisation est alors plus efficace [41] [42].

Les α_2 -agonistes sont une alternative intéressante aux morphinomimétiques car il n'entraînent pas de nausées et vomissements postopératoires et ne sont pas responsables d'une sédation. La clonidine (75 µg ou 150 µg) et la dexmetomidine, dont l'affinité pour les récepteurs α_2 est dix fois plus importante, permettent de diminuer l'incidence du frisson thermorégulateur en diminuant son seuil de déclenchement. Certaines études ont montré que l'administration de clonidine à l'induction permettait de diminuer l'incidence du frisson, ainsi que la sensation subjective de froid perçue par le patient [16] [43] [44] [45]. De plus, en diminuant le tonus adrénergique, elle trouve logiquement sa place dans le traitement de l'état d'hyperadrénergie du réveil et la prévention de l'ischémie myocardique.

Le doxapram, même à petite dose (0,18 mg · kg⁻¹), analeptique du système nerveux central [37], et la kétansérine ont aussi été utilisés avec succès dans le traitement du frisson postopératoire.

Hypothermie et autres éléments de morbidité postopératoire

Hypothermie-coagulation et saignement périopératoire

Les études in vitro sur la coagulation montrent que l'hypothermie (< 34°C) altère à la fois l'hémostase primaire, en modifiant la fonction plaquettaire [46] et l'hémostase tertiaire en diminuant l'activité globale des facteurs de coagulation avec allongement des temps de thromboplastine et prothrombine [46] [47]. L'atteinte de la fonction plaquettaire se fait à plusieurs niveaux : diminution de la libération de thromboxane A2, internalisation de la glycoprotéine Ib-IX et expression membranaire de la protéine GMP-140 [46]. La conséquence sur le saignement per- et post-opératoire a fait l'objet d'une étude sur 60 patients opérés d'une arthroplastie de hanche. La perte sanguine et le nombre d'unités homologues de sang transfusé sont accrus par l'hypothermie peropératoire [48]. La perte sanguine induite par la seule baisse de 2°C de la température peropératoire est de 500 mL. L'incidence des transfusions homologues et le volume transfusé sont plus importants dans le groupe hypothermie par rapport au groupe normothermie (en moyenne par 24 h : hypothermes : 154 mL par patient ; normothermes : 55 mL par patient) [48]. Le mécanisme invoqué est une atteinte de la fonction plaquettaire plus que la fibrinolyse [49] ou un dysfonctionnement des facteurs de coagulation. Le rôle délétère de l'hypothermie sur l'hémostase et le saignement a également été démontré en chirurgie cardiaque. Ceci sera évoqué plus loin.

Hypothermie et infection

Au plan expérimental, il est montré que l'hypothermie favorise l'infection. Une diminution de la résistance à l'infection cutanée provoquée par l'inoculation d' *Escherichia coli* et de *Staphylococcus aureus* à des porcs guinéens est démontrée [50].

Au plan clinique, une étude récente a également démontré le rôle délétère de l'hypothermie peropératoire modérée dans le domaine de l'infection pariétale. Dans une étude sur 200 patients opérés d'une chirurgie colorectale, une hypothermie à 34,7°C est associée à 3 fois plus d'abcès de paroi, une production significativement moindre de collagène, avec cicatrisation ralentie (délai d'ablation des fils augmenté), une reprise de l'alimentation plus tardive, et une durée de séjour hospitalier allongée de 2,6 jours par rapport à la normothermie [51]. Les mécanismes invoqués sont à la fois vasomoteurs et immunitaires. En effet, l'hypothermie induit une vasoconstriction responsable d'une diminution de la pression partielle en O₂ des tissus favorisant la prolifération microbienne et retardant la cicatrisation, une diminution des capacités de chimiotactisme et de phagocytose des granulocytes, une diminution de la mobilité des macrophages, et de la production d'anticorps [52] [53].

HYPOTHERMIE ET ISCHÉMIE CÉRÉBRALE

Évolution du problème

Il n'est pas douteux qu'une diminution importante de la température cérébrale puisse réduire les lésions provoquées par des intervalles prolongés d'ischémie. Les exemples les plus anciens et les plus convaincants concernent l'arrêt circulatoire transitoire, utilisé essentiellement pour la chirurgie des cardiopathies congénitales complexes, ou de l'aorte thoracique horizontale, ou de malformations artérielles ou artérioveineuses cérébrales géantes. Il s'agit ici d'hypothermie très profonde à 18-20°C de température centrale autorisant un arrêt circulatoire de durée maximum 40-60 min [54] [55] ; à 28-30°C, une durée de 8-10 min est encore possible [56].

Cependant, l'hypothermie intentionnelle reste essentiellement confinée aux salles de chirurgie cardiaque, ceci sans doute pour deux raisons [57]. D'abord, parce que jusqu'à récemment, on a lié la protection cérébrale à l'importance de la réduction de la consommation cérébrale d'oxygène (CMRO₂). On sait maintenant qu'une faible baisse de la température cérébrale peut être bénéfique. Ensuite, parce que l'on cherche depuis longtemps à prévenir les conséquences néfastes de l'hypothermie du réveil, et que les méthodes préventives efficaces ne sont disponibles que depuis peu. Le développement récent de modèles d'études sur l'ischémie cérébrale des rongeurs amène à reconsidérer ce problème.

Mécanismes d'action

Consommation cérébrale d'oxygène

La CMRO₂ baisse de 7-10 % par diminution de 1°C de température centrale. On a longtemps pensé que ceci était le mécanisme bénéfique prédominant. Aujourd'hui, il peut être considéré comme accessoire, car la CMRO₂ est peu réduite par une hypothermie modérée (33-36°C), alors même que celle-ci offre une bonne neuroprotection [58].

Efficacité de l'hypothermie modérée

Elle est bien établie au plan expérimental. Plusieurs études, la plupart chez des rongeurs, plus rarement sur des animaux de poids supérieur, ont démontré qu'une hypothermie de l'ordre de 33° à 35,5°C améliore la tolérance à l'ischémie, lorsque celle-ci est réversible. Il s'agit de modèles d'ischémie globale [59] [60] et d'ischémie focale [61] [62] [63] [64] [65]. Ces niveaux d'hypothermie ne réduisent pourtant que faiblement la CMRO₂, la vitesse d'utilisation des stocks énergétiques (ATP, créatine...) et l'élévation des lactates. Ceci montre que la réduction des stocks énergétiques est mal corrélée à l'apparition des lésions ischémiques [60] ; et suggère que d'autres mécanismes sont en cause.

Mécanismes suspectés

L'ischémie, en augmentant la libération et en freinant la recapture présynaptique du glutamate, a pour effet d'augmenter sa concentration extraneuronale. Cette dé-régulation de concentration aboutirait à une suractivation des récepteurs NMDA et AMPA, provoquant l'influx neuronal de Ca²⁺, puis la libération de radicaux libres et l'arrêt de la fonction mitochondriale. Une hypothermie à 33°C est un frein puissant à l'accumulation extraneuronale du glutamate lors de l'ischémie [66]. Les catécholamines sont aussi libérées lors de l'ischémie et sont aussi impliquées dans les lésions. La libération centrale de dopamine lors de l'ischémie est réduite par l'hypothermie. D'autres médiateurs intracellulaires (couple calcium-calmoduline dépendant de la protéine-kinase II, couple protéine-kinase C, ubiquitine, NO) sont aussi préservés par une faible hypothermie.

Pour Todd et Warner [58], il y a trois phases physiopathologiques. La première, où la baisse du débit cérébral aboutit à une déplétion énergétique avec dépolarisation membranaire. Si l'ischémie est modérée, la dépolarisation membranaire pourrait être faiblement ralentie par les anesthésiques généraux ou l'hypothermie. La seconde va de la dépolarisation membranaire à la cascade métabolique. Cette phase est la plus influençable par l'hypothermie modérée ou par des antagonistes des neuromédiateurs excitateurs. La troisième est l'ischémie de reperfusion avec libération de radicaux libres. Ici le rôle de l'hypothermie et des anesthésiques paraît hypothétique.

Il reste à démontrer que cet effet bénéfique de l'hypothermie existe aussi chez l'homme. En neurochirurgie, aucune preuve d'efficacité n'existe. Lors de craniotomies, où une hypothermie peropératoire spontanée (34,5°C) est utilisée, le réchauffement cutané actif après fermeture de la dure-mère ne permet qu'un gain limité à $0,7 \pm 0,6^\circ\text{C}$ par heure, insuffisant pour éviter une majoration des frissons du réveil [67]. De plus, les risques potentiels d'HTA, vasoconstriction, ischémie myocardique, curarisation prolongée, demeurent pour ces niveaux d'hypothermie. En neurotraumatologie existent des études préliminaires comparant deux types de prise en charge initiale : une hypothermie à 32-34°C pendant les premières 48 heures, et 37°C. Le pourcentage d'évolution favorable n'est pas influencé [68] [69], en revanche la morbidité septique est augmentée dans une de ces études [68]. Cependant, l'étude qui porte sur l'effectif le plus grand (82 patients) trouve un intérêt neurologique à une prise en charge initiale de 24 heures à 32-33°C de température centrale : le pourcentage de bonne évolution secondaire (à 6 mois-1an) est amélioré chez les patients ayant un score de Glasgow initial de 5 à 7 [70].

Ainsi, en attendant des études plus importantes incluant une étude bénéfique/risque, dans le cadre de l'ischémie cérébrale, le clinicien doit décider de respecter ou non l'hypothermie habituelle liée à l'anesthésie ou aux situations traumatiques. Quarante pour cent des cliniciens américains disent l'utiliser pour la chirurgie de l'anévrisme artériel intracrânien [57].

Dans cette situation, une autre question est de savoir quelle température monitorer pour affirmer l'hypothermie cérébrale. En effet, la température corticale diffère de 2-3°C de la température tympanique et nasopharyngée, si le refroidissement est rapide ; or 2-3°C est précisément l'écart thérapeutique espéré [71]. En soins intensifs, la température rectale sous-estime de 2-3°C la température intraventriculaire, lors d'une hypothermie modérée induite [72]. L'intérêt clinique et les modalités d'hypothermie au cours de l'ischémie cérébrale nécessitent donc encore une importante évaluation. Une autre situation d'intérêt potentiel fort débattu est celle de la chirurgie cardiaque.

HYPOTHERMIE ET CHIRURGIE CARDIAQUE

Hypothermie systémique et CEC en « normothermie » [73] [74]

L'hypothermie systémique à 26-28°C, dite « modérée » en chirurgie cardiaque, par opposition à l'hypothermie dite « profonde » utilisée pour l'arrêt cardiocirculatoire à 15-20°C, s'est imposée comme la pratique standard à partir des années 1970, avec le développement de la chirurgie de pontages aorto-coronaires (PAC). L'association clampage aortique, cardioplégie froide, ne suffisant pas à empêcher un réchauffement myocardique progressif, c'est donc initialement le souci d'augmenter la protection myocardique qui a amené l'adjonction systématique de l'hypothermie systémique, associée à un refroidissement épicaudique topique. La technique standard de ces vingt-cinq dernières années fut donc l'association : hypothermie systémique dite « modérée » avec hémodilution, hypothermie topique, arrêt cardiaque chimique, cardioplégie froide intermittente (« coeur froid, corps froid »).

À la fin des années 1980 apparaît le concept du « coeur chaud ». Celui-ci résulte de travaux anciens montrant que l'asystolie sur coeur vide suffit à réduire la MVO_2 de 90 % [75] [76]. L'intérêt du refroidissement myocardique et systémique est donc mis en question. Cependant, il reste à empêcher l'anaérobiose cardiaque car 10 % de MVO_2 persistent. Une solution est la perfusion coronarienne froide discontinue, avec coeur à 4°C ($\text{MVO}_2 = 3\%$) utilisant un

cristalloïde enrichi en oxygène dissous. Une autre est d'augmenter le TaO₂ coronaire, en utilisant une perfusion continue de sang oxygéné, qui doit être normotherme pour préserver le taux de 2-3 DPG.

En 1994, deux études randomisées comparent les conséquences myocardiques d'attitudes opposées : « corps chaud + coeur chaud » versus « corps froid + coeur froid ». L'étude *warm heart investigators* [77] ne montre pas de différence pour la mortalité d'origine cardiaque et pour l'incidence de l'infarctus transmural postopératoire, avec même des avantages à la normothermie (incidence moindre de l'infarctus sous-endocardique...). Une autre étude ne met pas non plus en évidence de différence pour la protection myocardique [78] .

Cependant, la technique de perfusion coronaire à 37°C pose des dilemmes techniques car son caractère continu amène un saignement continu du champ chirurgical qui est gênant, et sa pratique en discontinu expose à un risque ischémique myocardique théoriquement majoré [79] . D'où l'idée qu'en l'absence de bénéfice myocardique évident à la technique du « coeur chaud », certains se tournent vers l'association « corps chaud + coeur froid ». Plusieurs auteurs ont alors comparé hypothermie systémique (25-26°C) et normothermie (36-38°C) associées à une cardioplégie froide (10-12°C) intermittente + hypothermie épicaudique (= 4°C) [80] [81] [82] . L'étude randomisée [82] , comme les deux études rétrospectives sur une large population [80] [81] , vont dans le même sens : la normothermie systémique associée à une hypothermie myocardique et arrêt cardiaque, procure une protection myocardique efficace, comme lors de l'hypothermie systémique. Ceci donne le départ à une pratique récente de perfusion systémique à des températures plus ou moins proches de 37°C, tandis que les conséquences neurologiques d'une telle attitude continuent d'être débattues.

Complications neuropsychologiques de la chirurgie cardiaque et température de perfusion systémique

Complications neurologiques et neuropsychologiques de la chirurgie cardiaque avec CEC

L'accident vasculaire cérébral (AVC) et les altérations cognitives sont des complications morbides fréquentes, de 1 à 5 % pour l'AVC, de 24 à 60 % pour les secondes [74] . En outre, l'AVC serait la seconde cause de mortalité après PAC [83] . Les mécanismes de ces deux types de complications sont sans doute différents. L'ischémie focale d'origine embolique (calcaire aortique, valvulaire, embolie gazeuse, microthrombi) est considérée comme la cause majeure des AVC, lesquels sont d'ailleurs 2 à 3 fois plus fréquents en chirurgie à coeur ouvert, alors que l'incidence des altérations cognitives est la même en chirurgie à coeur ouvert ou fermé [74] . Le mécanisme des déficits cognitifs est donc moins clair : le rôle des microembolies ne semblant que partiel. De nombreuses études ont tenté d'étudier le rôle de la température systémique, et ce domaine reste actuellement évolutif.

Rôle de la température systémique

La fréquence comparée des AVC postopératoires, selon que la perfusion systémique est « chaude » ou « froide » a été étudiée par six études randomisées ouvertes [77] [78] [84] [85] [86] [87] , résumées dans le [tableau I](#) . Celle des dysfonctions cognitives par sept études randomisées, dont une double aveugle, résumées au [tableau II](#) [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] . L'interprétation de ces études nécessite quelques préalables méthodologiques. Les groupes constitués doivent être au départ de

risque égal (âge, état neurologique, gravité cardiaque). La technique de cardioplégie doit être homogène car la cardioplégie rétrograde serait susceptible d'induire plus d'embolies systémiques d'origine coronaire. La tolérance à l'ischémie cérébrale et l'étendue de l'infarctus cérébral sont aggravées par l'hyperglycémie, même modérée : la glycémie doit donc être comparable [94] [95]. Le risque d'erreur b est important dans ce type d'étude, particulièrement pour l'étude des AVC dont l'incidence est relativement basse. Ainsi, avec l'objectif de passer de 3 % d'AVC à 1 % aux risques b = 10 % et a = 5 %, le calcul montre qu'il faut au moins 834 patients par groupe. Pour passer de 50 ± 10 % à 20 ± 10 % de déficits cognitifs aux risques b et a identiques, l'effectif nécessaire est d'environ 40 par groupe.

Tableau I. Accidents vasculaires cérébraux postopératoires et température de perfusion (CEC). Études prospectives randomisées portant sur des pontages aorto-coronariens.

Auteurs (Référence)	Température de CEC		AVC (%)		Remarques méthodologiques
	Chaud	Froid			
Cook et al, 1994 [84]	37°C n = 26	27°C n = 26	chaud : 0,0 froid : 3,8	NS	Erreur b possible Glycémie ?
Mc Lean et al, 1994 [85]	≥ 34°C n = 78	28°C n = 77	chaud : 2,6 froid : 5,2	NS	Erreur b possible Glycémie ?
Rashid et al, 1994 [86]	37°C n = 137	28°C n = 144	chaud : 1,4 froid : 2,8	NS	Erreur b possible Glycémie ?
Warm Heart Investig. 1994 [77]	33-37°C n = 860	25- 30°C n = 872	chaud : 1,6 froid : 1,5	NS	Caractéristiques préop comparables Glycémies comparables Cardioplégies : techniques comparables
Martin et al, 1994 [78]	≥ 35°C n = 493	< 28°C n = 508	chaud : 3,1 froid : 1,0	P < 0,02	Glycémies différentes ? Certaines T° > 37°C ? Cardioplégies : techniques différentes
Mora et al, 1996 [87]	≥ 35°C n = 68	≤ 28°C n = 70	chaud : 10 froid : 0	P < 0,006	Glycémies différentes Âges différents

Ainsi, concernant les AVC (tableau I), seules deux études ont une taille suffisante. L'étude du Emory's Hospital [78] trouve trois fois moins d'AVC à 28°C, mais trois raisons méthodologiques peuvent expliquer cette différence : a) la cardioplégie chaude utilisée dans le groupe ≥ 35°C était plus riche en glucose et donnée de façon continue, d'où des glycémies sans doute plus hautes dans ce groupe ; b) la température choisie comme > 35°C laisse à penser que certains malades ont pu avoir des températures cérébrales > 37°C lors du déclampage aortique, d'où une réduction possible de la tolérance à l'ischémie cérébrale ; c) la cardioplégie chaude était rétrograde, ce qui induit un risque embolique artériel systémique différent [73]. L'étude du groupe de Toronto [77] échappe à ces critiques et ne met pas en évidence de différence. Il faut cependant noter que la température de perfusion du groupe

« chaud » est très hétérogène, incluant des hypothermies faibles (33-35°C) et des patients normothermes.

Concernant les effets cognitifs ([tableau II](#)), la plupart des études ne montrent aucune différence, mais seules trois semblent avoir l'effectif suffisant [\[87\]](#) [\[92\]](#) [\[93\]](#). Aucune n'est cependant sans critique, en particulier celle qui trouve un effet favorable à l'hypothermie [\[91\]](#). Son intérêt est peut-être de montrer un effet identique à 32°C et 28°C.

Tableau II. Détérioration cognitive postopératoire et température de perfusion (CEC). Études prospectives randomisées portant sur des pontages aortocoronariens.				
Auteurs (Référence)	Température de CEC		Détériorations cognitives (DC) (différence)	Remarques méthodologiques
	Chaud	Froid		
Wong et al, 1992 [88]	≥ 34°C n = 78	28°C n = 77	NS	Glycémie ?
Sapin-Leduc et al, 1993 [89]	35°C n = 15	28°C n = 16	NS	Glycémie ? Erreur b
Graham et al, 1994 [90]	34°C n = 15	28°C n = 15	NS	Glycémie ? Erreur b
Mora et al, 1996 [87]	≥ 35°C n = 147	≤ 28°C n = 147	NS	Groupe « chaud » glycémie et âge plus élevés
Regragui et al, 1996 [91]	37°C 32°C n = 29 n = 36	28°C n = 31	DC plus fréquentes à 37°C vs 32 et 28	Groupe 32°C plus grave Plus de vasoconstricteurs à 37°C Glycémie ?
Heyer et al, 1997 [92]	34°C n = 53	28°C n = 46	NS	Groupe 34°C : plus jeune et chirurgie plus courte Glycémie ?
Plourde et al, 1997 [93]	34-35°C n = 30	28°C n = 24	NS	Double aveugle Glycémies comparables Durée de CEC et clampage + longues à 28°C

Finalement, en dépit des insuffisances soulignées, il serait surprenant que l'hypothermie, faible ou « dite modérée », offre plus qu'un bénéfice neurologique modeste en chirurgie cardiaque, en dehors, bien sûr, de l'arrêt circulatoire transitoire. Ceci est surprenant, quand on le rapproche des notions vues sur l'ischémie cérébrale au chapitre précédent.

Cela l'est moins quand on replace ce problème dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Les temps privilégiés pour y observer des microembolies répétés sont : cannulation aortique, clampage et déclampage aortiques, clampage aortique latéral ; c'est-à-dire des situations où la température centrale est de l'ordre de 35°C. Ce niveau d'hypothermie pourrait être bénéfique dans le cadre de l'ischémie cérébrale transitoire. Or la majorité des AVC provoque une ischémie non transitoire mais permanente. Ceci est en accord avec le fait qu'une hypothermie

temporaire n'est potentiellement bénéfique qu'en cas d'ischémie focale transitoire et non permanente [96]. Quant aux macro embolies, ils ont peu de chance de survenir quand l'hypothermie systémique est maximale puisqu'alors le clamp aortique sépare le champ chirurgical de la circulation cérébrale. Dans tous les cas, il faut sûrement éviter une hyperthermie cérébrale de sur-réchauffement qui aggrave l'ischémie cérébrale.

Effets sur les autres circulations régionales et les autres fonctions

Extraction d'oxygène et anaérobiose systémiques

À 37°C, un débit systémique de 2,4-2,5 L · min⁻¹ · m⁻² maintient normale la \bar{SvO}_2 . Celle-ci baisse pour un débit de 1,8 L · min⁻¹ · m⁻² sans anaérobiose.

Fonction rénale

La clairance de la créatinine postopératoire n'est pas influencée par la température de perfusion (37, 32 ou 28°C) [91].

Hémostase et saignement

La CEC induit une dysfonction plaquettaire durable [97]. Elle est aggravée par l'hypothermie et est normalisée par l'aprotinine à haute dose. La CEC en hypothermie à 28-29°C majore l'épanchement sanguin postopératoire par rapport à la normothermie, mais cette différence est abolie par l'utilisation d'antifibrinolytiques [98]. L'augmentation du saignement postopératoire est de l'ordre de 200-300 mL dans les différentes études [97] [98] [99]. L'impact sur la transfusion est une augmentation de 0,4 CG et 0,5 PFC/malade dans une étude [100], et d'environ 1 CG/malade dans une autre [99].

Hémodynamique

Alors que la perfusion en hypothermie nécessite souvent d'employer des vasodilatateurs, la perfusion en normothermie nécessite souvent des vasoconstricteurs, pour compenser la baisse des résistances vasculaires systémiques. L'origine de cette vasoplégie est débattue. La production de cytokines dilatatrices et de molécules d'adhésion leucocytaires serait favorisée par la normothermie [101]. Pour d'autres auteurs, ni le TNF [99], ni même les molécules d'adhésion endothéliales des polynucléaires ne sont en cause [102]. Les conséquences coronaires d'un recours plus fréquent à la néosynéphrine ont aussi été mises en question. En fait, l'incidence clinique de ces aspects hémodynamiques n'est pas évident : aucune incidence sur l'infarctus ou le bas débit postopératoires [74], voire même une amélioration de la fonction ventriculaire et du sevrage de la CEC ont été observées en normothermie [99].

Respiratoire

L'hypothermie altère la fonction diaphragmatique, et cette altération évolue parallèlement à la température : elle diminue avec elle, mais réaugmente aussi avec elle. Le glaçage péricardique joue un rôle aggravant, qui est sans doute beaucoup plus significatif au plan clinique [103].

Accident technique de CEC

En cas de dysfonction de l'oxygénateur ou de rupture du circuit de CEC, le problème de la protection des organes à l'ischémie totale réversible est posé avec acuité. Le rôle bénéfique, largement éprouvé, de l'hypothermie profonde en cas d'arrêt circulatoire ferait largement préférer une situation d'hypothermie. La question posée est alors de savoir s'il faut opter systématiquement pour une « hypothermie modérée » habituelle face à un risque relativement rare, estimé à moins de 1/1 000 [74] [81] ou à moins de 2/5 000 CEC normothermiques dans l'expérience de l'Hôpital de Rhode Island [74] .

De l'ensemble de ces éléments, il apparaît actuellement, que l'hypothermie systémique conventionnelle à 26-28°C n'offre pas de supériorité évidente à la perfusion normotherme en matière de morbidité, mais est sans doute gage de sécurité en cas d'accident technique. L'amélioration probable de la tolérance à l'ischémie cérébrale transitoire offerte par une hypothermie faible, de l'ordre de celle observée traditionnellement lors de l'anesthésie (-2 à 3°C), inciterait plutôt à notre avis à choisir ce niveau de sécurité. Ceci d'autant, qu'une perfusion visant 37°C de température nasopharyngée ou sanguine aboutira en fait à 38°C de température tympanique [104] , c'est-à-dire à créer une hyperthermie cérébrale délétère au décours du déclampage aortique.

CONCLUSION

Dans la majorité des chirurgies, il faut prévenir l'hypothermie peropératoire car elle est néfaste. Au réveil, elle induit le frisson, augmente la durée de séjour, et en augmente potentiellement le risque. Il est maintenant démontré qu'elle peut aussi être un facteur de morbidité cardiaque et infectieuse. De plus, elle augmente le saignement et la transfusion. L'intérêt de respecter l'hypothermie modérée spontanée est probable dans les situations à risque d'ischémie cérébrale ; cependant le rapport bénéfice/risque reste à évaluer. En chirurgie cardiaque avec perfusion (CEC), c'est parce que le bénéfice cardiaque de l'hypothermie est douteux qu'elle tend à être abandonnée. Ceci est logique car son rapport bénéfice/risque paraît effectivement bas en moyenne. Il reste cependant qu'elle est utile dans des situations accidentelles (par définition imprévisibles !) ; et qu'elle ne doit pas conduire à une hyperthermie cérébrale.

RÉFÉRENCES

- 1 Vaughan MS, Vaughan RW, Cork RC. Postoperative hypothermia in adults: relationship of age, anesthesia, and shivering to rewarming. *Anesth Analg* 1981 ; 60 : 746-51
- 2 Slotman GJ, Jed EH, Burchard KW. Adverse effect of hypothermia in postoperative patients. *Am J Surg* 1985 ; 149 : 495-501
- 3 Crossley AWA. Peri-operative shivering. *Anaesthesia* 1992 ; 47 : 193-5
- 4 Lienhart A. Le frisson postopératoire. Prévention et traitement. In : Sfar, ed. *Conférences d'actualisation. 36e Congrès national d'anesthésie et de réanimation* . Paris : Masson ; 1994. p 185-201
- 5 Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1730-37
- 6 Soliman MG, Gillies DMM. Muscular hyperactivity after general anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1972 ; 19 : 529-35

- 7 Sessler DI, Rubinstein EH, Moayari A. Physiological responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology* 1991 ; 75 : 594-610
- 8 Schmeling NT, Kampine JP, Waritier DC. The effect of halothane on thermoregulatory responses in the CNS of cats [abstract]. *Anesthesiology* 1989 ; 71 : A638
- 9 Israel DJ, Pozos RS. Synchronized slow amplitude modulation in the electromyograms of shivering muscles. *J Appl Physiol* 1989 ; 66 : 2358-63
- 10 Colin J, Timbal J, Houdas Y, Boutelier Ch, Guieu JD. Computation of mean body temperature from rectal and skin temperatures. *J Appl Physiol* 1971 ; 31 : 484-9
- 11 Haywards JS, Eckerson JD, Collis ML. Thermoregulatory heat production in man: prediction equation based on skin and core temperatures. *J Appl Physiol* 1977 ; 42 : 377-84
- 12 Joachimsson PO, Nyström SO, Tyden H. Heating efficacy of external heat supply during and after open heart surgery with hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987 ; 31 : 73-80
- 13 Joachimsson PO, Nyström SO, Tyden H. Postoperative ventilatory and circulatory effects of heating after aorto coronary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987 ; 31 : 532-42
- 14 Horn EP, Standl T, Sessler DI, Von Knobelsdorff G, Büchs C, Schulte AM, Esch J. Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 108-13
- 15 Sessler SI. Temperature monitoring. In: Miller RD, ed. *Anaesthesia* . New York: Churchill-Lingstone ; 1994. p 1372-86
- 16 Talke P, Tayefeh, Sessler DI, Jeffrey R, Noursalehi M, Richardson C. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decrease the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 835-41
- 17 Bay J, Nunn JF, Prys-Roberts C. Factors influencing arterial pO₂ during recovery from anaesthesia. *Br J Anaesth* 1968 ; 40 : 398-406
- 18 Frank SM, Shir Y, Raja SN, Fleisher LA, Beattie C. Core hypothermia and skin surface temperature gradients: epidural versus general anesthesia and the effect of age. *Anesthesiology* 1994 ; 80 : 502-8
- 19 Kurz A, Plattner O, Sessler DI, Huemer G, Redl G, Lackner F. The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during nitrous oxide/isoflurane anesthesia is lower in elderly than in young patients. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 465-9
- 20 Frank SM, Higgins MS, Fleisher LA, Gorman RB, Breslow MJ, Sitzmann JV et al. Multivariate determinates of early postoperative oxygen consumption: the effect of shivering core temperature, and gender [abstract]. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : A1423
- 21 Gaudy JH, Sicard JF, Gateau O, Maneglia R, Quignon M. Effets ventilatoires d'une hypothermie modérée (36°C-28°C) chez le chien anesthésié à l'halothane. *Can J Anaesth* 1992 ; 39 : 1094-8

- 22 Regan MJ, Eger EI II. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia at normothermia and moderate hypothermia during constant-depth anesthesia. *Anesthesiology* 1966 ; 27 : 624-33
- 23 Natsui T. Respiratory responses to hypoxia with hypocapnia or normocapnia and to CO₂ in hypothermic dogs. *Can Anaesth Soc J* 1986 ; 33 : 516-27
- 24 Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams M et al. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 468-76
- 25 Vitez TS, White PH, Eger EI II. Effects of hypothermia on halothane MAC and isoflurane MAC in the rat. *Anesthesiology* 1974 ; 41 : 80-1
- 26 Stoen R, Sessler DI. The thermoregulatory threshold is inversely proportional to isoflurane concentration. *Anesthesiology* 1990 ; 72 : 822-7
- 27 Puig MM, Warner W, Tang CK, Laorden ML, Turndorf H. Effects of temperature on the interaction of morphine with opioid receptors. *Br J Anaesth* 1987 ; 59 : 1459-64
- 28 Bansinath M, Turndorf H, Puig MM. Influence of hypo and hyperthermia on disposition of morphine. *J Clin Pharmacol* 1988 ; 28 : 860-4
- 29 Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 815-9
- 30 Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg* 1995 ; 80 : 1007-14
- 31 Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Kitts JB, Miller RD. The relationship between adductor pollicis twitch tension and core, skin, and muscle temperature during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1989 ; 71 : 381-4
- 32 Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich J, Kurz A, Sessler DI et al. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 1318-23
- 33 Coniam SW. Accidental hypothermia. *Anaesthesia* 1979 ; 34 : 250-6
- 34 Ciofolo MJ, Clergue F, Devilliers C, Ben Ammar M, Viars P. Changes in ventilation, oxygen uptake, and carbon dioxide output during recovery from isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1989 ; 70 : 737-41
- 35 Franck SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. *JAMA* 1997 ; 277 : 1127-34

- 36 Franck SM, Higgins MS, Fleisher LA, Sitzmann JV, Raff H, Breslow MJ. The adrenergic, respiratory, and cardiovascular effects of core cooling in humans. *Am J Physiol* 1997 ; 272 : R 557-62
- 37 Wrench IJ, Singh P, Mahajan RP, Crossley WA. The minimum effective doses of pethidine and doxapram in the treatment of post-anaesthetic shivering. *Anaesthesia* 1997 ; 52 : 32-6
- 38 Alfonsi P, Hongnat JM, Lebrault C, Chauvin. The effects of pethidine, fentanyl, and lignocaine on postanaesthetic shivering. *Anaesthesia* 1995 ; 50 : 214-17
- 39 Kurz A, Ikeda T, Sessler DI, Larson MD, Bjorksten, Derchert M et al. Meperidine decreases the shivering threshold twice as much the vasoconstriction threshold. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 1046-54
- 40 Lyons B, Carroll M, Mac Donald NJ. The treatment of postanesthetic shivering: a double blind comparison between alfentanil and pethidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995 ; 39 : 979-82
- 41 Cruise Ch, Kinnon JM, Tough J, Houston P. Comparison of meperidine and pancuronium for the treatment of shivering after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1992 ; 39 : 563-68
- 42 Mac Intyre PE, Pavlin EG, Dwersteg JF. Effect of meperidine on oxygen consumption, carbon dioxide production and respiratory gas exchange in post-anesthesia shivering. *Anesth Analg* 1987 ; 66 : 751-55
- 43 Buggy D, Higgins P, Moran C, O'Donovan F, Mac Carroll M. Clonidine at induction reduces shivering after general anaesthesia. *Can J Anaesth* 1997 ; 44 : 263-67
- 44 Delaunay L, Herail T, Sessler DI, Lienhart A, Bonnet F. Clonidine increases the sweating threshold, but does not reduce the gain of sweating. *Anesth Analg* 1996 ; 83 : 844-48
- 45 Vanderstappen I, Vandermeersch, Vanacker B, Mattheussen M, Herijgers P, Van Aken H. The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering. *Anaesthesia* 1996 ; 51 : 351-5
- 46 Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost* 1994 ; 71 : 633-40
- 47 Rohrer M, Natale A. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992 ; 20 : 1402-05
- 48 Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996 ; 347 : 289-92
- 49 Csete Prager M, Washington DE, Sessler DI, McGuire J. Coagulopathy during hypothermia is not due to increased fibrinolysis [abstract]. *Anesthesiology* 1992 ; 77 : A264
- 50 Sheffield CW, Sessler DI, Hunt TK. Mild hypothermia during isoflurane anesthesia decreases resistance to *E. coli* dermal infection in guinea pigs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38 : 201-5

- 51 Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1209-15
- 52 Van Oss CJ, Absolom DR, Moore LL, Park BH, Humbert JR. Effect of temperature on the chemotaxis, phagocytic engulfment, digestion and O₂ consumption of human polymorphonuclear leukocytes. *J Reticuloendothelial Soc* 1980 ; 27 : 561-5
- 53 Leijh PC, Van den Barselaar MT, Van Zwet TL, Dubbeldeman-Rempt I, Van Furth R. Kinetics of phagocytosis of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by human granulocytes. *Immunology* 1979 ; 37 : 453-65
- 54 Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Raskin S, Shenaq SA et al. Deep hypothermia with circulatory arrest: determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 106 : 19-31
- 55 Ergein MA, Galla JD, Lansman SL, Quintana C, Bodian C, Griep RB. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta: determinants of operative mortality and neurologic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ; 107 : 788-99
- 56 Tharion J, Johnson DC, Celermajer JM, Hawker RM, Cartmill TB, Overton JH. Profound hypothermia with circulatory arrest; nine year's clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982 ; 84 : 66-72
- 57 Warner DS. Mild hypothermia as a clinical strategy for neuroprotection. *Curr Opin Anesthesiol* 1995 ; 8 : 396-400
- 58 Todd MM, Warner DS. A comfortable hypothesis reevaluated [editorial]. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 161-4
- 59 Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radavsky A, Gku KI, Tisherman S. Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcomes in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990 ; 10 : 57-70
- 60 Ginsberg MD, Sterneau LL, Globus MY-T, Dietrich WP, Busto K. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992 ; 4 : 189-225
- 61 Sano T, Drummond JC, Patel PM, Grafe MR, Watson JC, Cole DJ. A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and mild hypothermia in a model of incomplete forebrain ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 221-8
- 62 Dietrich WD, Busto R, Halley M, Valdes I. The importance of brain temperature in alterations of the blood brain barrier following cerebral ischemia. *J Neuropath Exp Neurol* 1990 ; 49 : 486-97
- 63 Minamisawa H, Smith ML, Siesjö BK. The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10, and 15 minutes of forebrain ischemia. *Ann Neurol* 1990 ; 28 : 26-33

64 Ridenour TR, Warner DS, Todd MM, Mc Allister AC. Mild hypothermia reduces infarct size resulting from temporary but no permanent focal ischemia in rats. *Stroke* 1992 ; 23 : 733-8

65 Morikawa E, Ginsberg MD, Dietrich WD, Duncan RC, Kraydich S, Globus MY-T et al. The significance of brain temperature in focal cerebral ischemia: histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb blood Flow Metab* 1992 ; 12 : 380-9

66 Patel PM, Drummond JC, Cole DJ, Yaksh TL. Differential temperature sensitivity of ischemia-induced glutamate release and eicosanoid production in rats. *Brain Res* 1994 ; 650 : 205-11

67 Baker KZ, Young WL, Stone G, Kader A, Baker CJ, Solomon RA. Deliberate mild intraoperative hypothermia for craniotomy. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 361-7

68 Clifton G, Allen S, Barrodale P, Plenger P, Berry J, Koch S et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 1993 ; 10 : 263-73

69 Shiozoki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T et al. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 1993 ; 79 : 363-8

70 Marrion 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

71 Stone J, Young W, Smith C, Solomon R, Wald A, Ostapkovich N et al. Do standard monitoring sites reflect true brain temperature when profound hypothermia is rapidly induced and reversed? *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 344-51

72 Mellergård P, Nordström C. Intracerebral temperature in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 1991 ; 28 : 709-13

73 Mc Lean RF, Wong BI. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: central nervous system outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996 ; 10 : 45-53

74 Bert AA, Stearns GT, Feng W, Singh AK. Normothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997 ; 11 : 91-9

75 Melrose DG, Dieger DB, Bentall HH, Baker JBE. Elective cardiac arrest: preliminary communication. *Lancet* 1955 ; 2 : 21-2

76 Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, Mc Connell DH, Cooper N. Studies on the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977 ; 78 : 87-94

77 The Warm Heart Investigators Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994 ; 343 : 559-63

- 78 Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT et al. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994 ; 57 : 298-304
- 79 Tönz M, Mihaljevic T, Pasic M, Von Segesser LK, Turina M. The warm versus cold perfusion controversy: a clinical comparative study. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1993 ; 7 : 623-7
- 80 Singh AK, Bert AA, Feng WC, Rotenberg FA. Stroke during coronary artery bypass grafting using hypothermic versus normothermic perfusion. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 59 : 84-9
- 81 Christenson JT, Maurice J, Simonet F, Velebit V, Schmuziger M. Normothermic versus hypothermic perfusion during primary coronary artery bypass grafting. A comparative study of 1442 patients. *Cardiovasc Surg* 1995 ; 3 : 519-24
- 82 Bert AA, Singh AK. Right ventricular function after normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 106 : 988-96
- 83 Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, Baillot R, Gill CC, Golding LAR et al. Primary myocardial revascularization: trends in surgical mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984 ; 88 : 673-84
- 84 Cook DJ, Oliver WC, Orszulak TA, Daly RC. A prospective, randomized comparison of cerebral venous oxygen saturation during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ; 107 : 1020-9
- 85 Mc Lean RF, Wong BI, Naylor D, Snow WG, Harrington EM, Gawel M et al. Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction. *Circulation* 1994 ; 90 [part 2] : II 250-5
- 86 Rashid A, Fabri BM, Jackson M, Desmond MJ, Grech ED, Battistessa SA et al. A prospective randomised study of continuous warm versus intermittent cold blood cardioplegia for coronary artery surgery: preliminary report. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1994 ; 8 : 265-9
- 87 Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, Murkin JM, Martin TD, Craver JM et al. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 112 : 514-22
- 88 Wong BI, Mc Lean RF, Naylor CD, Snow WG, Harrington EM, Gawel MJ et al. Central-nervous system dysfunction after warm or hypothermic cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1992 ; 339 : 1383-4
- 89 Sapin-Leduc A, Plourde G, Fosset N, Symes JF, Morin JE, De Varennes B et al. Effect of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass (CPB) on cognitive functions in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery (CABG). *Can J Anaesth* 1993 ; 40 : A39

- 90 Graham JS, Heyer EJ, Delphin E, Mayer SA, Adams DC, Fink ME et al. Evaluation of "cerebral dysfunction" in patients undergoing cardiac surgery at mild or moderate hypothermia during CPB. *Anesth Analg* 1994 ; 78 : S137
- 91 Regragui I, Birdi I, Bashir Izzat M, Black AMS, Lopatzidis A, Day CJE et al. Cardiopulmonary bypass, myocardial management, and support techniques. *J Thorac CardioVasc Surg* 1996 ; 112 : 1036-44
- 92 Heyer EJ, Adams DC, Delphin E, Mc Mahon DJ, Steneck SD, Oz MC et al. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass grafting done with mild or moderate hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ; 114 : 270-7
- 93 Plourde G, Sapin-Leduc A, Morin JE, De Varennes B, Latter D, Symes J et al. Temperature during cardiopulmonary bypass for coronary artery operations does not influence postoperative cognitive function: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardio Vasc Surg* 1997 ; 114 : 123-8
- 94 Lanier WL, Stangland KJ, Scheithauer BW, Milde JH, Michenfelder JD. The effects of Dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: examination of a model. *Anesthesiology* 1987 ; 66 : 39-48
- 95 Lanier WL. Glucose management during cardiopulmonary bypass: cardiovascular and neurologic implications. *Anesth Analg* 1991 ; 72 : 423-7
- 96 Ridenour TR, Warner DS, Todd MM, Mc Allister AC. Mild hypothermia reduces infarct size resulting from temporary but not permanent focal ischemia in rats. *Stroke* 1992 ; 23 : 733-8
- 97 Boldt J, Knothe C, Zickman B, Bill S, Dapper F, Hempelmann G. Platelet function in cardiac surgery: influence of temperature and aprotinin. *Ann Thorac Surg* 1993 ; 55 : 652-8
- 98 Yau TM, Carson S, Weisel RD, Ivanov J, Sun Z, Yu R, Glynn MFX, Teasdale SJ. The effect of warm heart surgery on postoperative bleeding. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 ; 103 : 1155-63
- 99 Tönz M, Mihaljevic T, Von Segesser LK, Schmid ER, Joller-Jemelka HI, Pei P et al. Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 59 : 137-43
- 100 Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FI, Hempelmann G. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 1996 ; 62 : 130-5
- 101 Le Deist F, Menasche P, Kucharski C, Bel A, Piwnica A, Bloch G. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study. *Circulation* 1995 ; 92 Suppl II : II-354-8
- 102 Boldt J, Osmer Ch, Linke Lc, Görlach G, Hempelmann G. Hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass: influence on circulating adhesion molecules. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996 ; 10 : 342-7

103 Mills GH, Khan ZP, Moxham J, Desai J, Forsyth A, Ponte J. Effects of temperature on phrenic nerve and diaphragmatic function during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1997 ; 79 : 726-32

104 Pujol A, Fusciardi J, Ingrand P, Baudouin B, Le Guen AF, Menu P. Afterdrop after hypothermic cardiopulmonary bypass: the value of tympanic membrane temperature monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996 ; 10 : 336-41