

Contrôle ciblé de la température en réanimation

Jean-Christophe Urban¹ et Nicolas Mongardon^{2,3}

¹ Réanimation médico-chirurgicale, Hôpital Pasteur 2, CHU de Nice, 30, avenue de la Voie Romaine, 06001 Nice cedex

² Anesthésie-Réanimation, CHU Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 Créteil

³ Inserm U955, équipe 3, "Stratégies pharmacologiques et thérapeutiques expérimentales des insuffisances cardiaques et coronaires", 8, rue du Général Sarrail, 94000 Créteil

Auteur correspondant : Dr Jean-Christophe Urban

E-mail : urban.jc@chu-nice.fr

Absence de conflits d'intérêts

Points Essentiels

- L'hypothermie thérapeutique s'est élargie vers le concept plus large de contrôle ciblé de la température, impliquant soit un maintien d'une normothermie stricte, soit l'induction d'une hypothermie.
- Les effets bénéfiques du contrôle ciblé de la température passent par une neuroprotection poly-factorielle.
- Les dispositifs de contrôle thermique asservis à la température corporelle sont à privilégier, permettant une meilleure stabilité thermique.
- La cible thermique, le délai d'initiation et la durée de contrôle ciblé de la température dépendent de l'indication et de la pathologie sous-jacente.
- Les principales indications portent sur l'arrêt cardiaque et le traumatisme crânien grave.
- L'arrêt cardiaque extrahospitalier en rythme choquable est d'indication indiscutable, avec une cible thermique comprise entre 32 et 36°C, pendant 24 heures; par extension, ce même protocole est applicable en cas d'arrêt cardiaque intra-hospitalier ou de rythme non choquable.
- En traumatologie crânienne, la place de l'hypothermie dépend du délai écoulé par rapport au traumatisme, du niveau d'hypertension intracrânienne et de l'arsenal thérapeutique antérieurement déployé.
- L'hypothermie thérapeutique pourrait être proposée en cas d'accident vasculaire cérébral compliqué d'hypertension intracrânienne.
- En cas de méningite bactérienne compliquée de coma, ou d'état de mal épileptique convulsif, la normothermie doit être la règle.
- Les complications infectieuses, notamment pulmonaires, et métaboliques, doivent faire l'objet d'une particulière attention.

Introduction

Le rationnel du maintien en normothermie repose sur la constatation d'une association constante et indiscutable entre fièvre et majoration de la morbi-mortalité chez les patients cérébrolésés [1-4]. L'objectif de cette thérapeutique est alors de ne pas aggraver les lésions cérébrales induites par une hyperthermie [5]. Abaisser la température corporelle permet de limiter les conséquences cérébrales de l'agression initiale. Actuellement, il est plus juste de remplacer le terme « hypothermie thérapeutique » par « contrôle ciblé de la température » (CCT). Suivant les situations, l'objectif peut être de maintenir la température corporelle en normothermie, ou de l'abaisser vers une cible thermique plus basse, en hypothermie. Une littérature abondante et parfois contradictoire a amené récemment à la réalisation d'une recommandation formalisée d'expert (RFE) afin de clarifier les indications et modalités du CCT en réanimation [6]. Il est important de noter que la majorité des travaux s'intéressant au CCT ont été menés dans le cadre de l'arrêt cardiaque et, dans une moindre mesure, du traumatisme crânien grave.

Effets protecteurs métaboliques et cellulaires de l'hypothermie

La température corporelle résulte d'un équilibre entre thermogenèse et thermolyse. On considère la normothermie comme une valeur comprise entre 36,5 et 37,5°C pour l'homme. Les variations de température influencent le déroulement de réactions chimiques et le fonctionnement d'enzymes dans l'organisme. Ainsi, les mécanismes avancés pour expliquer la protection conférée par le contrôle de la température proviennent avant tout d'études expérimentales montrant des effets bénéfiques multiples de l'hypothermie :

- diminution de la consommation cérébrale en oxygène
- diminution de l'inflammation cérébrale
- diminution des phénomènes pro-apoptotiques et du stress oxydant après ischémie-reperfusion [7-9]
- limitation de l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique [10]
- maintien des fonctions mitochondriales [11]
- moindre libération de glutamate et d'acides aminés neuro-excitateurs [12]

Toutes ces mécanismes paraissent plausibles mais malheureusement, il existe peu de démonstrations cliniques probantes de ces effets. C'est le cas de l'inflammation [13] ou du stress oxydant [14]. Il semble que le seul effet clinique clairement démontré soit une diminution, attendue, de la consommation d'oxygène sans que l'on sache si cette modification est bénéfique [15].

Moyens du contrôle ciblé de la température

Avant de transformer l'hypothermie thérapeutique en CCT, le but des méthodes utilisées était de diminuer la température du patient à un niveau donné entre 32 et 34°C. Pour ce faire, plusieurs méthodes ont été utilisées, faisant appel à des principes de convection ou de conduction. Pendant longtemps, on a distingué les méthodes externes (glace, draps mouillés, ventilateur) des méthodes internes (perfusion intra-veineuse de solutés glacés, cathéters veineux spécifiques avec circulation de liquide froid). Si ces méthodes externes étaient les plus utilisées en France [16], l'évolution de l'hypothermie thérapeutique vers le CCT a modifié le cahier des charges demandé à ces méthodes. Actuellement, on recherche des moyens permettant d'obtenir une température cible précise, que ce soit en hypothermie ou en normothermie. Seules les méthodes asservies à la température du patient permettent d'obtenir ce résultat. C'est pourquoi, on différencie plutôt les méthodes asservies ou non à la température du patient, qu'elles soient externes ou internes. L'étude ICEREA a comparé une méthode interne asservie à la température du patient (refroidissement endovasculaire par cathéter Coolgard®) à une méthode conventionnelle externe non asservie (ventilateur, packs de glace) [17]. Le devenir neurologique n'était pas différent à 28 et 90 jours entre les deux groupes. Par contre, la méthode asservie permettait d'obtenir plus rapidement le niveau de température souhaité en hypothermie et surtout une meilleure stabilité thermique. De plus, la charge de travail infirmière était inférieure avec la méthode endovasculaire. Il semble que les méthodes asservies à la température, intravasculaire ou de surface, soient discrètement supérieures en termes de vitesse d'obtention de l'hypothermie et similaires en termes de devenir [18,19]. Par contre, les déviations de la température cible semblent plus fréquentes avec les méthodes de surface [20]. La seule limite des dispositifs dédiés, asservis à la température corporelle, est le prix initial de la console de réglage, puis du consommable. D'autres techniques telles que la dialyse péritonéale, le refroidissement par évaporation nasale

de perfluorocarbone froid ou le dispositif oesophagien de refroidissement restent encore du domaine de la recherche clinique [21-23].

Du point de vue pharmacologique, aucun médicament ne permet *per se* d'induire l'hypothermie. Le paracétamol peut tout au plus atténuer l'hyperthermie de 0,2 à 0,3°C dans un contexte infectieux [24]. Les hypnotiques (propofol, benzodiazépines) et morphinomimétiques ont pour point commun d'abaisser le seuil de frisson, voire d'empêcher le frisson physiologique à posologie élevée. Le magnésium peut également réduire ces manifestations de thermogénèse, avant le recours à la curarisation en cas de frisson gênant l'obtention de la cible thermique [25].

Paramètres du contrôle ciblé de la température

Définir un protocole de CCT implique de définir plusieurs paramètres. Classiquement lorsque l'on parle de CCT avec une période d'hypothermie thérapeutique, on décrit l'induction, le maintien et le réchauffement. Pour ces 3 phases, il convient de préciser plusieurs points : délai et vitesse d'induction, cible de température (normo ou hypothermie) et durée d'application, vitesse du réchauffement. La littérature ne permet malheureusement pas de répondre à toutes ces interrogations, ou du moins n'apporte des éléments que de manière parcellaire.

- Délai et vitesse d'induction.

Les études expérimentales rapportent des résultats très positifs lorsqu'une hypothermie est induite durant l'arrêt cardiaque. Cette intervention est quasi-impossible à reproduire en pratique clinique. Par contre, l'induction d'une hypothermie en pré-hospitalier permet de raccourcir le délai d'obtention de la température cible. La perfusion de soluté de chlorure de sodium 0,9% à 4°C représente la méthode la plus utilisée. Cependant, une étude de haut niveau de preuve ne démontrait pas de différence en termes de survie avec cette méthode [26]. Elle était même responsable d'une plus grande incidence de ré-arrêt et d'œdème pulmonaire. Il n'est donc plus recommandé d'induire une hypothermie en pré-hospitalier à l'aide de solutés de NaCl 0,9% glacés. Toutefois, l'induction d'une hypothermie en préhospitalier par une autre méthode reste possible malgré le manque de preuves. La littérature expérimentale abonde de travaux illustrant l'intérêt d'atteindre le plus rapidement possible la cible thermique

après l'agression cérébrale. Il paraît licite de transposer ce paradigme chez l'homme. Toutefois en clinique, la vitesse d'induction d'une hypothermie n'a fait l'objet d'aucune évaluation spécifique, ne permettant pas d'établir de recommandation forte.

- Cible de température et durée d'application du contrôle ciblé de la température

La cible thermique lors d'un CCT est l'objet de vifs débats entre hypothermie et normothermie. En 2002, deux études incluant des patients victimes d'arrêt cardiaque extra-hospitalier sur rythme choquable ont montré le bénéfice de l'hypothermie thérapeutique par rapport à un groupe contrôle en normothermie. Le travail de Bernard induisait une hypothermie à 33°C durant 12 h et rapportait une amélioration du devenir neurologique [27]. Dans le même temps, l'étude du HACA (Hypothermia After Cardiac Arrest) montrait une amélioration du devenir neurologique et de la survie avec une hypothermie entre 32 et 34°C durant 24 heures [28]. Ces résultats positifs ont abouti à la publication de recommandations internationales préconisant une hypothermie thérapeutique entre 32 et 34°C durant 12 à 24 heures. Plusieurs études ultérieures ont confirmé ces résultats, essentiellement lorsque le rythme initial était choquable [29-31]. En cas de rythme non choquable, les résultats étaient plus contrastés avec une majorité d'études ne retrouvant pas de bénéfice [29]. En 2013, l'étude TTM (Targeted Temperature Management) a remis en cause cette pratique en comparant une hypothermie thérapeutique à 33°C à une normothermie contrôlée à 36°C [32]. En outre, la température devait être inférieure à 37,5°C jusqu'à 72 heures après l'arrêt cardiaque. Le rationnel de cette étude reposait sur le fait que les groupes contrôles des 2 études princeps sur l'hypothermie thérapeutique n'étaient pas en normothermie stricte mais présentaient une hyperthermie. Le résultat principal de l'étude TTM montrait une absence de différence de devenir neurologique entre hypothermie à 33°C et normothermie contrôlée à 36°C. Bien que cette étude soit d'une grande qualité méthodologique, il est essentiel de noter qu'elle comporte un biais d'inclusion majeur. En effet, les patients de l'étude présentaient une durée de no-flow de 1 minute, assez éloignée de la durée moyenne rapportée dans la littérature et en particulier en France [33]. L'autre remarque majeure porte sur le fait que le groupe 36°C bénéficiait d'un investissement thérapeutique aussi lourd que le groupe 33°C, avec sédation, curarisation, refroidissement actif ; cette étude ne doit en aucune façon être interprétée comme une absence de prise en charge des patients dits « normothermes ». Au total, les recommandations actuelles nationales [6] et internationales [34] préconisent un contrôle de la température avec une cible comprise entre 32 et 36°C. Cet intervalle de température peut paraître très large mais est justifié par la crainte des experts de l'ILCOR de

voir abandonner un contrôle de la température en l'absence de recommandation. Cela est illustré par une étude récente montrant une dégradation du contrôle de la température en passant d'un protocole de service ciblant une hypothermie à 33°C à une normothermie à 36°C [35]. En effet, celui-ci est clairement moins optimal lorsque l'on vise une normothermie avec une diminution du nombre de patients dans la cible thermique et une augmentation de l'incidence de la fièvre.

La durée du CCT est moins sujette à débat que la cible thermique. Dans les premières études de Bernard et du HACA, les durées d'hypothermie thérapeutique étaient respectivement de 12 et 24 heures [27,28]. Ici encore, les recommandations de l'ILCOR se sont calquées sur ces études avec une durée préconisée d'hypothermie entre 12 et 24 heures [36]. La durée de CCT de l'étude TTM semblait plus longue (28 heures) mais en pratique, la durée effective dans la cible était bien de 24 heures [32]. Chez l'adulte, une seule étude de haut niveau de preuve a évalué deux durées d'hypothermie après arrêt cardiaque extra-hospitalier, essentiellement sur rythme choquable : 24 vs. 48 heures [37]. Aucune différence significative n'était retrouvée en termes de devenir neurologique avec le doublement de la durée d'hypothermie. Au final, les recommandations internationales préconisent une durée de CCT de 24 heures [34].

- Vitesse de réchauffement

La vitesse de réchauffement après une période d'hypothermie thérapeutique est une question pratique récurrente. Elle fait partie des paramètres de qualité du CCT mais n'a jamais été évaluée isolément. Il n'a donc pas été possible d'établir d'autre recommandation que de « contrôler le réchauffement » [6]. Ceci a pour but d'essayer de diminuer les complications hémodynamiques (vasoplégie) et l'instabilité thermique (fièvre) d'un réchauffement non contrôlé, et de limiter un éventuel rebond d'hyperthermie au décours de la phase d'hypothermie. En pratique, et sans preuves irréfutables, il est classique de viser une vitesse de réchauffement comprise entre 0,25 et 0,5°C/h.

Indications du contrôle ciblé de la température

Les principales indications du CCT ont été reprises dans la dernière RFE avec peu de littérature récente modifiant ses conclusions [6]. Elles sont développées ci-après et résumées dans le tableau 1.

- Arrêt cardiaque extra-hospitalier : un CCT entre 32 et 36°C est indiqué durant 24 heures, avec un bénéfice large chez les adultes en rythme choquable restés comateux après récupération d'une activité cardiaque spontanée. Par extension, le même protocole est proposé aux patients en rythmes initialement non choquables, devant l'absence d'alternative thérapeutique, et de l'index thérapeutique relativement large du CCT, même si le niveau de preuve est moins élevé.
- Arrêt cardiaque intra-hospitalier : un CCT entre 32 et 36°C est indiqué dans les rythmes choquables et non choquables malgré un niveau de preuves bas (avis d'experts). Entretemps, une étude rétrospective a retrouvé un moins bon devenir neurologique associé à l'hypothermie thérapeutique sans explication claire à ce résultat, ne remettant pas en cause cette proposition [38]. De même, l'arrêt cardiaque per-opératoire ne semble pas bénéficier de l'hypothermie thérapeutique, sous réserve d'une occurrence rare de ce type de complication et donc des difficultés d'ordre statistique à mettre en évidence une différence [39].
- Traumatisme crânien grave : un CCT entre 35 et 37°C est indiqué pour prévenir l'hypertension intracrânienne et améliorer le devenir. Un CCT entre 32 et 35°C est indiqué pour diminuer le niveau d'hypertension intracrânienne, en cas d'échec des thérapeutiques de première ligne (approfondissement de la sédation). Dans le cas particulier du traumatisé crânien, il faut probablement adapter la cible thermique et la durée d'hypothermie en fonction de la pression intracrânienne.
- Accident vasculaire cérébral : en l'absence de coma, maintenir une normothermie est la règle. En cas d'hypertension intracrânienne, un CCT entre 35 et 37°C peut contribuer à contrôler la pression intracrânienne.
- Méningo-encéphalite : une hypothermie thérapeutique n'est pas indiquée dans les méningite graves avec coma en l'absence de bénéfice démontré, voire pourrait être délétère [40].

- Etat de mal épileptique : comme chez tous les patients neuro-lésés, maintenir une normothermie doit être une priorité à la phase aigüe. Par contre, l'étude HYBERNATUS ne démontrait pas de bénéfice à une hypothermie thérapeutique entre 32 et 34°C au cours de l'état de mal convulsif [41].
- Choc septique : si maintenir en normothermie des patients initialement fébriles dans le cadre d'un choc septique diminue le recours aux vasopresseurs et limite la mortalité précoce [42], abaisser la température corporelle à 32-34°C au cours d'un choc septique ne s'accompagne pas d'une diminution de la mortalité [43].
-

Pathologie	Modalités du CCT
Arrêt cardiaque extrahospitalier (rythme choquable ou non)	CCT entre 32 et 36°C
Arrêt cardiaque intra-hospitalier (rythme choquable ou non)	CCT entre 32 et 36°C
Traumatisme crânien grave	CCT entre 35 et 37°C
HTIC chez le traumatisé crânien grave	CCT entre 32 et 35°C
HTIC chez l'hémorragie méningée	CCT entre 32 et 34°C
Méningite bactérienne en coma	Absence de CCT si fièvre bien tolérée ou CCT en normothermie
Etat de mal épileptique	CCT en normothermie
Choc septique	CCT en normothermie

Tableau 1 : principales indications et modalités du contrôlé ciblé de la température

Application du contrôle ciblé de la température

De manière générale, le suivi des recommandations en médecine est assez aléatoire. Ainsi, l'étude fondatrice du réseau AzuRéa avait montré un suivi modeste de plusieurs recommandations en réanimation [44]. En ce qui concerne l'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque, plusieurs études ont montré une application très modérée malgré des recommandations datant de 2005 [45-49] et mises à jour tous les 5 ans [34,36,50]. En France,

un étude déclarative rapportait un taux d'application très important [16]. Dans les faits, ce taux se rapproche de 60% dans un grand registre parisien [51].

Complications liées au contrôle ciblé de la température

Comme toute intervention thérapeutique, le CCT est associé à des modifications physiologiques et à certaines complications. En fait, il s'agit plutôt de l'hypothermie par rapport à la normothermie. La majorité des études s'est focalisée sur les complications infectieuses. Une méta-analyse de qualité discutable était la limite de la significativité concernant la survenue de complications infectieuses et de pneumopathies associées à l'hypothermie [52]. Cependant, celle-ci n'incluait pas deux études rétrospectives importantes retrouvant une plus grande fréquence de sepsis [53] et de pneumopathies [54] chez les patients ayant bénéficié d'une hypothermie thérapeutique. Or, les données issues des travaux de la traumatologie crânienne et de l'arrêt cardiaque convergent toutes vers un sur-risque de complication infectieuse, notamment pneumonies précoces en cas de recours au CCT. Il semblerait que la cible thermique n'intervienne pas dans ces complications, car une analyse post-hoc de l'étude TTM ne retrouvait pas plus de pneumopathies infectieuses dans le groupe 33°C par rapport au groupe 36°C [55]. Une étude est actuellement en cours pour étudier le bénéfice d'une antibiothérapie probabiliste dès l'admission pour arrêt cardiaque.

Cette même méta-analyse ne démontrait pas d'association évidente entre hypothermie thérapeutique et arythmies ou hémorragie [52]. Notamment, l'application post-opératoire de l'hypothermie dans une population chirurgicale d'arrêt cardiaque per-opératoire ne s'accompagnait pas de complications hémorragiques [39]. Il est à noter qu'un ralentissement de la fréquence cardiaque, parallèle à la température corporelle, est une manifestation physiologique de l'hypothermie. Par contre, cette méta-analyse associait l'hypothermie thérapeutique à une plus grande fréquence d'hypokaliémie. Ce résultat est à prendre avec des réserves car les études sur lesquelles se basent ces conclusions sont de qualité modérée avec des effectifs faibles [56,57].

Sans parler à proprement dire de complication, l'hypothermie ralentit le métabolisme des principaux médicaments hypnotiques [58]. C'est pourquoi, il est préférable d'utiliser des agents à demi-vie courte [59]. D'autre part, la période d'évaluation neurologique doit prendre en compte une possible sédation résiduelle.

Conclusions

Le CCT représente l'évolution actuelle de l'hypothermie thérapeutique, et englobe un plus large panel de pathologies que l'arrêt cardiaque en visant la normothermie pour un grand nombre de pathologies cérébrales aiguës. Ce traitement permet une amélioration du devenir neurologique dans une population large de cérébrolésés. Les moyens d'obtenir un CCT de qualité doivent être asservis à la température du patient et de préférence intravasculaires, que la cible soit en hypothermie ou en normothermie. Ils permettent de s'adapter en fonction de la pathologie et de son évolution. A l'heure de la médecine personnalisée, des études sont nécessaires pour affiner les différents paramètres du CCT à chaque patient.

Références

- [1] Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2008;39:3029–35.
- [2] Diring MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004;32:1489–95.
- [3] Gebhardt K, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC, Post Cardiac Arrest Service. Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1062–7.
- [4] Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Søholm H, Thomsen JH, Lippert FK, et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1734–40.
- [5] Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001;161:2007–12.
- [6] Cariou A, Payen J-F, Asehnoune K, Audibert G, Botte A, Brissaud O, et al. Targeted temperature management in the ICU: guidelines from a French expert panel. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017 *in press*
- [7] Gong P, Li C-S, Hua R, Zhao H, Tang Z-R, Mei X, et al. Mild hypothermia attenuates mitochondrial oxidative stress by protecting respiratory enzymes and upregulating MnSOD in a pig model of cardiac arrest. *PLoS ONE* 2012;7:e35313.
- [8] Kil HY, Zhang J, Piantadosi CA. Brain temperature alters hydroxyl radical production during cerebral ischemia/reperfusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:100–6.
- [9] Lei B, Tan X, Cai H, Xu Q, Guo Q. Effect of moderate hypothermia on lipid peroxidation in canine brain tissue after cardiac arrest and resuscitation. *Stroke* 1994;25:147–52.
- [10] Kohlhauer M, Lidouren F, Remy-Jouet I, Mongardon N, Adam C, Bruneval P, et al. Hypothermic total liquid ventilation is highly protective through cerebral hemodynamic preservation and sepsis-like mitigation after asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med* 2015;43:e420–30.
- [11] Gong P, Hua R, Zhang Y, Zhao H, Tang Z, Mei X, et al. Hypothermia-induced neuroprotection is associated with reduced mitochondrial membrane permeability in a swine model of cardiac arrest. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33(6):928-34.
- [12] Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989;20:904–10.
- [13] Fries M, Stoppe C, Brücken D, Rolf R, Kuhlen R. Influence of mild therapeutic hypothermia on the inflammatory response after successful resuscitation from cardiac

- arrest. *J Crit Care* 2009;24:453–7.
- [14] Orban J-C, Garrel C, Déroche D, Cattet F, Ferrari P, Berthier F, et al. Assessment of oxidative stress after out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2016;34:1561–6.
- [15] Holzinger U, Brunner R, Losert H, Fuhrmann V, Herkner H, Madl C, et al. Resting energy expenditure and substrate oxidation rates correlate to temperature and outcome after cardiac arrest - a prospective observational cohort study. *Crit Care* 2015;19:128.
- [16] Orban J-C, Cattet F, Lefrant J-Y, Leone M, Jaber S, Constantin J-M, et al. The Practice of Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest in France: A National Survey. *PLoS ONE* 2012;7:e45284.
- [17] Deye N, Cariou A, Girardie P, Pichon N, Megarbane B, Midez P, et al. Endovascular Versus External Targeted Temperature Management for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized, Controlled Study. *Circulation* 2015;132:182–93.
- [18] Tømte Ø, Drægni T, Mångschau 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.
- [19] Sonder P, Janssens GN, Beishuizen A, Henry CL, Rittenberger JC, Callaway CW, et al. Efficacy of different cooling technologies for therapeutic temperature management: A prospective intervention study. *Resuscitation* 2018;124:14–20.
- [20] Glover GW, Thomas RM, Vamvakas G, Al-Subaie N, Cranshaw J, Walden A, et al. Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest – an analysis of the TTM trial data. *Crit Care* 2016;20:381.
- [21] Castren M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent JL, Desruelles D, et al. Intra-Arrest Transnasal Evaporative Cooling: A Randomized, Prehospital, Multicenter Study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 2010;122:729–36.
- [22] Polderman KH, Noc M, Beishuizen A, Biermann H, Girbes ARJ, Tully GW, et al. Ultrarapid Induction of Hypothermia Using Continuous Automated Peritoneal Lavage With Ice-Cold Fluids. *Crit Care Med* 2015;43:2191–201.
- [23] Goury A, Poirson F, Chaput U, Voicu S, Garçon P, Beeken T, et al. Targeted temperature management using the “Esophageal Cooling Device” after cardiac arrest (the COOL study): A feasibility and safety study. *Resuscitation* 2017;121:54–61.
- [24] Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, et al. Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2215–24.
- [25] Boulila C, Ben Abdallah S, Marincamp A, Coic V, Lauerjat R, Ericher N, et al. Use of Neuromuscular Blockers During Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: A Nursing Protocol. *Crit Care Nurse* 2016;36:33–40.
- [26] Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, et al. Effect of Prehospital Induction of Mild Hypothermia on Survival and Neurological Status Among Adults With Cardiac Arrest. *JAMA* 2014;311:45–8.
- [27] 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. doi:10.1056/NEJMoa003289.
- [28] 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. doi:10.1056/NEJMoa012689.

- [29] Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pene 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.
- [30] Hörburger D, Testori C, Sterz F, Herkner H, Krizanac D, Uray T, et al. Mild therapeutic hypothermia improves outcomes compared with normothermia in cardiac-arrest patients—a retrospective chart review. *Crit Care Med* 2012;40:2315–9.
- [31] Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, Oksanen T, Kaukonen K-M, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med* 2013;39:826–37.
- [32] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197–206.
- [33] Maupain C, Bougouin W, Lamhaut L, Deye N, Diehl J-L, Geri G, et al. The CAHP (Cardiac Arrest Hospital Prognosis) score: a tool for risk stratification after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J* 2016;37:3222–8.
- [34] Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulart VRM, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:202–22.
- [35] Bray JE, Stub D, Bloom JE, Segan L, Mitra B, Smith K, et al. Changing target temperature from 33°C to 36°C in the ICU management of out-of-hospital cardiac arrest: A before and after study. *Resuscitation* 2017;113:39–43.
- [36] Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. *Resuscitation* 2005;67:S39–S86.
- [37] Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, Pettila V, Taccone FS, Arus U, et al. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* 2017;318:341–81.
- [38] Chan PS, Berg RA, Tang Y, Curtis LH, Spertus JA, for the American Heart Association's Get With The Guidelines-Resuscitation Investigators. Association Between Therapeutic Hypothermia and Survival After In-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* 2016;316:1375–17.
- [39] Constant A-L, Mongardon N, Morelot Q, Pichon N, Grimaldi D, Bordenave L, et al. Targeted temperature management after intraoperative cardiac arrest: a multicenter retrospective study. *Intensive Care Med* 2017;43:485–95.
- [40] Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, Garot D, Pichon N, Georges H, et al. Induced Hypothermia in Severe Bacterial Meningitis. *JAMA* 2013;310:2174–10.
- [41] Legriel S, Lemiale V, Schenck M, Chelly J, Laurent V, Daviaud F, et al. Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2016;375:2457–67.
- [42] Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, et al. Fever Control Using External Cooling in Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1088–95.
- [43] Itenov TS, Johansen ME, Bestle M, Respiratory KTTL, 2018. Induced hypothermia in patients with septic shock and respiratory failure (CASS): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:183-192.
- [44] Leone M, Ragonnet B, Alonso S, Allaouchiche B, Constantin J-M, Jaber S, et al. Variable compliance with clinical practice guidelines identified in a 1-day audit at 66 French adult intensive care units. *Crit Care Med* 2012;40:3189–95.
- [45] Abella BS, Rhee JW, Huang K-N, Vanden Hoek TL, Becker LB. Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice

- survey. *Resuscitation* 2005;64:181–6.
- [46] Bianchin A, Pellizzato N, Martano L, Castioni CA. Therapeutic hypothermia in Italian intensive care units: a national survey. *Minerva Anesthesiol* 2009;75:357–62.
- [47] Gasparetto N, Scarpa D, Rossi S, Persona P, Martano L, Bianchin A, et al. Therapeutic hypothermia in Italian Intensive Care Units after 2010 resuscitation guidelines: Still a lot to do. *Resuscitation* 2013;85:376-80.
- [48] Laver SR, Padkin A, Atalla A, Nolan JP. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a survey of practice in intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2006;61:873–7.
- [49] Wolfrum S, Radke PW, Pischon T, Willich SN, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest—A nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units. *Resuscitation* 2007;72:207–13.
- [50] Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81:1219–76.
- [51] Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, Jost D, Dumas F, Deye N, et al. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris. *Intensive Care Med* 2014;40:846–54.
- [52] Xiao G, Guo Q, Shu M, Xie X, Deng J, Zhu Y, et al. Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2013;30:91–100.
- [53] Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, Dumas F, Poupet H, Charpentier J, et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med* 2011;39:1359–64.
- [54] Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, et al. Early-Onset Pneumonia after Cardiac Arrest. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1048–54.
- [55] Dankiewicz J, Nielsen N, Linder A, Kuiper M, Wise MP, Cronberg T, et al. Infectious complications after out-of-hospital cardiac arrest—A comparison between two target temperatures. *Resuscitation* 2017;113:70–6.
- [56] Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K. Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1277–83.
- [57] 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.
- [58] Chamorro C, Borrillo JM, Romera MA, Silva JA, Balandín B. Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a systematic review. *Anesth Analg* 2010;110:1328–35.
- [59] Paul M, Bougouin W, Dumas F, Geri G, Champigneulle B, Guillemet L, et al. Comparison of two sedation regimens during targeted temperature management after cardiac arrest. *Resuscitation* 2018 *in press*